



HAL
open science

Enjeux et complexité de l'élaboration de signatures géniques des défauts de la recombinaison homologue comme biomarqueur à visée thérapeutique en oncologie

Denis San

► To cite this version:

Denis San. Enjeux et complexité de l'élaboration de signatures géniques des défauts de la recombinaison homologue comme biomarqueur à visée thérapeutique en oncologie. Cancer. Université Paris Saclay, 2023. Français. NNT: . tel-04373286

HAL Id: tel-04373286

<https://hal.science/tel-04373286v1>

Submitted on 4 Jan 2024

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.

ANNÉE : 2023

THÈSE

Présentée

FACULTÉ DE PHARMACIE

de *L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY*

Pour l'obtention du Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Nom : Denis SAN

Titre de la Thèse :

ENJEUX ET COMPLEXITÉ DE L'ÉLABORATION DE SIGNATURES
GÉNIQUES DES DÉFAUTS DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE
COMME BIOMARQUEUR À VISÉE THÉRAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE

Soutenue le : 12 décembre 2023

JURY :

Président : Pr. Antoinette LEMOINE (AP-HP ; Université Paris-Saclay)

Membre : Pr. Isabelle RAY-COQUARD (Centre Léon Bérard ; Université Lyon I)

Membre : Dr. Raphaël SAFFROY (AP-HP ; Université Paris-Saclay)

Membre : Dr. Hélène SALAÜN (Institut Curie ; Université Paris Sciences & Lettres (PSL))

Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Saclay

SERMENT DES PHARMACIENS

Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,
je fais le serment :

- D'exercer ma profession de pharmacien avec conscience, dans le respect de la vie et de la personne humaine,
- De me consacrer au service de la santé et de contribuer à l'information du public sur le bon usage du médicament,
- De rester fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,
- D'adopter, en toutes circonstances, un comportement conforme à ce qu'exigent l'honneur et la dignité de ma profession,
- De respecter le secret professionnel et de manifester le même dévouement envers tous les malades,
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes confrères pharmaciens,
- D'entretenir de bons rapports avec les membres des autres professions de santé,
- Je m'engage à respecter scrupuleusement la législation en vigueur, ainsi que les règles déontologiques de ma profession.

UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY



REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers ma directrice de thèse, le Pr. Antoinette LEMOINE, chef de service de biochimie et oncogénétique à l'hôpital Paul-Brousse (AP-HP). Réaliser mon externat en 2021 dans son service s'est révélé très enrichissant, stimulant ma passion pour la génétique somatique à visée thérapeutique des cancers. C'est avec un grand honneur que je poursuis cette thèse sous sa direction.

Je tiens également à remercier chaleureusement le Dr. Raphaël SAFFROY, biologiste médical dans le service du Pr. LEMOINE, pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Sa grande expertise et son approche rigoureuse dans le domaine de la biologie médicale et moléculaire m'ont beaucoup apporté.

Ma reconnaissance va également à Pr. Isabelle RAY-COQUARD, oncologue médicale au Centre Léon Bérard et présidente du groupe de recherche clinique en gynécologie de l'INCa. Sa direction du Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) est une source d'inspiration et d'admiration pour l'excellence de la prise en charge des patientes. Sa présence dans ce jury est un grand honneur.

Je remercie aussi le Dr. Hélène SALAÛN, oncologue médicale à l'Institut Curie, pour son apport significatif à la recherche médicale dans le domaine des thérapies ciblées et biomarqueurs, qui ont enrichi l'écriture de ce manuscrit.

Cette thèse représente l'aboutissement de nombreuses années d'études de Pharmacie à la faculté Paris-Saclay. Je tiens à remercier les différents enseignants des différentes formations que j'ai pu réaliser en parallèle notamment le Pr. Bruno FALISSARD, le Pr. Pierre LÉVY et en particulier au Pr. Florence JUSOT, présidente du Collège des Économistes de la Santé, pour leur enseignement précieux et leur soutien constant.

Je suis très reconnaissant envers mes amis proches M. Mourad OUNIS, M. Bryan KAAKOUR, M. Yacine AMRANI, M. Jibrîl RAMDANE et Dr. Youssouf SANOGO, qui m'ont soutenu durant ces années cruciales. Je n'oublie pas non plus les différentes rencontres professionnelles marquantes, notamment avec M. Julien CHOLLET, M. Arnaud BRESSON, M. Quentin DECKER, Dr. Charles TAÏEB, Mme. Bérengère LANGELLIER et Mme. Malika ADIOUI, qui m'ont permis d'enrichir mes connaissances. Je remercie également les différents collègues que j'ai pu rencontrer durant ces dernières années pour leur soutien constant et leur précieuse collaboration.

Enfin, je ne saurais terminer ces remerciements sans évoquer ma famille. Votre présence constante, votre soutien indéfectible et vos encouragements m'ont permis de garder le cap durant les moments difficiles. Vous avez contribué à faire de cette aventure une expérience enrichissante et m'avez permis d'atteindre mes objectifs avec succès.

Merci à tous pour votre précieuse contribution, vous avez rendu cette expérience inoubliable et m'avez aidé à progresser sur la voie de la réussite académique et professionnelle.



TABLE DES MATIÈRES

SERMENT DES PHARMACIENS	2
REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIÈRES	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
TABLE DES FIGURES	8
TABLE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	11
I. LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE : UN BIOMARQUEUR PRÉDICTIF CLÉ EN ONCOLOGIE	13
1. EXPLORATION ET RÉGULATION DES VOIES DE RÉPARATION DE L'ADN	13
1.1. RÉGULATION DES MÉCANISMES DE RÉPARATION DURANT LE CYCLE CELLULAIRE	13
1.2. DÉTECTION ET SIGNALISATION DES CASSURES DOUBLE-BRIN DE L'ADN.....	13
1.3. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉS DANS LA RÉPARATION DE L'ADN.....	15
2. DU PROCESSUS DE RECOMBINAISON HOMOLOGUE (HR) À LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE (HRD)	17
2.1. PRINCIPES FONDAMENTAUX DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE.....	17
2.2. GÈNES CLÉS IMPLIQUÉS DANS LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE ET LEUR RÔLE	19
2.3. MÉCANISMES SOUS-JACENTS À LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE	20
2.4. MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUES CONDUISANT À L'HRD.....	21
3. STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES DE L'HRD EN ONCOLOGIE	22
3.1. AVANCÉES EN ONCOLOGIE : ÉVOLUTIONS DIAGNOSTIQUES ET DÉTECTION DE LA DÉFICIENCE EN RÉPARATION HOMOLOGUE	22
3.2. ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE LIÉE À L'HRD	23
3.3. SIGNATURES STRUCTURALES ET MUTATIONNELLES ASSOCIÉES A L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE	24
II- IMPACT DE LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE DANS LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES	25
1. CANCER OVARIEN ET DÉFAILLANCE DE LE RECOMBINAISON HOMOLOGUE	25
1.1. CARACTÉRISATION HISTOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE DU CANCER DE L'OVAIRE	25
1.2. DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION DE HRD DANS LE CANCER DE L'OVAIRE	28
1.2.1. MÉTHODES DIAGNOSTIQUES ET DÉFINITION DU STATUT HRD	28
1.2.2. TESTS FONCTIONNELS : RAD51 DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'OVAIRE	31
1.3. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LE CANCER DE L'OVAIRE	32
2. LES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE (CORPS DE L'UTÉRUS)	37
2.1. CARACTÉRISATION HISTOLOGIQUE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE.....	37
2.2. ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET DU DÉFICIT DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE.....	39
III- DÉFIS ET AVANCÉES DANS LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TESTS D'ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE	47
1. SIGNATURES GÉNOMIQUES STRUCTURELLES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION : CARACTÉRISATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET IDENTIFICATION DES ALTÉRATIONS CHROMOSOMIQUES	48
1.1. CONTEXTE HISTORIQUE ET AVANCÉES DES SIGNATURES GÉNOMIQUES.....	48
1.2. MYRIAD MYCHOICE CDX : RÉFÉRENCE EN ONCOLOGIE AVEC ÉVALUATION COMPLÈTE DU GIS PAR LOH, TAI ET LSTs	50
1.3. FOUNDATION MEDICINE CDx : PROFILAGE GÉNOMIQUE COMPLET ET PRÉCIS AVEC SPÉCIALISATION EN LOH POUR UNE MÉDECINE DE PRÉCISION EN ONCOLOGIE.....	52

2. LES SIGNATURES GÉNOMIQUES STRUCTURELLES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION ET LEUR PORTÉE EN ONCOLOGIE.....	53
2.1. SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE COMPLET (WGS) : ÉLARGISSEMENT DES HORIZONS EN ONCOLOGIE	53
2.2. ANALYSE MUTATIONNELLE EN ONCOLOGIE : SIGNATURES ET NOUVELLES INTERPRÉTATIONS.....	54
2.2.1. TRAJECTOIRE ÉVOLUTIVE DES SIGNATURES MUTATIONNELLES : DE NOUVELLES COMPRÉHENSIONS.....	54
2.2.2. PROFILAGE DES SIGNATURES DE VARIATIONS STRUCTURELLES : UN NOUVEAU REGARD SUR LE CANCER	56
2.3. EXPLORATION DES SIGNATURES DE NOMBRE DE COPIES DANS LE CARCINOME OVARIEN : UNE NOUVELLE ÈRE DE COMPREHENSION.....	57
2.3.1. IMPACT DES SIGNATURES DE NOMBRE DE COPIES SUR LA SURVIE DANS LE HGSO : UNE RÉVÉLATION CRUCIALE.....	57
2.3.2. RÉARRANGEMENT SIGNATURES : PROFILAGE ET IMPLICATIONS DES VARIATIONS STRUCTURELLES EN ONCOLOGIE.....	61
3. ÉTAT ACTUEL DES TESTS DIAGNOSTIQUES POUR LA RECHERCHE DE HRD.....	65
3.1. AVANCÉES ET PERSPECTIVES DANS LES TESTS HRD POUR LE CANCER OVARIEN : DE MYRIAD À L'INNOVATION GLOBALE.....	65
3.2. ÉVALUATION DE LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE DANS L'UNION EUROPÉENNE GRÂCE À L'INITIATIVE ENGOT.....	68
3.2.1. TEST BASÉ SUR MYRIAD : RÉFÉRENCE DANS L'ÉTUDE PAOLA ET EXPANSION EN EUROPE.....	68
3.2.1.1. EXPANSION EUROPÉENNE ET DÉVELOPPEMENT DES LABORATOIRES SATELLITES MYRIAD.....	68
3.2.1.2. PARTENARIAT ILLUMINA-MYRIAD GENETICS : L'INNOVATION DU TEST TSO 500 POUR LE DIAGNOSTIC AVANCÉ DES CANCERS.....	69
3.2.2. SOLUTIONS COMMERCIALES ALTERNATIVES POUR LA DÉTECTION DE HRD	70
3.2.2.1. SOPHIA GENETICS : RÉVOLUTION DES TESTS HRD PAR L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE	70
3.2.2.2. SEQONE : REDÉFINIR LE DIAGNOSTIC GÉNOMIQUE AVEC LA TECHNOLOGIE AVANCÉE.....	73
3.2.3. SOLUTIONS ACADEMIQUES EN MATIÈRE DE TEST HRD.....	75
3.2.3.1. GISCAR : UNE APPROCHE ACADEMIQUE FRANÇAISE POUR L'ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE.....	75
3.2.3.2. TEST HRD DE GENÈVE : INNOVATION ET VALIDATION CLINIQUE.....	77
3.2.3.3. SHALLOWHRDv2 DE L'INSTITUT CURIE : MÉTHODOLOGIE ET APPLICATIONS EN ONCOLOGIE.....	78
4. INNOVATIONS EN BIO-INFORMATIQUE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR LA CARACTÉRISATION DES SIGNATURES GÉNOMIQUES ET LA DÉTECTION DE LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE	80
4.1. ESSOR DE LA BIO-INFORMATIQUE DANS LA DÉTECTION ET LE PROFILAGE DES TUMEURS HRD.....	80
4.1.1. HRDETECT : UNE MÉTHODOLOGIE AVANCÉE POUR LA PRÉDICTION PRÉCISE DE HRD	80
4.1.2. CHORD : L'APPROCHE SIMPLIFIÉE ET POLYVALENTE DANS LA CLASSIFICATION DES TUMEURS HRD.....	82
4.1.3. SIGMA : ANALYSE PRÉCISE DES SIGNATURES MUTATIONNELLES DANS LA DÉTECTION DE HRD.....	84
4.2. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LA DÉTECTION OPTIMISÉE DE LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE : VERS UNE PRÉDICTION AMÉLIORÉE DES RÉSULTATS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE.....	86
4.2.1. PRINCIPES DE L'IA ET MACHINE LEARNING.....	86
4.2.2. APPLICATIONS AVANCÉES DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE EN ONCOLOGIE ET MÉCANISMES D'APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE (MACHINE LEARNING) ET PROFOND (DEEP LEARNING).....	88
4.2.2.1. OPTIMISATION ET PRÉCISION DANS LA DÉTECTION DES DÉSÉQUILIBRES ALLÉLIQUES ET LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE GRÂCE À L'IA.....	88
4.2.2.2. AMÉLIORATION DE LA PRÉDICTION DE LA PFS ET DE L'OS PAR OVAHRDSCAR PAR RAPPORT AUX ALGORITHMES PRÉCÉDENTS.....	90
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	96

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ACMG** - American College of Medical Genetics (Collège Américain de Génétique Médicale)
- **ADN** - Acide DésoxyriboNucléique
- **ADNsb** - ADN Simple-Brin
- **AI** - Anomalie d'Instabilité Allélique
- **ARCAGY GINECO** - Association de Recherche sur les Cancers dont GYNécologiques - Groupe d'Investigateurs National des Etudes des Cancers Ovariens et du sein
- **ASCO** - American Society of Clinical Oncology (Société Américaine d'Oncologie Clinique)
- **ATM** - Ataxia Telangiectasia Mutated (Ataxie Télangiectasie Mutée)
- **ARID1A** - AT-rich Interaction Domain 1A (Domaine d'Interaction Riche en AT 1A)
- **ATR** - Ataxia Telangiectasia and Rad3-related (Ataxie Télangiectasie et Rad3 apparenté)
- **BARD1** - BRCA1 Associated Ring Domain 1 (Domaine en Anneau Associé à BRCA1 1)
- **BER** - Base Excision Repair (Réparation par Excision de Base)
- **BFB** - Break-Fusion-Bridge (Cassure-Fusion-Pont)
- **BRCA1** - Breast Cancer 1 (Cancer du Sein 1)
- **BRCA2** - Breast Cancer 2 (Cancer du Sein 2)
- **BRCAm** - Mutations BRCA
- **BRCag** - Mutations germinales BRCA
- **BRCAt** - Mutations tumorales BRCA
- **BRCawt** - Wild Type BRCA (Type Sauvage BRCA)
- **BRIP1** - BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1 (Protéine Interagissant avec BRCA1 Hélicase C-terminale 1)
- **CDK12** - Cyclin-Dependent Kinase 12 (Kinase Cycline-Dépendante 12)
- **CCNE1** - Cyclin E1 (Cycline E1)
- **CDx** - Companion Diagnostic (Diagnostic Compagnon)
- **CHEK1** - Checkpoint Kinase 1 (Kinase de Point de Contrôle 1)
- **CHEK2** - Checkpoint Kinase 2 (Kinase de Point de Contrôle 2)
- **CGP** - Comprehensive Genomic Profiling (Profilage Génomique Complet)
- **CDB** - Cassure Double Brin
- **CNAs** - Copy Number Alterations (Altérations du Nombre de Copies)
- **CNV** - Copy Number Variation (Variabilité du Nombre de Copies)
- **COSMIC** - Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer (Catalogue des Mutations Somatiques dans le Cancer)
- **DBS** - Double Base Substitutions (Substitutions Doubles de Bases)
- **DDR** - Réponse aux Dommages de l'ADN
- **DFS** - Disease-Free Survival (Survie Sans Maladie)
- **DL** - Deep Learning (Apprentissage Profond)
- **DNA-PKcs** - DNA-Dependent Protein Kinase, Catalytic Subunit (Protéine Kinase Dépendante de l'ADN, Sous-unité Catalytique)
- **EC** - Endometrial Carcinoma (Carcinome Endométrial)
- **EEC** - Endometrioid Endometrial Carcinoma (Carcinome Endométrial Endométrioïde)
- **ER** - Estrogen Receptor (Récepteur des Œstrogènes)
- **ESMO** - European Society for Medical Oncology (Société Européenne d'Oncologie Médicale)
- **F1-CDx** - FoundationOne CDx
- **FDA** - Food & Drug Administration
- **FF-CDx** - FoundationFocus CDx BRCA-LOH
- **FFPE** - Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded (Fixé à la Formaline, Encastré dans la Paraffine)
- **FIGO** - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (en anglais : International Federation of Gynecology and Obstetrics)
- **GI** - Genomic Instability (Instabilité Génomique)
- **GIS** - Genomic Instability Score (Score d'Instabilité Génomique)
- **GIScar** - Genomic Instability Scar (Cicatrice d'Instabilité Génomique)
- **HBOC** - Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (Syndrome du Cancer Héritaire du Sein et de l'Ovaire)
- **HER2** - Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Récepteur 2 du Facteur de Croissance Épidermique Humain)
- **HGSOC** - High-Grade Serous Ovarian Cancer (Cancer Ovarien Séreux de Haut Grade)
- **HR** - Homologous Recombination (Recombinaison Homologue)
- **HRD** - Homologous Recombination Deficiency (Déficience en Recombinaison Homologue)

- **HRR** - Homologous Recombination Repair (Réparation par Recombinaison Homologue)
- **HRP** - Homologous Recombination Proficient (Efficace en Recombinaison Homologue)
- **ID** - Insertions and Deletions (Insertions et Délétions)
- **INCa** – Institut National du Cancer
- **iPARP** - Inhibiteurs de la Poly (ADP-Ribose) Polymérase
- **IVD** - In Vitro Diagnostic (Diagnostic In Vitro)
- **IVDR** - In Vitro Diagnostic Regulation (Réglementation des Diagnostics In Vitro)
- **LAI** - Large Genomic Alterations (Large Altérations Génomiques)
- **LDT** - Laboratory Developed Test (Test Développé en Laboratoire)
- **LGA** - Large Genomic Alterations (Grandes Altérations Génomiques)
- **LCNA** - Large Copy Number Alterations (Grandes Altérations du Nombre de Copies)
- **LOH** - Loss of Heterozygosity (Perte d'Hétérozygotie)
- **LSTs** - Large-Scale Transitions (Transitions à Grande Échelle)
- **MC-CDx** – Myriad MyChoice CDx
- **ML** - Machine Learning (Apprentissage automatique)
- **MMR** - Mismatch Repair (Réparation des Mismatches)
- **MMRd** - Mismatch Repair Deficient (Déficient en Réparation des Mismatches)
- **MSI** - Microsatellite Instability (Instabilité des Microsatellites)
- **NEEC** - Non-Endometrioid Endometrial Cancers (Cancers Endométriaux Non Endométrioides)
- **NER** - Nucleotide Excision Repair (Réparation par Excision de Nucléotide)
- **NGS** - Next-Generation Sequencing (Séquençage de Nouvelle Génération)
- **NHEJ** - Non-Homologous End Joining (Jointure des Extrémités Non-Homologues)
- **NPA** - Negative Percent Agreement (Pourcentage de concordance négative)
- **NSMP** - No Specific Molecular Profile (Pas de Profil Moléculaire Spécifique)
- **OPA** - Overall Percent Agreement (Pourcentage de concordance globale)
- **OC** - Ovarian Carcinoma (Carcinome Ovarien)
- **OS** - Overall Survival (Survie Globale)
- **PALB2** - Partner and Localizer of BRCA2 (Partenaire et Localisateur de BRCA2)
- **PARP** - Poly ADP Ribose Polymerase (Polymérase Poly ADP Ribose)
- **PCAWG** - Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (Analyse Pan-Cancer de Génomes Entiers)
- **PFS** - Progression-Free Survival (Survie Sans Progression)
- **POLE** - DNA Polymerase Epsilon (Polymérase d'ADN Epsilon)
- **POLEmut** - Mutation POLE
- **PPA** - Positive Percent Agreement (Pourcentage de concordance positive)
- **PR** - Progesterone Receptor (Récepteur de la Progestérone)
- **PTEN** - Phosphatase and Tensin Homolog (Homologue de Phosphatase et Tensine)
- **RAD51** - RAD51 Recombinase (Recombinase RAD 51)
- **RNAseq** - RNA sequencing (Séquençage de l'ARN)
- **ROC** - Receiver Operating Characteristic (Caractéristique de fonctionnement du récepteur)
- **RS** - Rearrangement Signatures (Signatures de Réarrangement)
- **RUO** - Research Use Only (Usage Recherche Uniquement)
- **SBS** - Single Base Substitutions (Substitutions de Base Unique)
- **SCNA** - Somatic Copy Number Alterations (Altérations Somatiques du Nombre de Copies)
- **SNP** - Single Nucleotide Polymorphisms (Polymorphismes de Nucleotide Unique)
- **SVs** - Structural Variations (Variations Structurelles)
- **SCLC** - Small Cell Lung Cancer (Cancer du Poumon à Petites Cellules)
- **TAI** - Télomérique Allélique Imbalance
- **TCGA** - The Cancer Genome Atlas (L'Atlas du Génome du Cancer)
- **TDs** - Tandem Duplications (Duplications en Tandem)
- **TMB** – Tumor Mutational Burden (Fardeau Mutationnel Tumoral)
- **TNBC** - Triple-Negative Breast Cancer (Cancer du Sein Triple-Négatif)
- **USC** - Uterine Serous Carcinoma (Carcinome Séreux Utérin)
- **WES** - Whole Exome Sequencing (Séquençage de l'Exome Entier)
- **WGS** - Whole Genome Sequencing (Séquençage de l'Ensemble du Génome)

TABLE DES FIGURES

- **Figure 1** : Détection et de la signalisation associées à une cassure double-brin (CDB) de l'ADN
- **Figure 2** : Catégories de dommages à l'ADN et mécanismes associés de réparation
- **Figure 3** : Mécanismes moléculaires de réparation par recombinaison homologue
- **Figure 4** : Domaines fonctionnels de BRCA1 et BRCA2
- **Figure 5** : Représentation schématique des principales cicatrices génomiques : trois biomarqueurs favorisant une mesure plus discriminante de la HRD
- **Figure 6** : Évaluation de l'instabilité génomique et du déficit de la recombinaison homologue (HRD) en oncologie
- **Figure 7** : Sous-types histologiques et moléculaires du cancer épithélial de l'ovaire
- **Figure 8** : Répartition des altérations moléculaires et épigénétiques impactant la réparation homologue dans les HGSOE
- **Figure 9** : Stratégies de test pour la définir le statut HRD : cause, effet et solutions diagnostiques disponibles
- **Figure 10** : Analyse de la réparation homologue déficiente (HRD) au moment du diagnostic pour déterminer l'éligibilité au traitement dans le cancer de l'ovaire
- **Figure 11** : Algorithme de choix thérapeutique, cancer de l'ovaire avancé première ligne
- **Figure 11** : L'Algorithme ProMisE - Un outil rapide pour la classification moléculaire des cancers de l'endomètre
- **Figure 12** : Fréquence totale des mutations HR-DDR par lignée, plateforme de test NGS600 uniquement (N = 17 566)
- **Figure 13** : Impact du score HRD sur la survie sans maladie de la cohorte : analyse de Kaplan-Meier comparant les scores HRD ≥ 4 et < 4
- **Figure 14** : Signatures mutationnelles des cancers endométriaux endométrioïdes et séreux classifiés selon le sous-type moléculaire.
- **Figure 15** : Signature mutationnelle 3 associée aux défauts de réparation de l'ADN par recombinaison homologue dans les cancers de l'endomètre de type séreux (à nombre élevé de copies), les cancers ovariens séreux de haut grade et les cancers du sein de type basal issus de The Cancer Genome Atlas.
- **Figure 16** : Illustration microscopique des lames colorées IF de RECAP versus RAD51-FFPE pour le cancer de l'endomètre (EC) et le cancer ovarien (OC).
- **Figure 17** : Stratégies intégrées de bio-informatique pour l'identification des biomarqueurs HRD en oncologie
- **Figure 18** : Évaluation de la perte d'hétérozygotie génomique (LOH) par des panels tels que Myriad myChoice CDx ou FoundationCDxBRCA.
- **Figure 19** : Évaluation du score d'instabilité génomique myChoice HRD - Seuil HRD et distributions des Scores LOH, TAI, et LSTs dans le cancer de l'ovaire
- **Figure 20** : Profilage génomique comparatif : distinction des tumeurs positives et négatives pour la HRD avec le seuil du score myChoice HRD

- **Figure 21** : Efficacité de la détection des signatures génomiques selon différentes approches de séquençage
- **Figure 22** : Évolution chronologique de l'évolution des concepts dans le domaine des signatures mutationnelles au fil du temps, illustré par des études expérimentales clés sur des échantillons humains et diverses avancées conceptuelles
- **Figure 23** : Signature 3 et sa prévalence dans différents types de cancer
- **Figure 24** : Classification des signatures de nombre de copies dans le cancer ovarien séreux de haut grade (HGSOC)
- **Figure 25** : Évaluation Graduelle du Risque de Décès Basée sur les Signatures de Nombre de Copies
- **Figure 26(A)** : Profils de réarrangements génomiques identifiés dans 560 séquençages complets de génomes de cancers du sein
- **Figure 26 (B)** : Signatures de réarrangement dans 560 séquençages complets du génome des cancers du sein
- **Figure 27** : Corrélation des indices d'intégrité/score génomique entre la solution Illumina HRD et Myriad Mychoice CDx
- **Figure 28** : Indice d'Intégrité Génomique : évaluation avancée par SOPHiA GENETICS avec lpWGS et Intelligence Artificielle
- **Figure 29** : Profils WGS normalisés (noir) et lissés (orange) à l'aide de la SOPHiA DDM Dx HRD Solution, les zones grises et blanches délimitent les chromosomes.
- **Figure 30** : Concordance de l'indice/score d'intégrité génomique entre la solution SOPHiA DDM Dx HRD et Myriad myChoice CDx
- **Figure 31** : GIScar : Procédure de séquençage et analyse pour l'évaluation de l'instabilité génomique dans les cancers ovariens
- **Figure 32** : Concordance de l'indice/score d'intégrité génomique entre la solution GIScar et Myriad myChoice CDx
- **Figure 33** : LSTs normalisé pour WGD et comparaison des tests HRD de Genève et Myriad selon le statut BRCA
- **Figure 34** : HRDetect : Classification des tumeurs HRD à l'aide des signatures mutationnelles
- **Figure 35** : CHORD : Classification des tumeurs HRD à l'aide des signatures mutationnelles
- **Figure 36** : Processus analytique de SigMA : de l'analyse des données WGS à la prédiction par apprentissage automatique
- **Figure 37** : Exemple d'architecture en apprentissage profond (deep learning) guidée par la biologie pour les avancées en recherche oncologique
- **Figure. 38** : Détection assistée par apprentissage automatique des déséquilibres alléliques (AIs) associés à la HRD et leur corrélation avec les caractéristiques génomiques dans le cancer de l'ovaire séreux de haut grade (HGSOC)
- **Figure 39** : Efficacité prédictive de ovaHRDscar pour la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de HGSOC

TABLE DES TABLEAUX

- **Tableau 1** : Principales lésions de l'ADN et mécanismes de réparation associés
- **Tableau 2** : Profil des gènes clés impliqués dans la Recombinaison Homologue
- **Tableau 3** : Description des trois principales empreintes génomiques exprimant l'instabilité génique
- **Tableau 4** : Fréquence des mutations des gènes HRR non-BRCA
- **Tableau 5** : Avancées et défis dans la thérapie de maintenance du cancer ovarien : le rôle crucial des inhibiteurs de PARP et son impact selon le statut HRD
- **Tableau 6** : Classification des types histologiques des carcinomes de l'endomètre selon l'OMS 2020
- **Tableau 7** : Comparaison des taux de mutation des gènes HRD entre le cancer séreux utérin (n=944) et le cancer séreux ovarien de haut grade (n=3304)
- **Tableau 8** : Comparatif global des solutions diagnostiques HRD : perspectives commerciales et académiques

INTRODUCTION

L'oncologie, discipline médicale spécialisée dans l'étude et le traitement des cancers, fait face à des défis majeurs dus à la complexité et à la diversité des tumeurs malignes. Cette complexité est renforcée par une augmentation notable de l'incidence du cancer dans le monde¹. Ces évolutions conduisent à des défis complexes, nécessitant des réponses multidimensionnelles qui englobent non seulement les soins de santé, mais aussi des considérations sociales et économiques, telles que la prise en charge des patients, le soutien aux familles affectées et l'adaptation des politiques de santé publique². En France, l'année 2023 a vu un nombre significatif de nouveaux cas de cancer, s'élevant à 433 136, ce qui représente une augmentation marquée par rapport aux années précédentes, avec une prédominance masculine de 57% de ces cas, reflétant des tendances similaires observées dans d'autres pays³. Les cancers les plus fréquents chez les hommes sont ceux de la prostate, du poumon et colorectal, tandis que chez les femmes, le cancer du sein occupe la première place, suivi également des cancers colorectaux et du poumon^{4,5}. Des avancées technologiques, thérapeutiques et de politique de prévention rendent leur prise en charge plus efficace et augmentant ainsi les chances de survie des patients^{1,4,6}. Cependant, au niveau mondial, le cancer reste un défi majeur pour la santé publique⁶.

Les avancées technologiques et scientifiques ont permis une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse⁷. Ces connaissances accrues ont ouvert la voie à des stratégies thérapeutiques plus ciblées et individualisées, permettant une prise en charge du cancer plus nuancée et précise. L'histoire du traitement du cancer a été marquée par une évolution significative avec l'émergence de la médecine personnalisée en oncologie^{8,9}. Cette transition a été stimulée par des développements scientifiques majeurs, tels que l'analyse génomique qui a révélé des entités moléculaires distinctes dans des cancers communs et l'introduction de médicaments ciblés inhibant des voies biochimiques spécifiques. Les avancées en génomique et l'utilisation des tests génétiques ont eu un impact significatif sur l'évaluation du risque de cancer, la détermination du pronostic et la sélection des traitements^{10,11}. Cette approche entraîne des améliorations mesurables des résultats cliniques et une réduction des coûts des soins de santé^{12,13}.

L'utilisation de biomarqueurs est cruciale dans cette approche personnalisée. Définis comme des indicateurs de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses à des traitements¹⁴, les biomarqueurs sont catégorisés en diagnostiques, pronostiques et prédictifs¹⁴⁻¹⁶. Combinés aux thérapies ciblées, ils incarnent une ère nouvelle de la médecine personnalisée en oncologie. Les thérapies ciblées, constituant actuellement un tiers des médicaments anticancéreux¹⁷⁻¹⁹. Les signatures géniques, en tant que biomarqueurs, jouent un rôle crucial dans la classification de la biologie des tumeurs et facilitent le développement de la prédiction de la réponse au traitement. Un domaine particulièrement prometteur est celui de la déficience en recombinaison homologe (HRD), qui a un rôle prédictif important dans plusieurs types de cancer^{20,21}. La HRD, causée par des altérations dans les gènes responsables de la réparation de l'ADN, se révèle être un marqueur biologique crucial pour élaborer des stratégies thérapeutiques adaptées. L'étude des défauts de recombinaison homologe fournit des informations essentielles sur la sensibilité des tumeurs à certaines thérapies, telles que les inhibiteurs de PARP^{22,23}.

Cette thèse vise à approfondir la compréhension des mécanismes moléculaires liés à la HRD et leur utilisation dans l'amélioration des stratégies thérapeutiques en oncologie, particulièrement pour les cancers gynécologiques. La complexité de la biologie tumorale, les variations inter et intra-tumorales, ainsi que la nécessité de validation clinique et de prise en charge adaptée rendent nécessaires l'élaboration de signatures géniques fiables.

I. LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE : UN BIOMARQUEUR PRÉDICTIF CLÉ EN ONCOLOGIE

L'ADN, essentiel au fonctionnement et développement d'un organisme, subit constamment des altérations potentiellement nocives, rendant cruciale la réparation de ces dommages pour préserver l'intégrité génomique. Parmi les mécanismes de réparation la recombinaison homologue (HRR, pour "Homologous Recombination Repair" en anglais) se distingue par son rôle dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN. Toutefois, sa défaillance, connue sous le nom de déficience en recombinaison homologue (HRD, pour "Homologous Recombination Deficiency" en anglais), augmente l'instabilité génomique, favorise la tumorigenèse et la progression du cancer. L'HRD s'érige donc comme un biomarqueur prédictif potentiel en oncologie, ouvrant la voie à des thérapies ciblées, tels que les inhibiteurs de PARP, pour une prise en charge personnalisée du cancer.

1. EXPLORATION ET RÉGULATION DES VOIES DE RÉPARATION DE L'ADN

1.1. RÉGULATION DES MÉCANISMES DE RÉPARATION DURANT LE CYCLE CELLULAIRE

Durant chaque cycle cellulaire, l'ADN subit de nombreuses altérations chimiques et cassures, soulignant l'importance cruciale des mécanismes de réparation pour maintenir l'intégrité génomique²⁴. Il est estimé que chaque cellule de notre organisme endure entre 10^3 et 10^6 lésions d'ADN quotidiennement²⁵. Les cellules tumorales, en particulier, montrent une capacité réduite de réparation des dommages de l'ADN comparativement aux cellules saines, contribuant ainsi à l'accélération de la tumorigenèse.

Les cassures double brin (CDB) sont particulièrement sévères, survenant naturellement durant la mitose, mais leur fréquence augmente notablement lors de l'exposition à des agents cytotoxiques ou des radiations ionisantes²⁶. Bien que ces interventions médicales soient nécessaires pour le traitement du cancer, elles peuvent engendrer des dommages supplémentaires à l'ADN, exacerbant la fréquence des CDB et autres altérations de l'ADN^{27,28}.

Les CDB peuvent se former par cycle cellulaire, avec chaque cassure non réparée ou incorrectement réparée pouvant entraîner des conséquences graves comme un arrêt permanent du cycle cellulaire, la mort cellulaire, ou des remaniements chromosomiques favorisant l'instabilité génomique et la carcinogénèse²⁹. Pour contrer ces conséquences néfastes, un système complexe de détection, signalisation et réparation des dommages existé, nommé Réponse aux Dommages de l'ADN (DDR).

1.2. DÉTECTION ET SIGNALISATION DES CASSURES DOUBLE-BRIN DE L'ADN

La détection des cassures double-brin est orchestrée par des protéines spécifiques des points de contrôle, ayant deux fonctions primordiales : (i) suspendre ou moduler le cycle cellulaire ; (ii) activer les mécanismes de réparation. La réponse cellulaire face aux dommages de l'ADN s'amorce avec l'identification de la lésion par des molécules senseurs telles qu'ATM, ATR, MRN, γ H2AX, DNA-PKcs,

suivie d'une transmission du signal facilitant une réponse cellulaire coordonnée et une halte temporaire du cycle cellulaire²⁵. Face à des lésions plus complexes, si la réparation se révèle infructueuse, la cellule peut s'engager dans un processus de mort cellulaire. Dans certains cas, cela peut initier un processus de tumorigenèse. Lors de l'arrêt du cycle cellulaire, plusieurs voies de réparation entrent en compétition pour adresser les dommages à l'ADN engendrés par les cassures double-brins.

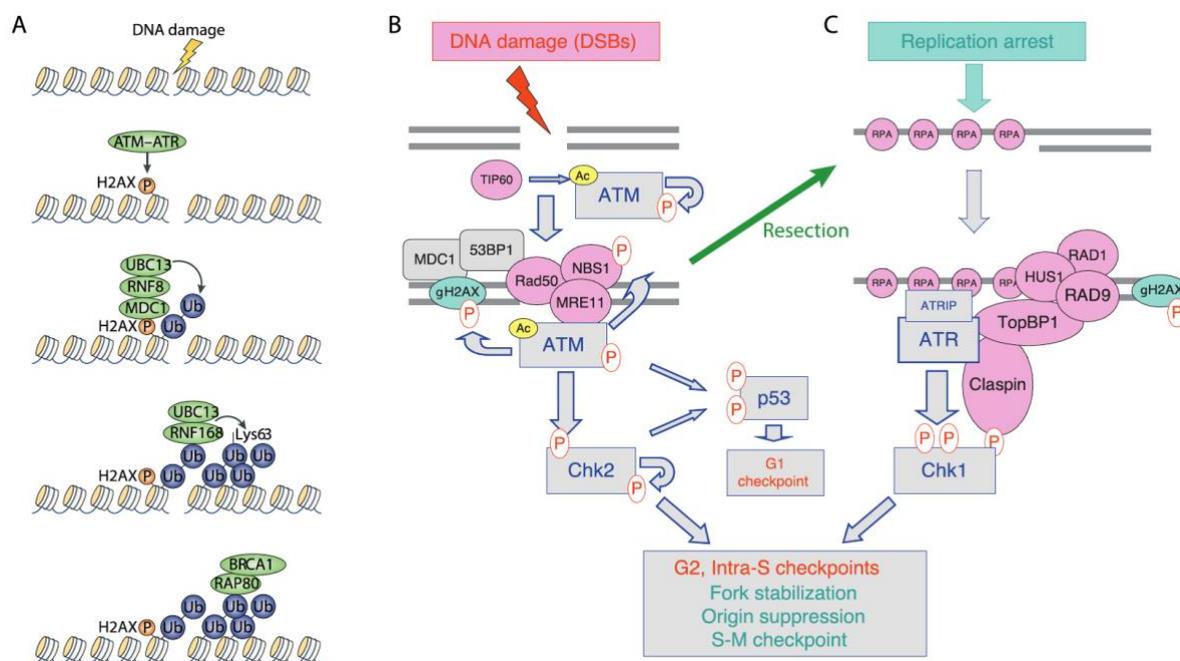


Figure 1 : Détection et de la signalisation associées à une cassure double-brin (CDB) de l'ADN³⁰

- (A) L'identification d'une CDB déclenche la phosphorylation (P) et l'ubiquitination (Ub) du variant d'histone H2AX. RNF8 initie une séquence d'ubiquitinations, amplifiée par RNF168, contribuant au recrutement de BRCA1 via RAP80³¹. Lorsqu'une CDB survient, le complexe MRN la détecte et sollicite la kinase ATM, entraînant la phosphorylation du variant d'histone H2AX, comme illustré à la Figure ci-dessus. MDC1 identifie la forme phosphorylée de H2AX, nommée γ H2AX, et s'y associe^{32,33}. Ce complexe fonctionne comme une plateforme accueillant divers partenaires qui intensifient le signal de la CD8 et activent les voies de réparation. D'une part, MDC1 recrute de nouveaux complexes MRN, lançant une boucle d'amplification qui propage la phosphorylation de H2AX sur plusieurs mégabases autour de la CDB. D'autre part, MDC1 facilite le recrutement des E3 ubiquitine ligases RNF8 et RNF168 (Ring Finger protein 8/168)³⁴. La phosphorylation de H2AX et la polyubiquitination des histones induisent le relâchement de la chromatine, favorisant le recrutement et la rétention des facteurs de signalisation et de réparation des CDB.
- (B) Au moment d'une CDB, des homodimères inactifs d'ATM s'auto-phosphorylent en trans (sur S367, S1893 ou S1981), conduisant à leur activation par dissociation en monomères. L'acétylation (Ac) par TIP60 pourrait également jouer un rôle dans cette activation. Les monomères d'ATM sont ensuite recrutés à la CDB, via le complexe MRN, où ATM phosphoryle plusieurs cibles dont H2AX (sur S139, désigné γ H2AX dans ce contexte) et CHK2 (sur T68).

(C) Suite à la résection des extrémités de la CDB, l'ADN simple-brin (ADNsb) exposé est préservé par RPA. ATRIP peut alors se lier à l'ADNsb et, en se combinant en dimère avec ATR, facilite son recrutement au site du dommage. Parallèlement, le complexe RAD17-RFC détecte également l'ADNsb et s'y associe, permettant le recrutement du complexe 9-1-1. Ce complexe recrute ensuite le médiateur TOBP1 qui se lie au complexe ATR-ATRIP et l'active. ATR phosphoryle Claspin, qui recrute CHK1, permettant son activation via sa phosphorylation par ATR (sur S317 et S345)³⁰.

Le mécanisme d'activation des points de contrôle découlant de ces voies est détaillé en annexe. Lors de l'arrêt du cycle cellulaire, plusieurs voies de réparation entrent en compétition pour adresser les dommages à l'ADN engendrés par les cassures double-brins.

1.3. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉS DANS LA RÉPARATION DE L'ADN

Les mécanismes de réparation de l'ADN se classifient en deux catégories majeures : la réparation directe, qui renverse la réaction chimique à l'origine du dommage de l'ADN, et la réparation par excision, qui consiste en l'élimination des bases endommagées suivies de leur remplacement par de l'ADN nouvellement synthétisé³⁵. Diverses voies de réparation sont en concurrence pour réparer les CDB, et on peut schématiquement distinguer deux types³⁶ :

- **La ligature des extrémités** : Parmi elles, la Ligature des Extrémités sans Homologie (NHEJ pour Non Homologous End Joining) est la plus reconnue et est active tout au long du cycle cellulaire. Bien que le NHEJ ne soit pas intrinsèquement mutagène, il peut ligaturer des extrémités provenant de différentes régions du génome.
- **La Recombinaison Homologue (HR)** : Elle est unique en permettant une réparation fidèle du génome. Cette voie exploite une copie intacte du génome, la chromatide sœur (ou le chromosome homologue durant la méiose) comme matrice pour répliquer l'ADN interrompu. Cette étape est réalisable uniquement durant les phases S/G2 du cycle cellulaire. Ce processus, englobe : la détection des brins cassés, l'excision du brin 5' dévoilant ainsi une extrémité d'ADN simple brin, la couverture passive de l'ADN simple brin par la protéine RPA, le transport de BRCA2 près de la cassure par un complexe incluant BRCA1, BRIP1/FANCI et PALB2/FANCD1, permettant ainsi l'échange actif de RPA par la protéine RAD51 grâce à BRCA2. L'ADN simple brin, RAD51, et ses paralogues, forment une fibre capable d'envahir la double hélice intacte de la chromatide sœur, de s'apparier avec la séquence complémentaire ; ensuite, des polymérases répliquent cette séquence qui va envahir l'autre extrémité de la cassure via le même mécanisme ; enfin, les jonctions de Holliday formées entre les chromatides sont résolues. Plusieurs variantes de la recombinaison homologue peuvent engendrer des altérations du génome, comme le processus de Single Strand Annealing (SSA), associé à une excision prolongée révélant des régions d'homologie qui recombinent entre elles, conduisant à de grandes délétions interstitielles.

La réparation de l'ADN est cruciale pour préserver la stabilité génétique, nécessitant non seulement un mécanisme de réplication de l'ADN extrêmement précis, mais aussi des mécanismes pour corriger les nombreuses lésions accidentelles survenant continuellement dans l'ADN³⁷.

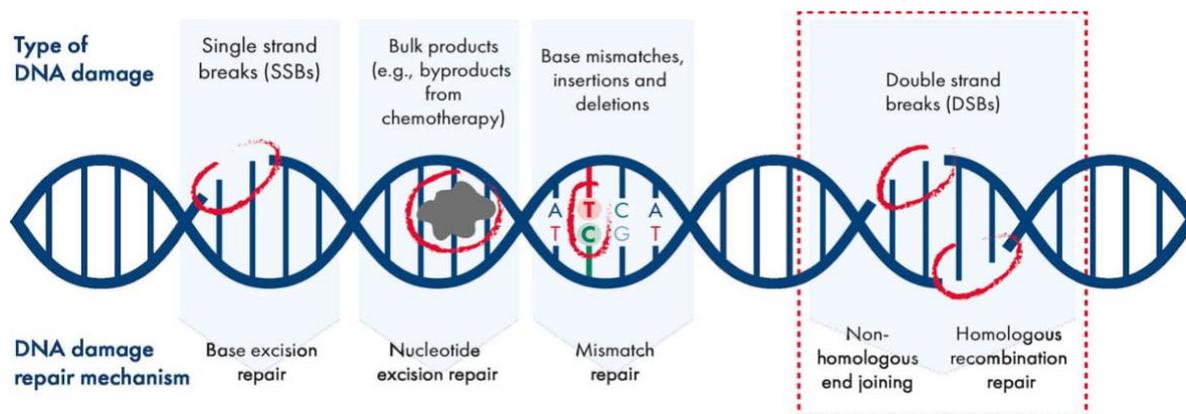


Figure 2 : Catégories de dommages à l'ADN et mécanismes associés de réparation³⁸

Lésions	Mécanisme de réparation
O ⁶ -méthylguanine	Réparation par réversion directe
Mésappariement de base	Réparation des mésappariements (MMR)
Sites abasiques 8-oxoguanine N ³ -méthyladénine N ⁷ -méthylguanine	Réparation par excision de base (BER)
Lésions occasionnées par les UV (Dimères de thymine) Cassures simple brin N ³ -méthyladénine N ⁷ -méthylguanine Adduits de cisplatine Adduits de dichloroéthyle (moutardes à l'azote) Adduits de cancérrogènes (benzopyrène)	Réparation par excision de nucléotide (NER)
Lésions occasionnées par les radiations ionisantes Cassures double brin	Recombinaison homologue (HRR) Recombinaison non homologue (NHEJ)

Tableau 1. Principales lésions de l'ADN et mécanismes de réparation associés³⁹

La conservation de l'intégrité génomique est un élément crucial pour le maintien de la stabilité cellulaire et la prévention des maladies génétiques. Le Tableau 1 ci-dessus offre une vue d'ensemble des principales lésions de l'ADN et des mécanismes de réparation associés. Il met en lumière la correspondance entre les lésions spécifiques, telles que les mésappariements de base, les sites abasiques ou les lésions provoquées par les UV, et les mécanismes de réparation déployés, tels que la réparation par réversion directe, la réparation par excision de base (BER), ou la réparation par excision de nucléotide (NER).

2. DU PROCESSUS DE RECOMBINAISON HOMOLOGUE (HR) À LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE (HRD)

2.1. PRINCIPES FONDAMENTAUX DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE

Un élément crucial réside dans la réparation des cassures double-brin par la Recombinaison Homologue (HR), où les protéines BRCA1 et BRCA2 assument un rôle central. Les mutations délétères au sein des gènes de la Recombinaison Homologue Réparatrice (HRR) peuvent engendrer une Déficience de la Recombinaison Homologue (HRD), exacerbant ainsi les risques d'instabilités génomiques et de cancer⁴⁰.

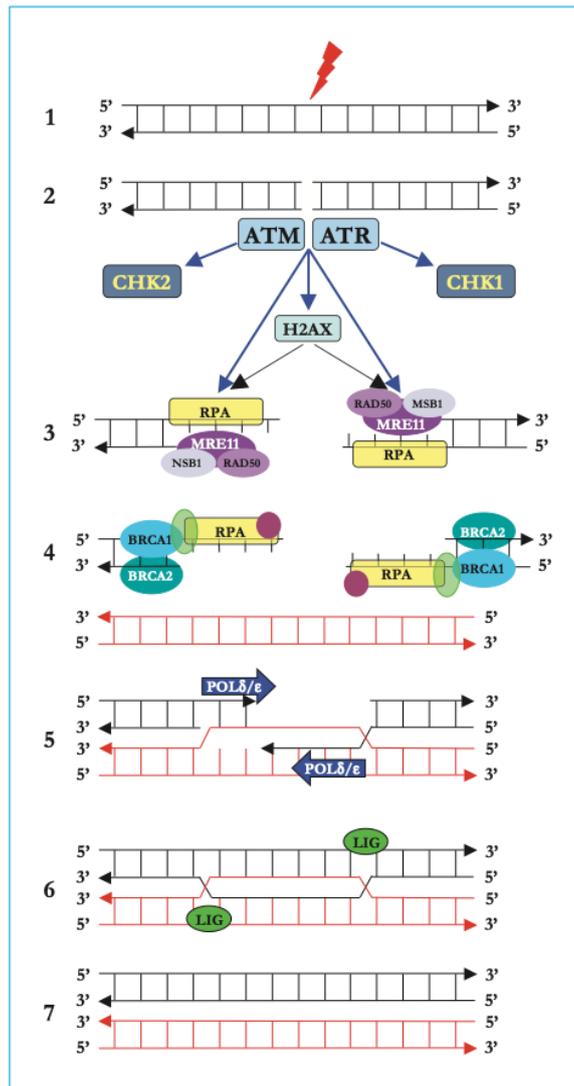


Figure 3 : Mécanismes moléculaires de réparation par recombinaison homologue³⁹

La figure 3 illustre la réparation par recombinaison homologue (HRR), mettant en avant la détection des cassures double brin par les protéines senseurs ATM et ATR, qui phosphorylent un ensemble de protéines effectrices. Ces protéines, notamment les kinases CHK1 et CHK2, contrôlent la progression dans le cycle cellulaire. L'histone H2AX et le complexe MRN (MRE11, RAD50 et NBS1) jouent également un rôle essentiel dans ce processus. L'ensemble des protéines RAD51, XRCC2, XRCC3, BRCA1 et BRCA2 sont cruciales pour la resynthèse de l'ADN lésé, en recopiant la séquence homologue sur la chromatide sœur, permettant ainsi une "invasion de brin" qui induit la nouvelle synthèse en se servant du chromosome intact comme matrice. Cette voie, bien qu'elle soit complexe, réduit le nombre

d'erreurs dans le processus de réparation. Bien que le processus de HRR soit lent, il est néanmoins précis puisqu'il utilise le chromosome non lésé comme modèle de réparation. Les étapes primordiales du processus HRR incluent :

- 1) **Activation du complexe MRN** : Un complexe protéique dénommé MRN, constitué des protéines Meiotic Recombination Homolog 11 (MRE11), Radiation Response Yeast Homolog 50 (RAD50) et Nijmegen Breakage Syndrome 1 (NBS1) ou nibrine, est activé par phosphorylation par ATM et révèle une activité 3' exonucléasique.
- 2) **Resynthèse de l'ADN** : Un ensemble de protéines, incluant RAD51, XRCC2, XRCC3, Breast Cancer Protein 1 et 2 (BRCA1, BRCA2), joue un rôle crucial dans la resynthèse de l'ADN endommagé, effectuée en copiant la séquence homologue sur la chromatide sœur. Cette étape correspond à la phase où la protéine BRCA2 remplace RPA par la protéine RAD51, contribuant ainsi à la formation d'un filament avec RAD51 autour du simple brin d'ADN. Le filament, en cherchant la séquence homologue sur la chromatide sœur, facilite la reprise de la réplication dans une structure complexe (jonction de Holliday), dont la résolution mène à la duplication complète de l'ADN.
- 3) **Extension et restauration** : La resynthèse, initiée depuis les extrémités 3' de chaque brin, s'étend au-delà de la lésion, suivie par la restauration des fragments d'ADN originaux, facilitée par une enzyme spécifique nommée résolvasse.

Il est à noter que les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont fréquemment identifiées dans une part significative de cancers du sein à prédisposition héréditaire. Le recrutement de BRCA2 au site de la lésion est vital, orchestré par un vaste complexe comprenant BRCA1, BRIP1/FANCI et PALB2/FANCD1. Les paralogues RAD51, bien que leur fonction soit mal comprise, sont considérés comme essentiels dans ce mécanisme de réparation, probablement en s'intégrant dans le filament créé par RAD51 autour du simple brin d'ADN⁴¹. Cette figure illustre les domaines fonctionnels de BRCA1 et BRCA2, mettant en lumière l'interaction complexe entre ces protéines et d'autres acteurs moléculaires dans la réparation par recombinaison homologue :

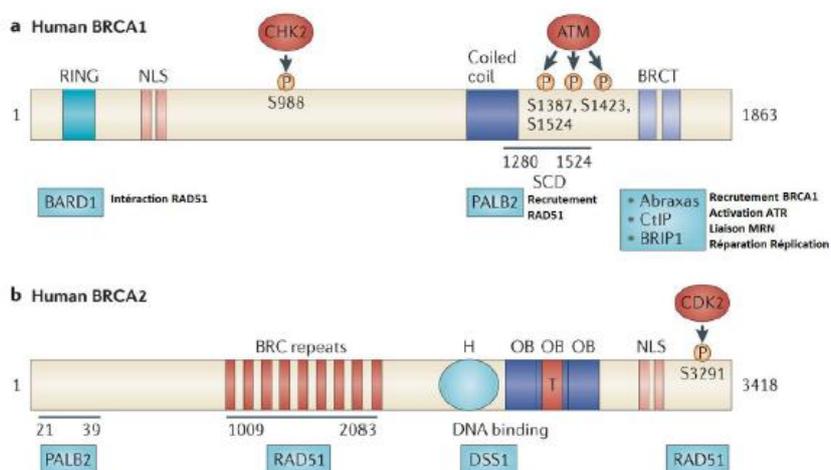


Figure 4 : Domaines fonctionnels de BRCA1 et BRCA2 ⁴²

2.2. GÈNES CLÉS IMPLIQUÉS DANS LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE ET LEUR RÔLE

La réparation précise des dommages à l'ADN est cruciale pour préserver la stabilité génomique, et la recombinaison homologue (HR) en est un acteur clé. Le tableau suivant présente un aperçu des gènes phares de la voie HR, mettant en lumière leurs caractéristiques uniques et contributions essentielles au maintien de l'intégrité de notre génome :

Gène identifié	Description du gène
BRCA1	Le gène BRCA1 (Breast Cancer 1) identifié en 1994, est central dans la réparation de l'ADN, agissant comme un gène suppresseur de tumeurs de type "caretaker" ^{43,44} . Il est localisé sur le chromosome 17 (17q21), s'étend sur 80kb et comporte 23 exons, codant pour la phosphoprotéine nucléaire BRCA1 de 1863 acides aminés. BRCA1 possède des domaines fonctionnels distincts tels que le domaine RING et le domaine BRCT, facilitant plusieurs interactions protéiques cruciales pour la réparation des cassures double-brin (CDB) de l'ADN via la voie de la recombinaison homologue (HR) ⁴² .
BRCA2	Identifié en 1995, le gène BRCA2 (Breast Cancer 2) est aussi crucial pour le maintien de la stabilité génomique ^{45,46} . Il est situé sur le chromosome 13 (13q12-13), s'étend sur 84kb, et comporte 27 exons. BRCA2 code pour une protéine de 3418 acides aminés, dotée de divers domaines fonctionnels, incluant 8 motifs BRC et une région DBD, qui facilitent sa liaison à l'ADN et à la protéine RAD51, essentielle dans la réparation des CDB de l'ADN par HR ⁴² .
PALB2	La protéine PALB2, identifiée en 2006, sert de lien entre BRCA1 et BRCA2, facilitant le recrutement de RAD51 aux sites de CDB de l'ADN ⁵⁴ . Le gène PALB2, situé sur le chromosome 16, code pour une protéine de 1186 acides aminés, avec des domaines permettant son interaction avec BRCA1, BRCA2, et RAD51. Après phosphorylation par ATM, PALB2 contribue à la stabilisation du filament nucléoprotéique RAD51 et au maintien du point de contrôle G2 post-dommages à l'ADN via son interaction avec BRCA2 ⁴⁷ .
RAD51C et RAD51D	Situés sur le chromosome 17, les gènes RAD51C et RAD51D ont été identifiés en 1998 ⁴⁸ . Ils codent pour des protéines appartenant à la famille des paralogues de RAD51, et bien que leur rôle exact demeure à éclaircir, ils semblent jouer un rôle significatif dans la création du filament nucléoprotéique ⁴⁸ .
Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)	Identifié en 1995, le gène ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), situé en 11q22.3 sur le chromosome 11, code pour une protéine de 3056 acides aminés sur 63 exons ⁴⁹ . ATM agit comme un senseur des dommages de l'ADN, notamment en phosphorylant et activant BRCA1 sur le site des cassures ⁵⁰ . Il joue également un rôle dans la transduction du signal mitogène, la recombinaison méiotique, et le contrôle du cycle cellulaire.
BARD1 (BRCA1-Associated Ring Domain 1)	Identifié vers la fin des années 90, le gène BARD1 (BRCA1-Associated Ring Domain 1), localisé sur le chromosome 2 en 2q35 avec 13 exons, code pour une

Associated Ring Domain 1)	protéine de 778 acides aminés qui interagit avec BRCA1, spécifiquement avec la partie amino-terminale de celle-ci. Le complexe BRCA1-BARD1 est vital pour l'activité recombinase de RAD51, en facilitant l'assemblage du complexe synaptique et en stimulant RAD51 ⁵¹ .
BRIP1 (BRCA1-interacting protein)	Identifié en 2001, le gène BRIP1 (BRCA1-interacting protein 1) ou BACH1 (BRCA1 Associated C-terminal Helicase 1), situé en 17q23.2 sur le chromosome 17 et composé de 20 exons, code pour une protéine de 1249 acides aminés ⁵² . Lorsqu'il est phosphorylé, BRIP1 interagit avec le domaine BRCT de BRCA1, contribuant aux fonctions de réparation de BRCA1 et régulant également la transition de la phase G2 à M du cycle cellulaire ⁵² .
CHEK2 (Checkpoint Kinase 2)	Le gène CHEK2 (Checkpoint Kinase 2), identifié en 1998 et localisé en 22q12.1 sur le chromosome 22 avec 22 exons, code pour la protéine régulatrice du point de contrôle du cycle cellulaire CHK2 de 544 acides aminés. En réponse aux dommages de l'ADN, CHK2 est rapidement phosphorylée, jouant un rôle central dans la gestion du cycle cellulaire. Elle inhibe la phosphatase CDC25C, empêchant l'entrée en mitose, stabilise la protéine p53 induisant l'arrêt du cycle cellulaire en G1, et interagit avec BRCA1 en la phosphorylant ^{53,54} .

Tableau 2 : Profil des gènes clés impliqués dans la recombinaison homologue

2.3. MÉCANISMES SOUS-JACENTS À LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE

La déficience en recombinaison homologue se caractérise par l'incapacité d'une cellule à réparer efficacement les cassures double-brin de l'ADN via le mécanisme de recombinaison homologue. La déficience de la recombinaison homologue se manifeste comme une empreinte distincte dans l'architecture moléculaire de divers cancers, englobant les carcinomes de l'ovaire^{55,56}, du sein⁵⁷⁻⁵⁹, du pancréas⁶⁰⁻⁶² et les tumeurs malignes de la prostate⁶³. Biologiquement, l'altération de la voie de réparation HRR contraint les cellules à utiliser d'autres mécanismes de réparation de l'ADN tels que la jonction d'extrémités non homologues (Non-Homologous End Joining, NHEJ), qui est comparativement plus sujette à l'erreur⁶⁴. La HRD engendre une instabilité génomique notable, qui se manifeste par des mutations géniques et des réarrangements chromosomiques globaux. Ces derniers sont communément désignés sous le terme de cicatrices génomiques ou "genomic scars", laissant une empreinte permanente et irréversible de l'instabilité génomique inhérente à la HRD⁶⁵.

L'impact clinique de la HRD s'étend sur un large spectre de cancers. Par exemple, environ 15% des carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire (HGSOC) hébergent des mutations germinales BRCA1/2 (BRCA1/2g), tandis que 50% des cas manifestent une HRD, attribuable soit aux mutations germinales ou somatiques dans BRCA1/2, soit aux mutations dans d'autres gènes clés de la voie de recombinaison homologue. Dans une dynamique semblable, les mutations BRCA1/2g sont identifiées chez environ 15% des cancers du sein triples négatifs (TNBC), et un 40% supplémentaire démontre une HRD en l'absence de mutations BRCA1/2g. Concernant les cancers de la prostate avancés, entre 10% à 12% des

patients révèlent une inactivation germinale ou somatique de BRCA2, et jusqu'à 25% présentent un défaut dans la réparation des dommages à l'ADN.

La relation entre la HRD et divers types de cancer, ainsi que leurs répercussions biologiques et cliniques, accentue la nécessité d'une exploration minutieuse pour mieux appréhender ce phénomène et affiner la prise en charge clinique. Le concept de létalité synthétique⁶⁶, qui est à la base de ce phénomène biologique, dévoile des opportunités thérapeutiques notables. Une tumeur présentant une HRD est liée à un phénotype distinct, communément appelé "BRCAness". Ce phénotype est marqué par une sensibilité élevée aux thérapies à base de platine et aux inhibiteurs de PARP (Poly ADP Ribose Polymérase)⁶⁷. Ainsi, l'exploration approfondie de la HRD permet non seulement de mettre en lumière les mécanismes moléculaires pilotant la progression du cancer, mais d'orienter également vers des pistes prometteuses pour la conception de stratégies thérapeutiques ciblées. La variabilité de la HRD entre différents types de cancers invite à des investigations poussées, dans le but d'affiner les approches thérapeutiques et d'améliorer, par conséquent, les pronostics cliniques.

2.4. MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUES CONDUISANT À L'HRD

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont particulièrement notoires dans ce contexte, avec leur mutation étant fortement associée à une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Néanmoins, d'autres gènes comme ATM, ATR, PALB2, RAD51, et plusieurs autres, jouent également un rôle crucial dans la voie de l'HRR, et leurs mutations peuvent aussi conduire à la HRD. En effet, une variété de gènes, dont ARID1A, ATM, ATR, BRCA1/2, BARD1 sont des acteurs clés dans cette voie essentielle. Le dysfonctionnement de ces gènes peut conduire à la HRD, créant ainsi un environnement propice à l'instabilité génomique et la tumorigenèse^{48, 68-71}. Les altérations dans les gènes BRCA comprenant les mutations germinales, somatiques, ou l'hyperméthylation du promoteur de BRCA1, sont particulièrement significatives. Ces altérations conduisent à une empreinte génétique spécifique, désignée sous le nom de signature 3⁷²⁻⁷⁶.

Au niveau chromosomique, la HRD engendre des réarrangements distinctifs⁷⁷. Plusieurs types de réarrangements génomiques ont été identifiés, rassemblés sous l'appellation globale de cicatrices génomiques ou "genomic scars", car ils constituent une empreinte permanente et irréversible de l'instabilité génomique globale associée à la HRD⁶⁵. Un ensemble spécifique d'altérations du nombre de copies incluant les suppressions, duplications, inversions, et translocations a été initialement caractérisé grâce à l'hybridation génomique comparative sur puce dans le contexte BRCA, et par la suite, dans les tumeurs présentant une BRCAness^{56,78,79}. Trois types principaux de cicatrices génomiques ont été identifiés, et sont utilisés pour calculer un score d'instabilité génomique (GIS) : la Perte d'Hétérozygotie (LOH), le Déséquilibre Allélique Télomérique (TAI), et les Transitions à Grande Échelle (LSTs) :

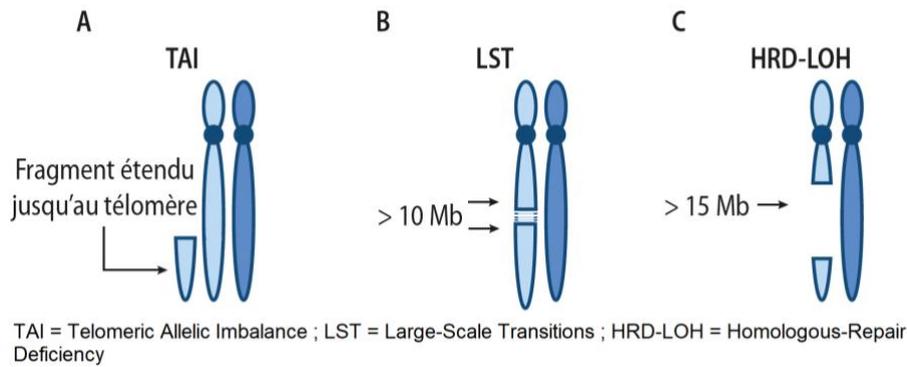


Figure 5 : Représentation schématique des principales cicatrices génomiques : trois biomarqueurs favorisant une mesure plus discriminante de la HRD⁸⁰

Empreinte Génomique	Description
Perte d'Hétérozygoté (LOH)	Une des deux allèles pour un gène est perdue, conduisant à une cellule homozygote. L'échec de l'allèle restante pourrait entraîner la croissance de cellules malignes. LOH est défini avec des délétions > 15 mégabases (Mb) et inférieures à une perte chromosomique totale ⁸¹ .
Déséquilibre Allélique Télomérique (TAI)	La proportion d'allèles à l'extrémité du chromosome (télomère) dans une paire ne correspond pas, indiquant qu'un chromosome a plus d'allèles que l'autre. TAI correspond à un déséquilibre allélique > 11 Mb au sein des régions des télomères ⁸² .
Transitions à Grande Échelle (LSTs)	Les points de rupture entre les régions du chromosome provoquent des discordances au sein de la paire de chromosomes. LSTs fait référence à un déséquilibre allélique > 10 Mb entre des régions génomiques adjacentes ⁸³ .

Tableau 3 : Description des trois principales empreintes génomiques exprimant l'instabilité génétique

Ces indicateurs d'instabilité génomique sont représentatifs des altérations homogènes retrouvées à travers le génome dans le contexte de HRD, et leur évaluation globale contribue à la définition du GIS⁸⁴. Plusieurs tests ont été développés pour évaluer l'état de HRD, offrant une perspective multi-facettes qui permet une appréciation sensible et fiable de la HRD et des variants génomiques associés au cancer.

3. STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES DE L'HRD EN ONCOLOGIE

3.1. AVANCÉES EN ONCOLOGIE : ÉVOLUTIONS DIAGNOSTIQUES ET DÉTECTION DE LA DÉFICIENCE EN RÉPARATION HOMOLOGUE

Les approches diagnostiques pour la détection de la HRD en oncologie ont considérablement évolué, comme le montrent divers essais cliniques. Initialement focalisées sur les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, ces méthodes se sont enrichies et diversifiées avec le développement des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS). Ces avancées ont permis une exploration plus complète des gènes associés à la HRD et la mise au point de signatures géniques spécifiques. L'évaluation de l'instabilité génomique et de la HRD s'appuie désormais sur des méthodes avancées telles que le séquençage du génome, de l'exome et du RNAseq, complétées par des outils bio-informatiques et d'intelligence artificielle. Ces techniques permettent d'identifier les causes sous-jacentes de la HRD,

notamment à travers l'analyse de mutations dans les gènes de réparation homologue (par des panels NGS), l'hyperméthylation du promoteur de BRCA1 et de RAD51C, et les conséquences de ces altérations génétiques, telles que les modifications génomiques caractéristiques incluant les cicatrices génomiques, les signatures mutationnelles, ainsi que la combinaison de cicatrices et mutations, et les signatures d'expression spécifiques.

Outre ces analyses génomiques, l'évaluation de la fonctionnalité de la réparation homologue s'effectue également à travers des analyses histologiques, notamment via des tests fonctionnels basés sur les foyers RAD51. Ces tests jouent un rôle crucial pour déterminer l'efficacité du processus de réparation de l'ADN, en fournissant des informations essentielles sur la capacité de la cellule à maintenir l'intégrité génomique.

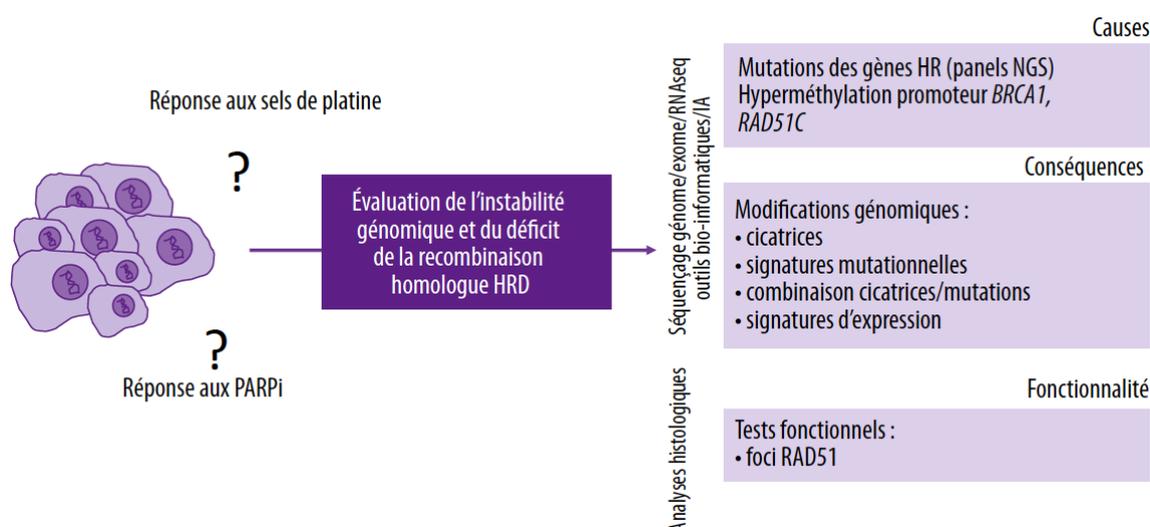


Figure 6 : Évaluation de l'instabilité génomique et du déficit de la recombinaison homologue (HRD) en oncologie⁸⁵

3.2. ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE LIÉE À L'HRD

Les tests génomiques exploitent les technologies de microréseaux basées sur les polymorphismes de nucléotide unique (SNP) pour évaluer les variations du nombre de copies somatiques (CNV). Les mutations des gènes HR (panels NGS), l'hyperméthylation des promoteurs BRCA1, RAD51C engendrent divers réarrangements génomiques, regroupés sous le terme de "cicatrices génomiques". Il est crucial de noter que ces empreintes reflètent l'historique de la tumeur, mais pas nécessairement le statut HRR actuel de la tumeur, qui peut retrouver la compétence HRR grâce à une mutation de réversion⁵⁵ dans un gène HRR ayant précédemment porté une mutation de perte de fonction. Les lectures typiques de ces cicatrices incluent la perte d'hétérozygotie (LOH)⁸¹, le nombre de régions sous-chromosomiques avec des déséquilibres alléliques s'étendant jusqu'au télomère (TAI)⁸² et les transitions à grande échelle (LSTs) seules⁸⁴.

L'analyse combinatoire intégrée de trois paramètres aboutissent à un score d'instabilité génomique (GIS), qui est ensuite combiné avec des données sur le statut mutationnel de BRCA1 et BRCA2. Les biomarqueurs composites basés sur le LOH et le GIS sont utilisés dans les essais cliniques et ont récemment été approuvés comme tests diagnostiques en conjonction avec l'analyse de BRCA1/2 dans les soins de routine⁸⁶⁻⁸⁹. Des tests disponibles sur le marché notamment FoundationOne (F1-CDx) de Foundation Medicine et le test myChoice

HRD (MC-CDx) de Myriad Genetics, combinent l'évaluation du statut BRCA tumoral avec soit une estimation du pourcentage de LOH sous-chromosomique génomique, soit un score d'instabilité génomique basé sur la somme des scores de TAI, LSTs, et LOH⁹⁰.

3.3. SIGNATURES STRUCTURALES ET MUTATIONNELLES ASSOCIÉES À L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE

Les caractéristiques de l'instabilité génomique associées à la HRD peuvent être explorées à travers diverses signatures mutationnelles et d'expressions. Ces signatures génomiques ont été révélées par des études exhaustives utilisant le séquençage du génome entier (WGS) et d'autres techniques avancées.

Les "signatures de réarrangements structurels" représentent des profils spécifiques de variations structurelles génomiques associées à la HRD. L'étude de Nik-Zainal et al. en 2016 a exploité WGS de 560 cancers du sein pour identifier ces signatures. Ils ont découvert que les tumeurs avec des mutations BRCA présentaient une augmentation des variations structurelles telles que des translocations, des délétions d'environ 10kb, et dans certains cas, des duplications en tandem d'environ 10kb. En classifiant ces variations, ils ont établi 6 Signatures de Réarrangement (RS) et regroupé les tumeurs en 7 clusters basés sur la fréquence de ces variations. Notamment, ils ont trouvé que les échantillons inactivés pour BRCA1 et BRCA2 étaient classifiés dans des groupes différents, illustrant une distinction claire basée sur ces signatures de réarrangement⁹¹.

Les "signatures génomiques mutationnelles" se rapportent à des profils spécifiques de mutations génomiques associées également à HRD. L'une des signatures notables est la signature mutationnelle 3 (sig3), qui est caractérisée par une augmentation globale de toutes les mutations possibles. Cette signature, bien que idéalement extraite à partir de données de WGS⁹², peut également être obtenue à partir de données d'exomes ou de larges panels⁹³.

La défaillance de la recombinaison homologe se révèle être un biomarqueur prédictif essentiel en oncologie, établissant un lien crucial entre l'instabilité génomique, la sensibilité aux agents endommageant l'ADN, et l'efficacité des inhibiteurs de PARP (iPARP) dans une variété de cancers. Cette constatation accentue l'importance vitale d'identifier avec précision le statut HR pour une stratification patient ciblée et efficace. Dans la section suivante, nous approfondirons l'exploration de l'impact de l'HRD dans divers types de cancer, avec une attention particulière portée aux cancers gynécologiques.

II- IMPACT DE LA DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE DANS LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

La défaillance de la recombinaison homologue est un facteur clé influençant l'évolution de nombreux types de cancer^{94,95} notamment les cancers gynécologiques tels que le cancer de l'ovaire,^{70,96,97} de l'endomètre,⁹⁸ du sein,^{57,99,100} mais également du pancréas⁶⁰ et de la prostate¹⁰¹. La présence de la HRD peut augmenter la sensibilité des tumeurs aux thérapies induisant des liaisons inter-brins à base de platine, ainsi qu'aux inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (iPARP)^{66,102}. Dans cette section, nous nous concentrerons exclusivement sur le rôle de la HRD dans les cancers de l'ovaire et de l'endomètre.

1. CANCER OVARIEN ET DÉFAILLANCE DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE

1.1. CARACTÉRISATION HISTOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE DU CANCER DE L'OVAIRE

Dans la caractérisation histologique et moléculaire du cancer de l'ovaire, une compréhension approfondie des différents types histologiques est fondamentale. Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cinq types histologiques principaux de cancers ovariens épithéliaux sont identifiés. Ces types incluent les carcinomes séreux de bas et de haut grade, le carcinome endométrioïde, le carcinome à cellules claires et le carcinome mucineux¹⁰³⁻¹⁰⁵. Parmi ceux-ci, les carcinomes séreux de haut grade (HGSOC) sont les plus répandus, constituant plus d'un tiers des cas à un stade localisé et plus de 90% des cas à des stades avancés¹⁰⁶.

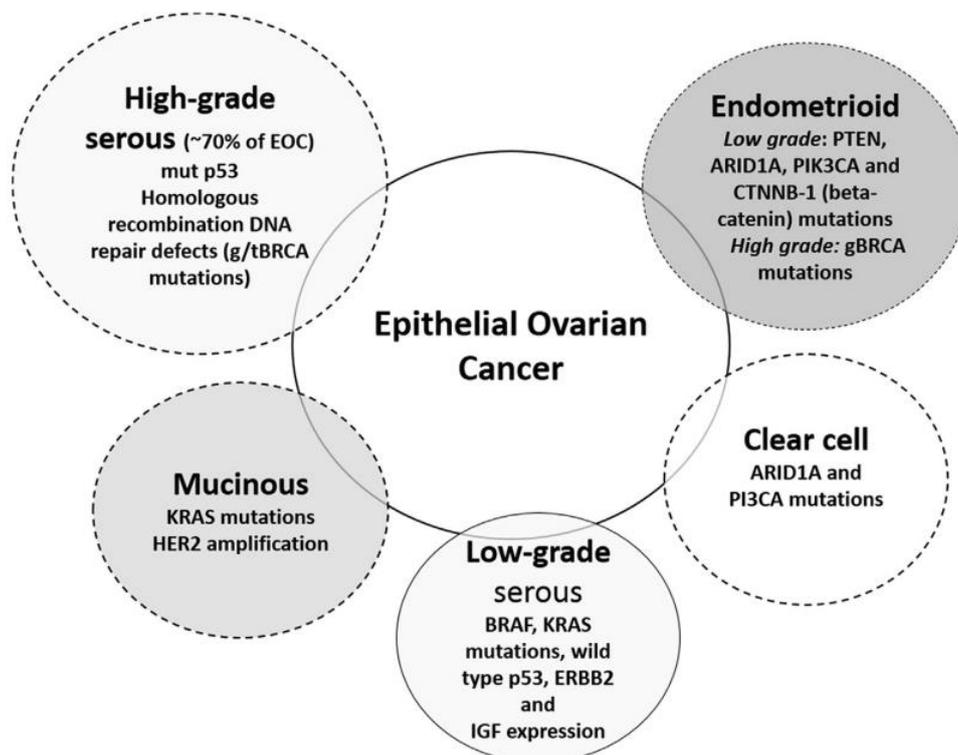


Figure 7 : Sous-types histologiques et moléculaires du cancer épithélial de l'ovaire¹⁰⁷

Environ 70% des cancers épithéliaux de l'ovaire sont des adénocarcinomes séreux de haut grade. Une caractéristique définissant de ce sous-type est la présence de mutations dans le gène suppresseur de tumeur p53^{108,109}. De plus, l'analyse moléculaire du cancer ovarien séreux de haut grade (HGSOC) par The Cancer Genome Atlas (TCGA) a montré qu'environ la moitié présentent des aberrations dans la réparation de la recombinaison homologue, une voie cruciale de réponse aux dommages à l'ADN¹¹⁰.

Les cancers séreux de l'ovaire de haut grade (HGSOC) sont caractérisés, dans environ **50%** des cas, par un déficit en recombinaison homologue¹¹¹. Cette caractéristique est souvent due à des altérations dans les gènes BRCA1 ou BRCA2, qui jouent des rôles cruciaux dans la voie de réparation homologue⁸³. En effet, une réduction de l'activité des gènes BRCA est un processus majeur parmi les facteurs causant la HRD dans les cellules tumorales. Dans le cas des HGSOC, l'altération moléculaire des gènes BRCA1 ou BRCA2 est la principale cause de ce déficit, représentant environ 30% des cas. Ces altérations peuvent être germinales, affectant BRCA1 (BRCA1g) dans 8% des cas et BRCA2 (BRCA2g) dans 6% des cas; elles peuvent également être exclusivement somatiques, représentant 3% (BRCA1) et 3% (BRCA2) des cas¹¹². Outre les mutations ponctuelles, des réarrangements multi-mégabasiques longs ont été caractérisés¹¹³. Du côté épigénétique, une hyperméthylation du promoteur de BRCA1 est retrouvée dans 10% des cas; une hyperméthylation du promoteur de BRCA2 est également observée, bien que dans une moindre mesure¹¹⁴. En l'absence d'altération de BRCA1/2 (BRCAwt), toutes les autres causes possibles conduisant à un statut HRD sont regroupées sous le terme de BRCAness.

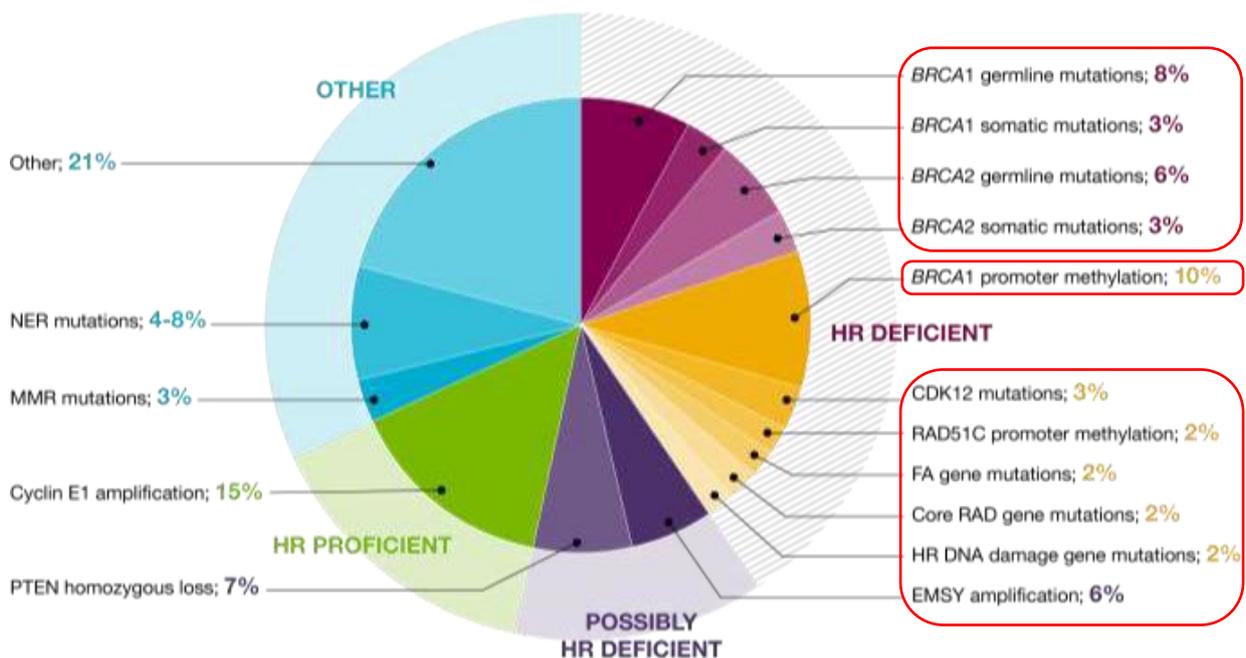


Figure 8 : Répartition des altérations moléculaires et épigénétiques impactant la réparation homologue dans les HGSOC¹¹⁵

Outre les gènes BRCA, d'autres gènes impliqués dans les voies de réparation de l'ADN et sont également susceptibles de porter des mutations héréditaires qui augmentent le risque de cancer. Les gènes RAD51D et PALB2 sont également susceptibles de présenter des mutations héréditaires qui accroissent le risque de cancer. Les membres de la famille de l'anémie de Fanconi, tels que RAD51C, RAD51D et BRIP1, peuvent porter des mutations germinales ou somatiques homozygotes augmentant

la susceptibilité au cancer ovarien sévère de haut grade (HGSOC)^{116,117}. Des études précliniques ont démontré que des défauts dans ces gènes, ainsi que probablement d'autres gènes associés à la voie de réparation homologue (HRR) comme ATM, CHEK1, CHEK2 et CDK12, entraînent également une sensibilité à l'inhibition de la réparation de l'ADN^{116,118,119}. De plus, l'amplification d'EMSY (un répresseur transcriptionnel interagissant avec BRCA2) est associée à une HRD, tandis que l'amplification de CCNE1 est associée à une compétence en réparation homologue et un pronostic défavorable¹²⁰.

Gène de la voie HR	Fréquence observée, tous cancers épithéliaux de l'ovaire (%)	Fréquence observée, cancer ovarien de haut grade (%)
RAD51C	0,41 – 2,9	1,9
RAD51D	0,35 – 1,1	0,95
RAD51B	0,06	0,95
RAD50	0,2	-
RAD54L	-	0,5
ATM	0,8 – 0,86	0,32 – 1,0
BRIP1	0,9 – 1,72	0,32 – 1,0
CHEK2	0,4 – 1,6	0,32 – 1,0
FANCA	-	0,5
FANCI	-	0,63 – 1,0
NBN	0,2 – 0,25	0,63 – 1,0
PALB2	0,2 – 0,5	0,63

Tableau 4 : Fréquence des mutations des gènes HRR non-BRCA¹⁰⁷

Le Tableau 4 montre la fréquence des mutations de certains gènes (HRR non-BRCA) dans le cancer de l'ovaire, indiquant des variations entre les cancers épithéliaux de l'ovaire en général et le cancer ovarien de haut grade spécifiquement. Par exemple, la fréquence des mutations du gène RAD51C varie de 0.41% à 2.9% dans l'ensemble des cancers épithéliaux de l'ovaire, et est de 1.9% dans le cancer ovarien de haut grade. Des variations similaires sont observées pour d'autres gènes comme RAD51D. Ces données révèlent la complexité génétique associée à la HRD dans le HGSOC, et suggèrent que cette diversité moléculaire pourrait influencer le développement de stratégies thérapeutiques plus ciblées et efficaces.

Ainsi, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 se positionnent comme des indicateurs cruciaux de la susceptibilité au cancer de l'ovaire. La HRD, induite par plusieurs lésions génétiques, englobe des mutations germinales et somatiques de BRCA, ainsi que des mutations d'autres gènes tels que ATM, CHEK2, RAD51, MRE11A. Les tests BRCA, germinaux et tumoraux, peuvent être des outils précieux pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une thérapie de maintenance iPARP. Récemment, l'émergence de tests innovants permet également la détection de la HRD en évaluant les cicatrices génomiques, qui sont des modifications détectables et durables du génome, engendrées par la déficience en recombinaison homologue. Les tumeurs affichant une signature génomique révélatrice d'un déficit en recombinaison homologue sont catégorisées comme HRD+.

1.2. DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION DE HRD DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

1.2.1. MÉTHODES DIAGNOSTIQUES ET DÉFINITION DU STATUT HRD

Dans le domaine de la recherche sur le cancer de l'ovaire, l'élucidation des mécanismes histologiques et moléculaires, y compris les dysfonctionnements dans les voies de réparation homologue et les mutations des gènes BRCA, a été cruciale pour les avancées thérapeutiques significatives. Cette progression, de la caractérisation moléculaire à l'application de traitements spécifiques, est illustrée par les études SOLO-1 et PAOLA-1, marquant une étape importante vers un traitement personnalisé du cancer de l'ovaire. L'étude SOLO-1 a mis en lumière l'efficacité de l'olaparib, un inhibiteur de la PARP, chez les patientes porteuses de mutations BRCA, établissant un lien direct entre la caractérisation moléculaire précise et l'efficacité thérapeutique. L'étude PAOLA-1 a élargi l'horizon en incluant les patientes HRD positives sans mutations BRCA, et a souligné l'importance de l'intégration du statut BRCAm dans les protocoles cliniques standards, ainsi que la fiabilité des tests somatiques BRCA pour détecter des mutations tumorales non identifiées par les tests germinaux. Cette étude a également démontré l'efficacité du bevacizumab chez les patientes HRD positives et a abordé le défi de trouver des traitements appropriés pour les patientes HRD négatives. Enfin, elle a souligné la nécessité d'un test HRD fiable en première ligne et l'importance de développer de nouveaux tests HRD pour une personnalisation accrue du traitement du cancer de l'ovaire.

L'identification de la HRD comme un facteur clé influençant l'efficacité des inhibiteurs de PARP et la sensibilité aux sels de platine a été une découverte majeure. L'utilisation de tests compagnons multiples (CDx) est désormais essentielle pour l'administration efficace des iPARP dans le traitement des cancers épithéliaux de l'ovaire. La FDA a initialement validé deux de ces tests, reconnaissant leur importance pour une prescription éclairée de iPARP. L'analyse du statut HRD y est donc abordée sous deux angles : la recherche des mutations génétiques (causes) et la détection des cicatrices génomiques (conséquences), permettant ainsi une prise en charge clinique plus précise et personnalisée¹²¹. L'évaluation de l'instabilité génomique (GI) dans les cancers épithéliaux de l'ovaire se caractérise par un score d'instabilité génomique (GIS) qui sert de marqueur fiable pour différentes méthodes d'analyse. Ces analyses génomiques de la HRD reposent principalement sur des technologies de microarrays basées sur des polymorphismes de nucléotides uniques (SNP), lesquelles mesurent la variation du nombre de copies somatiques (CNV). Trois études ont établi des protocoles de CNV basés sur des SNP, permettant de prédire le statut BRCA par l'évaluation de LOH, TAI, LSTs ou, renforçant la capacité de discrimination entre les tumeurs compétentes et déficientes en réparation homologue par recombinaison^{81-83,122}. Parmi les tests actuellement disponibles, le test myChoice HRD de Myriad Genetics, qui combine l'évaluation du statut tumoral BRCA et un score d'instabilité génomique basé sur la somme des scores de LOH, TAI et LSTs est approuvé par la FDA en tant que diagnostic compagnon pour la sélection des patients pour le traitement par olaparib et niraparib²². Ce GIS est le seul marqué de cicatrices génomiques étudié dans des essais contrôlés randomisés de première ligne. Les études précliniques suggèrent une performance supérieure des tests basés sur les mutations par rapport aux évaluations actuelles des cicatrices génomiques.

Toutefois, ces tests nécessitent des échantillons frais congelés, alors que la plupart des matériaux d'essai clinique sont fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE), un détail non négligeable qui pourrait limiter leur application^{22,90}.

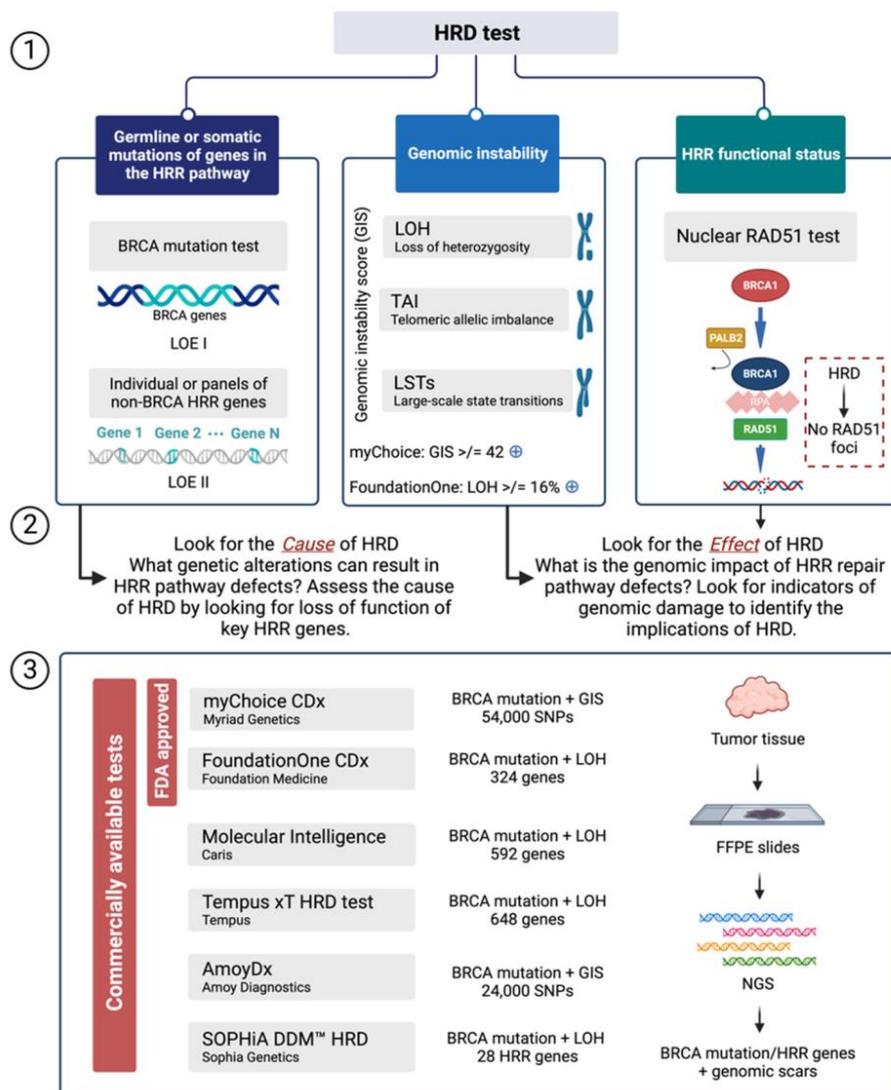


Figure 9 : Stratégies de test pour la définir le statut HRD : cause, effet et solutions diagnostiques disponibles⁹⁰

La figure 9 détaille les différentes méthodologies et les tests actuellement disponibles pour évaluer la HRD. Ces tests de HRD sont catégorisés en trois groupes principaux : mutations germinales ou somatiques dans les gènes associés à la voie de réparation par recombinaison homologue, instabilité génomique, et tests évaluant le statut fonctionnel de la HRR.

Deux approches majeures sont employées pour détecter l'HRD :

- **Identification de la cause** : Cette méthode se concentre sur la perte de fonction des gènes HRR clés, incluant les tests de mutation BRCA (Niveau de Preuve I) et les tests individuels ou en panel de gènes HRR non-BRCA (Niveau de Preuve II).
- **Recherche de l'effet de l'HRD** : Cette approche vise à identifier le phénotype de l'HRD en examinant les dommages génomiques résultants. Par exemple, le test Myriad myChoice CDx mesure un score d'instabilité génomique (GIS) avec un seuil de 42, tandis que le test FoundationOne CDx de Foundation Medicine évalue la perte d'hétérozygotie (LOH) avec un seuil de 16.

Plusieurs tests de laboratoire ont été développés en tant que dispositifs de diagnostic in vitro (IVD) pour détecter l'HRD à partir de données de NGS. Ces analyses sont réalisées sur de l'ADN génomique isolé à partir d'échantillons tumoraux fixés et inclus en paraffine (FFPE). Parmi ces tests, le test Myriad myChoice CDx et le test FoundationOne CDx de Foundation Medicine sont approuvés par la FDA en tant qu'IVD, représentant des avancées significatives dans l'évaluation de l'HRD et fournissant des outils essentiels pour guider le traitement des cancers où la recombinaison homologue est un facteur clé.

La détermination du statut de mutation BRCA se fait à deux niveaux : germinale (BRCAg) via des échantillons sanguins, et tumorale (BRCAt) avec une distinction entre ces approches. Tandis que les recommandations varient sur la priorisation entre BRCAg et BRCAt, l'évaluation du statut BRCAt pour les cancers épithéliaux de l'ovaire de haut grade est une pratique consensuelle, accompagnée d'une orientation systématique vers un conseil génétique ou oncogénétique en cas de détection d'une mutation tumorale BRCA¹²¹. Pour l'analyse germinale, Myriad Genetics a développé le test BRACAnalysis CDx en 2014, le premier approuvé par la FDA comme condition préalable à la prescription d'olaparib pour les patients présentant une mutation BRCAg en troisième ligne de traitement. Cependant, la limitation du BA-CDx est qu'il recherche exclusivement des mutations germinales, ne permettant pas d'exclure la présence d'une mutation tumorale exclusivement somatique. Pour l'analyse tumorale, deux autres tests basés sur l'évaluation du GIS ont été validés : le FoundationFocus CDxBRCA-LOH de Foundation Medicine et le MyChoice CDx de Myriad Genetics. Ces deux tests effectués sur tissus tumoraux paraffinés combinent le séquençage de BRCAt et l'évaluation du GIS. Ils diffèrent cependant dans le calcul du GIS : le FoundationFocus se concentre sur le pourcentage pan-génomique de LOH, tandis que le MyChoice utilise une somme des trois altérations précédemment décrites (LOH, TAI et LSTs) pour obtenir un GIS global^{123,124}. Un seuil de 42 pour le GIS a été initialement établi avec une sensibilité de 95 % pour discriminer les tumeurs présentant une HRD et ainsi détecter les dysfonctions des gènes BRCA1/2, mais ce seuil a depuis été réduit à 33, illustrant l'évolution continue des études sur les altérations des gènes HRR et leurs impacts sur la prise en charge du cancer de l'ovaire^{90,100,120}.

Ces avancées diagnostiques, malgré leur nature prometteuse, n'ont pas encore prouvé une amélioration concrète dans la gestion thérapeutique des patientes. Néanmoins, les tests FoundationFocus et MyChoice, ainsi que l'évaluation générale du GIS, ont été intégrés dans les recommandations internationales de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en raison de leur potentiel théranostic^{22,121,125,126}. Ces développements soulignent une ère de précision croissante dans le traitement du cancer de l'ovaire, avec un espoir d'amélioration continue des options thérapeutiques pour les patients. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé divers tests diagnostiques complémentaires ou associés pour guider la sélection des tumeurs en fonction de leur statut de réparation homologue pour les traitements par iPARP. Cette approbation résulte de la reconnaissance que différents tests peuvent aboutir à des définitions distinctes du statut HR, influençant par conséquent les décisions thérapeutiques¹²² :

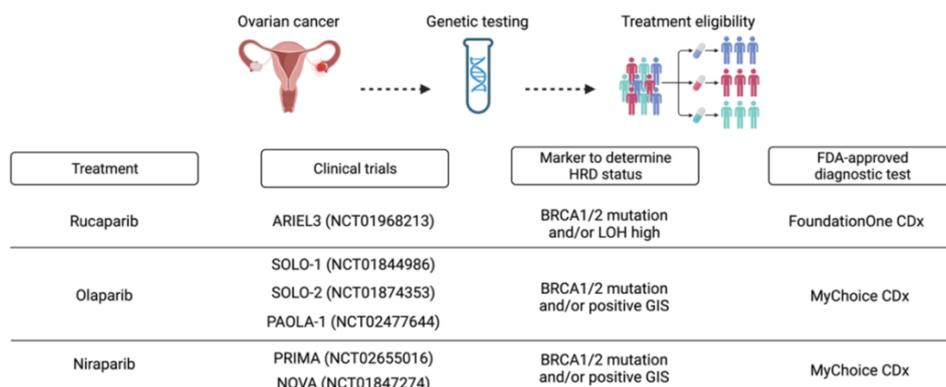


Figure 10 : Analyse de la réparation homologue déficiente (HRD) au moment du diagnostic pour déterminer l'éligibilité au traitement dans le cancer de l'ovaire⁹⁰

Parmi ces tests, le Myriad myChoice CDx et le FoundationOne CDx, qui évaluent l'instabilité chromosomique, exigent la réalisation de l'analyse sur des plateformes habilitées, souvent aux États-Unis. Il est à noter que 10-15% de ces échantillons produisent des résultats non concluants.⁹⁰ Les tests FoundationOne CDx et Myriad myChoice CDx ont été spécifiquement reconnus pour leur capacité à sélectionner les patients atteints de cancer de l'ovaire susceptibles de bénéficier d'une thérapie approuvée par la FDA. Ces diagnostics jouent un rôle crucial dans l'identification des patientes qui pourraient tirer avantage des traitements par iPARP en fonction de l'instabilité chromosomique de leur tumeur. Ces outils diagnostiques représentent une avancée significative dans la personnalisation du traitement du cancer de l'ovaire, permettant une sélection plus précise des patientes pour des thérapies ciblées en fonction des caractéristiques génomiques de leur tumeur.

1.2.2. TESTS FONCTIONNELS : RAD51 DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'OVAIRE

Les tests actuels de déficience en recombinaison homologe se basent sur des analyses ADN pour évaluer les mutations survenues lors de l'évolution tumorale. Toutefois, la pression sélective des traitements systémiques, surtout en contexte métastatique, peut induire des mécanismes de résistance qui compromettent la précision de ces tests. Dans ce contexte, les tests fonctionnels de la réparation homologe sont en train d'émerger comme des biomarqueurs potentiel¹²⁷. De nombreux tests ont été développés pour détecter la formation de foyers de RAD51 en réponse à des dommages de l'ADN, reflétant la compétence de la HR-. Cette méthode évalue la capacité des cellules tumorales à recruter des foyers nucléaires de RAD51 pendant la phase S/G2 en présence de dommages importants à l'ADN double-brin.

Dans le cancer de l'ovaire et du sein, la diminution des foyers nucléaires de RAD51 après dommage à l'ADN a été associée à des déficiences en BRCA1/BRCA2 et à une réponse aux inhibiteurs de PARP¹²⁸. Le test RAD51, réalisable sur tissus FFPE, est utilisé pour identifier les patientes atteintes de cancer du sein susceptibles de répondre aux iPARP¹²⁹. Une faible score RAD51 chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire a été liée à une réponse aux iPARP¹³⁰. Des études ont montré la valeur prédictive de ces tests pour évaluer la réponse aux thérapies à base de platine et aux iPARP dans les cancers du sein et de l'ovaire. Les analyses multi-omiques ont exploré la corrélation entre les motifs génomiques/transcriptomiques et le phénotype HRD. Ensemble, ces études illustrent le potentiel du test RAD51 pour guider les décisions thérapeutiques dans le cancer ovarien, notamment en identifiant les patientes les plus susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie au platine ou de thérapies ciblées comme les inhibiteurs de PARP.

1.3. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

Le traitement du carcinome ovarien a connu une révolution ces dernières années avec l'avènement des inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (iPARP), dont l'olaparib a joué un rôle pionnier. Ces agents thérapeutiques, innovants par leur mécanisme d'action, exploitent les vulnérabilités génétiques intrinsèques des cellules néoplasiques. Cette approche a conduit à l'élaboration de traitements plus efficaces, ciblant spécifiquement les tumeurs caractérisées par des mutations BRCA, qu'elles soient d'origine germinale ou somatique, en particulier dans les carcinomes ovariens séreux de haut grade.

L'étude SOLO-1 a joué un rôle pivot en établissant l'importance du biomarqueur BRCA dans la modulation de la réponse aux iPARP. De manière complémentaire, l'étude PAOLA-1 a enrichi ce paradigme en intégrant le bevacizumab dans les régimes de traitement, élargissant ainsi le spectre des patientes bénéficiant de cette modalité thérapeutique. Le statut HRD a émergé comme un biomarqueur significatif, reflétant des anomalies spécifiques de réparation de l'ADN au sein des tumeurs. L'identification de ce statut permet une personnalisation accrue du traitement, ciblant de manière plus précise les patientes les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie par iPARP. Cette stratégie individualisée, fondée sur les caractéristiques génétiques des tumeurs, constitue un progrès notable dans le traitement du cancer de l'ovaire, permettant une optimisation de l'efficacité thérapeutique.

Cette avancée dans la compréhension et l'application des iPARP ouvre la voie à une exploration approfondie des stratégies de maintenance thérapeutique. Les essais cliniques en première ligne et lors de la première rechute jouent un rôle crucial dans l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de ces traitements innovants, offrant des perspectives nouvelles pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes de cancer de l'ovaire. À ce jour, quatre iPARP - l'olaparib, le niraparib, le rucaparib et le veliparib - ont franchi les étapes des essais cliniques de phase III. Ces développements marquent l'avènement d'une ère de traitements plus personnalisés et potentiellement plus efficaces pour le cancer de l'ovaire¹²¹.

Ligne	Essais	Traitements	Description de l'étude	Données d'efficacité
Maintenance de première ligne	SOLO-1 (NCT01844986)	Olaparib	Essai de Phase III comparant l'olaparib et le placebo en maintenance après chimiothérapie à base de platine chez des patientes avec un cancer ovarien avancé BRCA muté (Stade III-IV FIGO).	L'étude a révélé une réduction significative de 70 % du risque de progression de la maladie ou de décès (HR 0,30; IC95 % 0,23–0,41; p < 0,001). La survie sans progression (PFS) était de 56 mois pour l'olaparib contre 13,8 mois pour le placebo (HR 0,33; IC95 % 0,25–0,43). La survie globale à 7 ans était de 67 % pour l'olaparib contre 46,5 % pour le placebo (HR 0,55; IC95 % 0,40–0,76; p = 0,0004). Ces données confirment l'avantage à long terme de l'olaparib en PFS pour le traitement de maintenance de première ligne chez les patients atteints de cancer sévère de haut grade de l'ovaire (HGSO) avec une mutation germinale ou somatique BRCA1/2, ayant eu une réponse complète ou partielle après chimiothérapie à base de platine ^{131,132} .
	PAOLA-1 (NCT02477644)	Bevacizumab + Olaparib	Essai de Phase III comparant bevacizumab + olaparib vs bevacizumab + placebo chez des patientes avec un cancer ovarien avancé (Stade IIIB - IV) après traitement standard.	La PFS médiane était de 22,9 mois pour le groupe bevacizumab + olaparib contre 16,6 mois pour le groupe bevacizumab + placebo (HR 0,59; IC95 % 0,49–0,72; p < 0,001) pour l'ensemble des patientes. Dans le sous-groupe avec mutation BRCA, la PFS était de 37,2 mois contre 21,7 mois (HR 0,31; IC95 % 0,20–0,47). L'étude a démontré une réduction de 41 % du risque de progression de la maladie ou de décès avec l'association bevacizumab et olaparib, et a mis en évidence un effet synergique important de cette combinaison chez les patients avec mutation BRCA et HRD ^{88,133} .
	VELIA (NCT02470585)	Veliparib	Étude de Phase 3 évaluant veliparib avec ou sans chimiothérapie chez des patientes avec un cancer ovarien non traité précédemment (Stade III ou IV).	La PFS médiane était de 31,9 mois dans le contexte HRD pour veliparib contre 20,5 mois pour le placebo (HR 0,57; IC95 % 0,43–0,76; p < 0,001), et de 34,7 mois contre 22,0 mois pour BRCA (HR 0,44; IC95 % 0,28–0,68; p < 0,001). Dans tous les sous-groupes de patients, la PFS pour veliparib était de 23,5 mois contre 17,3 mois pour le placebo. Le bénéfice était plus marqué chez les patients avec des mutations BRCA ¹³⁴ . Cependant, veliparib n'est pas approuvé par la FDA.
	PRIMA (NCT02655016)	Niraparib	Essai de Phase 3 comparant niraparib vs placebo en maintenance chez des patientes avec un cancer ovarien avancé après chimiothérapie à base de platine.	La PFS médiane était de 13,8 mois pour le niraparib contre 8,2 mois pour le placebo (HR 0,62; IC95 % 0,50–0,76; p < 0,001). Chez les patientes HRD, la PFS était de 21,9 mois pour le niraparib contre 10,4 mois pour le placebo (HR 0,43; IC95 % 0,31–0,59; p < 0,001). La thérapie de maintenance avec niraparib a entraîné une réduction significative du risque de progression ou de décès, en particulier dans la population avec déficience en réparation homologue ¹³¹ .

	PRIME (NCT03709316)	Niraparib	Essai de Phase III évaluant l'efficacité et la sécurité de niraparib en maintenance chez des patientes chinoises avec un cancer ovarien avancé après chimiothérapie à base de platine.	Survie sans progression médiane de 24,8 vs 11,1 mois (HR 0,58; IC95 % 0,36–0,93; p = 0,022) en population HRD, et de 14,0 vs 5,5 mois (HR 0,41; IC95 % 0,25–0,65; p < 0,001) chez les non-HRD ¹³⁵ .
	ATHENA-MONO (NCT03522246)	Niraparib	Étude de Phase 3 évaluant rucaparib vs placebo en maintenance après réponse au traitement de première ligne à base de platine.	Survie sans progression médiane en population entière de 20,2 vs 9,2 mois (HR 0,52; IC95 % 0,40–0,68; p < 0,0001), et de 28,7 vs 11,3 mois chez les patientes HRD (HR 0,47; IC95 % 0,31–0,72; p = 0,0004) ¹³⁶ .
Maintenance de seconde ligne (première rechute)	ARIEL3 (NCT01968213)	Rucaparib	Étude sur le rucaparib comme traitement d'entretien après chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes de cancer ovarien sensible au platine.	Amélioration de la PFS chez les patients avec BRCA muté (16,6 vs 5,4 mois; HR 0,23; IC95 % 0,16–0,34) et ceux avec HRD (13,6 vs 5,4 mois; HR 0,32; IC95 % 0,24–0,42), ainsi que dans l'ensemble de la population (10,8 vs 5,4 mois; HR 0,36; IC95 % 0,30–0,45), y compris les patients négatifs pour LOH ^{137,138} .
	ARIEL-2 (NCT01891344)	Rucaparib	Évaluation du rucaparib chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, de la trompe de fallope ou péritonéal primitif à haut grade, sensibles au platine et en rechute	Taux de réponse : 69 % pour les tumeurs mutées BRCA, 39 % pour les tumeurs de type sauvage BRCA avec un taux élevé de LOH, et 11 % pour les tumeurs de type sauvage BRCA avec un faible taux de LOH (p < 0,0001) ^{139,140} .
	NOVA (NCT01847274)	Niraparib	Essai de Phase 3 sur le niraparib en maintenance chez des patientes avec un cancer ovarien sensible au platine.	Niraparib associé à une meilleure PFS dans tous les sous-groupes, avec un bénéfice plus important dans la cohorte BRCAg (21,0 vs 5,5 mois; HR 0,27; IC95 % 0,17–0,41) que dans la cohorte non-BRCAg avec HRD (12,9 vs 3,8 mois; HR 0,38; IC95 % 0,24–0,59) et dans l'ensemble de la cohorte non-BRCAg (9,3 vs 3,9 mois; HR 0,45; IC95 % 0,34) ^{96,141} .
	STUDY-19 (NCT00753545)	Olaparib	Étude de Phase II sur l'efficacité de l'olaparib chez des patientes avec un cancer ovarien séreux récidivant sensible au platine.	Amélioration de la survie globale chez les patients atteints de cancer récurrent de l'ovaire avec mutation BRCA ayant reçu une thérapie de maintenance à l'olaparib après une chimiothérapie à base de platine (29,8 vs 27,8 mois; HR 0,73; IC95 % 0,55–0,95), représentant un critère d'évaluation secondaire de l'essai ^{142,143} .
	SOLO-2 (NCT01874353)	Olaparib	Étude de Phase III sur le traitement d'entretien par l'olaparib chez des patientes avec un cancer ovarien récidivant sensible au platine et muté BRCA.	Essai SOLO-2 démontrant une amélioration de la PFS chez les patients avec cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine et mutations BRCAg traités avec l'olaparib en maintenance (19,1 vs 5,5 mois ; HR 0,30; IC95 % 0,22–0,41). Bien qu'il n'y ait pas de différence significative en survie globale, les résultats soutiennent l'utilisation de l'olaparib pour la maintenance chez ces patients ^{144,145} .

Tableau 5 : Avancées et défis dans la thérapie de maintenance du cancer ovarien : le rôle crucial des inhibiteurs de PARP et son impact selon le statut HRD

L'étude PAOLA-1 représente ainsi une avancée significative dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, en soulevant des questions cruciales pour la gestion clinique quotidienne. Cette étude a démontré que la combinaison de bevacizumab avec des inhibiteurs de PARP, comme l'olaparib, le niraparib, et potentiellement le rucaparib, améliore la survie sans progression et le taux de réponse complète, particulièrement chez les patientes avec une maladie résiduelle. Une distinction importante a été observée entre les mutations BRCA1 et BRCA2, révélant des différences de pronostic et de sensibilité aux traitements, et soulignant l'importance de la localisation et du type de mutations. En outre, PAOLA-1 a mis l'accent sur l'importance de l'association du bevacizumab avec des inhibiteurs de PARP, en intégrant les caractéristiques tumorales et les besoins spécifiques des patientes dans la stratégie de traitement. Cette étude a aussi mis en lumière le rôle essentiel du test HRD comme outil de décision, permettant d'affiner les options thérapeutiques au-delà de la présence de mutations BRCA. Elle a stimulé l'innovation dans le domaine des tests diagnostiques, favorisant une concurrence entre les plateformes académiques et les tests commerciaux, et a souligné la nécessité d'adresser les besoins de la population HRp, souvent sous-estimés dans les traitements antérieurs. Enfin, l'étude a exploré l'impact de la progression de la maladie sous inhibiteurs de PARP sur les traitements ultérieurs, ouvrant la voie à des approches thérapeutiques novatrices pour les patientes présentant des réponses diverses à ces traitements. Ainsi, PAOLA-1 a marqué un tournant dans la personnalisation du traitement du cancer de l'ovaire, démontrant comment les biomarqueurs peuvent guider les choix thérapeutiques et améliorer potentiellement les chances de guérison.

L'impact de PAOLA-1 est renforcé par sa synergie avec les études PRIMA et ATHENA, contribuant à l'optimisation des stratégies de maintenance et à la personnalisation du traitement selon les caractéristiques tumorales et les besoins individuels des patientes. Environ la moitié des tumeurs ovariennes présentent une HRD, avec une proportion significative de ces cas associée à des mutations BRCAm. Les résultats de PAOLA-1, en accord avec SOLO1 et PRIMA, confirment l'efficacité des inhibiteurs de PARP chez les patientes HRD positives et BRCAm. L'impact des inhibiteurs de PARP dans les cas de rechute sensible aux sels de platine a été également démontré dans les essais SOLO2, NOVA et ARIEL3. Cependant, les questions concernant la valeur prédictive du test HRD, notamment dans les rechutes sensibles au platine, restent ouvertes. Ces études suggèrent que le test HRD pourrait ne pas être nécessaire pour prédire la réponse aux inhibiteurs de PARP dans les cas de récurrence, en raison de la capacité de la tumeur à changer de statut HRP (Homologous Recombination Proficient) avec le temps. PAOLA a ouvert de nouvelles voies pour la compréhension et le traitement du cancer de l'ovaire, tout en mettant en lumière l'importance d'une approche personnalisée et basée sur des biomarqueurs précis pour optimiser les résultats thérapeutiques¹⁴⁶.

Le phénotype "BRCAness", caractérisé par des taux élevés de réponse au traitement par platine et une meilleure SG globale, est notable chez les patients avec des mutations germinales BRCA1 ou BRCA2 et dans certains cancers ovariens sporadiques. Les inhibiteurs PARP sont approuvés par l'EMA et la FDA pour la gestion des HGSOc dans différents contextes cliniques, y compris en thérapie de maintenance de première ligne, en thérapie de maintenance de seconde ligne pour les maladies récidivantes sensibles au platine, et en monothérapie pour le HGSOc avec une mutation BRCA

(olaparib/rucaparib) ou un test HRD positif (niraparib) après deux lignes de thérapie. Par conséquent, il est essentiel d'effectuer systématiquement une analyse BRCA et HRD dans la pratique clinique. Actuellement, six tests HRD sont disponibles pour optimiser les traitements. L'absence de ces tests peut réduire l'efficacité du traitement. Les options thérapeutiques disponibles, y compris la chirurgie et le bevacizumab, sont déterminées en partie par ces tests. Un algorithme basé sur les dernières connaissances de 2023 guide le choix du traitement de première ligne pour ces cancers¹⁴⁷ :

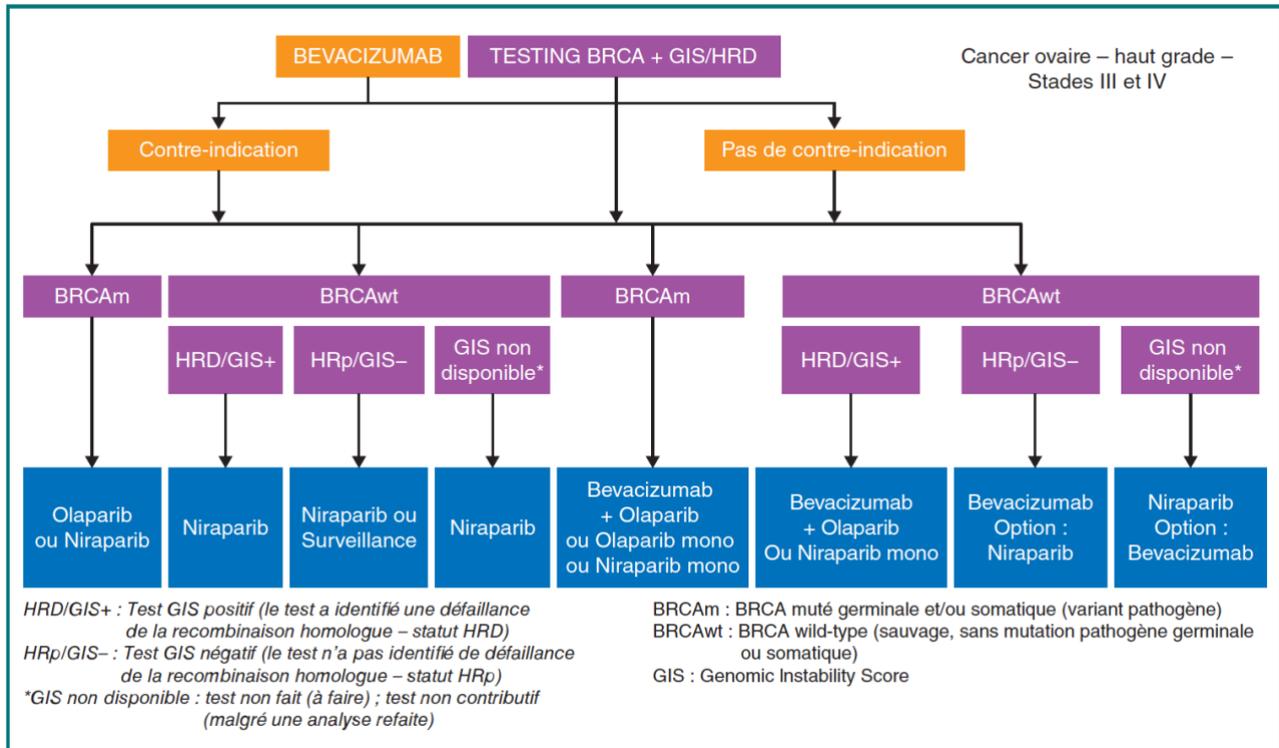


Figure 11 : Algorithme de choix thérapeutique, cancer de l’ovaire avancé première ligne¹⁴⁷

Les résultats des différentes études renforcent l'importance de l'évaluation HRD pour la prise de décision thérapeutique en première ligne de traitement du cancer de l'ovaire. Ils démontrent que les tests HRD peuvent être des outils précieux pour prédire la réponse au traitement et pour personnaliser les protocoles de traitement afin de maximiser les bénéfices pour les patientes. Le test HRD apparaît comme un élément clé pour guider l'utilisation des inhibiteurs de PARP en première ligne de traitement, offrant une stratification pertinente des patientes susceptibles de bénéficier le plus de ces agents thérapeutiques.

- **Ultra-mutées POLE** : Cette catégorie comprend 5 à 15% des cancers de l'endomètre présentant des mutations pathogènes dans le domaine exonucléase de la polymérase ϵ (POLE), une enzyme cruciale dans la réplication et la réparation de l'ADN. Ces tumeurs se caractérisent par une fréquence élevée de transversions CgA et une charge mutationnelle importante, mais sont associées à un excellent pronostic en raison de leur réponse favorable au traitement.
- **Hyper-mutées avec instabilité microsatellitaire (MSI)** : Cette catégorie comprend 25 à 30% des carcinomes de l'endomètre qui manifestent une perte de protéines de la voie de réparation des mésappariements (MMR), telles que MLH1, MSH2, MSH6, et PMS2. Cette perte résulte souvent de l'hyperméthylation du promoteur de MLH1 dans les cas sporadiques, ou de mutations dans les gènes MMR dans le cadre du syndrome de Lynch héréditaire. Les déficiences dans la voie MMR conduisent à des instabilités dans de courtes séquences répétitives d'ADN, connues sous le nom d'instabilité microsatellitaire (MSI). Le statut MSI est ainsi un indicateur des défaillances de la voie MMR et est probablement responsable de la forte charge mutationnelle observée dans ces tumeurs, qualifiées de "MSI hyper-mutées". Ces tumeurs sont associées à un pronostic intermédiaire.
- **Pas de profil moléculaire spécifique (NSMP [No Specific Molecular Profile])** : Les tumeurs de cette catégorie ne présentent pas de caractéristiques moléculaires spécifiques uniques. Leur évolution et pronostic dépendent du stade et du grade de la tumeur, avec un pronostic généralement intermédiaire.
- **CE à nombre de copies élevé, 'serous-like'** : Cette catégorie inclut les tumeurs séreuses et environ 25 % des carcinomes endométrioïdes de haut grade. Elles sont définies par un nombre limité de mutations, avec une prédominance notable de mutations du gène TP53, mais elles se distinguent surtout par une instabilité génomique prononcée, manifestée par de nombreuses altérations somatiques du nombre de copies (SCNA). Cette caractéristique est étroitement associée à un pronostic défavorable. Ce groupe est similaire aux carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire et aux carcinomes basaloïdes du sein, mais se distingue par davantage de mutations dans les gènes PIK3CA, FBXW7, PPP2R1A, et ARID1A. Ces tumeurs, définies par une faible charge mutationnelle et des altérations liées à un nombre élevé de copies somatiques, sont associées à un mauvais pronostic.

Ainsi, chaque catégorie correspond à un pronostic différent, les cas POLEmut présentant généralement les meilleurs résultats et p53abn les pires, tandis que les deux autres catégories présentent des pronostics intermédiaires. Récemment, le système de stadification du cancer de l'endomètre FIGO 2023 a intégré cette classification moléculaire¹⁵⁵, marquant une étape importante vers l'amélioration de notre capacité à stratifier les risques du cancer de l'endomètre au-delà des limites des évaluations histologiques traditionnelles. Les essais cliniques, tels que transPORTEC, ont joué un rôle clé dans l'application pratique de cette classification en routine diagnostique^{156,157}.

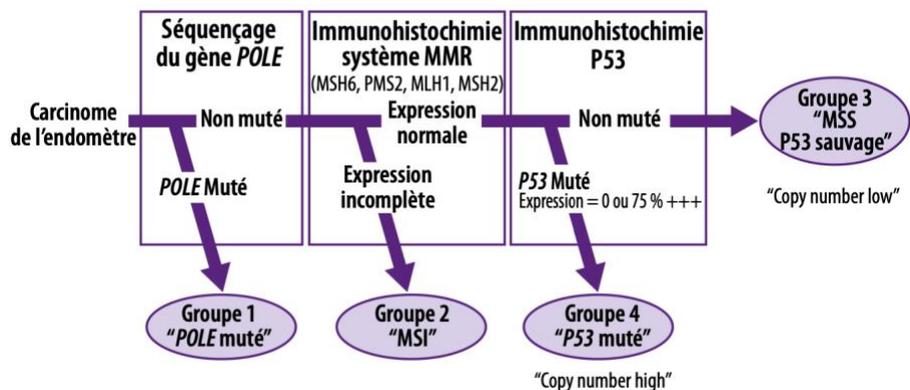


Figure 11 : L'Algorithme ProMisE - Un outil rapide pour la classification moléculaire des cancers de l'endomètre¹⁵⁸

2.2. ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET DU DÉFICIT DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE

Les recherches actuelles se concentrent sur l'évaluation de l'efficacité, la sécurité des iPARP et l'identification des patients qui bénéficieraient le plus de cette thérapie, pour développer des traitements plus personnalisés. Les iPARP sont une nouvelle approche prometteuse pour traiter le cancer de l'endomètre, en particulier les tumeurs avec des mutations de p53, fréquentes dans les cancers de l'endomètre de type II^{159,160}. Ces études mettent en avant l'importance de l'analyse génétique dans le cancer de l'endomètre, en relation avec les mutations BRCA1/2, indiquant que ces cancers peuvent présenter des caractéristiques de HRD liées à la dysfonction de ces gènes suppresseurs de tumeurs.

Une étude clé de Arielle L. Heeke a révélé une prévalence élevée de mutations HRD dans le cancer de l'endomètre, particulièrement pour les tumeurs avec mutations de p53, fréquentes dans les cancers de l'endomètre de type II. L'étude, analysant 52 426 tumeurs via séquençage de nouvelle génération, a trouvé que 17,4 % des tumeurs avaient des mutations HR-DDR, avec une incidence de 34,4 % dans le cancer de l'endomètre⁹⁴.

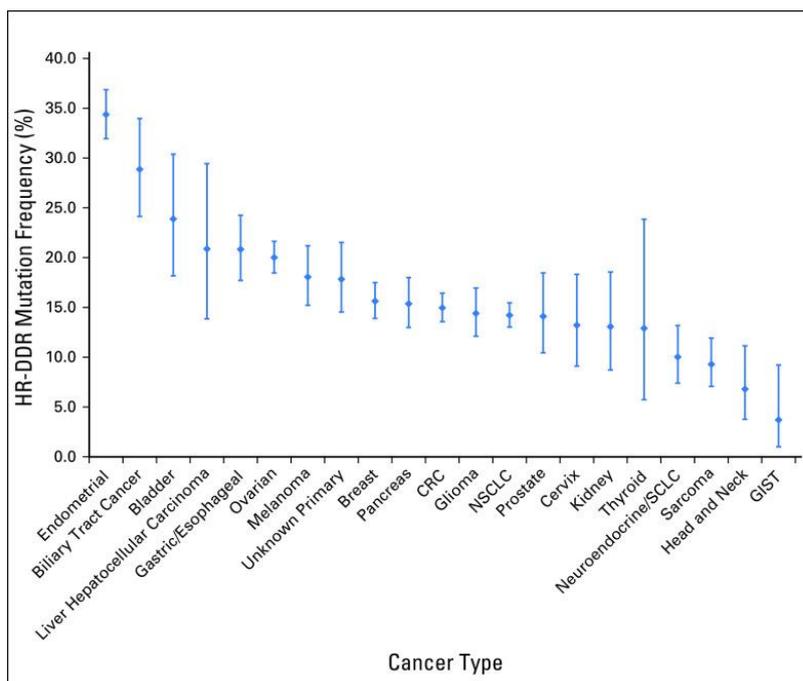


Figure 12 : Fréquence totale des mutations HR-DDR par lignée, plateforme de test NGS600 uniquement (N = 17 566)⁹⁴

Les barres représentent les intervalles de confiance à 95 % supérieurs et inférieurs. CRC, cancer colorectal ; GIST, tumeur stromale gastro-intestinale ; HR-DDR, réparation des dommages de l'ADN par recombinaison homologue ; NSCLC, cancer du poumon non à petites cellules ; SCLC, cancer du poumon à petites cellules.

Une contribution notable à ce domaine est venue de l'étude réalisée par Douglas I. Lin, qui a analysé 2159 cas de cancer séreux de l'endomètre et 2346 cas de carcinomes endométrioïdes. Cette recherche a révélé une prédominance des mutations TP53 dans les cancers séreux de l'endomètre, ainsi que la présence de caractéristiques telles qu'une stabilité microsatellitaire et des mutations dans plusieurs gènes clés. De manière significative, environ 22 % des cancers séreux de l'endomètre ont été trouvés avec une déficience en recombinaison homologue, suggérant une sensibilité accrue aux iPARP. Elle a également mis en lumière des variations génétiques spécifiques chez les patientes d'ascendance africaine atteintes d'EMSC, soulignant la nécessité de traitements personnalisés en tenant compte de la diversité génétique¹⁶¹.

Dans un contexte où le cancer de l'endomètre n'est traditionnellement pas inclus dans le spectre des cancers associés au syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire, la recherche dirigée par Evan S. Smith a apporté un éclairage nouveau. Cette étude a examiné 769 cas de cancer de l'endomètre, incluant des cas de porteurs de mutations pathogènes BRCA1/2 et des cas issus du Cancer Genome Atlas présentant des altérations BRCA1. L'accent a été mis sur divers indicateurs génomiques, comme les mutations somatiques, les modifications du nombre de copies, la perte d'hétérozygotie et l'instabilité des microsatellites. Les résultats ont révélé une fréquence élevée d'altérations bi-alléliques et de caractéristiques de HRD dans les cancers de l'endomètre chez les porteurs de mutations BRCA1. Bien que ces caractéristiques aient été moins fréquemment observées chez les porteurs de BRCA2, certains cas de cancer de l'endomètre se sont révélés être sporadiques avec une instabilité microsatellitaire élevée. Les cancers de l'endomètre avec des altérations bi-alléliques de BRCA1/2 ont souvent révélé des mutations TP53, suggérant une sensibilité potentielle aux traitements ciblant la HRD. Cette étude a donc suggéré que le cancer de l'endomètre pourrait être considéré dans le cadre du syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire, ce qui pourrait avoir des implications importantes pour les stratégies de dépistage et de traitement chez les porteurs de mutations BRCA1/2¹⁶².

Une présentation faite lors du congrès ESMO 2023 par Muhammad Danyal Ahsan a renforcé cette compréhension, en établissant un parallèle entre le cancer séreux utérin (USC) et le cancer séreux ovarien de haut grade (HGSOC). Cette étude a porté sur la prévalence des mutations somatiques des gènes de réparation de l'ADN par recombinaison homologue dans l'USC, avec une attention particulière aux gènes tels que BRCA2, ATM, BARD1, PALB2 et BRCA1 :

	UTERINE SEROUS CANCERS (N = 844)	HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCERS (N = 3304)	P VALUE
Any HRD gene	15.7%	28.4%	< .001
<i>BRCA2</i>	5.2%	7.0%	< .001
<i>ATM</i>	3.3%	3.7%	.60
<i>BARD1</i>	1.8%	2.1%	.74
<i>PALB2</i>	1.6%	1.2%	.58
<i>BRCA1</i>	1.5%	10.0%	< .001
<i>CHEK2</i>	0.8%	0.6%	.82
<i>RAD51D</i>	0.6%	0.9%	.59
<i>BRIP1</i>	0.5%	1.9%	< .01
<i>RAD51C</i>	0.4%	1.0%	.25
<i>D33Y</i>	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
<i>G60D</i>	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
<i>E91Q</i>	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)

HRD, homologous recombination deficiency.

Tableau 7 : Comparaison des taux de mutation des gènes HRD entre le cancer séreux utérin (n=944) et le cancer séreux ovarien de haut grade (n=3304)¹⁶³

Les résultats ont indiqué que parmi 844 échantillons d'USC examinés, les mutations géniques somatiques HRD les plus courantes étaient *BRCA2* (5,2 %), *BARD1* (1,8 %), *PALB2* (1,6 %) et *BRCA1* (1,5 %). Ces données contrastent avec celles des HGSOC, où les mutations de *BRCA1*, *BRCA2* et *BRIP1* étaient plus fréquentes. Cette découverte souligne une déficience significative en HR dans l'USC, similaire à celle trouvée dans le HGSOC, suggérant une approche commune dans le traitement de ces cancers, notamment avec l'utilisation des inhibiteurs de PARP. Ahsan a ainsi mis en avant l'importance de continuer la recherche, en particulier à travers des essais cliniques pour tester l'efficacité des inhibiteurs de PARP chez les patients atteints d'USC. En outre, cette étude a évoqué la possibilité que l'USC soit considéré comme un phénotype du syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire, ouvrant des perspectives importantes pour les stratégies de prévention et de traitement. Malgré certaines limitations, comme l'absence de données sur les résultats cliniques et l'évaluation du statut fonctionnel de HRD, elle a souligné l'importance d'une recherche approfondie sur les mutations géniques HRD chez les patientes atteintes d'USC, encourageant le développement de thérapies ciblées et personnalisées¹⁶⁴.

Ainsi, dans le cadre de l'élucidation des liens génétiques entre différents types de cancers, des études approfondies ont été menées pour comparer les profils génomiques de divers cancers. Une observation notable issue de l'étude TCGA est la similitude entre les spectres d'altérations somatiques en nombre de copies (SCNA) des cancers de l'endomètre mutés *TP53* et ceux des carcinomes tubaires ovariens séreux de haut grade (HGSOC) et des cancers du sein de type basal^{152,165}. Les HGSOC et les cancers du sein de type basal, qui font partie du syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire lié à *BRCA1/2* (syndrome HBOC^{115,166}), sont caractérisés par une défaillance dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue, médiée par les protéines *BRCA1* et

BRCA2^{42,166}. Bien que le cancer de l'endomètre ne soit généralement pas considéré comme faisant partie du syndrome HBOC, des études de cas et de cohortes indiquent que les cancers séreux/séreux-like de l'endomètre (y compris les carcinosarcomes) sont plus fréquents chez les porteuses de mutations germinales BRCA1/2 que dans la population générale^{100,167}. En outre, des altérations germinales dans d'autres gènes liés à la HR ont été décrites chez des patients atteints de cancer de l'endomètre (par exemple, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NBN, RAD51C)¹⁶⁸, soulevant la question de savoir si un sous-ensemble de cancers de l'endomètre est déficient en HR. Shen et ses collègues ont montré que PTEN joue un rôle dans le système de réparation des CDB en régulant l'expression de RAD51, une protéine clé de la réparation par HR¹⁶⁹. Étant donné les fréquentes altérations somatiques de PTEN dans les cancers de l'endomètre, en particulier dans les sous-classes MMRd, POLE et NSMP-EC, il est concevable que la déficience en HR puisse également survenir dans ces sous-classes.

L'étude réalisée par Jean H. Siedel a joué un rôle crucial. Cette recherche a rigoureusement examiné l'importance des scores HRD dans le traitement et la compréhension du cancer de l'endomètre. L'analyse a inclus 253 échantillons de tumeurs, permettant de mettre en évidence un lien entre les scores HRD élevés et une diminution de la survie sans maladie (DFS). L'approche méthodologique de l'étude était particulièrement robuste, utilisant une combinaison de techniques pour établir et valider le seuil de HRD. Siedel a examiné la distribution des scores HRD dans les tumeurs présentant des mutations somatiques TP53, des mutations oncogènes, une instabilité des microsatellites (MSI) et un fardeau mutationnel tumoral (TMB) élevé pour déterminer le seuil initial du score HRD. Cette approche multidimensionnelle a permis d'identifier les caractéristiques moléculaires spécifiques associées à des scores HRD plus élevés. La méthode d'analyse ROC (Receiver Operating Characteristic) a été utilisée pour évaluer la relation entre les scores HRD et la survie, avec l'indice de Youden servant à équilibrer la sensibilité et la spécificité dans la détermination des seuils de HRD.

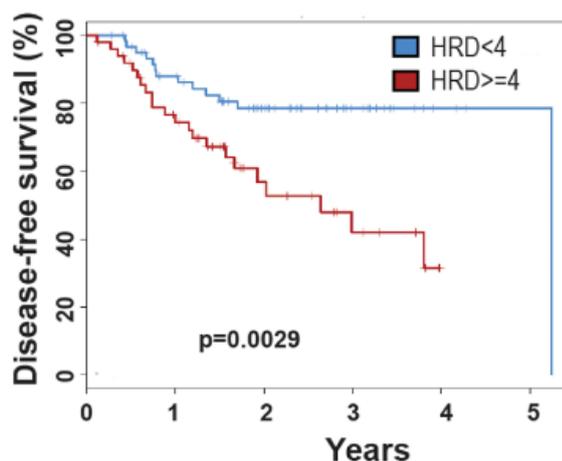


Figure 13 : Impact du score HRD sur la survie sans maladie de la cohorte : analyse de Kaplan-Meier comparant les scores $HRD \geq 4$ et < 4 ¹⁷⁰

Une découverte importante de cette étude est que les patients présentant un score $HRD \geq 4$ avaient une tendance à une survie plus courte par rapport à ceux avec un score < 4 . Cette observation suggère que le score HRD peut être un indicateur significatif de la progression de la maladie. L'étude a également révélé une sensibilité accrue des lignées cellulaires avec des scores HRD élevés aux inhibiteurs de PARP. Cela est particulièrement pertinent, car cela suggère que les inhibiteurs de PARP pourraient être

efficaces dans le traitement du cancer de l'endomètre, même en l'absence de mutations BRCA, ce qui élargirait considérablement leur applicabilité clinique. Néanmoins, l'étude présente des limites, notamment une petite taille d'échantillon et une variabilité des mutations, ce qui pourrait limiter l'applicabilité des résultats. Elle met également en lumière le besoin de valider les marqueurs HRD dans le contexte des traitements par inhibiteurs de PARP, indiquant une direction pour les recherches futures¹⁷⁰.

La recherche récente sur les cancers de l'endomètre, notamment celle dirigée par Charles W. Ashley en utilisant les données du Cancer Genome Atlas (TCGA)¹⁵², en réanalysant les données de séquençage exomique de 232 carcinomes endométriaux et de 57 carcinosarcomes utérins, ainsi que d'échantillons de cancers endométriaux primaires et métastatiques (n=61, issus de 26 patients), a permis d'isoler des signatures mutationnelles distinctes pour chaque catégorie de cancer. L'utilisation de l'outil deconstructSigs a facilité cette identification, permettant une analyse détaillée et précise des mutations. Ces découvertes offrent des informations cruciales pour le développement de traitements plus ciblés et personnalisés, en fonction des profils moléculaires spécifiques des tumeurs endométriales. Grâce à cette analyse, des signatures mutationnelles uniques ont été identifiées pour chaque sous-type de cancer endométrial, approfondissant ainsi notre compréhension des mécanismes génétiques impliqués dans ces tumeurs. Cette avancée représente une contribution majeure à la médecine personnalisée, offrant des perspectives pour des traitements plus ciblés et adaptés aux profils moléculaires spécifiques des cancers endométriaux¹⁷¹.

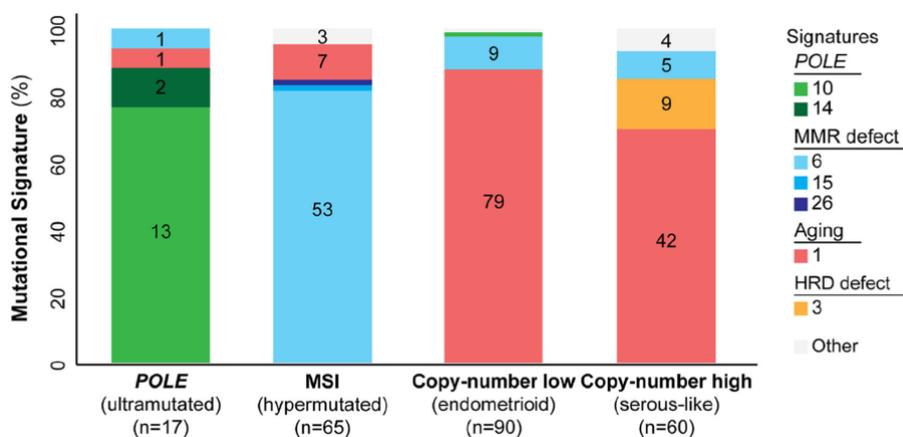


Figure 14 : Signatures mutationnelles des cancers endométriaux endométrioides et séreux classifiés selon le sous-type moléculaire¹⁷¹

Les signatures mutationnelles dominantes de 232 carcinomes endométriaux endométrioides et séreux issus du Cancer Genome Atlas (TCGA)¹⁵², classifiés selon le sous-type moléculaire. Les signatures mutationnelles sont codées en couleur selon la légende située à droite, et le nombre de cancers endométriaux présentant une signature mutationnelle dominante spécifique est indiqué dans chaque barre.

La Figure 14, issue de l'étude utilisant les données du TCGA, présente une analyse visuelle des signatures mutationnelles des cancers endométriaux endométrioides et séreux, classifiés selon leur sous-type moléculaire. Chaque signature mutationnelle est représentée par une couleur différente, et le nombre de cas de cancer endométrial présentant chaque signature spécifique est indiqué. Cette analyse met en évidence que 76 % des cancers de type POLE (ultramutés) montrent une signature dominante

10, liée aux mutations POLE. Par ailleurs, 85 % des cancers de type MSI (hypermutes) présentent une signature dominante associée à un défaut de la réparation de l'ADN par MMR. En revanche, la plupart des cancers de type à faible et à élevé nombre de copies affichent la signature mutationnelle 1, associée au vieillissement, indiquant son rôle prépondérant dans ces tumeurs.

Cette étude souligne également que les cancers de type MSI et POLE possèdent des signatures mutationnelles distinctes, reflétant les processus pathologiques uniques à ces sous-types. En outre, l'effet spécifique des mutations du gène POLE sur les processus mutationnels est notable, avec des mutations différentes de ce gène influençant la pathologie tumorale de manière distincte. Ces découvertes offrent un aperçu approfondi des mécanismes génétiques derrière ces cancers et suggèrent la possibilité d'approches thérapeutiques ciblées en fonction de ces signatures mutationnelles spécifiques.

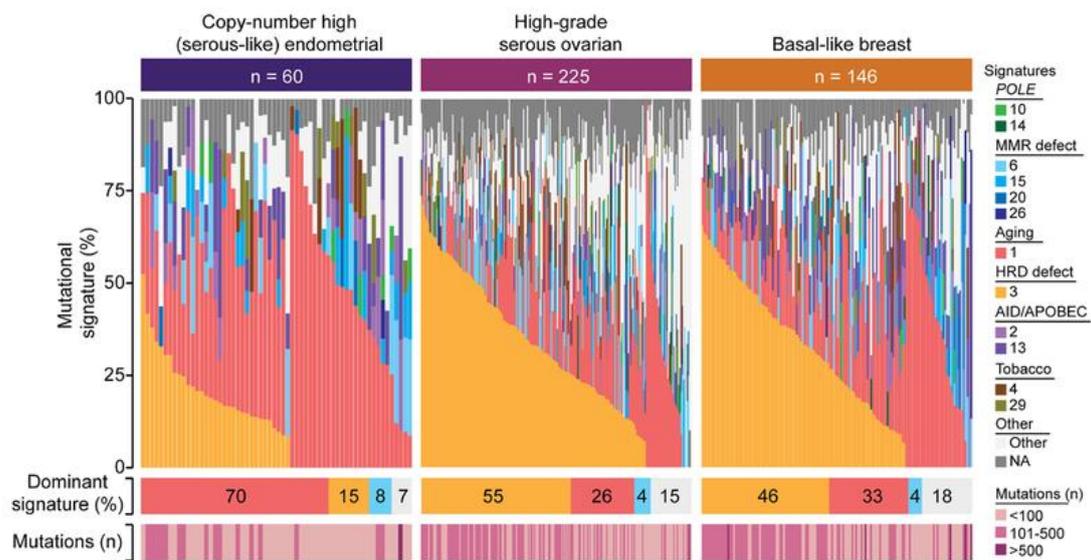


Figure 15 : Signature mutationnelle 3 associée aux défauts de réparation de l'ADN par recombinaison homologue dans les cancers de l'endomètre de type séreux (à nombre élevé de copies), les cancers ovariens séreux de haut grade et les cancers du sein de type basal issus de The Cancer Genome Atlas¹⁷¹

Les signatures mutationnelles ont été définies pour les cancers de l'endomètre de type séreux (à nombre élevé de copies) (n=60), les cancers ovariens séreux de haut grade (n=225) et les cancers du sein de type basal (n=146) avec ≥ 20 variantes de nucléotides uniques provenant de The Cancer Genome Atlas (TCGA), codés en couleur selon la légende. Les cas sont classés en fonction de la proportion des signatures 3 et 1. Le pourcentage de chaque signature dominante et le nombre total de mutations somatiques non synonymes pour chaque cas sont indiqués ci-dessous.

Par ailleurs, l'étude a mis en évidence que 15 % des cancers de l'endomètre de type séreux présentent une signature mutationnelle 3, indicative d'une déficience dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue. Cette découverte est importante car elle suggère que ces tumeurs pourraient bénéficier de thérapies ciblées contre la HRD, bien que cette prévalence soit inférieure à celle observée dans d'autres types de cancers comme les cancers ovariens séreux de haut grade et les cancers du sein de type basal. De plus, l'étude a révélé des changements dans les signatures mutationnelles au cours de la progression des cancers endométriaux. Plus de 25 % des cancers endométriaux ont montré des décalages dans leurs signatures mutationnelles du primaire au métastatique, suggérant que des défauts supplémentaires dans les mécanismes de réparation de l'ADN pourraient jouer un rôle ou se développer au cours de la progression de la maladie.

Ces résultats soulignent l'importance cruciale d'une classification précise et de traitements personnalisés basés sur les profils mutationnels des patients atteints de cancer de l'endomètre. Cette approche, axée sur la médecine de précision, promet d'améliorer significativement la gestion et le traitement de cette maladie complexe et variée. En identifiant les signatures mutationnelles spécifiques et en comprenant mieux les mécanismes génétiques à l'œuvre, il est possible de proposer des thérapies plus efficaces et adaptées à chaque cas de cancer de l'endomètre¹⁷¹.

L'étude de Marthe M. de Jonge a réalisé une étude prospective en collectant des tissus tumoraux frais de 36 cas de cancer de l'endomètre. L'évaluation fonctionnelle de la HRD a été faite en examinant la capacité des cellules tumorales à accumuler la protéine RAD51 au niveau des cassures double-brin de l'ADN induites par des radiations ionisantes. L'étude a révélé que 24 % des cas de cancer de l'endomètre examinés présentaient une HRD, et cette occurrence était principalement restreinte aux cancers endométriaux non endométrioïdes (NEEC). En effet, 46 % des NEECs étaient déficients en HR, comparativement à aucun des cancers endométriaux endométrioïdes (EEC). La plupart des cas de HRD comportaient soit une variante pathogène de BRCA1 soit de grandes pertes somatiques de nombre de copies (SCN) de gènes HR. L'analyse de cas supplémentaires issus du TCGA a corroboré ces observations, mettant en évidence la présence de cicatrices génomiques associées à BRCA dans une proportion significative des NEECs.

Cette recherche menée par Jonge marque une avancée significative dans le domaine de l'oncologie gynécologique, en étant la première à démontrer que la déficience en réparation homologue est fréquemment observée dans un sous-ensemble de cancers de l'endomètre, notamment ceux de la sous-classe "sérouse-like" et mutés TP53. Ces cancers, associés aux issues cliniques les plus défavorables, représentent une cible prioritaire pour de nouvelles approches thérapeutiques. L'étude souligne ainsi l'importance de développer des essais cliniques futurs qui se concentreraient sur les cancers endométriaux de haut grade, déficients en HR, en exploitant cette vulnérabilité par des traitements tels que les composés de platine et les inhibiteurs de PARP. Les résultats obtenus indiquent que les thérapies ciblant spécifiquement la HRD pourraient être particulièrement bénéfiques pour ce groupe de patients. Cette observation est renforcée par le fait que tous les cancers endométriaux présentant une HRD étaient caractérisés par des mutations TP53 et appartenaient aux sous-types histologiques Carcinome Séreux Utérin (USC) ou au Carcinosarcome Utérin (UCS), établissant ainsi des parallèles avec certains cancers ovariens séreux de haut grade (HGSOC)⁹⁸.

L'étude approfondie du test RAD51-FFPE dans le cadre des cancers de l'endomètre (EC) et de l'ovaire (OC) représente une avancée significative dans le domaine de la sensibilité aux inhibiteurs de PARP. Ce test a été développé pour identifier de manière fiable et rapide la HRD dans les tumeurs. L'originalité de cette approche réside dans l'utilisation de spécimens diagnostiques formolés et inclus en paraffine (FFPE), rendant le test particulièrement adapté à l'usage clinique courant, le RAD51-FFPE. Il a été calibré sur 74 échantillons FFPE, comprenant 25 cas de cancer de l'endomètre et 49 de cancer ovarien épithélial. Les paramètres optimaux pour le test ont été établis en considérant un seuil de coupure de foyers RAD51 (≥ 2) et un seuil de HRD (15%). Cette calibration a été réalisée en utilisant des

échantillons appariés de carcinomes endométriaux et ovariens, dont le statut HR avait été déterminé via le test RECAP, nécessitant une irradiation ex vivo de tissus frais¹⁷².

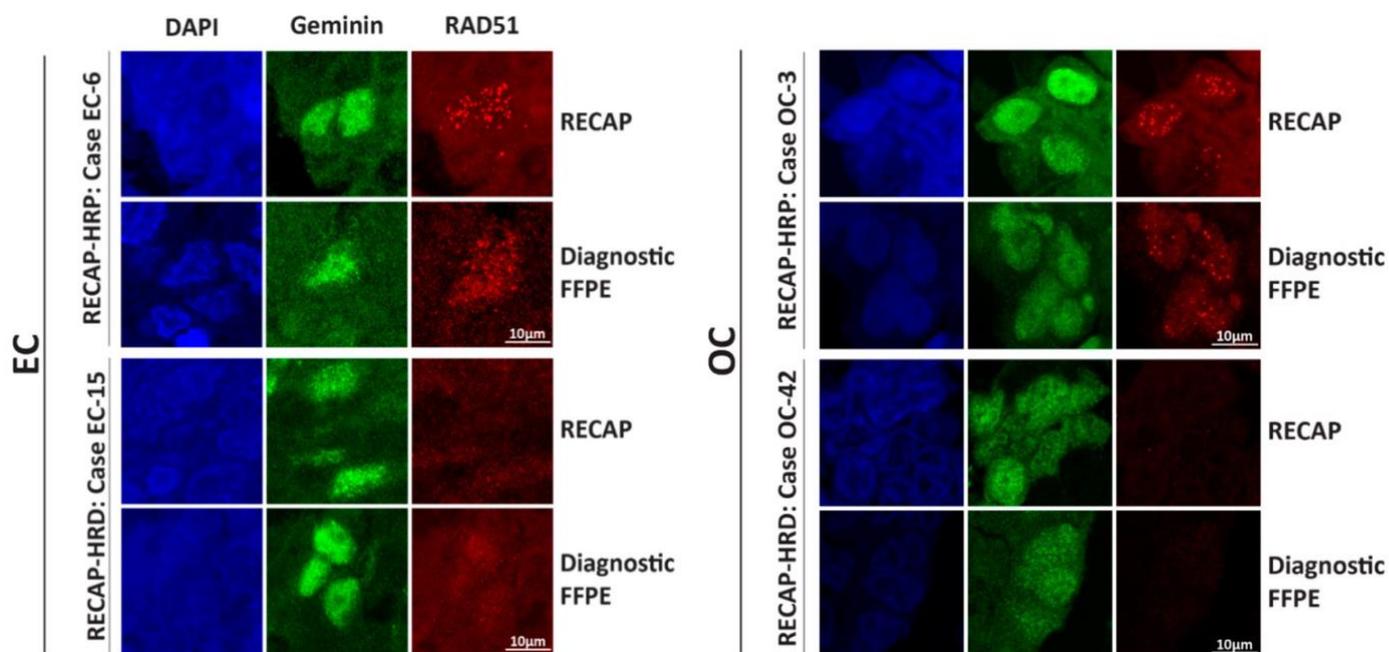


Figure 16 : Illustration microscopique des lames colorées IF de RECAP versus RAD51-FFPE pour le cancer de l'endomètre (EC) et le cancer ovarien (OC)¹⁷²

Les échantillons tumoraux ont été colorés pour la geminine, un marqueur de la phase G2/S, et RAD51 (FFPE diagnostique : geminine-Novocastra et RAD51-Abcam ; RECAP : geminine-ProteinTech et RAD51-GeneTex). Abréviations : EC = carcinome endométrial ; OC = carcinome ovarien ; RECAP = capacité de recombinaison ; FFPE = fixé au formol et inclus en paraffine ; HRP = compétent en recombinaison homologue ; HRD = déficient en recombinaison homologue.

La validité des paramètres actuels du test RAD51-FFPE est actuellement évaluée par des études randomisées indépendantes de grande envergure. Ces études intègrent des mesures de HRD basées sur l'ADN, telles que MyChoice HRD ou HRDetect, ainsi que les données de réponse au traitement, pour affiner les caractéristiques du test RAD51-FFPE et optimiser la prédiction des bénéfices thérapeutiques. Parallèlement, des efforts sont en cours pour ajuster les seuils de HRD dans les tests basés sur l'ADN, un pas crucial vers une approche plus ciblée et efficace dans le traitement des cancers endométriaux.

L'efficacité des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'endomètre a également été mise en avant lors de l'ESMO 2023, soulignant deux études clés : l'étude française du GINECO UTOLA, et le DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial mené par les États-Unis^{173,174}. L'étude UTOLA (NCT03745950) étude de phase II randomisé a comparé la chimiothérapie seule à la chimiothérapie suivie d'une maintenance par olaparib, révélant un bénéfice pour les patientes HRD positives avec instabilité chromosomique, mais pas pour les patientes non HRD ou P53 non mutées¹⁷³. En revanche, l'étude DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 (NCT04269200), étude de phase III randomisé a évalué la chimiothérapie versus la chimiothérapie + l'immunothérapie avec le durvalumab, et la chimiothérapie + le durvalumab + un inhibiteur de PARP¹⁷⁴. Cette étude DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 constatant une efficacité accrue dans le groupe traité avec la combinaison, notamment chez les patients avec un statut pMMR mais il est important de souligner qu'ils n'avaient pas un bras PARP tout seul.

III- DÉFIS ET AVANCÉES DANS LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TESTS D'ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE

L'élaboration des méthodes d'analyse génomique pour la caractérisation des cancers représente un défi majeur en raison de la complexité inhérente au génome humain et de la diversité des altérations génétiques impliquées dans la tumorigenèse. Les technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) constituent une avancée cruciale dans ce domaine, offrant une résolution sans précédent pour décrypter cette complexité. Elles permettent d'appréhender avec une précision inégalée la globalité et les nuances de la réparation par recombinaison homologe ainsi que les mécanismes de résistance aux traitements. Ces techniques sont au cœur de l'identification des biomarqueurs et surtout de la signature génomique de la déficience de réparation par recombinaison homologe, un domaine de recherche crucial pour l'élaboration de thérapies personnalisées contre le cancer. L'utilisation de panels de séquençage ciblés pour identifier ces mutations est résumée, mettant en évidence la diversité des stratégies d'éligibilité dans les essais cliniques actuels pour les thérapies iPARP.

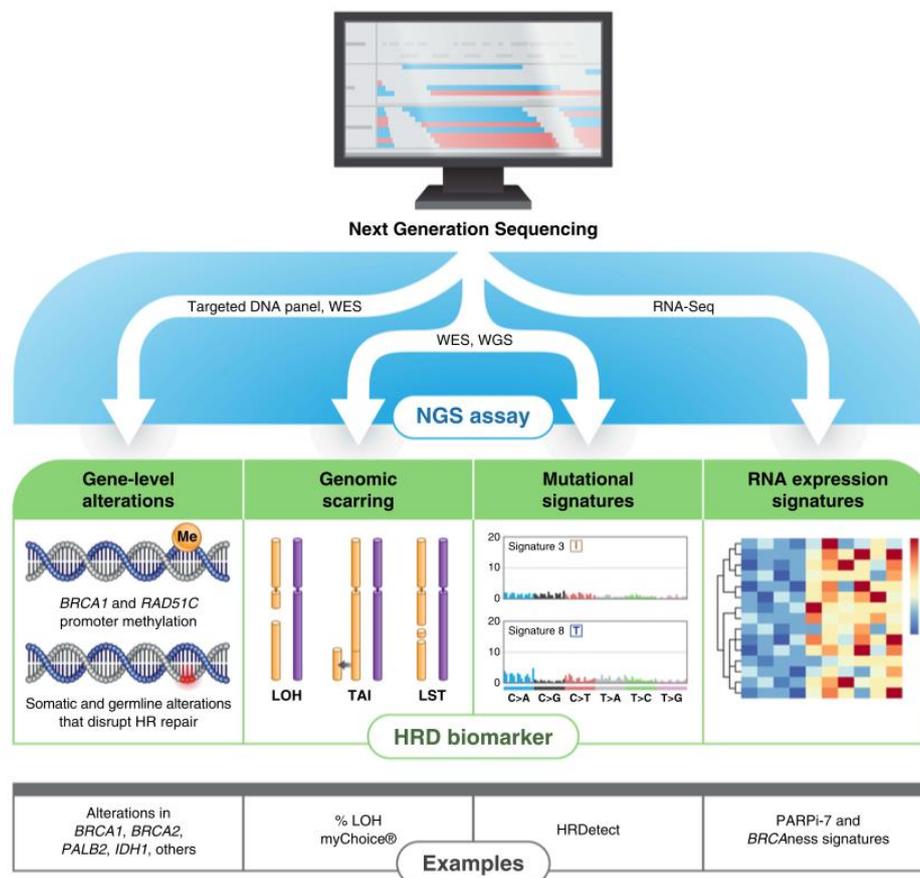


Figure 17 : Stratégies intégrées de bio-informatique pour l'identification des biomarqueurs HRD en oncologie¹⁷⁵

Les exemples cités dans la figure, tels que le pourcentage de perte d'hétérozygotie (% LOH), HRDetect, ainsi que les signatures iPARP-7 et BRCAness, mettent en lumière des méthodes concrètes pour évaluer la sensibilité aux iPARP.

Dans un contexte complexe et en perpétuelle évolution, l'importance d'adopter des approches intégratives parfois algorithmiques pour évaluer la HRD est mise en avant, allant au-delà des méthodes conventionnelles pour englober un éventail de mesures génomiques et post-génomiques. Nous distinguons différentes approches avec les signatures génomiques structurales de première génération, de deuxième génération avec notamment les nouvelles approches bio-informatiques.

1. SIGNATURES GÉNOMIQUES STRUCTURELLES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION : CARACTÉRISATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET IDENTIFICATION DES ALTÉRATIONS CHROMOSOMIQUES

1.1. CONTEXTE HISTORIQUE ET AVANCÉES DES SIGNATURES GÉNOMIQUES

Les signatures génomiques structurelles de première génération mettent en évidence des anomalies telles que les cassures chromosomiques et les variations du nombre de copies d'ADN, offrant des informations précieuses sur les caractéristiques génétiques des tumeurs. Les altérations dans les gènes BRCA, incluant les mutations germinales, somatiques, ou l'hyperméthylation du promoteur de BRCA1, sont particulièrement significatives, aboutissent à une empreinte génétique distincte ; les réarrangements chromosomiques résultants de la HRD sont divers et sont regroupés sous la désignation de cicatrices génomiques, reflétant une instabilité génomique globale associée à la HRD^{78,176}.

En 2012, trois équipes de recherche ont réalisé d'importantes avancées en identifiant des signatures génomiques spécifiquement associées à la HRD. Ces signatures se distinguent par différents marqueurs, incluant un excès de grandes régions de Loss of Heterozygosity (LOH), des déséquilibres alléliques dans les régions télomériques (TAI), et des réarrangements chromosomiques de grande taille (LSTs)⁸¹⁻⁸³. L'Institut Curie a élaboré une signature basée sur le nombre de modifications chromosomiques, incluant les variations du nombre de copies et/ou d'allèles, qui reflètent divers types de remaniements chromosomiques. Ils ont découvert que le nombre total de cassures chromosomiques n'est pas directement corrélé au statut HR. Toutefois, en se concentrant sur les cassures délimitant de vastes régions chromosomiques supérieures à 10 Mb, connues sous le nom de LSTs, une corrélation directe avec le statut HR a été établie⁸³. Cette signature, initialement mise au point pour les cancers du sein triple négatifs, a été validée pour différents types histologiques de cancer du sein et pour le cancer de l'ovaire^{177,178}.

En parallèle, l'équipe d'Andrea Richardson à Boston a développé une signature basée sur la mesure du TAI⁸². Une troisième approche, proposée par Myriad Genetics, se concentre sur l'évaluation globale de LOH⁸¹.

Un ensemble spécifique d'altérations du nombre de copies, incluant les suppressions, duplications, inversions, et translocations, a été caractérisé initialement par l'hybridation génomique comparative sur puce dans le contexte BRCA, puis dans les tumeurs présentant une BRCAness⁷⁸. Trois types principaux de cicatrices génomiques ont été identifiés, utilisés pour calculer un score d'instabilité génomique (GIS) : LOH, TAI, et les LSTs.

Bien que distinctes, ces trois méthodologies bio-informatiques d'identification d'anomalies géniques semblent mesurer des aspects similaires de l'instabilité génomique. Myriad Genetics a intégré ces trois signatures dans un outil commercial, le myChoice CDx (MC-CDx), qui a démontré une performance notable, en particulier pour prédire la sensibilité aux sels de platine.

Foundation Medicine et Clovis Oncology ont également développé des solutions commerciales qui paraissent reposer sur des principes semblables à ceux de Myriad Genetics, en se concentrant spécifiquement sur la mesure du LOH. Toutefois, les détails méthodologiques et les performances de ces solutions restent partiellement non divulgués⁷⁸. Il existe des différences significatives entre ces tests, tant dans leur approche de détection des cicatrices génomiques que dans leurs algorithmes de notation, souvent propriétaires. Comme mentionné précédemment, de nombreux tests utilisent la perte de marqueurs génétiques comme mesure indirecte des anomalies du nombre de copies de séquences (SCNA), en se basant sur la LOH à des positions SNP bien caractérisées. Initialement développée pour les microarrays SNP de haute densité, la LOH est désormais plus fréquemment déterminée par le génotypage SNP basé sur le NGS. D'autres tests emploient des méthodes de normalisation pour déduire directement les nombres de copies à partir de la profondeur de séquençage. Bien que ces méthodes de génotypage et de comptage de lectures soient généralement concordantes, elles peuvent parfois diverger. De plus, les différences entre les cohortes d'échantillons utilisées pour entraîner et valider ces algorithmes peuvent entraîner des désaccords entre les tests quant à l'attribution du statut HRD. Pour des comparaisons récentes, voir les études de Stewart et al.¹²² et Miller et al.²².

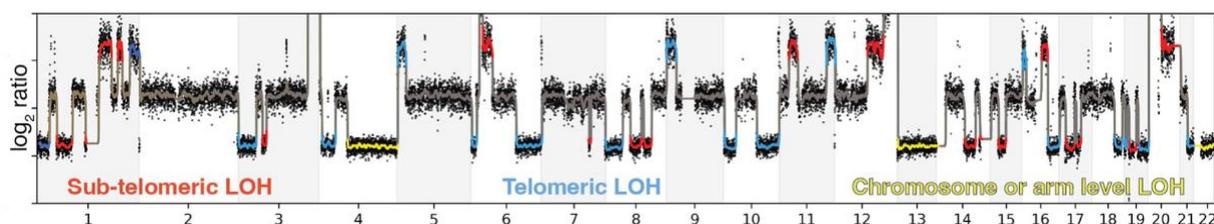


Figure 18 : Évaluation de la perte d'hétérozygotie génomique (LOH) par des panels tels que Myriad myChoice CDx ou FoundationCDxBRCA¹⁷⁹

Les régions contiguës de LOH sont prises en compte dans le score global, sauf si elles s'étendent à un chromosome entier ou à un bras chromosomique (régions en jaune). Le test FoundationFocusCDxBRCA est considéré comme positif si au moins 16% des SNP évalués se trouvent dans les régions de LOH télomériques (bleues) ou subtélomériques (rouges). AmoyDx et Myriad myChoice CDx appliquent une pondération propriétaire aux événements de LOH télomériques versus subtélomériques.

Cette figure détaille les stratégies distinctes adoptées par les panels MC-CDx et FF-CDx pour l'évaluation de la LOH dans les analyses oncologiques. Elle met en lumière les critères spécifiques et les nuances dans l'interprétation des données génétiques, essentiels pour comprendre l'application et l'efficacité de ces tests dans la pratique clinique. En outre, cette représentation graphique permet de saisir visuellement les différences clés dans la méthodologie et le traitement des données entre ces deux systèmes, soulignant leur rôle dans la détermination précise du statut de LOH, un facteur crucial dans la prise de décision thérapeutique pour les patients atteints de cancer.

Ainsi, ces trois signatures associées à l'HRD avaient déjà été identifiées, incluant LOH, TAI, et LSTs. La FDA a approuvé deux tests basés sur ces signatures : le test MC-CDx, qui combine LOH, TAI et LSTs alors que le test FF-CDx de Foundation Medicine. Ces tests ne se limitent pas à évaluer l'HRD, mais incluent également le séquençage des gènes de réparation par recombinaison homologue, tels que BRCA1/2, essentiels pour le traitement de certains cancers, notamment les carcinomes ovariens séreux de haut grade BRCA-sauvage¹⁸⁰.

1.2. MYRIAD MYCHOICE CDx : RÉFÉRENCE EN ONCOLOGIE AVEC ÉVALUATION COMPLÈTE DU GIS PAR LOH, TAI ET LSTs

Le Myriad myChoice CDx (MC-CDx), approuvé par la FDA en 2019 pour le cancer épithélial de l'ovaire récurrent et en 2020 pour le cancer épithélial de l'ovaire avancé, représente une avancée significative en oncologie. Ce test diagnostique compagnon est utilisé pour déterminer l'éligibilité des patientes atteintes de cancer de l'ovaire au traitement par Zejula (niraparib) et Lynparza (olaparib). Il permet une analyse précise des tumeurs, favorisant ainsi une approche personnalisée et ciblée dans le traitement du cancer de l'ovaire, et marque un pas important vers des stratégies thérapeutiques plus efficaces et personnalisées en oncologie¹⁸¹.

Ce test est basé sur le NGS, examine non seulement les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, mais aussi celles de 13 autres gènes liés à la réparation par recombinaison homologue (HRR). De plus, le test MC-CDx offre une analyse approfondie des "cicatrices" de l'ADN tumoral, en évaluant des paramètres clés comme la LOH, le TAI et les LSTs. Ces indicateurs révèlent des réarrangements chromosomiques subtils, qui, bien que structurellement normaux en apparence, indiquent un désordre génétique sous-jacent. Le test calcule un Score d'Instabilité Génomique (GIS) en intégrant ces différents paramètres. Ce score illustre la complexité de l'instabilité génomique au sein de la tumeur, fournissant une perspective détaillée sur sa biologie intrinsèque. Cette méthodologie avancée marque un progrès notable dans le diagnostic et la caractérisation précise des cancers du sein et de l'ovaire.

Un statut HRD positif est indiqué par une mutation délétère ou suspectée d'être délétère dans BRCA1/2 et/ou un statut GIS positif. Comme mentionné précédemment, LOH, TAI et LSTs sont dérivés du génotypage de SNP répartis dans le génome¹⁰⁰. Un algorithme évalue le GIS, calculant et pondérant ces anomalies cicatricielles LOH, TAI et LSTs. Le seuil a été fixé rétrospectivement à 42 après analyses dans de nombreux cas de patients. Un seuil de 42 pour le GIS a été initialement établi avec une sensibilité de 95 % pour discriminer les tumeurs présentant une HRD. Quelques tumeurs seront considérées comme HRD positives, même sans ces cicatrices sur l'ADN. Cependant, l'analyse est actuellement réalisée uniquement sous licence de Myriad Genetics et par conséquent, le test MC-CDx n'est pas disponible dans de nombreux pays.

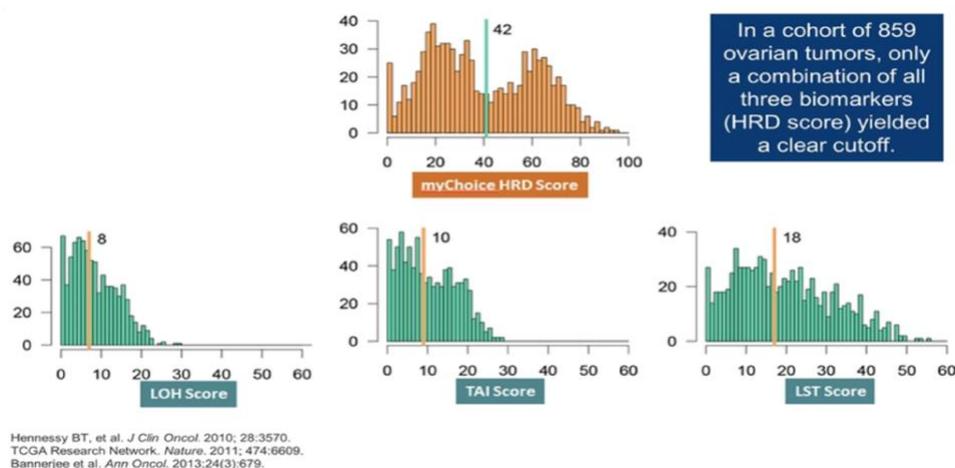


Figure 19 : Évaluation du score d'instabilité génomique myChoice HRD - Seuil HRD et distributions des Scores LOH, TAI, et LSTs dans le cancer de l'ovaire¹⁸²

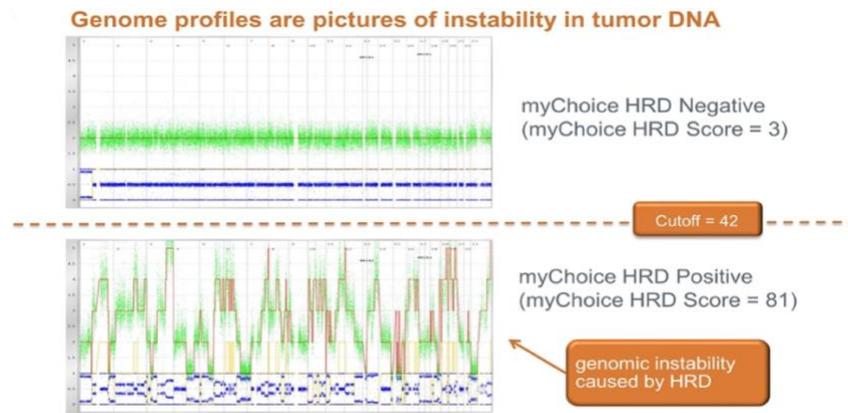


Figure 20 : Profilage génomique comparatif : distinction des tumeurs positives et négatives pour la HRD avec le seuil du score myChoice HRD¹⁸²

Le test MC-CDx, initialement validé pour le cancer du sein triple négatif, a été étudié dans plusieurs essais cliniques randomisés comme PRIMA, VELIA et PAOLA-1, évaluant les inhibiteurs de PARP (niraparib, veliparib et olaparib respectivement) dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire. Un aspect important de MC-CDx, similaire au FF-CDx, concerne le seuil de positivité de son score de l'instabilité génomique (GIS). Initialement fixé à $\text{GIS} \geq 42$, un seuil plus bas de $\text{GIS} \geq 33$ a également été utilisé, notamment dans l'essai VELIA, pour réduire les faux négatifs. Ce seuil inférieur correspond au premier percentile des scores de déficience en recombinaison homologue observés dans les tumeurs BRCA1/2. Cette adaptation du seuil vise à affiner la sélection des patients pour les traitements par inhibiteurs de PARP, améliorant ainsi la précision et l'efficacité des stratégies de traitement du cancer¹⁸¹. Le développement du MC-CDx, soutenu par l'expertise de Myriad Genetics avec BRACAnalysis, a également progressé ; son calcul du score d'instabilité génomique diffère de celui du FF-CDx. Cette différence souligne une approche unique dans l'évaluation de l'instabilité génomique, un élément clé dans le diagnostic et la stratégie thérapeutique pour certains cancers. Le GIS du MC-CDx, grâce à l'expérience acquise avec BRACAnalysis validé par la FDA en 2014 puis en 2018, pourrait offrir une méthode alternative ou complémentaire pour évaluer l'instabilité génomique par rapport au FF-CDx, ce qui est particulièrement pertinent dans le contexte des traitements par inhibiteurs de PARP et pour la prise en charge personnalisée des patients atteints de cancer.

La validation du test myChoice CDx, utilisant des échantillons tumoraux FFPE, a confirmé sa précision élevée pour détecter les anomalies génétiques des gènes BRCA1 et BRCA2, ainsi que GIS. Comparé à un test de référence de NGS, le test a montré une concordance exceptionnelle pour les variants de séquence BRCA1/2 et les réarrangements de grande taille. L'analyse a révélé, pour le statut BRCA1/2 sur 200 patients, un pourcentage de concordance globale (OPA) de presque 100%. Pour le GIS, sur 206 patients, le test a démontré un pourcentage de concordance positive (PPA) de 98,5%, un pourcentage de concordance négative (NPA) de 97,4%, et un OPA de 98,1%. Quant au statut HRD de Myriad, également sur 206 patients, les résultats ont montré un PPA de 98,5%, un NPA de 98,6%, et un OPA de 98,5%¹⁸³. Ces résultats, validés cliniquement, soulignent l'importance du test myChoice CDx pour identifier les patientes atteintes de cancer de l'ovaire avec un statut HRD positif, les rendant éligibles aux thérapies ciblées. Ainsi, ce test joue un rôle clé dans la personnalisation du traitement, basé sur les profils génétiques et les caractéristiques moléculaires de la tumeur.

1.3. FOUNDATION MEDICINE CDx : PROFILAGE GÉNOMIQUE COMPLET ET PRÉCIS AVEC SPÉCIALISATION EN LOH POUR UNE MÉDECINE DE PRÉCISION EN ONCOLOGIE

Le FoundationFocus CDxBRCA, approuvé par la FDA en 2016 pour le cancer épithélial de l'ovaire avancé et en 2018 pour le cancer épithélial de l'ovaire récurrent, est un pionnier en tant que premier diagnostic compagnon pour Rubraca (rucaparib). Ce test est conçu pour identifier les mutations dans les gènes BRCA1/2 dans les tumeurs, jouant un rôle crucial dans l'élargissement des options thérapeutiques pour les femmes atteintes de cancer de l'ovaire. Son approbation a marqué une étape significative dans la personnalisation du traitement du cancer de l'ovaire, offrant un espoir accru et des options de traitement plus ciblées grâce à l'utilisation de Rubraca (rucaparib)¹⁸⁴.

Le FoundationFocus CDxBRCA-LOH de Foundation Medicine est un test de profilage génomique complet, spécialisé dans la détection des mutations BRCA dans les tissus tumoraux prélevés chirurgicalement ou par biopsie percutanée et conservés en paraffine (FFPE)¹⁸¹. Le test FoundationFocus CDxBRCA LOH utilise le NGS sur la plateforme Illumina HiSeq 4000, il atteint une couverture médiane de plus de 500X, avec plus de 99% des exons couverts à plus de 100X, pour détecter des événements génomiques variés pour détecter qualitativement les altérations de séquence de BRCA1 et BRCA2, ainsi que la LOH dans les tissus tumoraux ovariens FFPE. Les résultats du test aident à identifier les patientes atteintes de cancer de l'ovaire avec des variantes tumorales BRCA délétères (BRCA_t-positives), potentiellement éligibles au traitement par Rubraca (rucaparib). Un statut de HRD positif, défini comme BRCA_t-positif ou LOH élevé, est associé à une amélioration de la survie sans progression (PFS) avec le traitement d'entretien par Rubraca.

Le test FoundationOne CDx, quant à lui, intègre FoundationFocus CDxBRCA-LOH et fournit des informations sur le statut HRD, l'instabilité microsatellitaire, la charge mutationnelle tumorale et le statut mutationnel de 324 gènes liés au cancer, y compris les principaux gènes HRR. Le score de LOH génomique est établi en inférant le pourcentage de LOH focal dans la tumeur à partir d'un vaste génotypage de SNP à travers le génome. Un score de LOH génomique supérieur à 16% est considéré comme "LOH élevé". Le FF-CDx et son intégration dans le F1-CDx constituent des avancées significatives, offrant un profilage génomique complet avec une spécialisation en LOH. Ils jouent un rôle crucial dans le traitement personnalisé des cancers, notamment dans le contexte des inhibiteurs de PARP. Le F1CDx, approuvé par la FDA depuis 2017, identifie les patients éligibles à 28 thérapies basées sur leur profil génétique, grâce à une technologie de profilage génomique complet (CGP) basée sur le NGS. Pour les tumeurs ovariennes, le test mesure la perte génomique d'hétérozygotie en calculant le pourcentage de LOH dans le génome tumoral. Des critères spécifiques déterminent les scores de LOH, définissant les tumeurs comme "LOH élevé", "LOH faible" ou "LOH inconnu", en fonction de la présence et de l'étendue de la LOH dans le génome. Ces technologies offrent une vue d'ensemble précise et détaillée du paysage génétique des tumeurs, essentielle pour guider des décisions thérapeutiques éclairées¹²³.

La validation du FoundationFocus CDxBRCA LOH (FF-CDx), basée sur le NGS profond, a montré une sensibilité supérieure à 95% et un pourcentage de concordance positive (PPA) de plus de 99%. L'analyse de la concordance du composant de détection des altérations BRCA1/2 de l'essai FoundationFocus CDxBRCA LOH a été réalisée en le comparant aux résultats d'un test NGS externe effectué dans un laboratoire CLIA. Cette étude a inclus 36 échantillons de cancer ovarien BRCA⁺ positifs (BRCA⁺) et 44 BRCA⁻ négatifs (BRCA⁻). L'ensemble des échantillons représentait un éventail d'altérations BRCA1/2, incluant des insertions de 1 à 4 nucléotides, des délétions de 1 à 12 nucléotides et des variants de nucléotide unique, y compris des variants dans certaines séquences homopolymères. La validation analytique sur 36 échantillons BRCA⁺ et 44 BRCA⁻ sauvages (*wild-type*) a montré un accord parfait (100%) pour le PPA, 94,9% pour la valeur prédictive négative (NPA), et 97,3% pour l'exactitude globale (OPA)¹⁸⁵. La validation clinique a classifié les tumeurs en "LOH élevé" ou "LOH faible", correspondant respectivement à des statuts HRD⁺ et HRD⁻. Le FF-CDx a évolué avec des essais cliniques évaluant le iPARP rucaparib, passant de l'analyse des mutations BRCA⁺ à inclure l'analyse de LOH. Une étude clinique comparative a rapporté 97% pour le PPA, 100% pour le NPA et 97,9% pour l'OPA¹⁸⁵.

2. LES SIGNATURES GÉNOMIQUES STRUCTURELLES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION ET LEUR PORTÉE EN ONCOLOGIE

2.1. SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE COMPLET (WGS) : ÉLARGISSEMENT DES HORIZONS EN ONCOLOGIE

Les signatures génomiques structurelles de seconde génération sont basées sur le séquençage complet du génome (WGS). Cette technique fournit une évaluation complète des altérations du nombre de copies à grande échelle (LCNA) et des scores de déficience en recombinaison homologe. Les récentes innovations dans les signatures génomiques structurelles de seconde génération marquent un changement majeur dans la recherche sur le cancer, permettant une caractérisation détaillée et complète du génome cancéreux dont des remaniements structuraux complexes¹⁸⁶.

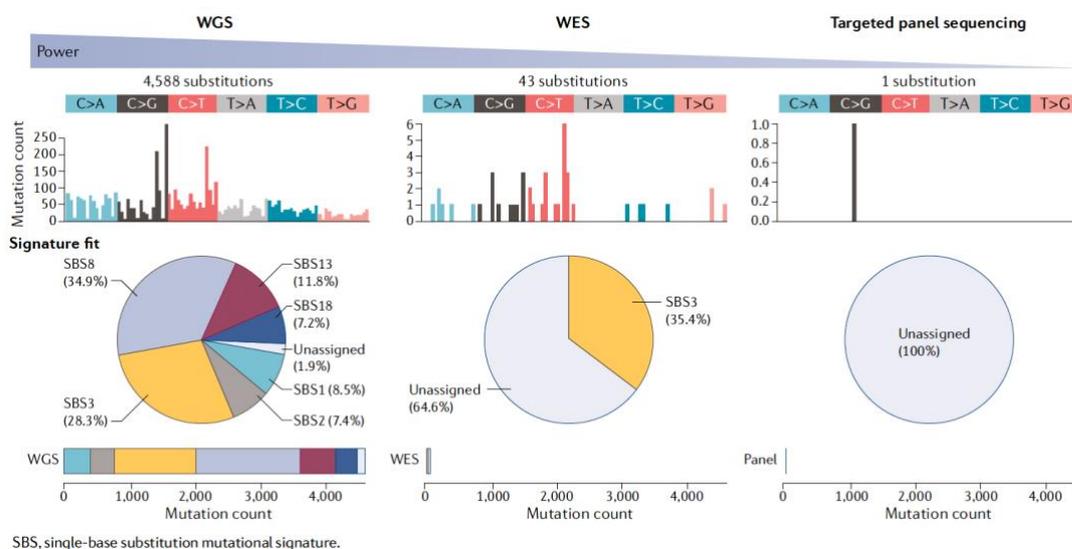


Figure 21 : Efficacité de la détection des signatures génomiques selon différentes approches de séquençage¹⁸⁶

Dans l'analyse génomique du cancer, les génomes complets révèlent des milliers de mutations, des centaines d'insertions ou de délétions (indels), et des dizaines à des centaines de réarrangements. En

revanche, le séquençage de l'exome, qui ne couvre qu'environ 1 à 3 % du génome humain en fonction du panel de capture utilisé, révèle proportionnellement beaucoup moins de mutations. Par exemple, le WGS avec une profondeur de 40X appliqué sur le cancer du sein (échantillon PD6413a)¹⁸⁷ a identifié 4 588 substitutions, tandis qu'une expérience de séquençage de l'exome entier (WES) sur le même échantillon n'en a révélé que 43. Compte tenu d'un profil de signature de substitution comportant 96 éléments, la répartition de 43 mutations sur 96 catégories peut entraîner de nombreux cas avec des comptages de 0 ou 1 mutation, limitant ainsi la fiabilité de la détection des signatures (illustré par des diagrammes circulaires). Le séquençage ciblé, ayant une empreinte génomique encore plus petite, détecterait encore moins de mutations. Par exemple, un panel ciblé typique TruSight Oncology 500 (Illumina) aurait détecté une seule substitution, réduisant davantage la fiabilité de l'attribution des signatures. Pour les données issues du WES et du séquençage ciblé, les indels pourraient se compter sur les doigts d'une main, et les réarrangements ne seraient pas rapportés du tout.

L'application du WGS dans un contexte diagnostique se heurte néanmoins à plusieurs défis, tels que le coût élevé, les exigences substantielles de stockage de données, et la complexité de l'analyse bio-informatique. Pour répondre à ces défis, des méthodes alternatives comme le WGS à très faible couverture ont été développées. Cette approche, qui nécessite une couverture moyenne d'une fois par nucléotide du génome, est plus abordable, demande moins de stockage de données et simplifie l'analyse bio-informatique. Elle représente ainsi un compromis efficace entre la profondeur de l'analyse et l'accessibilité, rendant les signatures génomiques de deuxième génération plus pratiques pour des applications cliniques et diagnostiques. Des outils logiciels tels que shallowHRDv2 et ChosenHRDw ont été conçus spécifiquement pour évaluer la HRD des tumeurs en utilisant le WGS à faible couverture, démontrant le potentiel de cette technologie dans la classification efficace du statut HRD¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Ces outils utilisent les altérations du nombre de copies génomiques pour détecter la HRD rapidement et efficacement. ChosenHRDw est un algorithme complet qui utilise le WGS à faible couverture pour classer efficacement le statut HRD des tumeurs, tandis que shallowHRDv2, un autre outil logiciel, permet d'évaluer la HRD des tumeurs à partir du séquençage complet du génome à faible couverture. Avec une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 90,5 % pour la détection de la HRD, shallowHRDv2 souligne son potentiel dans la classification précise du statut HRD¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Le WGS à faible couverture se révèle être une méthode prometteuse pour la détection de la HRD dans les tumeurs, offrant une caractérisation détaillée du génome du cancer et des perspectives pour prédire la réponse aux stratégies thérapeutiques.

2.2. ANALYSE MUTATIONNELLE EN ONCOLOGIE : SIGNATURES ET NOUVELLES INTERPRÉTATIONS

2.2.1. TRAJECTOIRE ÉVOLUTIVE DES SIGNATURES MUTATIONNELLES : DE NOUVELLES COMPRÉHENSIONS

Les signatures génomiques mutationnelles jouent un rôle fondamental dans l'analyse des cancers, dévoilant les altérations génétiques au sein des tumeurs. Cette méthode analyse les mutations somatiques ponctuelles en contexte tri-nucléotidique, permettant ainsi de comprendre les processus, qu'ils soient internes (endogènes) ou externes (environnementaux), à l'origine de ces mutations.

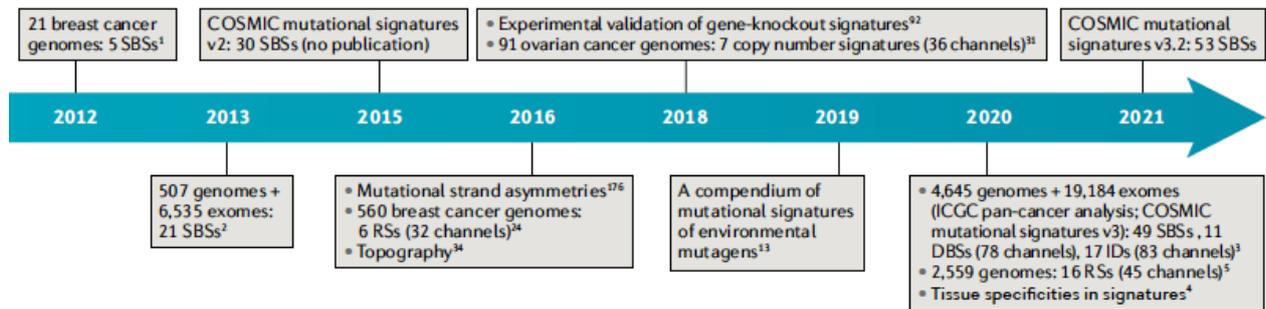


Figure 22 : Évolution chronologique de l'évolution des concepts dans le domaine des signatures mutationnelles au fil du temps, illustré par des études expérimentales clés sur des échantillons humains et diverses avancées conceptuelles^{91,191-197}

La première utilisation notable de ces signatures a été en 2012 dans des études sur le cancer du sein, où des motifs distincts de mutagenèse pour les tumeurs BRCA1-null et BRCA2-null ont été identifiés grâce au WGS¹⁹². Des recherches ultérieures ont élargi cette analyse à environ 500 tumeurs (WGS) et 6,500 par exome, révélant 21 signatures de substitution de base unique (SBS)¹⁹⁸. Plus tard, une mise à jour incluant environ 4,600 échantillons WGS et 19,000 exomes a augmenté le nombre de SBS connues à 49²⁴⁵. Ces études ont souligné l'importance des influences environnementales et endogènes dans la mutagenèse des tumeurs.

L'élargissement des types de mutations étudiées a mené à l'identification de substitutions à double base (DBS), d'insertions et délétions (indels - ID), et de signatures de réarrangement (RS). Cette diversification a enrichi considérablement le champ des signatures mutationnelles en oncologie. Trois signatures distinctes caractérisées par des délétions de petite, moyenne et grande taille, ont été identifiées au cours de l'analyse. Une signature de petite délétion, composée principalement de délétions de moins de 10 kb et d'inversions réciproques de moins de 100 kb, était similaire aux délétions RS5 observées dans les cancers avec mutations BRCA1 ou BRCA2⁹¹. Une signature de grande délétion (10 kb à 3 Mb) rappelait une forme complexe du RS2 du cancer du sein, tandis que le mécanisme de la signature de délétion de taille moyenne restait inconnu¹⁹¹. Les auteurs de l'étude ont suggéré que l'activité de commutation de modèle pourrait expliquer la complexité de ces signatures, bien que cela nécessite une confirmation par des études externes.

Le Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) a été créé pour fournir des informations détaillées sur plus de 50 000 mutations somatiques, constituant une base de données clé dans ce domaine. COSMIC est une ressource indispensable pour les chercheurs, compilée à partir d'une analyse exhaustive de la littérature scientifique et des données de séquençage du Cancer Genome Project de l'Institut Sanger^{200,201}. Il détaille les signatures mutationnelles, reflétant divers processus comme les erreurs de réplication de l'ADN et les défauts de réparation de l'ADN. Ce catalogue aide les chercheurs à comprendre les mécanismes du cancer et à développer des traitements ciblés.

Une étude plus récente du Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) a apporté de nouvelles perspectives en identifiant 16 signatures de réarrangement (RS), en analysant près de 150 000

variations structurelles dans environ 2 559 séquençages complets de génomes (WGS) de cancers primaires¹⁹¹. Cette étude a également mis en évidence des détails plus fins sur les variations structurelles, telles que les délétions et les duplications en tandem (TDs), enrichissant ainsi la compréhension des processus mutationnels complexes dans différents types de cancer.

Ces développements soulignent l'importance des signatures génomiques mutationnelles dans la compréhension de la carcinogenèse et la personnalisation des traitements oncologiques. Elles offrent des outils précieux sur les facteurs étiologiques des cancers, facilitant le développement de stratégies thérapeutiques plus efficaces et personnalisées.

2.2.2. PROFILAGE DES SIGNATURES DE VARIATIONS STRUCTURELLES : UN NOUVEAU REGARD SUR LE CANCER

Toutes les substitutions de bases identifiées dans un génome tumoral (synonymes et non synonymes, indépendamment de leur emplacement génomique) peuvent être classées en six catégories selon le type de substitution : quatre transversions (C > A, C > G, T > A, T > G) et deux transitions (C > T et T > C). Chaque substitution peut ensuite être divisée en 96 classes en incluant le contexte séquentiel en amont (5') et en aval (3') (6 types de substitutions multipliés par 16 combinaisons de bases flanquantes), comme illustré dans la figure suivante. Pour chaque échantillon de cancer analysé par séquençage complet du génome, une matrice contenant le décompte précis des substitutions pour chacune de ces 96 combinaisons peut être établie. Plusieurs signatures de substitution de base consensus, déjà extraites de données agrégées et mises en corrélation avec des caractéristiques cliniques et biologiques, peuvent ainsi être quantifiées pour chaque échantillon tumoral. Les algorithmes itératifs appliqués à ces matrices permettent de déterminer la contribution de chaque signature dans l'échantillon étudié. Par exemple, la distribution typique des 96 combinaisons possibles de substitutions de bases pour la signature 3, associée à un déficit en réparation homologue, est présentée pour illustration²⁰².

Chaque signature mutationnelle représente une empreinte unique des processus de dommage et de réparation de l'ADN qui ont été actifs dans une tumeur, soit au cours de son évolution actuelle, soit à un certain stade de son développement. Les tumeurs sont généralement influencées par une multitude de ces signatures, bien qu'il soit fréquent qu'une signature prédomine ou soit significativement plus marquée que les autres. Des recherches antérieures ont établi un lien spécifique entre les mutations nuisibles des gènes BRCA1/2 et une signature distincte de substitution de base, désignée comme la "signature 3" ou la signature mutationnelle de BRCA. Cette signature particulière a été trouvée enrichie dans certains cas de cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas et de l'estomac, révélant ainsi d'autres indicateurs cliniques et génétiques de la HRD, comme des réponses améliorées aux chimiothérapies à base de platine et une variation structurelle élevée dans ces tumeurs^{60,91,203,204}. Fait notable, cette signature mutationnelle BRCA s'est avérée être un indicateur général de l'HRD, présente non seulement dans la majorité des tumeurs avec des mutations BRCA1/2, mais également dans un nombre considérable de cas où ces gènes sont de type sauvage, comme observé dans certains cancers gastriques²⁰³. La "signature 3" représente un modèle mutationnel distinct, largement associé à la HRD, et est particulièrement prévalente dans divers types de cancer humain, notamment les cancers du sein,

de l'ovaire, du pancréas et gastrique. Cette signature est un indicateur clé de l'impact des mutations BRCA1/2 et joue un rôle crucial dans la compréhension de la dynamique mutationnelle des tumeurs. La figure suivante détaille la configuration spécifique de la signature 3 et illustre sa prévalence dans ces types de cancers, selon qu'ils aient été analysés par séquençage de l'exome complet ou du génome

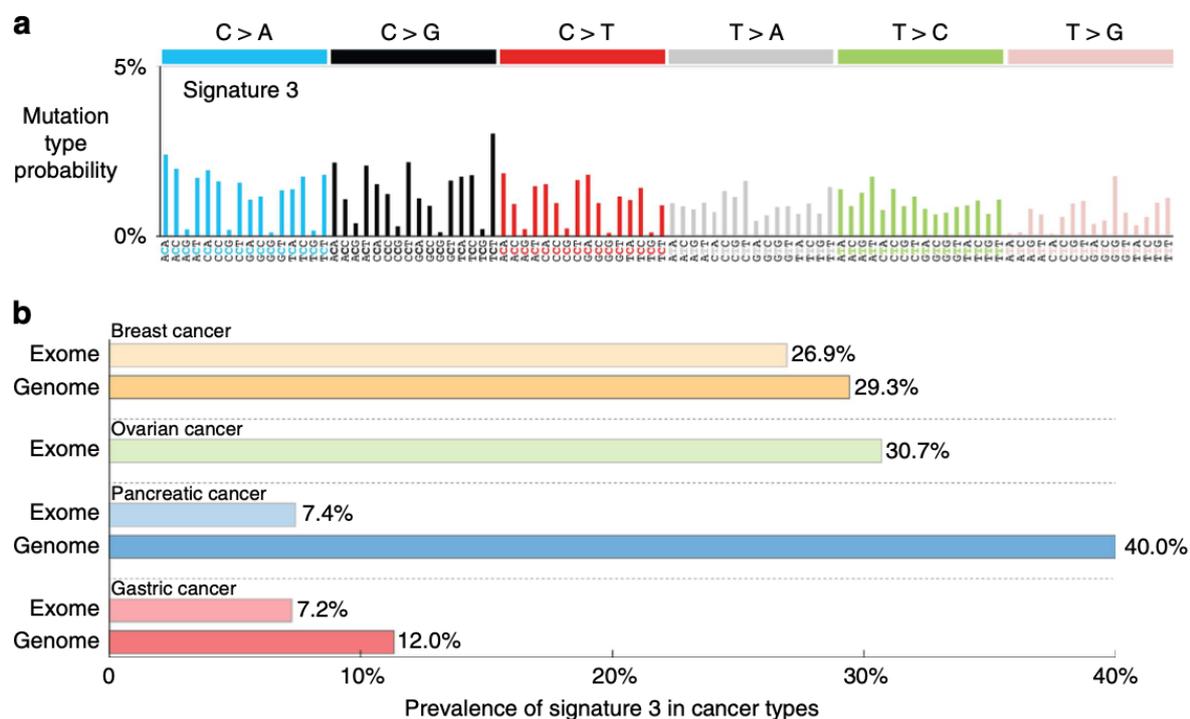


Figure 23 : Signature 3 et sa prévalence dans différents types de cancer²⁰³

- a) Modèle mutationnel de la signature 3, présenté selon la classification de 96 substitutions. Les barres de probabilité pour les six classes de substitution sont colorées différemment, avec l'axe des abscisses indiquant les sous-types de mutations et l'axe des ordonnées montrant le pourcentage de mutations attribuées à chaque type, basé sur les fréquences des trinucleotides du génome humain.
- b) Prévalence de la signature 3 parmi divers types de cancer, y compris le sein, l'ovaire, le pancréas et gastrique, analysés par séquençage du génome complet ou de l'exome complet. L'axe des abscisses montre le pourcentage d'échantillons présentant la signature 3, tandis que l'axe des ordonnées reflète les types de cancer étudiés selon WES ou WGS.

2.3. EXPLORATION DES SIGNATURES DE NOMBRE DE COPIES DANS LE CARCINOME OVARIEN : UNE NOUVELLE ÈRE DE COMPRÉHENSION

2.3.1. IMPACT DES SIGNATURES DE NOMBRE DE COPIES SUR LA SURVIE DANS LE HGSOE : UNE RÉVÉLATION CRUCIALE

Dans le cadre de l'étude menée par Macintyre sur le cancer ovarien de haut grade séreux (HGSOE), une avancée significative a été réalisée dans la compréhension de la complexité génomique inhérente à cette pathologie, marquée par d'importantes aberrations du nombre de copies¹⁹⁴. Afin de démêler cette complexité, les chercheurs ont développé des signatures du nombre de copies grâce à un séquençage génomique complet mais peu profond, réalisé sur 117 cas de HGSOE. La validation de ces signatures sur un échantillon indépendant de 527 cas a permis d'établir un cadre robuste et fiable pour l'analyse de cette maladie. L'analyse a mis en lumière que les génomes HGSOE résultent de divers processus mutationnels, se manifestant sous forme de modèles d'aberrations génomiques reconnus. Notamment, l'exposition aux différentes signatures de nombre de copies identifiées au moment du diagnostic a

montré un potentiel prédictif quant à la survie globale des patientes, ainsi que leur probabilité de développer une rechute résistante au platine, un traitement standard dans le cancer ovarien. Cette observation fournit une base rationnelle pour l'élaboration de stratégies de traitements combinés ciblant plusieurs processus mutationnels impliqués dans le développement de la maladie²⁰⁵. En outre, il a été observé que la majorité des cas étudiés présentent des expositions multiples à ces signatures. Cette découverte suggère que les génomes HGSOC sont influencés par plus d'un processus mutationnel. Grâce à cette analyse, les chercheurs ont pu réduire la complexité génomique observée en déterminant ses composants essentiels et en associant chaque signature de nombre de copies à des processus mutationnels spécifiques. Ce progrès constitue une avancée majeure vers une stratification moléculaire plus précise des cancers ovariens, souvent complexifiée par la diversité des aberrations du nombre de copies²⁰⁶.

Copy number signature component weights	Important components	Key associations	Proposed mechanism
<p>Signature 1</p>	<p>(A) Low number of breakpoints (<1 break per 10 Mb)</p> <p>(B) 0 or 2 breakpoints per chromosome arm</p> <p>(C) Large segment sizes (>30 Mb)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poor overall survival Higher in cases with mutated NF1 and RAS signaling pathway: <i>NF1</i>, <i>KRAS</i>, <i>RASA1</i>, <i>RASA2</i>, <i>CUL3</i>, <i>NRAS</i> Correlated with amplification-associated fold-back inversions Anti-correlated with telomere length; tandem-duplication phenotype score; HRD SNV signature 3 	Oncogenic RAS–MAPK signaling and telomere shortening leading to BSB events
<p>Signature 2</p>	<p>(A) High number of breakpoints (~4 per 10 Mb)</p> <p>(B) Single copy number changes resulting in 3 copies</p> <p>(C) Long chains of oscillating copy numbers</p> <p>(D) Small segment size (mostly 0.4–4.3 Mb)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poor overall survival Correlated with tandem-duplication score; SNV signature 5 Higher in cases with CDK12 mutation 	Tandem duplication through CDK12 inactivation
<p>Signature 3</p>	<p>(A) Copy number changes from diploid to single copy</p> <p>(B) Breaks distributed evenly across genome</p>	<ul style="list-style-type: none"> Good overall survival Higher in cases with mutations in <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>PTEN</i> and the homologous recombination pathway: <i>BARD1</i>, <i>PALB2</i>, <i>BRCA1</i>, <i>ATR</i>, <i>BLM</i>, <i>ATM</i>, <i>NBN</i>, <i>MRE11</i>, <i>BRCA2</i> Correlated with HRD SNV signature 3 Anti-correlated with age at diagnosis; age-related SNV signature 1 	BRCA1/2-related HRD
<p>Signature 4</p>	<p>(A) High segment copy number (4–8 copies)</p> <p>(B) Copy number changes of 2–3 copies</p>	<ul style="list-style-type: none"> Higher in cases with mutated <i>MYC</i>, <i>CDK12</i>, <i>CCNE1</i> and mutations in the PI3K–AKT signaling, TLR cascade and interleukin signaling pathways: <i>AKT2</i>, <i>RICTOR</i>, <i>MET</i>, <i>JUN</i>, <i>MAP2K4</i>, <i>PPP2R1A</i>, <i>MYC</i>, <i>SOX2</i>, <i>JAK2</i> Correlated with telomere length 	Whole-genome duplication due to failure of cell cycle control and PI3K inactivation
<p>Signature 5</p>	<p>(A) Subclonal copy number changes (~0.5 copies)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Correlated with number of chromothriptic-like events Anti-correlated with SNV signature 16 	Subclonal catastrophic chromothriptic-like events through unknown mechanisms
<p>Signature 6</p>	<p>(A) Large copy number changes (6–28) resulting in high copy number states (8–30 copies)</p> <p>(B) Short segments interspersed with long segments</p>	<ul style="list-style-type: none"> Higher in cases with mutated <i>CCNE1</i>, and mutations in the TLR cascade, PI3K–AKT signaling, <i>CCNE1</i>- and <i>CCND1</i>-associated events and cellular senescence pathways: <i>AKT2</i>, <i>RICTOR</i>, <i>MET</i>, <i>JUN</i>, <i>MAP2K4</i>, <i>PPP2R1A</i>, <i>MYC</i>, <i>CCNE1</i>, <i>CCND2</i>, <i>CCND3</i>, <i>CDK6</i>, <i>MDM4</i> Correlated with age at diagnosis; age-related SNV signature 1; APOBEC SNV signature 13 Anti-correlated with tandem-duplication score; HRD-associated SNV signature 3 	Focal amplification due to failure of cell cycle control

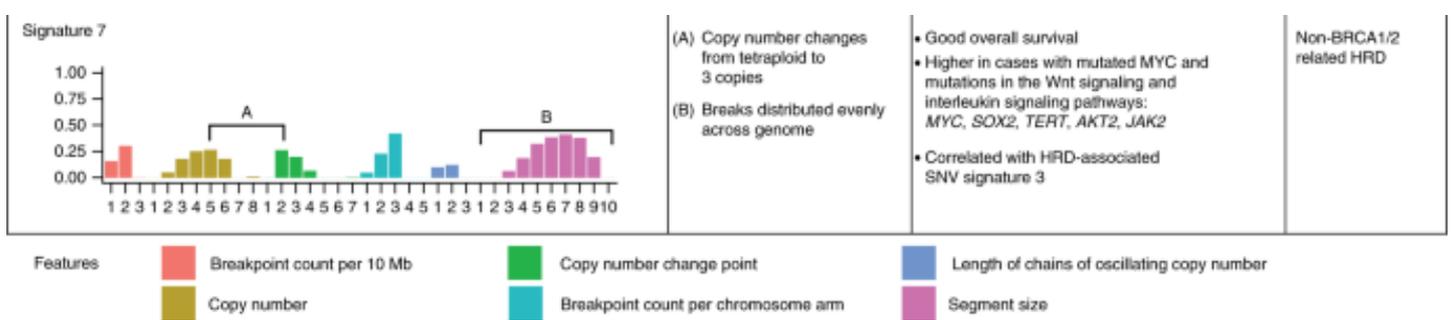


Figure 24 : Classification des signatures de nombre de copies dans le cancer ovarien séreux de haut grade (HGSOC)¹⁹⁴

La Figure 24 de l'étude met en lumière sept signatures distinctes de nombre de copies observées dans les cas de HGSOC, détaillant leurs caractéristiques, associations clés, et mécanismes mutationnels proposés :

- **Signature 1** : Associée à un faible nombre de cassures chromosomiques par 10 Mb, des segments génomiques longs, et deux cassures par bras chromosomique, cette signature suggère un processus mutationnel impliquant des cycles de fusion-brisure-pont (BFB). Elle est fréquemment observée dans les cas avec des mutations du gène *NF1* et dans la voie de signalisation *RAS*, et est associée à une survie globale médiocre. Elle présente également une corrélation avec des inversions et des amplifications, et une corrélation inverse avec la longueur des télomères.
- **Signature 2** : Caractérisée par un nombre élevé de cassures chromosomiques, des changements uniques du nombre de copies résultant en trois copies, et de petites tailles de segments, cette signature est liée à une survie globale défavorable. Elle est corrélée avec le score de phénotype de duplication en tandem, la signature SNV 5, et est plus fréquente chez les patients porteurs de mutations dans *CDK12*.
- **Signature 3** : Représentée par des changements du nombre de copies de diploïde à une seule copie et une distribution uniforme des cassures à travers le génome, elle est associée à une meilleure survie globale. Elle est plus fréquente chez les patients présentant des mutations dans *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* et d'autres gènes liés à la recombinaison homologue.
- **Signature 4** : Cette signature, caractérisée par des états élevés du nombre de copies (4-8 copies) et des points de changement de 2-3 copies, suggère un processus mutationnel de duplication génomique tardive. Elle est prédominante dans les cas avec des anomalies de la signalisation *PI3K-AKT* et des mutations dans *MYC*, *CDK12* et *CCNE1*.
- **Signatures 5, 6 et 7** : Bien que non détaillées dans le résumé, ces signatures représentent d'autres aspects cruciaux du paysage mutationnel dans le HGSOC, contribuant à une compréhension plus approfondie de la pathogenèse de la maladie.

Chaque signature décrite dans cette figure reflète un ensemble complexe de processus mutationnels et de caractéristiques génomiques, offrant des perspectives précieuses pour le diagnostic, la stratification du pronostic, et l'élaboration de stratégies thérapeutiques ciblées pour les patients atteints de HGSOC²⁰⁷.

En outre, l'étude a exploré l'association entre les expositions individuelles aux signatures de nombre de copies et la survie globale, en utilisant un ensemble de données combiné de 575 échantillons diagnostiques avec des résultats cliniques. Ils ont formé un modèle de risques proportionnels de Cox multivarié sur 417 cas et testé ce modèle sur les 158 cas restants. Il a été démontré que l'exposition à la signature de nombre de copies était significativement prédictive de la survie. Des résultats défavorables étaient significativement prédits par une exposition aux signatures de nombre de copies 1 et 2, tandis qu'un bon pronostic était prédit par une exposition aux signatures 3 et 7²⁰⁸.

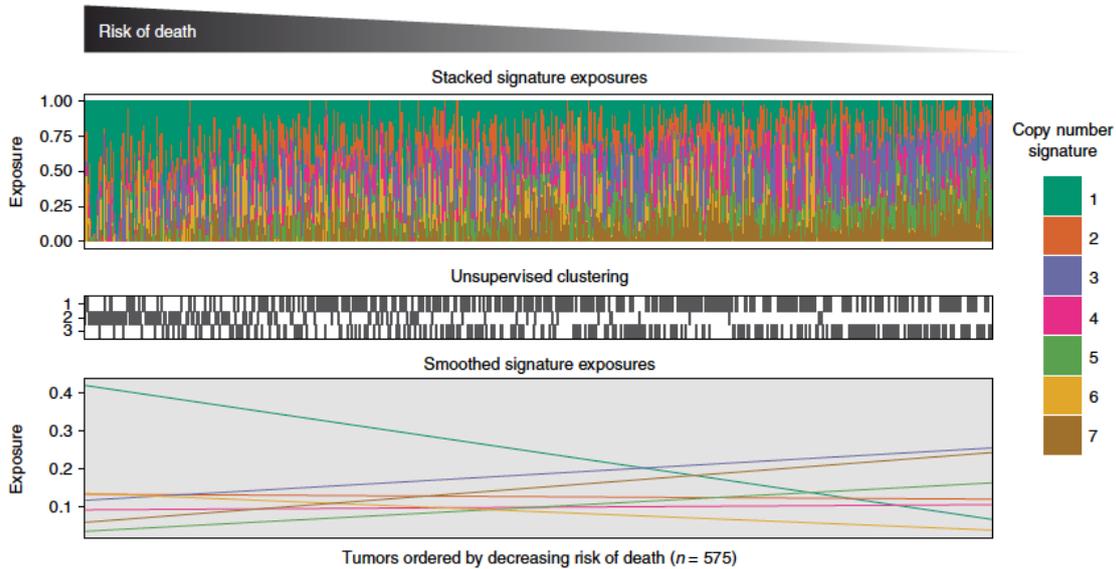


Figure 25 : Évaluation graduelle du risque de décès basée sur les signatures de nombre de copies¹⁹⁴

- **Partie Supérieure** - Analyse des expositions aux signatures de nombre de copies : Cette section illustre l'exposition des patients à différentes signatures de nombre de copies par des graphiques en barres empilées. Chaque barre, représentant un patient, est segmentée par des couleurs distinctes pour chaque signature, illustrant la diversité des processus mutationnels. Les patients sont ordonnancés selon le risque de décès, évalué par un modèle de risques proportionnels de Cox multivarié, intégrant des variables telles que l'âge et la cohorte, avec les expositions aux signatures comme principaux facteurs analysés.
- **Partie Centrale** - Clustering non supervisé des profils d'exposition : Cette matrice en nuances de gris démontre les résultats d'un clustering non supervisé basé sur les expositions aux signatures de nombre de copies 1, 2, 3 et 7. Ce regroupement identifie des profils d'exposition similaires parmi les patients, indiquant l'existence de sous-types tumoraux partageant des caractéristiques génomiques et cliniques communes, ce qui fournit une méthode de classification raffinée des tumeurs, utile pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.
- **Partie Inférieure** - Ajustement linéaire des expositions aux signatures : La dernière partie de la figure présente un ajustement linéaire des expositions aux différentes signatures de nombre de copies, classées en fonction du risque de mortalité prédit par le modèle de Cox. Cette visualisation révèle les associations entre l'exposition à certaines signatures et le risque de mortalité, enrichissant la compréhension des relations entre les profils génomiques des tumeurs et les issues cliniques, et orientant vers des stratégies thérapeutiques plus ciblées et personnalisées.

La Figure ci-dessus explore l'association entre les expositions individuelles aux signatures de nombre de copies et la survie globale chez les patients atteints de cancer ovarien de haut grade séreux (HGSOC). Cette figure est cruciale pour comprendre comment différentes expositions aux signatures de nombre de copies influencent les issues cliniques. Des analyses telles que des modèles de risques proportionnels de Cox, illustrant la force de l'association entre les signatures et la survie. Ces analyses pourraient être présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Cette figure se compose de trois éléments distincts, chacun apportant une perspective unique sur la relation entre les signatures génomiques et les issues cliniques. Elle établit une corrélation significative entre certaines signatures de nombre de copies et la survie des patients atteints de HGSOC. Les profils observés suggèrent que certaines signatures sont associées à un risque accru de décès, tandis que d'autres semblent indiquer un pronostic plus favorable. Cette compréhension est essentielle pour élucider les mécanismes pathogènes de HGSOC et pour élaborer des stratégies thérapeutiques ciblées. Les signatures qui sont prédominantes chez les patients à gauche du graphique pourraient être associées à un risque de décès plus élevé, tandis que celles qui sont prédominantes chez les patients à droite pourraient être associées à un meilleur pronostic. Cette

information est vitale pour comprendre les mécanismes sous-jacents de la maladie et pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées. Les auteurs ont souligné que les signatures de nombre de copies montrent également des associations significatives avec des mutations connues des gènes conducteurs dans le HGSOC et permettent de détecter de nouvelles associations avec des mutations géniques.

2.3.2. RÉARRANGEMENT SIGNATURES : PROFILAGE ET IMPLICATIONS DES VARIATIONS STRUCTURELLES EN ONCOLOGIE

Les variations structurelles ou réarrangements, représentant une catégorie significative de mutations somatiques, jouent un rôle crucial dans l'évolution et la compréhension des cancers. Ces réarrangements se manifestent par la suppression, la duplication, ou le réassemblage de segments chromosomiques de tailles variées, allant de quelques kilobases à plusieurs mégabases⁹¹. Une approche novatrice, basée sur un cadre de factorisation matricielle non négative²⁰⁹, a permis de classifier ces réarrangements en 32 catégories distinctes. Cette classification a été établie à partir de l'analyse détaillée de 560 échantillons de cancers du sein obtenus par WGS⁹¹. Elle considère non seulement le type de réarrangement – telles que les suppressions, les duplications en tandem, les inversions ou les translocations – mais aussi leur taille.

Dans cette étude, six signatures de réarrangement (RS) principales ont été identifiées. Parmi elles, trois – RS3, RS5 et RS1 – se sont révélées être étroitement liées à l'instabilité génomique causée par des déficiences dans la réparation de l'ADN homologue (HRD). Les tumeurs portant des mutations du gène BRCA1 affichent une abondance de petites duplications en tandem (moins de 10 kb) caractérisant la signature RS3. À l'inverse, les tumeurs avec des mutations de BRCA1 ou BRCA2 montrent un grand nombre de suppressions plus petites (moins de 10 kb), associées à la signature RS5. La nature des duplications en tandem plus longues de RS1 (plus de 100 kb), également liées à HRD, demeure encore incertaine⁹¹. Récemment, le nombre de RS reconnues a été étendu à 15¹⁸⁷, et cette classification a aussi été appliquée dans des recherches sur les cancers du foie et de l'ovaire^{210,211}. L'analyse des signatures de réarrangement dans les cancers du sein révèle des informations précieuses sur les mécanismes de réparation de l'ADN et leur lien avec des mutations spécifiques. Les RS3 et RS5, identifiées grâce à des techniques de séquençage de pointe, sont des marqueurs importants dans cette étude. Elles sont caractérisées par des profils distincts : RS3 par des petites duplications en tandem (moins de 10 kb) et RS5 par des délétions de taille inférieure à 100 kb. Ces deux signatures sont associées aux déficiences en BRCA1 et BRCA2, respectivement, soulignant leur importance dans la compréhension des subtilités génétiques du cancer du sein.

Des études complémentaires ont approfondi cette compréhension, révélant que les tumeurs avec inactivation de BRCA1 et BRCA2 partagent des caractéristiques de RS similaires, bien que des différences spécifiques existent entre les deux. Les tumeurs BRCA1, par exemple, présentent souvent des délétions de moins de 100 kb avec des microhomologies aux jonctions, un profil différent de celui observé dans les tumeurs BRCA2²¹²⁻²¹⁴. Ces résultats mettent en lumière la complexité et la diversité

des signatures de réarrangement dans les cancers, offrant des pistes prometteuses pour de futures recherches et potentiellement pour le développement de traitements ciblés.

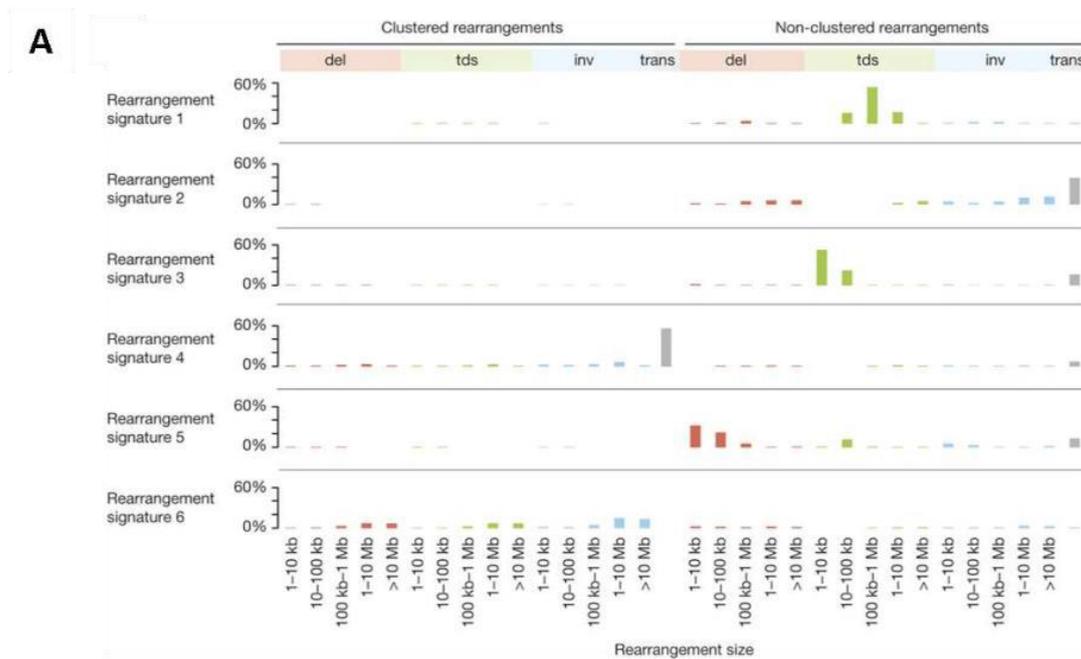


Figure 26(A) : Profils de réarrangements génomiques identifiés dans 560 séquençages complets de génomes de cancers du sein⁹¹

A) Signatures de réarrangement extraites de l'analyse de 560 séquençages complets du génome des cancers du sein. Axe des Y : probabilité d'un réarrangement. Axe des X : réarrangement selon le type et la taille ; del : délétions ; tds : duplication en tandem ; inv : inversion ; trans : translocation.

La figure 26 (A) ci-dessus donne un aperçu des modèles de réorganisation de l'ADN dans le cancer du sein, décryptés grâce à une technique d'analyse avancée appelée Factorisation en Matrices Non Négatives (NMF). Cette approche a révélé six modèles distincts, ou 'signatures', chacune représentant un ensemble particulier de changements dans l'organisation de l'ADN. On distingue ces changements en deux catégories : 'groupés', où ils sont concentrés dans une petite zone, suggérant qu'ils pourraient avoir une origine commune, et 'non groupés', où ils sont éparpillés et semblent survenir de façon plus aléatoire. Sur la figure, l'axe vertical indique à quelle fréquence on retrouve ces changements dans chaque signature, tandis que l'axe horizontal montre leur taille, des plus minuscules aux plus étendus. Les couleurs servent de guide rapide : le rouge pour la perte de matériel génétique, le vert pour les doublons d'ADN, le bleu pour les segments d'ADN inversés et l'orange pour les morceaux d'ADN déplacés. L'analyse des signatures révèle comment des dommages spécifiques à l'ADN peuvent être associés à différents types de cancer du sein, éclairant ainsi sur la susceptibilité génétique et la réaction aux traitements.

Cette analyse révèle des nuances importantes dans la complexité du cancer du sein. Les résultats indiquent que, pour la Signature 3, les réarrangements non groupés, en particulier les duplications en tandem, sont prédominants. Cela pourrait refléter une tendance de la cellule tumorale à répéter des sections d'ADN, ce qui peut conduire à l'amplification de gènes oncogènes et influencer la progression de la tumeur. En contraste, la Signature 5 met en évidence un mélange équilibré de réarrangements groupés et non groupés, avec une fréquence élevée de délétions non groupées. Cette observation suggère

la perte potentielle de séquences d'ADN contenant des gènes importants pour la suppression de la croissance tumorale. L'interrelation entre ces signatures et le comportement biologique des tumeurs pourrait éventuellement éclairer les mécanismes de résistance ou de sensibilité aux traitements existants, offrant ainsi une voie vers le développement de thérapies plus ciblées et personnalisées. Ces résultats soulignent l'importance d'une analyse détaillée des réarrangements génomiques pour comprendre la diversité et la biologie sous-jacente des cancers du sein, ce qui est essentiel pour améliorer les stratégies de diagnostic et de traitement.

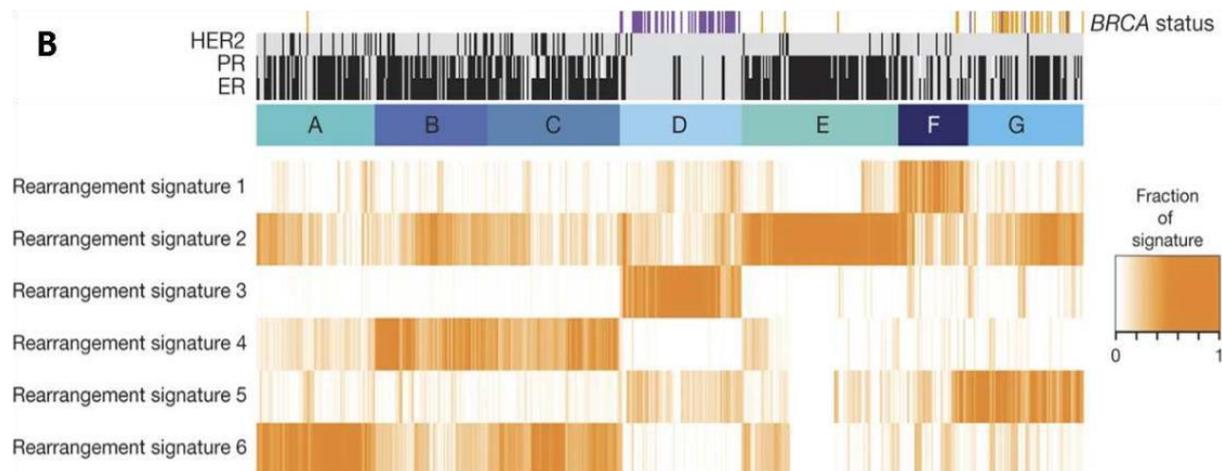


Figure 26 (B) : Signatures de réarrangement dans 560 séquençages complets du génome des cancers du sein⁹¹

B) Groupes de clusters basés sur un regroupement hiérarchique non supervisé selon leur proportion de signatures de réarrangement pour chaque WGS. Chaque colonne représente un séquençage complet du génome. Les cas BRCA1-/- sont indiqués en violet et se trouvent principalement dans le groupe D. Les cas BRCA2-/- sont indiqués en jaune et se trouvent principalement dans le groupe G. HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; PR : récepteur de la progestérone ; ER : récepteur des œstrogènes. Barres noires : négatif pour l'expression de ER ou PR ou absence de surexpression pour HER2.

La figure 26(B) présente une avancée significative dans la compréhension du cancer du sein, analysant l'ADN de 560 cas distincts pour mettre en évidence des modèles spécifiques de modifications génétiques, appelées signatures de réarrangement. Chaque rangée de la figure, désignée par des numéros de 1 à 6, met en évidence une signature distincte. Ces signatures sont représentées visuellement par un spectre de couleurs s'étendant du blanc, indiquant l'absence, au brun foncé, signifiant une forte présence de ces réarrangements génétiques dans les échantillons analysés. La disposition verticale de la figure montre les profils génétiques individuels de chaque tumeur, avec des nuances colorées révélant la fréquence des modifications génétiques. L'organisation en groupes de A à G souligne des similitudes entre les tumeurs, suggérant des comportements biologiques parallèles qui pourraient influencer la réponse aux traitements. Des éléments clés pour la lutte contre le cancer du sein sont également illustrés, comme les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, marqués respectivement en violet et en jaune. Ces mutations sont des facteurs de risque notables pour le développement de la maladie. Les barres noires au-dessus des groupes nous informent sur l'expression des récepteurs HER2, PR et ER, qui, lorsqu'ils sont altérés, peuvent affecter la croissance de la tumeur et sa sensibilité aux thérapies ciblées et hormonales.

L'interprétation de ces données est cruciale pour le progrès de la médecine personnalisée. Elle révèle une maladie hétérogène avec des caractéristiques génétiques variées, défiant la notion que le cancer du sein est une condition uniforme.

L'étude réalisée par S. Nik-Zainal a apporté des contributions significatives à la compréhension des variations structurelles (SVs) dans les cancers du sein, en particulier ceux impliquant l'inactivation des gènes BRCA1 et BRCA2. Grâce à l'analyse du séquençage complet du génome de 560 cas de cancer du sein, l'étude a mis en lumière une fréquence élevée de translocations, de délétions d'environ 10kb et, dans certains cas, de duplications en tandem de taille comparable²¹²⁻²¹⁴. Pour catégoriser ces SVs, 32 catégories de grands réarrangements ont été définies, incluant divers types et tailles de SVs, et six signatures de réarrangement (RS) ont été identifiées. Les figures 26(A) et 26(B) démontrent la complexité du cancer du sein à travers ces analyses, révélant six signatures de réarrangement génétique correspondant à divers types de modifications de l'ADN. L'étude a également souligné l'importance des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 et la présence ou l'absence de récepteurs HER2, PR, et ER²¹³. Les résultats de cette recherche ont révélé une instabilité génomique marquée dans les tumeurs avec inactivation des gènes BRCA1 et BRCA2. Les tumeurs BRCA1^{-/-} étaient caractérisées par une augmentation des délétions de petite taille, des petites duplications en tandem et des translocations interchromosomiques, tandis que les tumeurs BRCA2^{-/-} étaient principalement marquées par des délétions et des translocations. L'étude a établi une corrélation entre l'inactivation de BRCA1 et BRCA2 et l'accumulation de petites indels, en particulier des délétions de plus de 5 bp avec microhomologie aux jonctions. Les signatures de réarrangement, notamment les duplications en tandem, ont été associées à différentes signatures de réarrangement. RS3 était fortement liée aux mutations nuisibles de BRCA1 et à des scores élevés de HRD, alors que RS1 était associée à des tumeurs présentant la signature mutationnelle BRCA et des scores élevés de HRD, mais sans mutations évidentes de BRCA1/2. De plus, RS5, caractérisée par des délétions de moins de 100 kb, était fortement associée aux mutations BRCA2 et à certains cas avec mutations BRCA1. Les duplications en tandem se sont révélées être un élément clé de ces signatures, avec la signature 1 dominée par des duplications de plus de 100kb et la signature 3 par des duplications de moins de 10kb. Environ 15% des échantillons examinés présentaient une concentration élevée de duplications en tandem de la signature 3, généralement liées à des mutations BRCA1 ou à une hyperméthylation du promoteur BRCA1, souvent caractéristiques des cancers basaux-like, triple-négatifs, avec un indice élevé de HRD. Cette étude approfondie a ainsi démontré que différentes signatures de substitution de base et de réarrangement jouent un rôle dans les mutations somatiques du cancer du sein. Bien que l'implication de nombreux gènes cancéreux mutés soit établie, la présence de gènes de fusion dominants et de mutations conductrices non codantes semble rare.

3. ÉTAT ACTUEL DES TESTS DIAGNOSTIQUES POUR LA RECHERCHE DE HRD

3.1. AVANCÉES ET PERSPECTIVES DANS LES TESTS HRD POUR LE CANCER OVARIEN : DE MYRIAD À L'INNOVATION GLOBALE

Myriad Genetics, depuis la fin des années 1990, a maintenu un quasi-monopole sur les analyses des gènes BRCA1 et BRCA2, fort de ses brevets exclusifs. L'entreprise américaine a réalisé près d'un million de tests à coût élevé. En Europe, la stratégie de Myriad a rencontré une résistance croissante, malgré ses tentatives d'expansion. La société s'appuie sur une base de données propriétaire, riche de milliers de mutations et de leurs corrélations cliniques, lui conférant un avantage concurrentiel indéniable. Cependant, cette situation pose des questions éthiques et juridiques, notamment concernant l'accès aux informations génétiques et l'interprétation des mutations. Le déploiement de Myriad en Europe et les débats sur le brevetage des gènes révèlent la complexité de la géopolitique de la santé. Des initiatives visant à promouvoir la transparence et l'accessibilité des informations sur les altérations génétiques émergent. La décision de la Cour Suprême des États-Unis en 2013, qui a déclaré les gènes non brevetables, a marqué un tournant, mettant fin au monopole de Myriad et favorisant l'émergence de tests plus accessibles. Joseph Stiglitz, lauréat du Prix Nobel d'économie, critique le modèle de brevetage des gènes adopté par Myriad Genetics. Il souligne que Myriad n'a pas innové dans les technologies utilisées pour l'analyse génétique et que son contrôle strict des brevets a entravé le développement de tests améliorés par d'autres entités. Stiglitz argumente que le système actuel des brevets, tel qu'il est conçu, peut ralentir la progression de la recherche, en limitant l'accès à des connaissances antérieures essentielles pour l'avancement de la science²¹⁵⁻²¹⁸.

Avec le temps, la variété des tests de détection des anomalies de réparation de l'ADN homologue (HRD) s'est accrue. Initialement, les échantillons étaient envoyés exclusivement à Myriad pour le test MyChoice. Aujourd'hui, divers tests sont disponibles pour identifier les mutations des gènes de réparation par recombinaison homologue (HRR) et d'autres altérations génomiques. Des tests utilisant notamment différentes approches, comme le WGS ou du WES, et divers algorithmes pour évaluer le statut HRD. Les institutions ont adopté diverses approches, incluant des tests décentralisés sur des plateformes moléculaires et des tests académiques. De nouveaux tests, développés par diverses entreprises et institutions académiques, élargissent les méthodes d'évaluation du statut HRD. Parmi ceux-ci, les tests de Myriad Genetics, Foundation Medicine, SOPHiA Genetics, et d'autres, contribuent chacun à la détection des dommages de l'ADN. Plusieurs statuts de tests existent, notamment RUO (Research Use Only), IVD (In Vitro Diagnostic), LDT (Laboratory Developed Test), et CDx (Companion Diagnostic). Les tests FoundationFocus CDxBRCA LOH et myChoice HRD de Myriad sont les seuls considérés comme CDx et ont été approuvés par la FDA pour la sélection des patients pour des traitements spécifiques.

En 2022, l'Europe a confirmé sa stratégie d'analyse moléculaire systématique pour les carcinomes ovariens de haut grade, notamment avec l'émergence de nouveaux tests équivalents au MyChoice de Myriad. L'initiative ENGOT, un projet européen exemplaire, a joué un rôle crucial dans l'évaluation de

ces tests pour satisfaire le besoin clinique de typage HRD. En France, des solutions locales ont été développées et testées, en synergie avec les efforts nationaux des sociétés savantes comme le Groupe Génétique et Cancer (GGC) et le Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO), et avec le soutien de l'Association de Recherche sur les Cancers dont GYNécologiques - Groupe d'Investigateurs National des Etudes des Cancers Ovariens et du sein (ARCAGY GINECO). L'initiative ENGOT a notamment mis en œuvre un échange coordonné de matériel tumoral entre plateformes académiques et commerciales européennes. Cette démarche visait à développer un test HRD moins coûteux et plus fiable que les précédents, notamment ceux utilisés dans les essais PAOLA et PRIMA. Le processus d'évaluation incluait une validation technique avec 85 échantillons BRCA *wild-type*, puis une validation clinique avec environ 400 échantillons, fournissant l'ADN, les données cliniques et un support statistique indépendant aux laboratoires participants. Cette initiative a permis de valider divers tests HRD académiques, montrant leur efficacité dans la détermination du statut HRD positif dans des populations BRCA *wild-type*^{219,220}. Les résultats de ces tests, y compris ceux de centres de recherche réputés comme le centre Léon Bérard à Lyon, l'Université de Cologne et le NKI, ont été ou seront bientôt publiés. Certains de ces tests, comme celui de l'Institut Curie, ont réussi à reclassifier avec précision une grande partie des cas indéterminés des échantillons tumorales par Myriad.

De plus, différentes approches techniques et algorithmiques sont désormais disponibles pour évaluer l'instabilité génomique (GIS). Ces approches, tant académiques que commerciales, ont montré des niveaux de validation comparables, grâce notamment à l'accès aux échantillons de la cohorte ENGOT-PAOLA-1. Le premier test non Myriad à bénéficier de cette validation a été un panel de gènes développé à l'Université de Leuven²²¹. Les initiatives récentes dans le domaine des solutions de déficience en recombinaison homologe ont inclus la validation de différents tests sur des échantillons issus de la cohorte PAOLA-1. Ces tests ont été évalués pour leur concordance avec le test de référence Myriad MyChoice. Les taux de concordance sont mesurés par la proportion de résultats positifs (PPA), la proportion de résultats négatifs (NPA), et l'accord global (OPA). Plusieurs congrès européens ont mis en lumière les avancées dans le domaine des tests de réparation de l'ADN (HRD) pour les carcinomes ovariens. Parmi eux, le NOGGO GIS Assay (Allemagne), le Geneva HRD test (Suisse), le Leuven HRD test (Belgique), et le SOPHiA DDM Dx HRD (France), ce dernier utilisant le séquençage pan-génomique et l'intelligence artificielle²²¹⁻²²⁴. Un autre projet en cours de validation concerne les RAD51 foci. Parallèlement, l'initiative ENGOT a favorisé le développement de solutions nationales comme le GIScar du Centre François Baclesse à Caen²²⁵, le shallowHRDv2 de l'Institut Curie à Paris²²⁶, et la solution commerciale française SeqOne²²⁷. Ces tests utilisent diverses méthodes comme le séquençage de panels de gènes et l'analyse des altérations génomiques par sWGS, avec des avancées significatives. La solution SeqOne, en particulier, intègre l'intelligence artificielle et la recherche de l'amplification de CCNE1, un biomarqueur clé dans le statut HRD.

Type de solution	Tests HRD disponibles										Solutions bio-informatiques		
Origines	Commerciale						Académique						
Compagnie ou détenteur de brevet	Foundation Medecine	Myriad Genetics	Illumina	SOPHiA Genetics	SeqOne genomics	AmoyDx	Hôpitaux universitaires de Louvain	Centre François Baclesse	Institut Curie	Hôpitaux universitaires de Genève	Nik-Zainal and colleagues	Centre médical de l'Université d'Utrecht	Harvard Medical School
Nom du test	Foundation focus CDx BRCA	myCHOICE CDx Plus	TruSight Oncology 500	Sophia DDM Dx HRD	SeqOne HRD test	Amoy Dx HRD Focus panel	Leuven test HRD	GIScar – Genomic Instability Scar	Shallow HRDv2	Geneva HRD test ThermoFisher OncoScan	HRDetect	CHORD	SigMA
Statut réglementaire	CDx	CDx	RUO	RUO	IVD	IVD	LDT	LDT	LDR	LDT	LDT	LDT	LDT
Indication clinique	Ovaire	Ovaire et Sein	Ovaire et Sein	Ovaire	Ovaire	Ovaire / seins	Ovaire	Ovaire	Ovaire	Ovaire	Ovaire, sein et pancréas	Pan-cancer	Pan-cancer
Approche	Panel de gènes + algorithme	Panel de gènes + algorithme	Panel de gènes + algorithme	sWGS + panel de gènes + algorithme	sWGS + panel de gènes + algorithme	Panel de gènes + algorithme	Panel de gènes + algorithme	Panel de gènes + algorithme	sWGS + algorithme	Whole genome CNV	Whole genome	Whole genome	-
											BVS : Sig 3 et Sig8	-	BVS : Sig 3
											RS : Sig 3 et Sig5	RS : Sig 3 et Sig5	-
Validation	Autre	Initiatives validées à partir des échantillons de la cohorte PAOLA-1 / cohorte ENGOT-PAOLA-1										-	
Validation analytique versus Myriad myChoice CDx	Favorable PPA : 67,6% NPA : 85,7% OPA : 77,0%	Test de référence	Favorable PPA : 95,2% NPA : 96,8% OPA : 96,0%	Favorable PPA : 91,7% NPA : 95,5% OPA : 94,5%	Favorable PPA : 91,7% NPA : 95,5% OPA : 94,5%	Favorable PPA : 88,0% NPA : 75,0% OPA : 81,6%	Favorable PPA : 94% NPA : 86% OPA : 91%	Favorable PPA : 92,2% NPA : 86% OPA : 89%	Favorable PPA : 95% NPA : 92% OPA : 94%	Favorable PPA : 85% NPA : 74% OPA : -	-	-	-
Validation clinique	Favorable	Test de référence	En cours	Favorable	Favorable	En cours	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	-	-	-
Disponibilité en France	France	États – Unis et France via Hub Dijon	États-Unis - France	France	France	États-Unis, Chine et France	-	France via Centre Baclesse	France via Curie	-	-	-	-

CDx : Diagnostic compagnon ; IVD : Diagnostic in vitro ; LDT : Test développé en laboratoire ; RUO : Utilisation à des fins de recherche uniquement ; WGS : Séquençage du génome entier ; sWGS : séquençage pangénomique à basse couverture ; CNV : Variation du nombre de copies ; BVS : Signatures de substitution de bases ; RS : Signatures de réarrangement ; PPA : pourcentage de concordance positive ; NPA : pourcentage de concordance négative ; OPA : pourcentage de concordance globale

Tableau 8 : Comparatif global des solutions diagnostiques HRD : perspectives commerciales et académiques^{85,121,146,179,221,224,228–231}

3.2. ÉVALUATION DE LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE DANS L'UNION EUROPÉENNE GRÂCE A L'INITIATIVE ENGOT

L'évolution des tests d'évaluation de la HRD dans le cancer de l'ovaire illustre un paysage en pleine mutation, marqué par l'émergence de solutions innovantes tant dans le secteur commercial que dans la recherche académique. Historiquement dominé par les tests de Myriad, le champ s'est considérablement diversifié. D'une part, des entreprises comme SOPHiA GENETICS et SeqOne ont introduit des avancées significatives dans les tests HRD, ouvrant une nouvelle ère de tests génomiques précis et accessibles. D'autre part, la recherche académique contribue également de manière significative, avec des avancées et des découvertes notables telles que GIScar, un modèle académique de référence développé par le Centre François Baclesse, ainsi que le test Geneva HRD en Suisse et le ShallowHRDv2 de l'Institut Curie, offrant des perspectives novatrices en matière d'analyse HRD. Ces développements reflètent une tendance croissante vers une approche plus holistique et nuancée de l'évaluation de la HRD, essentielle pour le diagnostic précis et le traitement personnalisé du cancer de l'ovaire¹⁴⁶.

3.2.1. TEST BASÉ SUR MYRIAD : RÉFÉRENCE DANS L'ÉTUDE PAOLA ET EXPANSION EN EUROPE

3.2.1.1. EXPANSION EUROPÉENNE ET DÉVELOPPEMENT DES LABORATOIRES SATELLITES MYRIAD

Le test de référence utilisé dans l'essai PAOLA est le test Myriad myChoice, décrit plus haut. Il détermine soit un score GIS supérieur à 42, soit la présence à la fois de mutations BRCA et d'un score GIS élevé, soit uniquement des mutations BRCA tumorales. Avec le temps, l'analyse de ces données devrait permettre de mieux comprendre les différences de réponse entre les mutations BRCA1 et BRCA2, et si les tumeurs avec uniquement des mutations BRCA sont aussi sensibles que celles ayant un score GIS élevé.

Pour évaluer les déficits de la recombinaison homologue dans le cadre du cancer ovarien, le test Myriad reste une référence. Traditionnellement, les échantillons étaient envoyés à Salt Lake City pour analyse. Cependant, une évolution récente a vu l'établissement de laboratoires satellites Myriad en Europe, notamment en France, avec un centre situé à Dijon. Ce laboratoire offre une technologie similaire à celle de Myriad, utilisant les mêmes algorithmes et ayant reçu la validation de Myriad. En parallèle, Myriad Genetics a étendu sa présence en Europe en mettant à disposition sa technologie dans ces laboratoires satellites. Actuellement, le Centre Georges-François Leclerc de Dijon en France, ainsi que le laboratoire de pathologie moléculaire à Hambourg en Allemagne proposent le test. Cette approche locale de l'implémentation du test propriétaire de MG permet une gestion plus fluide du processus d'analyse, facilitant l'accès à l'ensemble du processus et aux données générées. Cette stratégie améliore l'accessibilité et la rapidité des tests HRD en Europe, rendant ainsi le diagnostic et le traitement des patients plus efficaces²³².

3.2.1.2. PARTENARIAT ILLUMINA-MYRIAD GENETICS : L'INNOVATION DU TEST TSO 500 POUR LE DIAGNOSTIC AVANCÉ DES CANCERS

Un progrès notable dans le diagnostic des cancers a été réalisé avec le développement d'autres tests HRD, notamment le test TSO 500, issu d'une collaboration entre Illumina et Myriad Genetics. Ce test novateur, conçu pour une commercialisation étendue, offre une méthode avancée pour identifier les déficits de réparation par recombinaison homologue. Il se distingue par son large éventail de gènes analysés, permettant une évaluation approfondie et précise des anomalies génomiques liées au HRD. Ce test analyse non seulement les mutations pathogènes ou probablement celles de BRCA1/2, mais s'intéresse également à des marqueurs de la stabilité génomique tels que la LOH de plus de 15 Mb, le TAI et les LSTs (CNV > 10 Mb/3Mb). Il est intégré dans le kit TSO 500 d'Illumina avec un profilage génomique complet (CGP). Le TSO 500 offre une analyse de 523 gènes pour les variants de l'ADN, y compris les indels, les SNV, les CNV et les grands réarrangements liés à BRCA. De plus, il est possible d'analyser 55 gènes pour les variants de l'ARN avec des fusions et des variants d'épissage, bien que cette analyse soit optionnelle. La particularité de ce test est de fournir des signatures génomiques, telles que la charge mutationnelle totale (TMB), l'instabilité microsatellitaire (MSI) et le statut HRD⁺²³³.

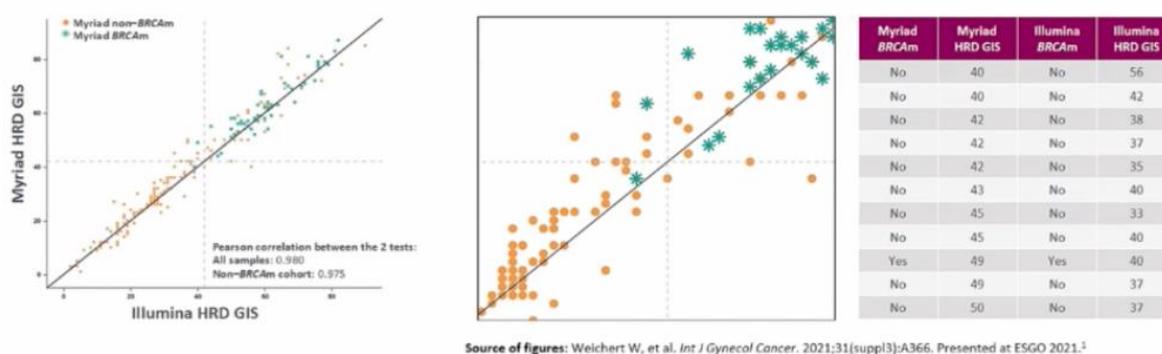


Figure 27 : Corrélation des indices d'intégrité/score génomique entre la solution Illumina HRD et Myriad Mychoice CDx¹⁴⁶

Concernant les performances comparatives, le graphique ci-dessus montre une bonne corrélation entre les scores GIS de Myriad et ceux d'Illumina, avec une corrélation de Pearson élevée, indiquant une concordance globale, même si quelques discordances notables sont à signaler. Sur les 11 discordances notées, neuf présentent un score positif avec Myriad et négatif avec Illumina, et deux échantillons sont très discordants. Cette situation illustre la difficulté liée aux seuils de coupure, car ils peuvent parfois donner une image simpliste d'une réalité biologique plus complexe. En particulier, des scores autour de la valeur seuil de 42 pourraient être sujets à interprétation, surtout dans les essais cliniques où il est crucial de déterminer les seuils les plus pertinents pour l'éligibilité aux traitements¹⁴⁶.

L'implémentation du test TSO 500 HRD en laboratoire local nécessite des ajustements préalables à son usage en routine, comme des équipements répondant au règlement européen, IVDR.

3.2.2. SOLUTIONS COMMERCIALES ALTERNATIVES POUR LA DÉTECTION DE HRD

Dans le domaine des tests commerciaux pour la détection de la s déficits de réparation HRD, plusieurs approches techniques coexistent et se complètent. Ces tests varient selon plusieurs dimensions techniques telles que la couverture génomique, l'analyse de grands réarrangements, la présence de polymorphismes de nucléotides unique (SNP), ainsi que la capacité et la précision du séquençage.

3.2.2.1. SOPHIA GENETICS : RÉVOLUTION DES TESTS HRD PAR L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

SOPHiA GENETICS a développé une approche innovante dans le diagnostic des cancers ovariens avec le SOPHiA DDM Dx HRD Solution. Ce test intègre le séquençage génomique à faible couverture (lpWGS) avec l'application de l'intelligence artificielle, facilitant la détection des déficits en réparation par recombinaison homologe. Il comprend un panel ciblé de 28 gènes essentiels au processus de réparation par recombinaison homologe, y compris les gènes BRCA1/2. La méthode emploie le séquençage à faible couverture pour détecter de manière exhaustive les variations du nombre de copies à grande échelle. Cette technique se distingue des approches fondées sur la LOH par son absence de nécessité de séquencer de multiples loci spécifiques, permettant ainsi une analyse plus représentative de l'instabilité génomique. En France, le test SOPHiA, mis en œuvre par GINECO, utilise un indice modifié d'instabilité génétique (GISSophia) en association avec un panel de 28 gènes HRR, examinés par le biais du séquençage génomique à faible couverture. Ce système s'appuie sur GIInger, un algorithme de deep learning qui analyse les données de lpWGS pour identifier des motifs d'instabilité génomique, essentiels à l'orientation des thérapies ciblées²³⁴.

Le processus convertit le profil de couverture de séquençage à faible passage (~1x) en une représentation sous forme d'image (nuances de gris), qui est ensuite classifiée par un réseau neuronal convolutif en catégories HRD positives ou négatives :

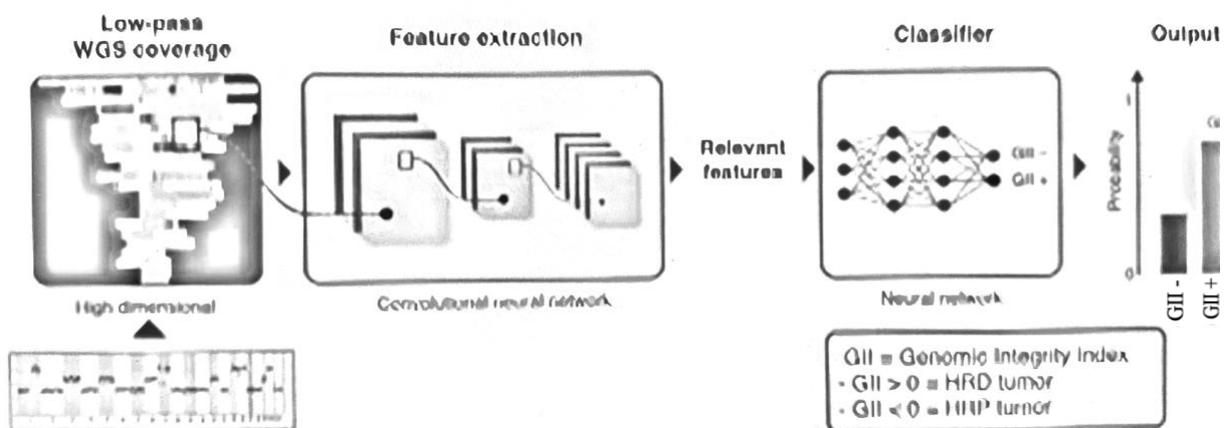


Figure 28 : Indice d'Intégrité Génomique : évaluation avancée par SOPHiA GENETICS avec lpWGS et Intelligence Artificielle²³⁵

SOPHiA GENETICS a mis au point un paramètre décisionnel dans l'évaluation des cancers ovariens : l'Indice d'Intégrité Génomique (GII). Ce marqueur, issu d'une analyse approfondie par intelligence artificielle, permet une classification précise des tumeurs en fonction de leur statut HRD²³⁶. Un GII positif (>0) révèle une instabilité génomique, signe d'une tumeur HRD+, et oriente vers des thérapies spécifiques ciblant les anomalies de réparation de l'ADN. À l'opposé, un GII négatif (<0) caractérise une tumeur comme HRP (Homologous Recombination Proficient), impliquant un génome considéré comme stable. Ce critère de distinction innovant est essentiel dans la prise de décision thérapeutique, offrant un potentiel significatif pour affiner les stratégies de traitement personnalisées en oncologie⁸⁵.

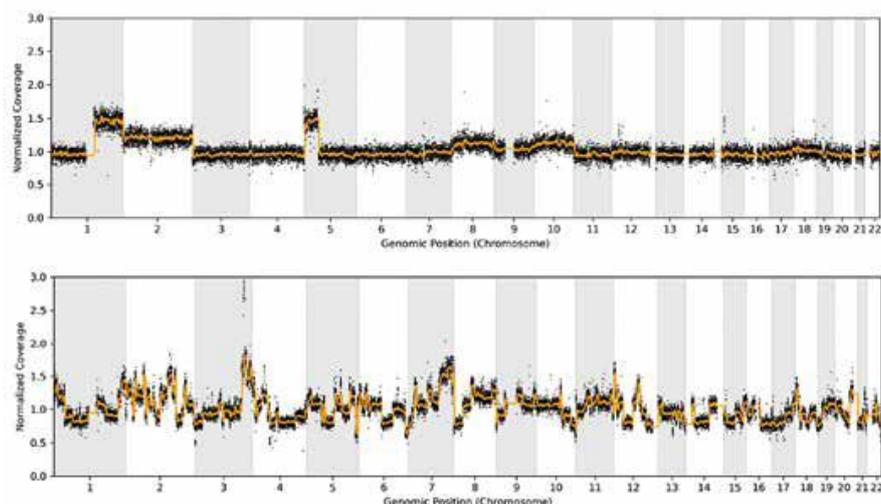


Figure 29 : Profils WGS normalisés (noir) et lissés (orange) à l'aide de la SOPHiA DDM Dx HRD solution, les zones grises et blanches délimitent les chromosomes⁸⁵

A. $GII = -15,1$, négatif, statut HRR. B. $GII = +15,6$, positif, statut HRD.

Le SOPHiA DDM Dx HRD constitue un outil diagnostique de précision, contribuant à la personnalisation des traitements pour les patientes atteintes de cancer de l'ovaire. Cette personnalisation augmente la probabilité de succès thérapeutique et pourrait améliorer les taux de survie. L'évaluation de cet outil a été menée sur un échantillon de 195 cas, où les données relatives à la survie sans progression (PFS) ont révélé des résultats significatifs.

Dans cet échantillon, les patients présentant un score GII SOPHiA positif (≥ 0) ont bénéficié d'une amélioration notable de la PFS, avec un prolongement moyen de 33,3 mois, comparativement à 15,9 mois pour ceux traités avec Olaparib par rapport à une thérapie de Bevacizumab accompagné de placebo. Le Hazard Ratio (HR) pour ce groupe était de 0,49, avec un intervalle de confiance à 95% de 0,28 à 0,85, démontrant une efficacité significative du traitement.

Pour les patients avec un score GII SOPHiA négatif (< 0), la différence observée était moins prononcée. La PFS était de 16,8 mois pour le groupe traité avec Olaparib contre 15,1 mois pour ceux recevant Bevacizumab plus placebo. Le Hazard Ratio (HR) dans ce cas était de 0,88 (IC95 %, 0,55–1,38), indiquant une moindre distinction entre les groupes de traitement en termes d'efficacité¹²¹. Ces résultats soulignent l'importance de l'utilisation du SOPHiA DDM Dx HRD dans la prise de décision clinique pour optimiser les stratégies thérapeutiques chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire.

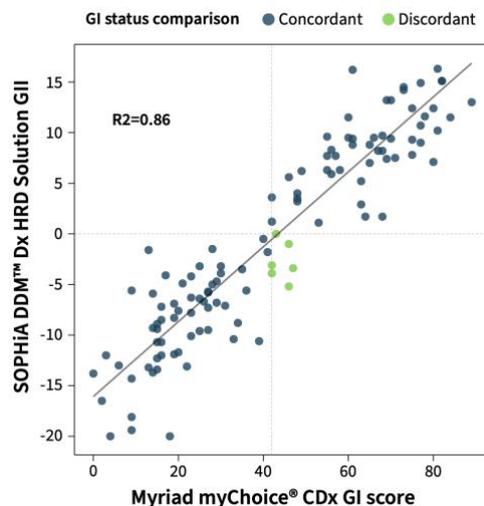


Figure 30 : Concordance de l'indice/score d'intégrité génomique entre la solution SOPHiA DDM Dx HRD et Myriad myChoice CDx²³⁴

La solution SOPHiA DDM Dx HRD de SOPHiA GENETICS a établi une concordance analytique notable avec la méthode de référence Myriad myChoice CDx. Une étude impliquant 116 échantillons de cancer ovarien fixés et inclus en paraffine (FFPE) a mis en évidence un haut niveau d'accord, avec une concordance de 93,03% en termes de statut d'instabilité génomique (GI) par rapport à la méthode de référence. Cette concordance se manifeste par un pourcentage de concordance positive (PPA) de 89,44%, un pourcentage de concordance négative (NPA) de 96,55%, et un pourcentage de concordance globale (OPA) de 93,03%. Une courbe ROC a révélé une aire sous la courbe (AUC) de 0,982, illustrant la précision de la solution SOPHiA dans l'évaluation du statut HRD²²⁸.

La validité clinique de la solution SOPHiA a également été confirmée dans l'essai PAOLA-1, soulignant son applicabilité pratique dans la gestion du cancer de l'ovaire. En comparaison avec le test Myriad, le SOPHiA présente un taux réduit de tests non contributifs (10%), indiquant une efficacité supérieure et une diminution des besoins en rééchantillonnage ou en retests. De plus, un faible taux global de rejet (4,09%) démontre que la majorité des tests produisent des résultats exploitables, un indicateur clé de la robustesse et de la fiabilité de la solution SOPHiA DDM Dx HRD en tant qu'outil diagnostique.

La solution SOPHiA DDM Dx HRD de SOPHiA GENETICS constitue une avancée notable dans le diagnostic des cancers ovariens, notamment grâce à l'exploitation du statut P53 et de la fréquence allélique pour évaluer la qualité et la cellularité des tissus tumoraux. L'utilisation de P53, un indicateur fiable fréquemment intégré dans divers panels génétiques, permet de distinguer les problèmes liés à l'échantillon de ceux associés à la technique²³⁵.

Un élément distinctif de SOPHiA est son calcul de l'indice d'instabilité génétique (GIS) assisté par intelligence artificielle, complété par la détection de l'amplification de CCNE1. Cette amplification, présente dans environ 20% des cancers ovariens à haut grade séreux, est souvent exclusive des autres déficits en réparation par recombinaison homologe. Elle marque ainsi les tumeurs résistantes aux thérapies standard et aux inhibiteurs de PARP²³⁷, suggérant un potentiel biomarqueur pour des traitements personnalisés, notamment avec les inhibiteurs mTOR²³⁸.

Néanmoins, la plateforme SOPHiA présente certaines limites. Elle ne détecte pas les délétions géniques, ce qui peut conduire à des défis dans l'identification d'anomalies intra-géniques ou de délétions complètes, augmentant ainsi le risque de faux positifs. Une fraction significative des mutations BRCA germinales pourrait également être omise, bien que la technologie puisse les identifier dans certains cas via une analyse détaillée des variations du nombre de copies des exons (CNV).

L'algorithme utilisé par SOPHiA est parfois considéré comme une "boîte noire", nécessitant une interprétation approfondie pour identifier les motifs clés. De plus, cette solution n'a pas encore été validée dans des essais cliniques prospectifs, limitant sa comparabilité avec d'autres solutions commerciales existantes. Enfin, le coût élevé de l'application de cette signature génétique reste une considération importante.

3.2.2.2. SEQONE : REDÉFINIR LE DIAGNOSTIC GÉNOMIQUE AVEC LA TECHNOLOGIE AVANCÉE

SeqOne apporte également une innovation notable dans le domaine du diagnostic génétique en France, particulièrement apprécié en milieu libéral. La plateforme intègre les données issues d'un panel de gènes exhaustif, comprenant 16 gènes clés ainsi que les gènes BRCA1 et BRCA2, et le séquençage génomique superficiel (shallow WGS) pour une détection précise de variants pathogéniques. Cette méthode implique l'analyse détaillée de séquences d'ADN spécifiques, visant à identifier des mutations liées à un risque accru de cancer, conformément aux critères de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), et à détecter des marqueurs de déficience en réparation homologue. La spécificité de SeqOne réside dans son Indice d'Instabilité Génomique (GII), établi avec un seuil de 0,5 pour différencier les tumeurs HRD positives des négatives. Ce score GII est un indicateur crucial pour évaluer la probabilité d'une tumeur présentant un déficit en réparation par recombinaison homologue, fournissant ainsi des informations précieuses pour orienter les stratégies de traitement^{239,240}.

SeqOne utilise le séquençage génomique superficiel pour une évaluation globale du génome. Cette approche, plus économique que le séquençage profond, est efficace pour identifier rapidement des altérations génomiques étendues. L'intégration de l'intelligence artificielle (IA) dans l'analyse du shallow WGS confère à SeqOne une précision et une rapidité accrues dans le diagnostic génétique. Les algorithmes IA interprètent les données de séquençage génomique à faible profondeur, facilitant la détection et la caractérisation de l'instabilité génomique.

L'instabilité génomique est évaluée par l'identification de marqueurs tels que la perte de copie parentale (LPC) et les grandes altérations génomiques (LGA), signifiant des changements majeurs dans la structure du génome, comme des délétions, duplications, ou autres réarrangements chromosomiques. Le shallow WGS quantifie également les variations du nombre de copies (CNV), comme celles observées dans le gène CCNE1, un marqueur pertinent pour certaines formes de cancer. Ces CNV, impliquant des gains ou des pertes de sections entières de l'ADN, peuvent entraîner une expression génique modifiée et ainsi contribuer à la tumorigénèse.

Les méthodologies déployées par SeqOne se caractérisent par leur agnosticisme technologique, offrant ainsi une compatibilité indépendante du type de séquenceur ou des protocoles de laboratoire employés. Cette universalité augmente la flexibilité et l'accessibilité du test, rendant la solution SeqOne adaptable à une variété de laboratoires de génomique sur le territoire national.

Pour l'évaluation du statut HRD, SeqOne propose deux approches distinctes : une méthode parallèle, qui optimise la rapidité du processus, et une approche séquentielle, qui se distingue par son avantage économique. Le test parallèle exécute simultanément l'analyse du panel de gènes et le séquençage génomique superficiel (shallow WGS), permettant une évaluation rapide et efficace du statut BRCA et de l'instabilité génomique. En revanche, le test séquentiel initie par l'analyse du panel de gènes et, en l'absence de mutation BRCA *wild-type*, procède ensuite au shallow WGS. Cette stratégie séquentielle est particulièrement avantageuse en termes de coût, tout en restant efficace.

SeqOne démontre un potentiel significatif pour s'intégrer dans les stratégies de diagnostic HRD actuelles. Sa plateforme, qui harmonise les méthodes de test parallèle et séquentielle, se positionne en accord avec les approches diagnostiques modernes, offrant ainsi une solution adaptée et polyvalente pour l'évaluation du statut HRD dans les cancers ovariens et autres pathologies liées.

La solution HRD de SeqOne, validée analytiquement, constitue une fondation solide pour son utilisation dans les stratégies personnalisées de traitement du cancer. Cette solution a prouvé sa pertinence clinique, confirmée par des validations lors de congrès internationaux, en montrant une concordance supérieure à 90% avec le test Myriad myChoice CDx, basée sur des données de séquençage génomique complet. Pour les patients présentant une déficience en réparation homologue (HRD) et traités avec l'olaparib, la solution SeqOne affiche un Hazard Ratio (HR) de survie sans progression (PFS) de 0,38 (avec un intervalle de confiance de 0,27 à 0,55), similaire à celui de 0,33 (0,23-0,48) observé pour le test MyChoice. Chez les patients HRD négatifs, ces valeurs sont respectivement de 0,98 (0,68-1,41) et 0,99 (0,67-1,46). De plus, chez les patients avec des tumeurs BRCA de type sauvage, les HR de PFS sont respectivement de 0,50 (0,30-0,81) pour SeqOne et de 0,46 (0,27-0,76) pour MyChoice. Ces résultats indiquent que la solution SeqOne offre des avantages en termes de PFS comparables au test Myriad myChoice CDx pour les patients HRD positifs sous traitement combiné d'olaparib et de bevacizumab²⁴¹.

Un aspect distinctif de SeqOne est son faible taux de résultats non contributifs (NC), qui se situe à seulement 1% comparativement à 7% observés avec le test Myriad. Cette réduction significative des résultats non contributifs témoigne d'une amélioration notable dans la qualité et l'efficacité du test, minimisant ainsi le besoin de ré-échantillonnage ou de répétition des tests. Ce bénéfice est similaire à celui constaté dans les performances du test de SOPHiA GENETICS, renforçant la position de SeqOne comme une solution compétitive et fiable dans le domaine du diagnostic génétique du cancer¹⁴⁶.

La plateforme SeqOne se distingue ainsi par sa capacité à fournir rapidement un profil complet de l'instabilité génomique, un facteur déterminant dans le diagnostic précis des maladies génétiques, en particulier des cancers. Une analyse approfondie de l'instabilité génomique est essentielle pour orienter efficacement le choix des thérapies ciblées.

L'approche adoptée par SeqOne, qui combine des méthodes d'intelligence artificielle, permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients. Cette personnalisation des traitements, fondée sur la génétique unique de chaque patient, se révèle non seulement plus efficace mais également plus économique que les méthodes traditionnelles de séquençage.

La solution HRD de SeqOne se présente comme une alternative rentable et cliniquement validée au séquençage génomique complet. Elle est particulièrement adaptée à la détection des déficiences en réparation homologue et à la sélection des patientes atteintes de cancer ovarien avancé pour un traitement de première ligne associant l'olaparib et le bevacizumab en entretien. Sa performance reste élevée même en présence d'un faible contenu tumoral, et sa compatibilité avec diverses configurations de laboratoire en fait un outil flexible et adapté aux exigences des environnements de diagnostic modernes.

3.2.3. SOLUTIONS ACADEMIQUES EN MATIÈRE DE TEST HRD

En complément des options commerciales, le domaine des tests HRD est enrichi par des solutions académiques, qui ont été publiées et sont accessibles. Le test de Leuven, par exemple, analyse un large éventail de mutations incluant celles affectant les gènes HRR. À cela s'ajoute le test ShallowHRDv2 développé par l'Institut Curie, et le test GIScar, conçu au Centre François Baclesse à Caen, qui se concentre sur la signature d'instabilité génomique (GIS). Ce dernier utilise une approche similaire au test TSO en évaluant un vaste panel de mutations pour établir un score d'instabilité génomique avec une analyse d'un génome très large. D'autres initiatives comme le test de Genève, employant la méthode ThermoFisher, et le test NOGO complètent cet éventail de solutions académiques. Ces tests académiques sont d'une importance cruciale, offrant des alternatives de recherche et des possibilités de validation qui sont essentielles pour faire avancer la compréhension et l'application clinique des marqueurs HRD. Avec leurs capacités distinctes et leurs approches ciblées, ces solutions contribuent de manière significative à la diversification et à la personnalisation des stratégies de traitement du cancer. En coordination avec un projet européen d'envergure, la France a validé à ce jour deux tests de développement académique et plusieurs tests commerciaux dans le domaine de la génomique. Toutefois, d'autres tests sont actuellement en cours de validation, rendant cette description préliminaire et susceptible d'évoluer.

3.2.3.1. GISCAR : UNE APPROCHE ACADEMIQUE FRANÇAISE POUR L'ÉVALUATION DE L'INSTABILITÉ GÉNOMIQUE

Le premier test académique français GIScar ("Genomic Instability Scar" ou "cicatrice d'instabilité génomique"), emploie le séquençage haut débit pour analyser un panel de 127 gènes ciblés, y compris les gènes BRCA1 et BRCA2, en se concentrant particulièrement sur ceux liés à la réparation par recombinaison homologue (HRR). Il utilise la technologie de séquençage de nouvelle génération pour l'analyse de variations structurales et l'appel de variations du nombre de copies (CNV). Le score GIScar, calculé par une méthode linéaire généralisée, mesure l'instabilité chromosomique dans le génome tumoral, offrant ainsi un indicateur précis des événements génomiques larges, de l'instabilité structurelle, et du déséquilibre allélique avec un cut-off GIS de 0,48^{85,225}.

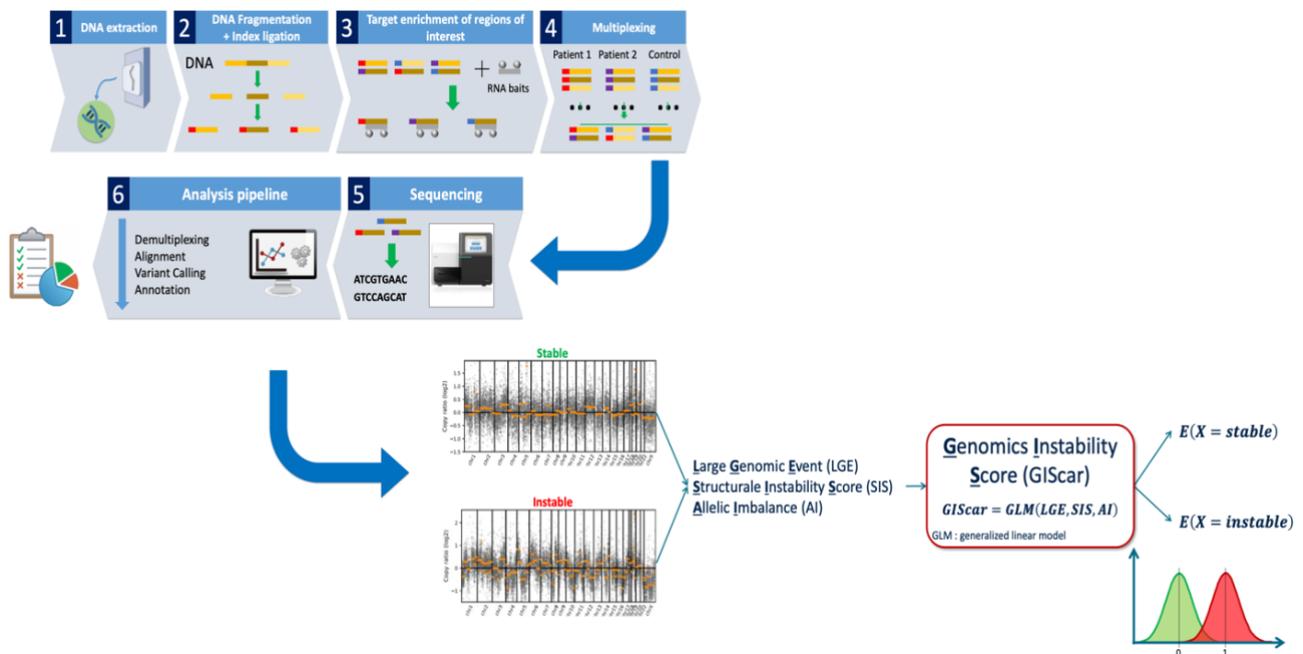


Figure 31 : GIScar : Procédure de séquençage et analyse pour l'évaluation de l'instabilité génomique dans les cancers ovariens²⁴²

L'approche adoptée par GIScar, qui combine séquençage haut débit et analyses bio-informatiques avancées, a été rapidement intégrée dans plusieurs laboratoires français. Cette adoption témoigne de la facilité d'implémentation de GIScar et de la confiance de la communauté scientifique en sa validité clinique. Le test est désormais accessible en tant que SAAS (Software As A Service), offrant une solution économique et pratique pour les laboratoires de biologie moléculaire. GIScar est une technologie avancée qui, en une seule expérience, permet à la fois d'identifier les variantes de BRCA et de calculer le score de HRD. L'efficacité du classificateur tumoral de GIScar est corrélée à l'efficacité de l'olaparib, évaluée par la survie sans progression (PFS). De plus, GIScar a l'avantage significatif de réduire de plus de 90% le nombre de cas non concluants, passant de 47 à seulement 4 cas. GIScar se positionne comme un outil précieux et innovant pour le diagnostic et la caractérisation de l'instabilité génomique, promettant d'améliorer significativement la prise en charge des patients.

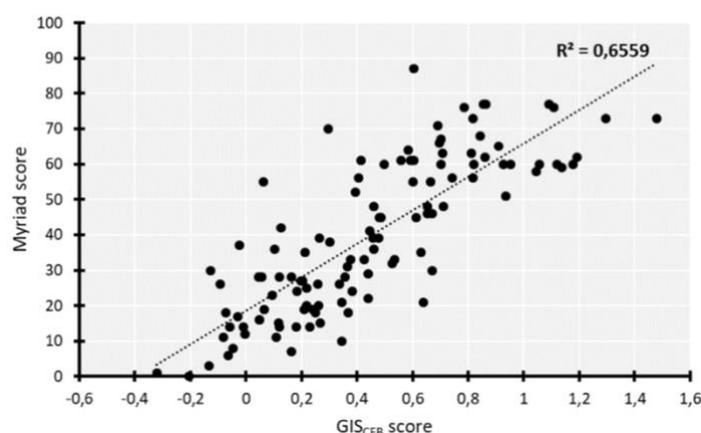


Figure 32 : Concordance de l'indice/score d'intégrité génomique entre la solution GIScar et Myriad myChoice CDx²⁴²

Le test GIScar a démontré une haute précision dans ses résultats : un pourcentage de concordance positive (PPA) de 92 %, un pourcentage de concordance négative (NPA) de 86 %, et un pourcentage de concordance globale (OPA) de 89 %. Ainsi une excellente concordance avec les analyses du test Myriad, notamment en termes de performance en NPA et en OPA mais également avec une courbe ROC indiquant une aire sous la courbe (AUC) de 0,935.

Un avantage notable de GIScar est sa capacité à détecter des HRD non identifiés par d'autres tests, avec un taux d'échec nettement inférieur à celui de myChoice CDx de Myriad Genetics. GIScar a été soumis à une validation technique rigoureuse en France. Une première étude sur 250 tumeurs ovariennes a révélé que 15 % de ces tumeurs présentaient des variants pathogènes (VP) sur les gènes BRCA, et 44 % avaient un score GIScar positif. Ce résultat élargit le nombre de patientes éligibles aux traitements par iPARP. Une validation clinique ultérieure sur 469 échantillons d'ADN tumoral de l'essai PAOLA-1 a confirmé l'efficacité du test, avec des données prometteuses sur la survie sans progression et la survie globale²⁴³.

3.2.3.2. TEST HRD DE GENÈVE : INNOVATION ET VALIDATION CLINIQUE

Le test HRD de Genève, développé par une initiative académique en Suisse, est une méthode avancée pour analyser les variations du nombre de copies génomique (CNV) dans les cellules tumorales. Basé sur la technologie d'analyse de SNP Thermo Fisher Oncoscan, ce test n'est pas conçu pour identifier les mutations BRCA1/2. À la place, il évalue le phénotype de déficience en réparation homologue en utilisant un score de Large-Scale Transition (LSTs) normalisé (nLST). Ce score est rendu accessible à travers un logiciel gratuit, permettant une interprétation standardisée des CNV, tout en prenant en compte les événements de duplication complète du génome (WGD), fréquents dans plus de la moitié des cancers ovariens de haut grade examinés. Cette particularité est cruciale car les WGD peuvent significativement influencer l'interprétation des anomalies génétiques détectées, rendant ainsi le test de Genève particulièrement pertinent pour une évaluation précise du risque HRD dans ces cancers.

Contrairement au test Myriad qui analyse trois marqueurs (LOH, TAI et LSTs), le test de Genève se focalise exclusivement sur le LSTs et le WGD comme biomarqueurs. Ce test normalise le score de LSTs par rapport aux événements de WGD en utilisant la formule : $nLST = LST - \frac{7}{2}WGD$, cette normalisation permet d'évaluer de manière homogène l'instabilité génomique à travers les échantillons. Un score nLST égal ou supérieur à 15 est considéré comme indicatif d'une HRD positive, ce qui est crucial pour l'orientation des traitements, notamment l'utilisation des inhibiteurs de PARP chez les patients atteints de cancer de l'ovaire. De plus les tumeurs avec WGD tendent à moins présenter de mutations BRCA, et les LSTs montrent une distribution bimodale en tenant compte des événements de duplication²²⁴.

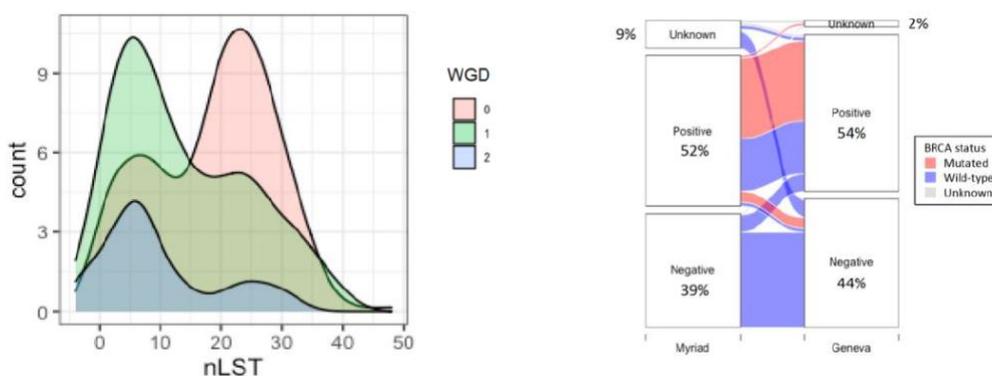


Figure 33 : LSTs normalisés pour WGD et comparaison des tests HRD de Genève et Myriad selon le statut BRCA²²⁴

Concernant la validation du test, HRD de Genève affiche une corrélation significative avec le test Myriad myChoice, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,88. Il se distingue par un taux de concordance élevé, une réduction des échecs et des coûts moindres. Dans le cadre de la cohorte PAOLA-1, le test de Genève a été validé analytiquement et cliniquement sur 469 échantillons. Cette corrélation significative est complétée par un taux d'accord positif de 85% et un taux d'accord négatif de 74%, indiquant une fiabilité élevée et une cohérence entre les deux méthodes d'évaluation de la déficience en réparation homologue¹⁴⁶.

Concernant la survie sans progression (PFS), le test de Genève illustre un avantage significatif pour les patients HRD positifs ($nLST \geq 15$) avec une PFS de 51,4 mois contre 19,9 mois par rapport à un traitement standard, soulignant son potentiel pour guider une thérapie ciblée plus efficace. Même en excluant les mutations BRCA1, les patients HRD positifs montrent une PFS prolongée. Cependant, chez les patients HRD négatifs ($nLST < 15$), la PFS reste comparable au traitement standard, suggérant une sélectivité dans les bénéfices du traitement¹²¹.

Le test HRD de Genève, offrant une mise en œuvre aisée et à un coût bien inférieur à celui du test Myriad myChoice (environ 350 euros contre plusieurs milliers d'euros pour Myriad), se présente comme une alternative viable pour stratifier les patients sensibles aux inhibiteurs de PARP, en particulier dans le traitement du cancer de l'ovaire. Ce test se caractérise par une haute concordance avec le GIS de Myriad et un taux d'échec réduit, le rendant fiable et économique. De plus, il permet d'identifier une sous-population "HRD faible" parmi les patients non détectés par le test Myriad, suggérant des bénéfices potentiels des inhibiteurs de iPARP pour ces cas spécifiques. Cette découverte, qui nécessite une validation supplémentaire, pourrait améliorer la prise en charge de certains patients.

3.2.3.3. SHALLOWHRDv2 DE L'INSTITUT CURIE : MÉTHODOLOGIE ET APPLICATIONS EN ONCOLOGIE

Le ShallowHRDv2, développé par l'Institut Curie en France, se distingue par sa méthodologie innovante basée sur le séquençage du génome à faible couverture, ce qui le rend particulièrement adapté pour une analyse rapide et économique des altérations du nombre de copies génomiques. Cet outil est conçu pour détecter la HRD en identifiant des cicatrices génomiques spécifiques, plutôt que par l'analyse des mutations génétiques conventionnelles telles que BRCA. Pour déterminer le statut HRD, ce programme bio-informatique applique un critère de décision unique, basé sur la présence d'au moins 20 grandes altérations génomiques, permettant ainsi une évaluation précise et ciblée de l'instabilité génomique¹⁸⁸.

Sa précision diagnostique est confirmée par une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 90,5 %, ce qui le place en étroite concordance avec le test de référence Myriad myChoice CDx. Le ShallowHRDv2 a subi une validation rigoureuse sur 449 échantillons de tumeurs ovariennes de la cohorte PAOLA-1, démontrant une concordance de 94 % avec Myriad²³¹. Cette approche affiche une excellente positivité prédictive et spécificité négative, ainsi que des performances robustes en matière

de survie sans progression, mettant en évidence son utilité clinique pour les patients HRD positifs. Avec un coût réduit et une mise en œuvre aisée, indépendamment des panels NGS utilisés, le ShallowHRDv2 est un outil diagnostique attrayant pour le suivi des cancers, notamment celui de l'ovaire¹⁴⁶.

Particulièrement apprécié pour sa rapidité et son efficacité économique, le ShallowHRDv2 repose sur une plateforme bio-informatique avancée gérée en collaboration avec l'Institut Curie. Il permet une analyse approfondie et accessible, qui, malgré sa focalisation sur les cicatrices génomiques sans évaluer directement les mutations BRCA ou d'autres gènes, offre un potentiel significatif pour la sélection des patients pour les thérapies ciblées iPARP, s'adressant à un spectre plus large de cas cliniques et contribuant à l'optimisation des soins en oncologie. Le test ShallowHRDv2 est un test robuste, économique, validé cliniquement et très performant pour la détermination de HRD et constitue une alternative valable à Myriad myChoice CDx pour détecter HRD dans les cancers de l'ovaire.

4. INNOVATIONS EN BIO-INFORMATIQUE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR LA CARACTÉRISATION DES SIGNATURES GÉNÉTIQUES ET LA DÉTECTION DE LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE

L'essor de la bio-informatique a transformé la recherche oncologique, en particulier dans la détection et le profilage des tumeurs. Cette discipline, à l'interface de la biologie, de l'informatique et des statistiques, fournit des outils avancés pour l'analyse et l'interprétation de vastes ensembles de données génomiques. Elle joue un rôle crucial dans l'identification de signatures mutationnelles et d'anomalies génomiques, souvent imperceptibles via les méthodes traditionnelles de biologie moléculaire. La bio-informatique facilite également l'examen de modèles complexes dans les données génomiques, enrichissant la compréhension de la pathogenèse des tumeurs et aidant à cibler de potentielles thérapies. Son importance s'étend à l'analyse de séquences ADN de haute résolution et à l'interprétation des signatures mutationnelles, essentielles pour comprendre les mécanismes de dommage et de réparation de l'ADN, notamment dans les cas de HRD. Ces méthodes s'appuient sur des algorithmes bio-informatiques pour traiter les données issues de techniques telles que le séquençage de panels étendus, le WES et le WGS. Elles sont principalement utilisées en recherche, souvent avec des échantillons de tissus frais congelés de divers types de tumeurs, incluant le cancer du sein, de l'ovaire et du pancréas, et peuvent incorporer des données issues de situations cliniques réelles.

4.1. ESSOR DE LA BIO-INFORMATIQUE DANS LA DÉTECTION ET LE PROFILAGE DES TUMEURS HRD

4.1.1. HRDETECT : UNE MÉTHODOLOGIE AVANCÉE POUR LA PRÉDICTION PRÉCISE DE HRD

Le développement de la bio-informatique, en particulier dans le domaine de la détection des tumeurs HRD, marque une avancée significative dans la prise en charge personnalisée du cancer. L'outil HRDetect, développé par le Dr. Serena Nik-Zainal et son équipe, est un modèle prédictif novateur qui utilise une approche intégrée pour identifier la HRD. Cet outil est essentiel pour déterminer les traitements oncologiques les plus efficaces, car il permet une analyse détaillée des signatures mutationnelles génomiques, révélant des anomalies moléculaires spécifiques aux tumeurs HRD-positives^{187,244}.

HRDetect se base sur l'analyse de six caractéristiques génomiques spécifiques : les délétions médiées par microhomologie, les signatures de mutation 3 et 8, et les signatures de réarrangement 3 et 5, ainsi que l'indice de HRD. Ce système pondère ces caractéristiques pour établir un score qui reflète la probabilité d'une tumeur d'être HRD-positive. La sensibilité remarquable de HRDetect, estimée à 98,7 %, le positionne nettement au-dessus des autres biomarqueurs de HRD comme les scores de GIS¹⁰⁰.

Les recherches indiquent que les tumeurs avec des mutations dans BRCA1 ou BRCA2 présentent diverses signatures mutationnelles, allant au-delà des substitutions de base, et comprenant des indels et des réarrangements complexes. HRDetect excelle dans l'intégration de ces informations pour offrir une image détaillée de la déficience génétique. Appliqué à une cohorte de 560 patientes atteintes de cancer du sein, l'outil a non seulement confirmé des cas connus de déficience en BRCA1/2 mais a également révélé des cas

additionnels sans mutations génétiques détectables, démontrant ainsi son efficacité exceptionnelle et son potentiel à repérer des patients éligibles pour des thérapies ciblées.

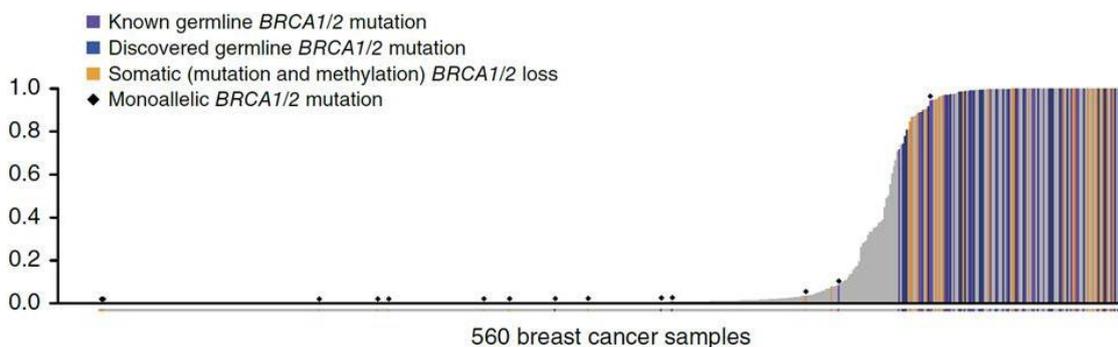


Figure 34 : HRDetect : classification des tumeurs HRD à l'aide des signatures mutationnelles²⁴⁴

Cette figure, basée sur les travaux de Davies et al. 2017, illustre l'utilisation des signatures mutationnelles pour classifier les tumeurs HRD. Elle démontre l'efficacité de HRDetect, un classificateur probabiliste, dans l'analyse de 560 échantillons de cancer du sein. La représentation utilise des barres colorées, ordonnées de gauche à droite selon les scores HRDetect croissants, avec un seuil de détection de 0,7 pour indiquer les mutations *BRCA1/BRCA2*. Les couleurs des barres représentent différentes catégories de mutations : violet pour les cas connus de mutations constitutionnelles *BRCA1/BRCA2*, bleu pour les mutations constitutionnelles nouvellement découvertes, et orange pour les mutations somatiques ou l'hyperméthylation du promoteur de *BRCA1*. Des losanges noirs marquent les échantillons avec des mutations monoalléliques constitutionnelles de *BRCA1/BRCA2* qui conservent le second allèle.

L'utilisation de HRDetect dans l'analyse du cancer de l'ovaire a démontré sa capacité à agir comme un classificateur précis, identifiant une forte probabilité de déficience en *BRCA1/BRCA2* dans 63 % des 73 échantillons étudiés. Cette application a impliqué des analyses par WGS sur des fichiers BAM, un pipeline d'appel de mutations somatiques, l'extraction de signatures mutationnelles et la détermination de profils de nombre de copies. Sur les 73 échantillons de cancer de l'ovaire analysés, 46 (soit 63 %) ont été identifiés comme présentant une forte probabilité de déficience en *BRCA1/BRCA2*, en utilisant un seuil de détection de 0,7. Parmi ces échantillons, 30 ont été confirmés pour avoir des mutations germinales ou somatiques de *BRCA1* ou *BRCA2* avec perte de l'allèle parental de type sauvage. Aucun échantillon sans mutation *BRCA1/BRCA2* n'a reçu un score faible par HRDetect. Avec une sensibilité proche de 100 % pour détecter les cancers nuls pour *BRCA1/BRCA2* dans cette cohorte, HRDetect a aussi identifié 16 individus supplémentaires comme déficients en HR, soulignant son efficacité remarquable dans la détection des déficiences en réparation homologue.

HRDetect est pionnier dans l'avancement de la médecine personnalisée en oncologie grâce à son utilisation novatrice de la bio-informatique. Il fournit une méthode sophistiquée pour analyser les nuances génomiques des tumeurs, orientant ainsi efficacement les choix thérapeutiques. Le développement continu de HRDetect et d'autres outils bio-informatiques est vital pour maximiser le potentiel de la médecine de précision dans le combat contre le cancer.

Cependant, HRDetect fait face à des défis pratiques significatifs. Les coûts élevés de séquençage et la nécessité d'une qualité d'ADN optimale peuvent limiter son usage en routine clinique. De plus, une validation clinique approfondie et des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son

efficacité dans une variété de contextes oncologiques et avec différents types de données de séquençage, pour une intégration réussie dans les stratégies de traitement du cancer.

4.1.2. CHORD : L'APPROCHE SIMPLIFIÉE ET POLYVALENTE DANS LA CLASSIFICATION DES TUMEURS HRD

CHORD (Classifier of HOMologous Recombination Deficiency), un modèle de classification innovant fondé sur des algorithmes d'apprentissage automatique, représente une avancée dans la détection pan-cancer des tumeurs HRD. Développé par la Fondation médicale Hartwig et ses collaborateurs, CHORD se distingue par une méthodologie réduite et optimisée par rapport à des systèmes antérieurs tels que HRDetect²¹³.

Le système CHORD représente une avancée significative dans le domaine de la classification des tumeurs par machine learning, en particulier pour l'identification de l'instabilité du génome homologue. Utilisant une méthode de forêt aléatoire, CHORD analyse un ensemble de caractéristiques génomiques soigneusement sélectionnées pour prédire la présence de HRD dans divers types de tumeurs. Ces caractéristiques comprennent des changements de nucléotides uniques, des insertions ou délétions (indels) avec microhomologie flanquante, des indels dans des régions répétées, et des variants structurels classés par longueur et type.

Contrairement à d'autres systèmes tels que HRDetect, CHORD utilise le WGS mais se distingue par son approche agnostique du type de tissu, ce qui le rend applicable à tout type de cancer. CHORD a été efficacement testé sur deux ensembles de données pan-cancer indépendants de l'ensemble de données d'entraînement, affichant une performance impressionnante (plus de 0,98 sous la courbe ROC)¹⁷⁹. Ce programme a été initialement formé pour détecter les conséquences de l'HRD au niveau nucléotidique, en se concentrant sur les tumeurs présentant des mutations délétères dans les gènes BRCA1 et BRCA2. En plus de générer un score HRD, CHORD peut classer les tumeurs en fonction de leurs profils mutationnels, différenciant les pertes de fonction dans BRCA1 (type BRCA1 HRD) de celles dans BRCA2 (type BRCA2 HRD). Cette capacité de classification révèle que les tumeurs avec des pertes de fonction dans PALB2 ou RAD51C partagent un profil mutationnel similaire aux tumeurs de type BRCA2 HRD.

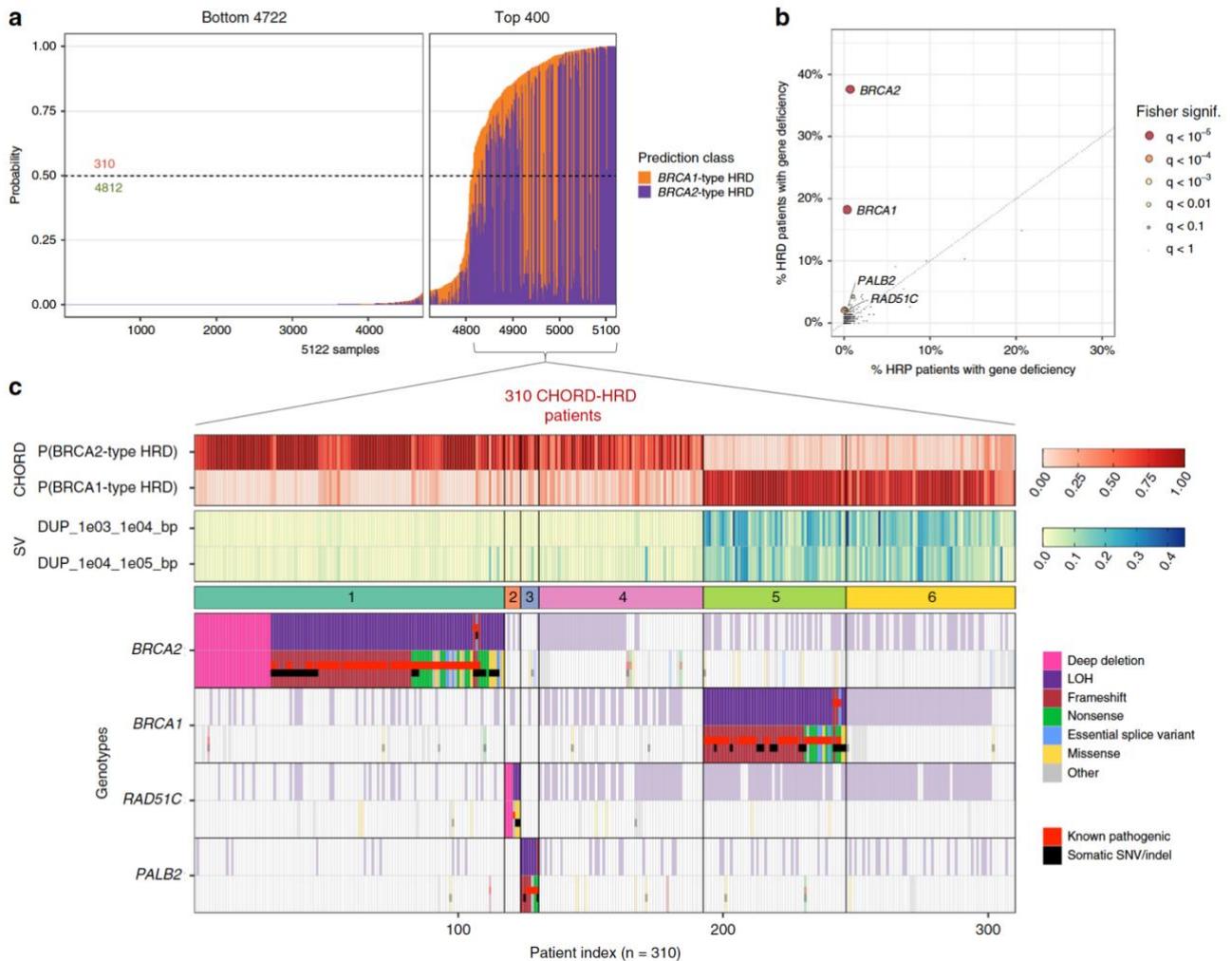


Figure 35 : CHORD : Classification des tumeurs HRD à l'aide des signatures mutationnelles²¹³

Le score HRD déterminé par CHORD est représenté sous forme de diagramme à barres, indiquant la probabilité de HRD (score > 0,5) pour chaque patient. La hauteur totale de chaque barre reflète la probabilité HRD, avec des segments séparés pour la probabilité HRD de type BRCA1 (en orange) et de type BRCA2 (en violet). Sur l'ensemble des patients, 310 ont été prédits comme ayant une tumeur HRD tandis que 4812 ont été prédits comme ayant une tumeur HRP (proficiente en HR). Parmi les HRD, elle se divise en trois parties : en haut, les probabilités d'HRD de type BRCA1 ou BRCA2 attribuées par CHORD ; au milieu, les contextes de variants structuraux utilisés pour distinguer les types HRD ; en bas, le statut bi-allélique de BRCA1, BRCA2, RAD51C, et PALB2. Les échantillons sont classés par sous-type HRD et impact des événements bi-alléliques/mono-alléliques. Les clusters 1 à 5 correspondent aux patients avec inactivation identifiée de BRCA2, RAD51C, PALB2, et BRCA1 respectivement, tandis que les clusters 4 et 6 regroupent les patients sans inactivation bi-allélique claire de ces gènes. Les carreaux marqués comme "connus pathogènes" renvoient aux variantes annotées comme telles dans ClinVar, tandis que les variantes "autres" comprennent diverses variantes à faible impact. Le panneau b illustre l'enrichissement et la signification statistique des inactivations bi-alléliques des gènes BRCA1, BRCA2, RAD51C, et PALB2 chez les patients CHORD-HRD par rapport aux CHORD-HRP. Chaque point représente un gène, avec la taille et la couleur indiquant la signification statistique selon le test exact de Fisher. Les axes montrent le pourcentage de patients avec inactivation bi-allélique détectée, et les valeurs de q indiquent la signification après correction pour tests multiples.

L'utilisation de CHORD dans le WGS met en lumière son potentiel pour une analyse génomique détaillée. Sa capacité à s'adapter à des panels ciblés marque une avancée vers une utilisation clinique plus large, facilitant son intégration dans les protocoles de diagnostic et de traitement. Cette polyvalence de CHORD est prometteuse pour améliorer l'identification des patients susceptibles de bénéficier de thérapies ciblées, contribuant à une prise en charge personnalisée dans divers cancers.

CHORD, un outil bio-informatique innovant en oncologie, joue un rôle crucial dans le diagnostic précis et la stratification des patients, permettant des traitements personnalisés fondés sur le profilage moléculaire des tumeurs. Ce classificateur pan-cancer révèle que la déficience en recombinaison homologue est particulièrement prévalente dans les cancers ovariens, mammaires, prostatiques et pancréatiques, représentant environ 85 % des cas observés. Une distinction notable est faite entre les cancers primaires et métastatiques : dans les tumeurs ovariennes, par exemple, la prévalence de la HRD atteint 52 % dans les cas primaires, contre 30 % dans les cas métastatiques. Au niveau moléculaire, les profils de déficience sont distincts selon le type de cancer. Les déficiences liées à BRCA1 sont majoritairement présentes dans les cancers ovariens et mammaires, tandis que les déficiences impliquant BRCA2, RAD51C et PALB2 sont plus fréquentes dans les cancers du pancréas et de la prostate²¹³.

4.1.3. SIGMA : ANALYSE PRÉCISE DES SIGNATURES MUTATIONNELLES DANS LA DÉTECTION DE HRD

Les outils bio-informatiques traditionnels, tels que ceux basés sur le WGS et le séquençage de l'exome entier (WES), nécessitent un grand nombre d'événements mutationnels pour identifier avec confiance les signatures de HRD. Cependant, SigMA (Signature Multivariate Analysis), développé par la Harvard Medical School, se distingue par sa capacité à détecter la signature mutationnelle 3, même à partir de panels géniques ciblés avec un nombre relativement faible de mutations. SigMA est un package R conçu pour l'analyse des signatures mutationnelles, optimisé pour la détection de signatures associées à l'HRD dans diverses analyses, y compris les panels de capture (comme le panel de 410 gènes MSK-IMPACT), WES et WGS, et adapté aux sous-types tumoraux. Il peut traiter des fichiers VCF ou MAF en entrée. SigMA simule ou corrèle les profils de signatures mutationnelles de WGS avec ceux de WES et de panels via des techniques de machine learning. Il fournit un score final pour la présence de la signature SBS3, combinant la vraisemblance avec la similarité cosinus et l'exposition de la signature SBS3 dans différents sous-types tumoraux, à l'aide de données WGS issues des consortiums comme le Consortium International sur la Génomique du Cancer (ICGC) et The Cancer Genome Atlas (TCGA)^{93,179}.

Les approches innovantes de SigMA incluent l'utilisation de la probabilité combinée à des techniques d'apprentissage automatique pour une identification précise des signatures HRD. Cette méthode est particulièrement pertinente car les lignées cellulaires identifiées comme déficientes en HR montrent une réponse significative aux inhibiteurs de PARP, et les patients atteints de cancer de l'ovaire définis comme déficients en HR montrent une survie globale significativement plus longue avec des régimes à base de platine. SigMA intègre les éléments des approches précédentes avec de nouvelles méthodes pour associer les mutations aux signatures. Il utilise une étape de clustering qui tire parti des données WGS existantes pour informer sur les signatures coexistantes et leurs contributions relatives à chaque type de tumeur et ses sous-types. Cette approche permet la classification de nouvelles tumeurs en association avec des tumeurs partageant des combinaisons de signatures similaires, offrant une méthode plus stable pour inférer une combinaison de signatures présentes dans un échantillon, en particulier lorsque le nombre de mutations est faible.

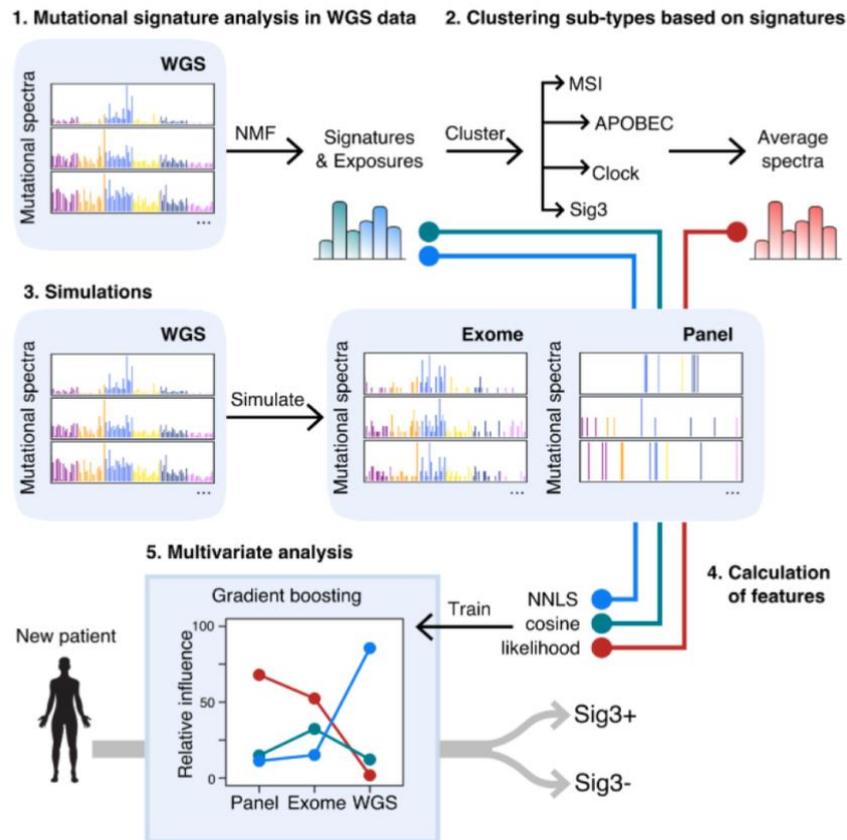


Figure 36 : Processus analytique de SigMA : de l'analyse des données WGS à la prédiction par apprentissage automatique²⁴⁵

Figure 36 illustre les phases clés du processus d'analyse de SigMA. Initialement, l'analyse se base sur des données WGS pour établir les expositions de signature de chaque échantillon. Ensuite, des exomes et des panels sont simulés par sous-échantillonnage des données WGS. Pour ces données simulées, diverses statistiques, telles que la similarité cosinus et la vraisemblance, sont calculées. Ces caractéristiques servent ensuite à entraîner un classificateur basé sur l'apprentissage automatique. Dans le cas des panels, un poids plus important est accordé à la mesure de vraisemblance dans le processus de prédiction.

Pour démontrer l'efficacité de SigMA, des simulations imitant les panels MSK-IMPACT et FoundationOne ont été réalisées, réduisant drastiquement le nombre de mutations dans les échantillons WGS de référence. Ces simulations ont révélé que SigMA, malgré cette réduction significative, réussit à identifier correctement les échantillons présentant des signatures Sig3+. Cette capacité illustre l'efficacité de SigMA dans l'identification précise des signatures mutationnelles, même avec un nombre limité de mutations, un défi courant dans les données issues de panels ciblés.

SigMA se distingue comme un outil innovant et puissant pour la détection des signatures mutationnelles, offrant une précision et une fiabilité accrues dans l'identification de la HRD. Sa polyvalence sur diverses plateformes de séquençage et pour différents types de cancer le rend extrêmement utile tant dans la recherche que dans la pratique clinique en oncologie.

4.2. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LA DÉTECTION OPTIMISÉE DE LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE : VERS UNE PRÉDICTION AMÉLIORÉE DES RÉSULTATS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE

4.2.1. PRINCIPES DE L'IA ET MACHINE LEARNING

L'émergence des technologies de pointe, notamment l'intelligence artificielle (IA) et le machine learning (ML), représente un atout majeur en oncologie. L'IA, en tant que branche de l'informatique, se caractérise par la capacité des ordinateurs à simuler des fonctions cognitives humaines, telles que la résolution de problèmes et la prise de décision. Les deux piliers principaux de l'IA en oncologie sont le ML et le deep learning (DL). Ces technologies surpassent les méthodes conventionnelles dans des domaines variés, y compris la caractérisation moléculaire, le diagnostic, la classification des patients, et la prédiction de l'évolution de maladies comme le cancer de l'ovaire. Contrairement à la programmation traditionnelle où les programmes sont élaborés manuellement, le ML utilise des algorithmes qui apprennent automatiquement et de manière itérative à partir des données. Le DL, une sous-catégorie du ML, s'inspire des réseaux neuronaux artificiels pour imiter le processus d'apprentissage du cerveau humain, automatisant entièrement l'extraction de caractéristiques²⁴⁶.

L'intégration de l'IA, via le ML et le DL, marque une évolution significative en oncologie et favorise l'avancement de la médecine personnalisée. La multiomique, intégrant des données issues de différents "omes" (génomique, protéomique, transcriptomique, etc.), joue un rôle crucial dans l'application de l'IA en oncologie. Elle permet l'analyse de données biologiques complexes, la découverte de nouvelles associations et l'identification de biomarqueurs pertinents. Les modèles multiomiques intégratifs appliqués au cancer de l'ovaire surpassent les approches basées sur un seul type de données. L'utilisation de techniques d'IA pour fusionner divers types de données (génomique, transcriptomique, imagerie médicale, informations cliniques) conduit à des modèles de classification et de prédiction plus précis pour le cancer de l'ovaire. Ces avancées soulignent l'énorme potentiel de l'intégration multiomique et de l'IA pour améliorer la compréhension et la gestion du cancer de l'ovaire. Ces outils offrent des méthodes plus précises pour détecter les déficiences en recombinaison homologue et prévoir des issues cliniques, comme la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS), marquant un pas important vers une médecine plus personnalisée et ciblée. Cette approche holistique est essentielle pour décrypter la complexité de maladies telles que le cancer de l'ovaire²⁴⁷.

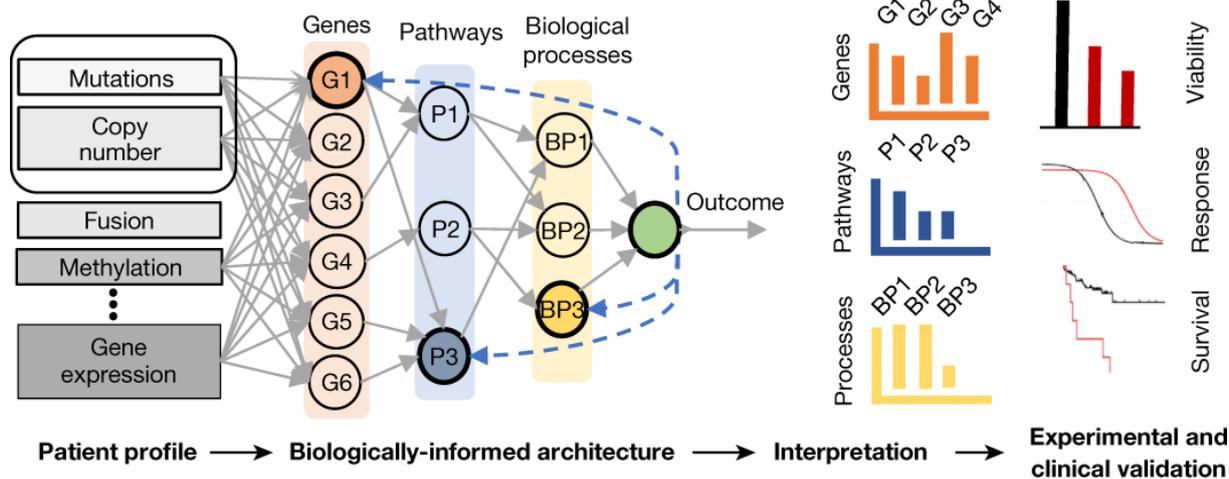


Figure 37 : Exemple d'architecture en apprentissage profond (deep learning) guidée par la biologie pour les avancées en recherche oncologique²⁴⁸

Cette figure représente une architecture de réseau neuronal avancée conçue pour l'intégration de multiples entités biologiques dans un modèle de réseau neuronal²⁴⁸. L'architecture illustre des connexions personnalisées entre les couches successives, mettant en évidence la complexité inhérente à ces nouvelles approches en bio-informatique. Le réseau incorpore des caractéristiques dérivées du profil du patient, y compris des informations génétiques, des voies métaboliques, des processus biologiques, ainsi que des résultats anticipés. L'accent principal de cette étude réside dans le traitement des mutations et des altérations du nombre de copies dans les échantillons biologiques. Le réseau neuronal conçu offre un classement relatif des nœuds à chaque couche, facilitant ainsi la génération d'hypothèses biologiques et l'interprétation des données. Les lignes pleines dans la figure représentent le flux d'informations, allant des entrées initiales à la production de résultats. Les lignes en pointillés, quant à elles, indiquent le sens dans lequel le score d'importance des différents nœuds est calculé. Les gènes identifiés par ce réseau sont ensuite validés pour mieux comprendre leur fonction et leur mécanisme d'action dans le contexte biologique étudié. Cette approche permet une analyse approfondie et systématique, cruciale pour la compréhension des mécanismes complexes à l'œuvre dans le développement et la progression du cancer.

Les progrès récents dans la détection de la HRD grâce à l'apprentissage profond (deep learning) sont prometteurs. Ces avancées indiquent que l'intelligence artificielle pourrait jouer un rôle déterminant dans la compréhension et la gestion de la HRD, ouvrant la voie à des stratégies innovantes pour la quantification de la HRD et l'extension des applications thérapeutiques des agents ciblant la HRD dans divers types de tumeurs. Les études démontrent le potentiel de ces technologies pour améliorer l'évaluation de la HRD, avec d'importantes implications thérapeutiques. Par exemple, l'algorithme DARC Sign a été appliqué avec succès pour classifier les tumeurs en fonction de leur profil de réparation d'ADN à partir d'exomes tumoraux circulants, se révélant particulièrement efficace dans l'identification des cancers de la prostate métastatiques²⁴⁹. En outre, le cadre MODEepHRD exploite des données multi-omiques pour une détection améliorée de HRD, surpassant les méthodes traditionnelles et marquant une avancée majeure pour le diagnostic clinique²⁵⁰. Récemment, une étude a introduit le concept de Multi-Omics integrative Deep-learning framework, MODEepHRD, proposé par des chercheurs chinois pour identifier le phénotype HRD-positif en utilisant des données combinées de transcriptomique, de

méthylation de l'ADN et de mutations. MODeepHRD a démontré une supériorité par rapport aux méthodes conventionnelles de machine learning et à d'autres approches similaires, offrant des perspectives prometteuses pour le dépistage HRD dans un contexte clinique²⁵⁰.

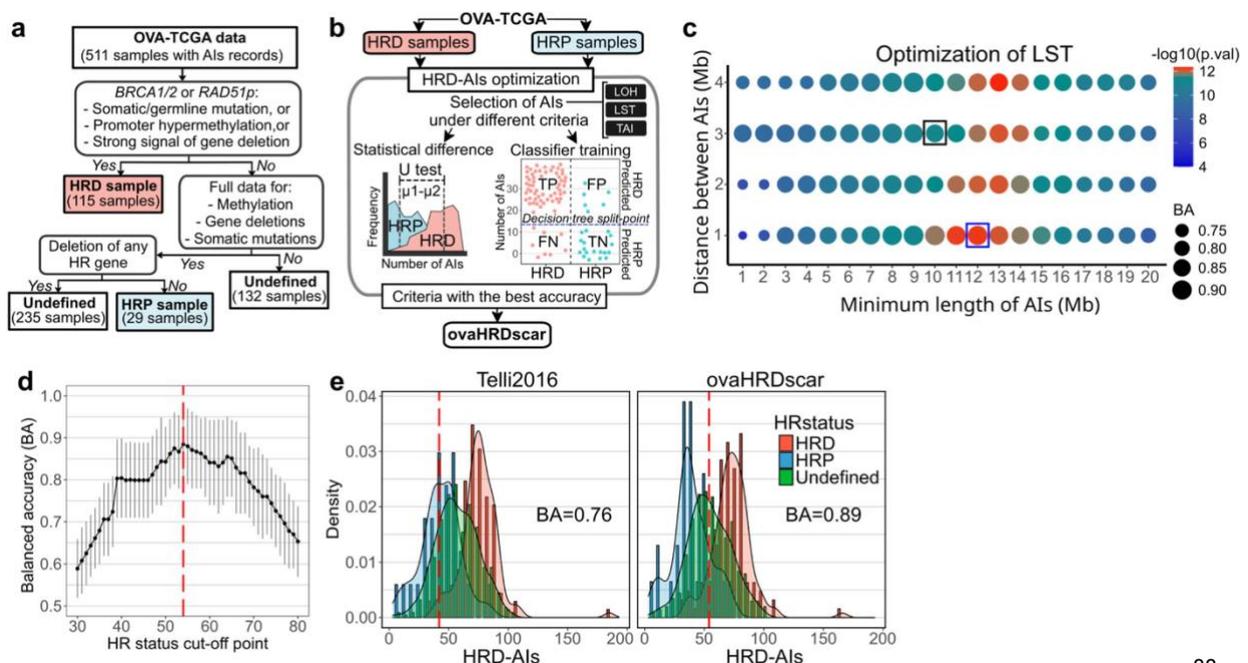
4.2.2. APPLICATIONS AVANCÉES DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE EN ONCOLOGIE ET MÉCANISMES D'APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE (MACHINE LEARNING) ET PROFOND (DEEP LEARNING)

Les progrès récents en oncologie soulignent l'importance capitale du machine learning et du deep learning, notamment dans le raffinement de la détection de la déficience en recombinaison homologue. Cette avancée est cruciale pour améliorer la prédiction des résultats cliniques dans divers cancers. Des algorithmes spécifiques ont prouvé leur efficacité notable dans la prédiction des résultats cliniques. Ces outils offrent une méthode plus précise pour la sélection des patients en vue de thérapies ciblées, ainsi que pour la prédiction de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (OS).

L'étude intitulée 'Optimized detection of homologous recombination deficiency improves the prediction of clinical outcomes in cancer'²⁵¹, conduite par l'équipe de Fernando Perez-Villatoro, a révélé comment des algorithmes sophistiqués tels que ovaHRDscar pour le cancer de l'ovaire et tncbHRDscar pour le cancer du sein triple négatif, exploitent des analyses détaillées des déséquilibres alléliques et des variations génomiques. Ces analyses établissent une corrélation avec les caractéristiques de la HRD, suggérant une applicabilité élargie de ces outils à divers types de cancer.

4.2.2.1. OPTIMISATION ET PRÉCISION DANS LA DÉTECTION DES DÉSÉQUILIBRES ALLÉLIQUES ET LA DÉFICIENCE EN RECOMBINAISON HOMOLOGUE GRÂCE A L'IA

L'optimisation et la précision dans la détection des déséquilibres alléliques et de la déficience en recombinaison homologue sont des aspects cruciaux dans l'évolution de l'intelligence artificielle en oncologie. Cette section explore l'influence de ces technologies sur l'interprétation des données génomiques, soulignant leur importance dans l'amélioration des méthodes de diagnostic et de traitement des cancers.



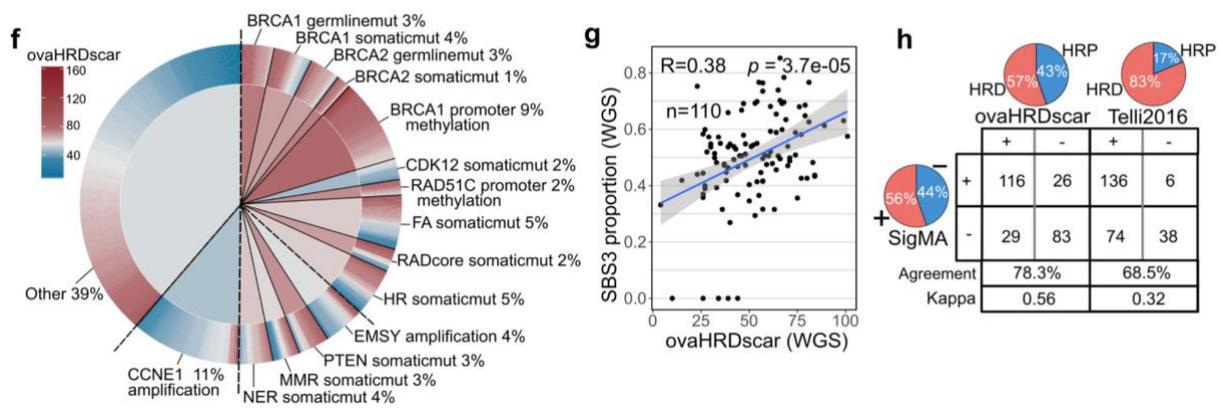


Figure. 38 : Détection assistée par apprentissage automatique des déséquilibres alléliques (AIs) associés à la HRD et leur corrélation avec les caractéristiques génomiques dans le cancer de l'ovaire séreux de haut grade (HGSOC)²⁵¹

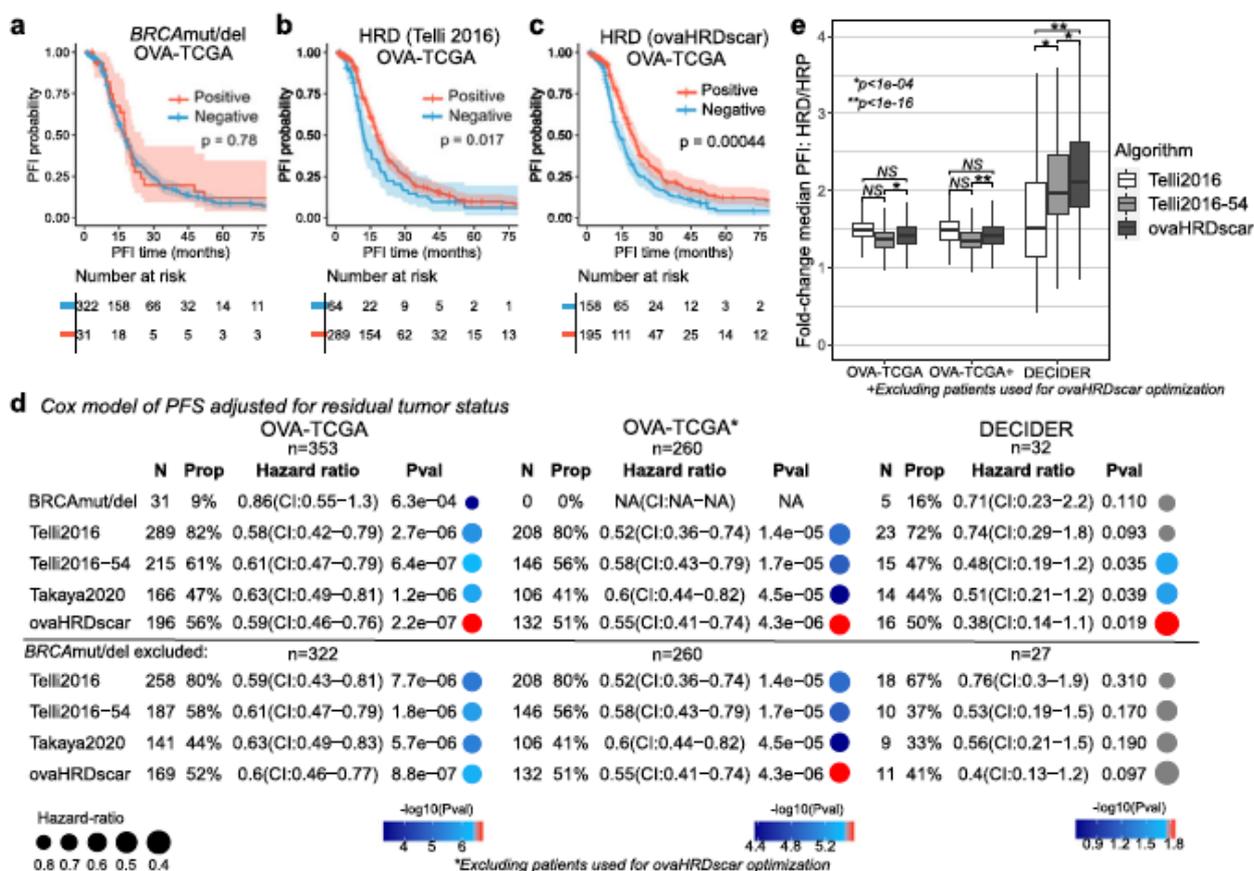
- Critères de sélection pour l'annotation des échantillons HRD, HRP et indéfinis : définition des critères utilisés pour classifier les échantillons HGSOC de l'étude OVA-TCGA en tant qu'HRD, HRP, ou indéfinis.*
- Schéma de l'approche adoptée pour l'établissement des critères des HRD-AIs : présentation de la méthodologie utilisée pour définir les critères de sélection précis des HRD-AIs dans les échantillons HGSOC.*
- Précision de classification des événements LSTs : représentation de la précision équilibrée (BA) de la classification des échantillons en HRD et HRP selon les critères choisis pour les AIs, avec les couleurs indiquant la différence statistique (test U de Mann-Whitney, valeur p) dans l'abondance des AIs entre les échantillons HRD et HRP.*
- Évaluation du seuil d'ovaHRDscar pour la définition du statut HR : les points noirs reliés par une ligne indiquent la BA de la classification des échantillons HRD et HRP en fonction de la valeur de seuil choisie, avec les intervalles de confiance à 95% représentés par des lignes verticales grises. La valeur optimale de 54 est indiquée par une ligne rouge pointillée.*
- Distribution de densité des HRD-AIs selon les algorithmes Telli2016 et ovaHRDscar : la ligne rouge pointillée représente le seuil établi pour définir le statut HR par Telli2016 (≥ 42) et ovaHRDscar (≥ 54). Les couleurs de distribution de densité correspondent aux échantillons annotés comme dans le panneau a.*
- Niveaux d'ovaHRDscar dans les échantillons OVA-TCGA en fonction des altérations génétiques ou épigénétiques : les couleurs dans le diagramme en anneaux représentent les niveaux d'ovaHRDscar; chaque ligne de l'anneau externe correspond à un échantillon, et les couleurs au centre indiquent le nombre moyen de HRD-AIs par type d'altération génétique ou épigénétique.*
- Régression linéaire entre la proportion de SBS3 et les niveaux d'ovaHRDscar dans les échantillons PCAWG : la ligne de régression est représentée en bleu, avec les intervalles de confiance à 95% en gris, révélant une corrélation positive entre les niveaux d'ovaHRDscar et la proportion de SBS3.*
- Comparaison du statut SBS3 inféré avec SigMA et les algorithmes HRD : illustration de la concordance plus élevée du statut SBS3 avec ovaHRDscar (accord = 78.3%, Cohen's kappa = 0.56) par rapport à l'algorithme Telli2016 (accord = 68.5%, Cohen's kappa = 0.32). Les diagrammes en secteurs et le tableau indiquent le nombre d'échantillons HRD positifs et négatifs selon chaque critère, avec en bas le nombre d'échantillons et le niveau de concordance entre les critères.*

L'analyse détaillée des données générées par les SNP-arrays, provenant de la base de données TCGA sur le cancer de l'ovaire séreux de haut grade (HGSOC), a mis en évidence des distinctions notables entre les échantillons présentant une HRD et ceux fonctionnels en réparation homologue (HRP). Les échantillons HRD se distinguaient par un nombre plus élevé d'anomalies d'instabilité allélique (AI), notamment par une proportion plus importante d'AI d'une longueur spécifique, variant de 1Mb à 30 Mbs. Cette observation a facilité l'application de méthodes statistiques et d'algorithmes d'apprentissage automatique pour déterminer précisément la longueur et les critères de sélection des événements clés comme la LOH, TAI et LSTs prédominants dans les échantillons HRD.

L'affinement de ces critères a significativement renforcé la précision de la classification des échantillons en HRD ou HRP. Par exemple, la précision des événements LSTs est passée de 86% à 90%, et pour les événements LOH, elle est montée de 85% à 88%. L'amélioration la plus remarquable s'est produite avec l'inclusion de tous les TAIs dépassant 1 Mb, portant la précision de 67% à 78%, un progrès notable par rapport aux critères établis dans Telli2016¹⁰⁰. Ces avancées ont conduit au développement des niveaux d'ovaHRDscar, définissant un ensemble d'événements AI signifiant la HRD dans le HGSOC. Ces critères incluent des LOH de plus de 15Mb mais inférieurs à 50 Mb, des LSTs AI de plus de 12 Mb avec un espacement inférieur à 1 Mb, et des TAI supérieurs à 1 Mb. Un seuil optimal pour ovaHRDscar a été fixé à 54, aboutissant à une précision équilibrée (BA) de 0.89 pour la classification du statut HR, surpassant ainsi les performances de l'algorithme Telli2016.

4.2.2.2. AMÉLIORATION DE LA PRÉDICTION DE LA PFS ET DE L'OS PAR OVAHRDSCAR PAR RAPPORT AUX ALGORITHMES PRÉCÉDENTS

Cette section de l'étude évalue l'association entre la classification du statut HR déterminée par ovaHRDscar et la survie sans progression (PFS) chez des patientes atteintes de HGSOC et traitées par chimiothérapie à base de platine. Les analyses ont exploité les données de la base de données TCGA ainsi qu'un ensemble de données de validation prospective indépendant, nommé DECIDER. L'étude a comparé la performance d'ovaHRDscar avec les statuts de déficience en BRCA1/2 et avec l'algorithme Telli2016.



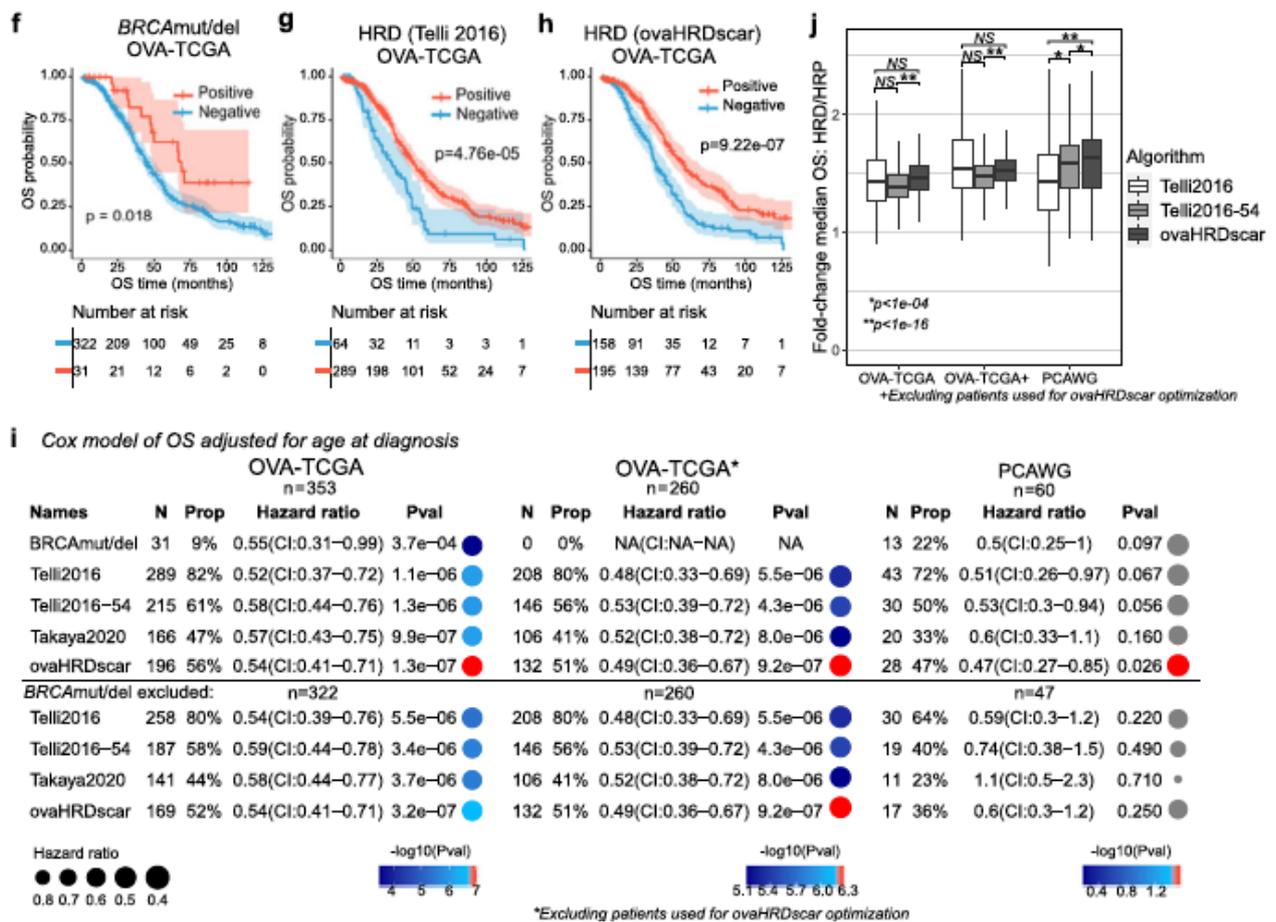


Figure 39 : Efficacité prédictive de ovaHRDscar pour la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de HGOC²⁵¹

a-c) Graphiques de Kaplan-Meier illustrant la PFS des patients OVA-TCGA, stratifiés selon divers critères :

- a) Stratification basée sur le statut BRCAmut/del, ne montrant pas de différence significative en termes de PFS (Log-rank $p = 0.78$).
- b) Stratification selon l'algorithme Telli2016 (Log-rank $p = 0.017$).
- c) Stratification via l'algorithme ovaHRDscar, révélant une PFS prolongée chez les patients HRD comparés aux HRP (Log-rank $p = 4.4e-04$). Les intervalles de confiance à 95% sont représentés en bleu et rouge.

d) Analyse par régression de Cox pour la PFS, ajustée pour la tumeur résiduelle post-chirurgicale. Présentation de trois groupes distincts : la cohorte OVA-TCGA, la cohorte OVA-TCGA excluant les échantillons HRD et HRP utilisés pour l'identification des HRD-AIs, et la cohorte prospective DECIDER (WGS). Les résultats incluent le nombre de patients (N) classifiés comme HRD positifs, leur proportion (Prop), le hazard ratio issu de la régression de Cox, les intervalles de confiance à 95% (CI) et la valeur p (Pval).

e) Comparaison des médianes de la PFS entre les patients HRD et HR. Stratification effectuée avec ovaHRDscar, Telli2016 ou Telli2016 avec un seuil HRD/HR de 54 (Telli2016-54). Les distributions sont visualisées via des diagrammes en boîte à moustaches, les médianes étant indiquées par des lignes horizontales noires.

f-h) Graphiques de Kaplan-Meier pour l'OS des patients OVA-TCGA, stratifiés selon différents critères.

i) Analyse de régression de Cox pour l'OS, basée sur les critères de classification du statut HR. Le panneau de droite inclut les échantillons PCAWG, les autres panneaux reproduisent ceux de d.

j) Étude des variations des médianes de l'OS entre patients HRD et HRP, en utilisant la même méthodologie que pour le panneau e.

k-l) Variation des médianes de la PFS (k) et de l'OS (l) entre les patients HRD et HRP. Stratification selon différentes valeurs seuils d'ovaHRDscar. Les patients ont été analysés par bootstrap 1000 fois, les variations médianes obtenues étant représentées par des diagrammes en boîte à moustaches. Les différences statistiquement significatives sont marquées par des carrés colorés.

Les résultats ont montré que, contrairement au statut BRCA1/2, qui n'était pas significativement associé à la PFS, la positivité pour ovaHRDscar était corrélée à une PFS plus longue dans les deux ensembles de données. En comparaison, l'algorithme Telli2016 n'a pas démontré de signification

statistique dans la prédiction de la PFS. L'étude a aussi pris en compte le statut de la tumeur résiduelle après une chirurgie de réduction tumorale primaire, un facteur pronostic établi dans le HGSOC. Même après ajustement pour ce facteur, ovaHRDscar a continué de montrer une association significative avec une PFS prolongée. Cette association a été validée dans la cohorte externe DECIDER. Par ailleurs, ovaHRDscar a surpassé l'algorithme Telli2016-54 dans la prédiction de la PFS pour la cohorte OVA-TCGA. L'analyse a également mis en évidence que le statut d'ovaHRDscar, calculé principalement à partir de tumeurs ovariennes ou annexielles, était le plus fiable pour prédire la PFS. Cette conclusion a été renforcée par l'observation que la priorisation des tumeurs ovariennes dans la classification a identifié avec précision toutes les tumeurs présentant une amplification de CCNE1 comme HRP dans la cohorte prospective DECIDER.

L'étude a révélé une variation intra-patient minime des niveaux d'ovaHRDscar dans le profilage spatiotemporel des tumeurs HGSOC. Cette constance indique que les niveaux d'ovaHRDscar constituent un indicateur fiable pour la classification du statut HR, indépendamment de la localisation anatomique ou du timing de prélèvement de l'échantillon. Cette découverte est cruciale pour l'application clinique d'ovaHRDscar en tant qu'outil prédictif dans le traitement du HGSOC. Elle offre un fondement solide pour la personnalisation des approches thérapeutiques, contribuant significativement à l'avancement du traitement personnalisé du cancer.

L'essor du machine learning et du deep learning en oncologie ouvre des perspectives innovantes pour la médecine de précision et les traitements sur mesure. Ces technologies ne se limitent pas à optimiser la sélection des patients pour les thérapies ciblées ; elles apportent également des insights essentiels pour la stratification du risque patient et la prise de décision thérapeutique. Ce progrès marque un changement significatif dans la lutte contre le cancer, soulignant le potentiel de ces outils dans l'évolution des stratégies de traitement.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Depuis la première mise sur le marché d'une thérapie ciblée, conditionnée par la présence d'une anomalie moléculaire il y a une vingtaine d'années, les avancées thérapeutiques et technologiques ont connu un essor fulgurant. Tous les types tumoraux peuvent désormais en bénéficier. Certains disposent de plusieurs molécules ciblant la même anomalie moléculaire, et des thérapies de troisième génération ont été développées pour contrer les mutations de résistance dans d'autres cancers. Les immunothérapies anti-PD1/PDL1 ont renforcé l'arsenal thérapeutique, profitant d'une guidance thérapeutique, notamment grâce à la caractérisation des tumeurs au génome instable. La commercialisation de thérapies ciblées, conditionnées par la présence d'une cible tumorale spécifique, a facilité la mise en place, vers 2010, d'un réseau national de plateformes d'oncogénétique à visée thérapeutique pour les tumeurs solides, sous l'égide de l'INCa. Ces avancées ont stimulé l'adaptation des techniques de biologie moléculaire à l'analyse d'acides nucléiques dégradés et en faible quantité.

La mise sur le marché en 2014 des inhibiteurs de PARP, ciblant des tumeurs avec des variants pathogènes des gènes BRCA1 et BRCA2, a contraint les plateformes génétiques à adopter le NGS et la bio-informatique essentielle à l'analyse des séquences. En effet, les anomalies génétiques des gènes BRCA, nombreuses et dispersées sur toute la longueur du gène, rendent impossible l'utilisation de techniques de recherche ciblée. L'efficacité de ces molécules repose sur la présence d'un statut HRD (retrouvé chez environ 50 % des patientes) et principalement sur les altérations des gènes BRCA1/2.

Parallèlement, les laboratoires de génétique ont mis en œuvre un contrôle de qualité externe pour garantir la conformité aux normes ISO 15 189, adaptées à l'évaluation des performances des analyses visant l'identification des cibles thérapeutiques. L'essor du NGS et de sa bio-informatique, utilisés en routine diagnostique, a révolutionné le domaine en augmentant considérablement le nombre de patients et de nouvelles anomalies génétiques ciblées. L'utilisation du NGS permet de réduire l'errance diagnostique pour des centaines, voire des milliers de patients. Sa capacité est exploitée pour analyser davantage de cibles, de patients, et de situations de suivi thérapeutique afin d'évaluer la résistance.

Le nouveau biomarqueur "déficience en recombinaison homologue (HRD)", conditionnant la prescription d'un iPARP dans le cancer de l'ovaire, marque un tournant significatif dans l'évolution des thérapeutiques et technologies pour plusieurs raisons. D'une part, sa fréquence élevée de positivité et son potentiel d'application à d'autres types tumoraux que l'ovaire, ainsi que ses bénéfices en termes d'espérance de vie, sont notables. D'autre part, il a stimulé le développement de scores ou algorithmes génétiques et l'utilisation de l'intelligence artificielle.

Nous avons décrit la complexité du mécanisme de recombinaison homologue et la possibilité d'identifier ses conséquences tissulaires par l'analyse de remaniements géniques sous forme de cicatrices. Nous avons également montré comment la présence d'une déficience en recombinaison homologue est un biomarqueur fréquent, conditionnant sa prescription dans le cancer de l'ovaire, et souligné la complexité de ces instabilités génétiques. Cette complexité peut entraîner des imprécisions dans le score, avec des zones intermédiaires à risque de ne pas traiter spécifiquement certains patients. Cependant, elle a

également conduit à l'innovation de nouveaux tests diagnostiques et scores à visée thérapeutique, certains reposant uniquement sur un calcul bio-informatique et l'usage de l'intelligence artificielle.

Nous avons détaillé dans le chapitre III, les différents tests de détermination de la déficience en recombinaison homologue mis sur le marché ou en développement. Ils impliquent tous, qu'ils soient commerciaux ou académiques, un choix de calcul des anomalies génétiques dont la pondération est le plus souvent inconnue qui induit inévitablement des imprécisions. Ils nécessitent d'être évalués. De surcroît, certains scores sont validés sur des échantillons de PAOLA, et d'autres sont simplement corrélés à des résultats de HRD obtenus par le test Myriad MC-CDx qui représente le standard actuel, malgré des défauts connus. Depuis un an, le nombre de nouvelles signatures ou score HRD est impressionnant.

Au-delà d'une compétition entre solutions institutionnelles et commerciales, du temps nécessaire au déploiement de nouvelles stratégies et à la validation de leurs performances analytiques, cette dynamique devrait permettre à toutes les patientes de bénéficier de l'évaluation du statut HRD. Il est cependant crucial de s'assurer de la qualité et de la pertinence des différents tests déployés et remboursés. Dans le contexte de l'intégration de ce test compagnon dans la nomenclature de biologie médicale, avec un remboursement par l'assurance maladie, l'année 2023 devrait être marquée par un changement significatif dans le choix de ces tests. Par conséquent, il est urgent et indispensable de mettre en place un contrôle externe de qualité sur les plateformes de génétique à visée thérapeutique et de s'assurer que les performances du test compagnon choisi, acheté à un fournisseur ou développé en interne, répondent aux normes requises par le règlement européen des tests de diagnostic in vitro (IVDR, classe C)²⁵².

La prise en charge et le financement des tests génétiques en oncologie en France confrontent les acteurs du système de santé à des défis majeurs. Ceci est notamment dû à la non-intégration optimale de découvertes significatives, telles que certaines altérations génétiques, dans les systèmes de remboursement et de financement. Malgré les efforts pour établir des plateformes de tests efficaces, ces dernières rencontrent encore des obstacles financiers persistants. Ceci complique l'évaluation et la révision de ces actes médicaux. En outre, ces contraintes ne se limitent pas à l'aspect financier, mais incluent également le besoin de compétences et de connaissances spécialisées, souvent en tension avec les impératifs de rapidité et d'innovation. Ces actes devraient être réservés à des centres experts²⁵³.

Les perspectives futures de la médecine individualisée concerneront principalement l'amélioration de la capacité prédictive de ces biomarqueurs. Cela est particulièrement pertinent pour optimiser la sélection des patientes atteintes de cancer de l'ovaire qui bénéficieraient le plus des traitements par iPARP en maintenance, ainsi que pour d'autres types de tumeurs ayant subi des évaluations similaires. Le développement de tests dynamiques, capables de détecter précocement l'apparition d'une résistance aux iPARP, est également une piste prometteuse. Ces tests pourraient inclure l'utilisation de méthodes non invasives telles que l'analyse de l'ADN tumoral circulant, permettant un suivi dynamique du statut HRD et de la résistance éventuelle aux iPARP.

Pour relever ces défis, une collaboration étroite entre tous les acteurs du système de santé est indispensable. Cela englobe non seulement les autorités de santé et les établissements de soins, mais aussi les chercheurs, les développeurs de tests, les professionnels de santé et les patients eux-mêmes. Améliorer la formation et l'éducation des professionnels de santé sur les progrès des tests biomoléculaires est crucial pour une mise en œuvre efficace et éclairée.

En conclusion, la gestion et le financement des tests génétiques en France rencontrent des défis complexes, nécessitant un équilibre entre les besoins cliniques, la viabilité financière et l'innovation technologique. Une collaboration étroite entre les différentes parties prenantes, une évaluation minutieuse des tests de plus en plus sophistiqués comme ceux pour la HRD, et une approche dynamique du remboursement sont essentielles pour avancer vers une médecine personnalisée plus efficace. La réussite dépend de la simplification des processus, de l'amélioration de la collecte et de l'analyse des données, et d'une collaboration renforcée entre les acteurs, afin de garantir que les progrès en matière de tests génétiques profitent équitablement à tous les patients. Ces enjeux exigent une approche collaborative et dynamique, axée sur l'innovation, la transparence et l'équité, pour assurer une meilleure qualité de soins pour tous les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fondation ARC. Le cancer en chiffres (France et monde). <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>.
2. La ligue contre le cancer. Coordonner & orienter : pour mieux prendre en charge les conséquences du cancer. 20 https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/synthese_etude_coordo_vh_numerique_2022.pdf (2022).
3. Santé Publique France. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990>.
4. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>.
5. La plateforme de données en cancérologie - Expertises et publications. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/La-plateforme-de-donnees-en-cancerologie>.
6. International Agency for Research on Cancer (WHO). Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
7. World Health Organization (WHO). Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
8. Gambardella, V. et al. Personalized Medicine: Recent Progress in Cancer Therapy. *Cancers* 12, 1009 (2020).
9. Institut National du Cancer (INCa). Qu'est-ce que la médecine de précision? En ligne : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Qu-est-ce-que-la-medecine-de-precision> (Consulté le 20/10/2021). 2Institut Curie. L'essor de la médecine de précision. En ligne : <https://curie.fr/dossier-pedagogique/lessor-de-la-medecine-de-precision> (Consulté le 20/10/2023).
10. Pasche, B. & Absher, D. Whole-genome sequencing: a step closer to personalized medicine. *JAMA* 305, 1596–1597 (2011).
11. Gil, J., Laczmanska, I., Pesz, K. A. & Sasiadek, M. M. Personalized medicine in oncology. New perspectives in management of gliomas. *Contemp. Oncol. Poznan Pol.* 22, 1–2 (2018).
12. Personalized oncology: Recent advances and future challenges - ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026049512003204>.
13. Tsimberidou, A. M., Fountzilas, E., Nikanjam, M. & Kurzrock, R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat. Rev.* 86, 102019 (2020).
14. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 89–95 (2001).
15. Califf, R. M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* 243, 213–221 (2018).
16. Strimbu, K. & Tavel, J. A. What are Biomarkers? *Curr. Opin. HIV AIDS* 5, 463–466 (2010).
17. Institut National du Cancer. Biomarqueurs et tests moléculaires.
18. AMGEN. Biomarqueurs : avenir de la médecine de précision contre les cancers ? (2021).
19. MSD Connect. Les biomarqueurs, nouveaux alliés de la médecine personnalisée en oncologie.
20. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008774/>.
21. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463832/>.
22. Miller, R. E. et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc.*

Med. Oncol. 31, 1606–1622 (2020).

23. Ovarian Cancer Therapy: Homologous Recombination Deficiency as a Predictive Biomarker of Response to PARP Inhibitors - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36217436/>.
24. Bakhoun, S. F., Kabeche, L., Compton, D. A., Powell, S. N. & Bastians, H. Mitotic DNA Damage Response: At the Crossroads of Structural and Numerical Cancer Chromosome Instabilities. *Trends Cancer* 3, 225–234 (2017).
25. Salaün, H. et al. Défauts de la recombinaison homologue et inhibiteurs de PARP en thérapeutique. *Bull. Cancer (Paris)* 109, 76–82 (2022).
26. Blackford, A. N. & Stucki, M. How Cells Respond to DNA Breaks in Mitosis. *Trends Biochem. Sci.* 45, 321–331 (2020).
27. Robbe, J. et al. [PARP inhibitors in breast cancer: Current clinical development and perspectives]. *Bull. Cancer (Paris)* 107, 1024–1041 (2020).
28. Pourquier P. Inventaire des lésions de l'ADN et principaux mécanismes de réparation de l'ADN. *Bull Cancer*. 2021 Mar;108(3):234-235. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2020.10.016. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33423778.
29. Jeggo, P. A. & Löbrich, M. DNA double-strand breaks: their cellular and clinical impact? *Oncogene* 26, 7717–7719 (2007).
30. Smith, J., Tho, L. M., Xu, N. & Gillespie, D. A. The ATM-Chk2 and ATR-Chk1 pathways in DNA damage signaling and cancer. *Adv. Cancer Res.* 108, 73–112 (2010).
31. Huen, M. S. Y., Sy, S. M. H. & Chen, J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11, 138–148 (2010).
32. Cook, P. J. et al. Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. *Nature* 458, 591–596 (2009).
33. Xiao, A. et al. WSTF regulates the H2A.X DNA damage response via a novel tyrosine kinase activity. *Nature* 457, 57–62 (2009).
34. RAP80 and RNF8, key players in the recruitment of repair proteins to DNA damage sites - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2749678/>.
35. Cooper, G. M. DNA Repair. in *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition (Sinauer Associates, 2000).
36. Aparicio, T., Baer, R. & Gautier, J. DNA double-strand break repair pathway choice and cancer. *DNA Repair* 19, 169–175 (2014).
37. Alberts, B. et al. DNA Repair. in *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition (Garland Science, 2002).
38. QIAGEN. Oncology : Go beyond BRCA 1/2.
39. Philippe Pourquier, Jacques Robert. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN.
40. Samstein, R. M. & Riaz, N. The DNA damage response in immunotherapy and radiation. *Adv. Radiat. Oncol.* 3, 527–533 (2018).
41. Masson, E. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN. EM-Consulte <https://www.em-consulte.com/article/965411/presentation-generale-des-mecanismes-de-reparation>.
42. Roy, R., Chun, J. & Powell, S. N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat. Rev. Cancer* 12, 68–78 (2011).
43. Friedman, L. S. et al. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat. Genet.* 8, 399–404 (1994).
44. Miki, Y. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266, 66–71 (1994).
45. Cleton-Jansen, A. M. et al. Loss of heterozygosity in sporadic breast tumours at the BRCA2 locus on chromosome 13q12-q13. *Br. J. Cancer* 72, 1241–1244 (1995).

46. Wooster, R. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378, 789–792 (1995).
47. Ahlskog, J. K., Larsen, B. D., Achanta, K. & Sørensen, C. S. ATM/ATR-mediated phosphorylation of PALB2 promotes RAD51 function. *EMBO Rep.* 17, 671–681 (2016).
48. Prakash, R., Zhang, Y., Feng, W. & Jasin, M. Homologous Recombination and Human Health: The Roles of BRCA1, BRCA2, and Associated Proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a016600 (2015).
49. Savitsky, K. et al. The complete sequence of the coding region of the ATM gene reveals similarity to cell cycle regulators in different species. *Hum. Mol. Genet.* 4, 2025–2032 (1995).
50. Cortez, D., Wang, Y., Qin, J. & Elledge, S. J. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science* 286, 1162–1166 (1999).
51. Zhao, W. et al. BRCA1-BARD1 promotes RAD51-mediated homologous DNA pairing. *Nature* 550, 360–365 (2017).
52. Blasina, A. et al. A human homologue of the checkpoint kinase Cds1 directly inhibits Cdc25 phosphatase. *Curr. Biol. CB* 9, 1–10 (1999).
53. Lee, J. S., Collins, K. M., Brown, A. L., Lee, C. H. & Chung, J. H. hCds1-mediated phosphorylation of BRCA1 regulates the DNA damage response. *Nature* 404, 201–204 (2000).
54. Falck, J., Mailand, N., Syljuåsen, R. G., Bartek, J. & Lukas, J. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature* 410, 842–847 (2001).
55. Lin, K. K. et al. BRCA Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Primary and Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. *Cancer Discov.* 9, 210–219 (2019).
56. Zhang, H. et al. Integrated Proteogenomic Characterization of Human High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cell* 166, 755–765 (2016).
57. Zhao, E. Y. et al. Homologous Recombination Deficiency and Platinum-Based Therapy Outcomes in Advanced Breast Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 23, 7521–7530 (2017).
58. Ali, R. M. M., McIntosh, S. A. & Savage, K. I. Homologous recombination deficiency in breast cancer: Implications for risk, cancer development, and therapy. *Genes. Chromosomes Cancer* 60, 358–372 (2021).
59. Belli, C., Duso, B. A., Ferraro, E. & Curigliano, G. Homologous recombination deficiency in triple negative breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* 45, 15–21 (2019).
60. Waddell, N. et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 518, 495–501 (2015).
61. Holter, S. et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 33, 3124–3129 (2015).
62. Lowery, M. A. et al. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms. *J. Natl. Cancer Inst.* 110, 1067–1074 (2018).
63. Sztupinski, Z. et al. Detection of Molecular Signatures of Homologous Recombination Deficiency in Prostate Cancer with or without BRCA1/2 Mutations. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 26, 2673–2680 (2020).
64. Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(8):495-506. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.48>.
65. Onder, T. T. et al. Chromatin-modifying enzymes as modulators of reprogramming. *Nature* 483, 598–602 (2012).
66. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017;355(6330):1152-1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>. in.

67. McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADPribose) polymerase inhibition. *Cancer Res.* 2006;66(16):8109-8115. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0140>.
68. Konstantinopoulos, P.A.; Ceccaldi, R.; Shapiro, G.I.; D'Andrea, A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015, 5, 1137–1154.
69. Moynahan, M. E. & Jasin, M. Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11, 196–207 (2010).
70. da Cunha Colombo Bonadio, R. R., Fogace, R. N., Miranda, V. C. & Diz, M. D. P. E. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clin. Sao Paulo Braz.* 73, e450s (2018).
71. King, M.-C. “The Race” to Clone BRCA1. *Science* 343, 1462–1465 (2014).
72. Peng, G. et al. Genome-wide transcriptome profiling of homologous recombination DNA repair. *Nat. Commun.* 5, 3361 (2014).
73. Spentzos, D. et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22, 4700–4710 (2004).
74. Spentzos, D. et al. Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 7911–7918 (2005).
75. Konstantinopoulos, P. A. et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 3555–3561 (2010).
76. George, S. H. et al. Identification of abrogated pathways in fallopian tube epithelium from BRCA1 mutation carriers. *J. Pathol.* 225, 106–117 (2011).
77. Wang, L. et al. BRCA1 is a negative modulator of the PRC2 complex. *EMBO J.* 32, 1584–1597 (2013).
78. Rodrigues M et al. BRCAness/défauts de la recombinaison homologue dans les cancers : mécanismes, diagnostic et conséquences thérapeutiques. *Correspondances en Onco- Théranostic* 2016;V:122-7.
79. Thomas, S. N., Chen, L., Liu, Y., Höti, N. & Zhang, H. Targeted Proteomic Analyses of Histone H4 Acetylation Changes Associated with Homologous-Recombination-Deficient High-Grade Serous Ovarian Carcinomas. *J. Proteome Res.* 16, 3704–3710 (2017).
80. BRCAness/défauts de la recombinaison homologue dans les cancers : mécanismes, diagnostic et conséquences thérapeutiques | Dr Marc-Henri STERN, Dr Manuel RODRIGUES, Mme Élodie MANIÉ, Mme Tatiana POPOVA. <https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-theranostic/n-3-septembre-2016-copy/brcanessdefauts-de-la-recombinaison-homologue-dans-les-cancers-mecanismes-diagnostic-et-consequences-therapeutiques>.
81. Abkevich, V. et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 107, 1776–1782 (2012).
82. Birkbak, N. J. et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov.* 2, 366–375 (2012).
83. Popova, T. et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res.* 72, 5454–5462 (2012).
84. Timms, K. M. et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res. BCR* 16, 475 (2014).
85. F. Coulet, A. Borgel, J. Lehmann-Che. Quels tests aujourd’hui pour la recherche de déficience en recombinaison homologue ? What tools for accurate detection of homologous recombination deficiencies to date ? *Correspondances en Onco-Theranostic.* juillet-aout-septembre 2023;XII(3):98-103.

86. Gonzalez, D. & Stenzinger, A. Homologous recombination repair deficiency (HRD): From biology to clinical exploitation. *Genes. Chromosomes Cancer* 60, 299–302 (2021).
87. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(1): 75-87. [https://doi.org/10.101/S1470-2045\(16\)30559-9](https://doi.org/10.101/S1470-2045(16)30559-9).
88. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381 (25):2416-2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>.
89. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with firstline chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403-2415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909707>.
90. Mangogna, A. et al. Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer: from the Biological Rationale to Current Diagnostic Approaches. *J. Pers. Med.* 13, 284 (2023).
91. Nik-Zainal, S. et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature* 534, 47–54 (2016).
92. Polak, P. et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. *Nat. Genet.* 49, 1476–1486 (2017).
93. Gulhan, D. C., Lee, J. J.-K., Melloni, G. E. M., Cortés-Ciriano, I. & Park, P. J. Detecting the mutational signature of homologous recombination deficiency in clinical samples. *Nat. Genet.* 51, 912–919 (2019).
94. Heeke, A. L. et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis. Oncol.* 2018, PO.17.00286 (2018).
95. Marquard, A. M. et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark. Res.* 3, 9 (2015).
96. Mirza, M. R. et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375, 2154–2164 (2016).
97. Frey, M. K. & Pothuri, B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol. Oncol. Res. Pract.* 4, 4 (2017).
98. de Jonge, M. M. et al. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 25, 1087–1097 (2019).
99. den Brok, W. D. et al. Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancer: A Clinical Review. *JCO Precis. Oncol.* 1, 1–13 (2017).
100. Telli, M. L. et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancers. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 22, 3764–3773 (2016).
101. Felice, F. D., Tombolini, V., Marampon, F., Musella, A. & Marchetti, C. Defective DNA repair mechanisms in prostate cancer: impact of olaparib. *Drug Des. Devel. Ther.* 11, 547–552 (2017).
102. Hoppe, M. M., Sundar, R., Tan, D. S. P. & Jeyasekharan, A. D. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 110, 704–713 (2018).
103. Mehra, P., Aditi, S., Prasad, K. M. & Bariar, N. k. Histomorphological Analysis of Ovarian Neoplasms According to the 2020 WHO Classification of Ovarian Tumors: A Distribution Pattern in a Tertiary Care Center. *Cureus* 15, e38273.
104. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. 5th éd. Lyon(France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series; vol. 4).
105. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet.* 2019;393(10177):1240-53.
106. EPAR LYNPARZA – EMA. Disponible en ligne :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-hc-3726-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf (consulté le 05/12/2023).

107. Ledermann, J. A., Drew, Y. & Kristeleit, R. S. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 60, 49–58 (2016).
108. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474(7353):609e15.
109. Vang R, Levine DA, Soslow RA, Zaloudek C, Shih IM, Kurman RJ. Molecular alterations of TP53 are a defining feature of ovarian high-grade serous carcinoma: a re-review of cases lacking TP53 mutations in the cancer genome Atlas Ovarian Study. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:48e55.
110. Helleday, T., Petermann, E., Lundin, C., Hodgson, B. & Sharma, R. A. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 8, 193–204 (2008).
111. Quesada S, Fabbro M, Solassol J. Toward more comprehensive homologous recombination deficiency assays in ovarian cancer, part 1: technical considerations. *Cancers (Basel)* 2022;14:1132. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14051132>.
112. Cancer Genome Atlas Research N.. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10166>.
113. Ewing A, Meynert A, Churchman M, Grimes GR, Hollis RL, Herrington CS, et al. Structural variants at the BRCA1/2 loci are a common source of homologous repair deficiency in high-grade serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:3201–14. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4068>.
114. Sahnane N, Carnevali I, Formenti G, Casarin J, Facchi S, Bombelli R, et al. BRCA methylation testing identifies a subset of ovarian carcinomas without germline variants that can benefit from PARP inhibitor. *Int J Mol Sci* 2020;21. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21249708>.
115. Konstantinopoulos, P. A., Ceccaldi, R., Shapiro, G. I. & D'Andrea, A. D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 5, 1137–1154 (2015).
116. Loveday, C.; Turnbull, C.; Ramsay, E.; Hughes, D.; Ruark, E.; Frankum, J.R.; Bowden, G.; Kalmyrzaev, B.; Warren-Perry, M.; Snape, K.; et al. Germline Mutations in RAD51D Confer Susceptibility to Ovarian Cancer. *Nat.Genet.* 2011, 43, 879–882.
117. Rafnar, T.; Gudbjartsson, D.F.; Sulem, P.; Jonasdottir, A.; Sigurdsson, A.; Jonasdottir, A.; Besenbacher, S.; Lundin, P.; Stacey, S.N.; Gudmundsson, J.; et al. Mutations in BRIP1 Confer High Risk of Ovarian Cancer. *Nat. Genet.* 2011, 43, 1104–1107.
118. Pennington, K.P.; Swisher, E.M. Hereditary Ovarian Cancer: Beyond the Usual Suspects. *Gynecol. Oncol.* 2012,124, 347–353.
119. Bajrami, I.; Frankum, J.R.; Konde, A.; Miller, R.E.; Rehman, F.L.; Brough, R.; Campbell, J.; Sims, D.; Rafiq, R.; Hooper, S.; et al. Genome-Wide Profiling of Genetic Synthetic Lethality Identifies CDK12 as a Novel Determinant of PARP1/2 Inhibitor Sensitivity. *Cancer Res.* 2014, 74, 287–297.
120. Stronach, E.A.; Paul, J.; Timms, K.M.; Hughes, E.; Brown, K.; Neff, C.; Perry, M.; Gutin, A.; El-Bahrawy, M.; Steel, J.H.; et al. Biomarker Assessment of HR Deficiency, Tumor BRCA1/2 Mutations, and CCNE1 Copy Number in Ovarian Cancer: Associations with Clinical Outcome Following Platinum Monotherapy. *Mol. Cancer Res. MCR* 2018,16,1103–1111.
121. Stanislas Quesada and al. Déficit de la recombinaison homologue dans les cancers épithéliaux de l'ovaire : de la caractérisation moléculaire au parcours des patientes. *Bull Cancer* 2023; 110: 371–381.
122. Stewart, M. D. et al. Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays. *The Oncologist* 27, 167–174 (2022).
123. Ford, L., Wolford, J. E., Brown, S. M. & Randall, L. M. A profile on the FoundationFocus CDxBRCA tests. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 20, 285–292 (2020).

124. Mills, G. B. et al. Homologous recombination deficiency score shows superior association with outcome compared with its individual score components in platinum-treated serous ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 141, 2–3 (2016).
125. Konstantinopoulos, P. A. et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 1222–1245 (2020).
126. Tew, W. P. et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 3468–3493 (2020).
127. Jasin, M. & Rothstein, R. Repair of Strand Breaks by Homologous Recombination. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5, a012740 (2013).
128. Hill, S. J. et al. Prediction of DNA Repair Inhibitor Response in Short-Term Patient-Derived Ovarian Cancer Organoids. *Cancer Discov.* 8, 1404–1421 (2018).
129. Castroviejo-Bermejo, M. et al. A RAD51 assay feasible in routine tumor samples calls PARP inhibitor response beyond BRCA mutation. *EMBO Mol. Med.* 10, e9172 (2018).
130. Blanc-Durand, F. et al. A RAD51 functional assay as a candidate test for homologous recombination deficiency in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 171, 106–113 (2023).
131. Moore, K. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 2495–2505 (2018).
132. Disilvestro, P. et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J. Clin. Oncol.* (2022) doi:10.1200/JCO.22.01549.
133. Ray-Coquard IL, Leary A, Pignata S, Cropet C, Martin AJG, Bogner G, et al. LBA29 final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Ann Oncol* 2022;33:S1396–97.
134. Coleman, R. L. et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 381, 2403–2415 (2019).
135. Yin R, Li N, Wu L, Wang J, Zhu J, Pan L, et al. Efficacy of niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in phase 3 PRIME study: a subgroup analysis by response to first-line platinum-based chemotherapy. *JCO* 2022;40:5551.
136. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022;40:3952–64.
137. Coleman, R. L. et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 390, 1949–1961 (2017).
138. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. 2022-RA-249-Esurvie globale Overall survival results from ariel3: a phase 3 randomised, double-blind study of rucaparib vs placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32.
139. Pfisterer, J. et al. Randomized Phase III Trial of Topotecan Following Carboplatin and Paclitaxel in First-line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Cancer Intergroup Trial of the AGO-OVAR and GINECO. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 98, 1036–1045 (2006).
140. Jenner, Z. B., Sood, A. K. & Coleman, R. L. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy. *Future Oncol. Lond. Engl.* 12, 1439–1456 (2016).
141. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase

inhibitor therapy. *Cancer* 2016;122:1844–52.

142. Ledermann, J. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 1382–1392 (2012).
143. Friedlander, M. 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* 119, 1075–1085 (2018).
144. Pujade-Lauraine, E. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18, 1274–1284 (2017).
145. Poveda, A. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 22, 620–631 (2021).
146. Ferron G, Gladieff L, Rodrigues M, Penault-Llorca F et Ray-Coquard I, Cancer de l’ovaire : comment évaluer aujourd’hui la recombinaison homologue ?, Disponible sur Oncostream : <https://www.oncostream.com/fr/lives/8-gynecologie/44-ovairesperitoine/701-cancerdelovairecommentevalueraujourdhuilarecombinaisonhomologue>. (2023).
147. Selle, F. et al. Prise en charge des carcinomes ovariens de haut grade séreux et/ou endométrioïdes de stades avancés (III-IV) et testing HRD-BRCA en 2023 : actualisation selon les données publiées et/ou présentées en 2022. *Bull. Cancer (Paris)* 110, 6S5-6S9 (2023).
148. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours. Vol 4. 5th ed. IARC Press; 2020.
149. Onco Aura. Cancer de l’endomètre, les référentiels (cancers gynécologiques - version validée 30 juin 2022).
150. Jamieson, A. et al. Grade and Estrogen Receptor Expression Identify a Subset of No Specific Molecular Profile Endometrial Carcinomas at a Very Low Risk of Disease-Specific Death. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 36, 100085 (2023).
151. Vermij, L. et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br. J. Cancer* 128, 1360–1368 (2023).
152. Cancer Genome Atlas Research Network et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497, 67–73 (2013).
153. León-Castillo, A. et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 3388–3397 (2020).
154. Talhouk, A. et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br. J. Cancer* 113, 299–310 (2015).
155. Berek, J. S. et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 162, 383–394 (2023).
156. Talhouk, A. et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol. Oncol.* 143, 46–53 (2016).
157. Stelloo, E. et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 28, 836–844 (2015).
158. C. Ngo, C. Genestie. Classification des carcinomes de l’endomètre.
159. Genestie, C. et al. Diagnostic histologique et moléculaire des cancers de l’ovaire - recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul 2021: Histological and molecular diagnosis of ovarian. *Bull. Cancer (Paris)* 108, S33–S38 (2021).
160. Musacchio, L. et al. PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives.

Cancer Manag. Res. 12, 6123–6135 (2020).

161. Lin, D. I. et al. Molecular analysis of endometrial serous carcinoma reveals distinct clinicopathologic and genomic subgroups. *Gynecol. Oncol.* 164, 558–565 (2022).
162. Smith, E. S. et al. Endometrial Cancers in BRCA1 or BRCA2 Germline Mutation Carriers: Assessment of Homologous Recombination DNA Repair Defects. *JCO Precis. Oncol.* 3, PO.19.00103 (2019).
163. Astor, L. HRD Mutations Propel New Approaches in Uterine Cancer. 12, 33–33 (2023).
164. Danyal Ahsan, M. ESMO Gynaecological Cancers Congress 2023 - Mini Oral Session : 22MO - Homologous Recombination Gene Mutations in Uterine Serous Cancer: A Phenotype of the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome?
165. Cherniack, A. D. et al. Integrated Molecular Characterization of Uterine Carcinosarcoma. *Cancer Cell* 31, 411–423 (2017).
166. Lord, C. J. & Ashworth, A. BRCAness revisited. *Nat. Rev. Cancer* 16, 110–120 (2016).
167. de Jonge, M. M. et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 72, 215–225 (2017).
168. Ring, K. L. et al. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 29, 1381–1389 (2016).
169. Shen, W. H. et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell* 128, 157–170 (2007).
170. Siedel, J. H. et al. Clinical significance of homologous recombination deficiency score testing in endometrial Cancer. *Gynecol. Oncol.* 160, 777–785 (2021).
171. Ashley, C. W. et al. Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. *Gynecol. Oncol.* 152, 11–19 (2019).
172. van Wijk, L. M. et al. The RAD51-FFPE Test; Calibration of a Functional Homologous Recombination Deficiency Test on Diagnostic Endometrial and Ovarian Tumor Blocks. *Cancers* 13, 2994 (2021).
173. Lobbedez, F. J. et al. LBA42 Olaparib vs placebo as maintenance therapy after platinum-based chemotherapy in advanced/metastatic endometrial cancer patients: The GINECO randomized phase IIb UTOLA trial. *Ann. Oncol.* 34, S1283–S1284 (2023).
174. Westin, S. N. et al. LBA41 Durvalumab (durva) plus carboplatin/paclitaxel (CP) followed by maintenance (mtx) durva ± olaparib (ola) as a first-line (1L) treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC): Results from the phase III DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial. *Ann. Oncol.* 34, S1282–S1283 (2023).
175. O’Sullivan Coyne, G. et al. PARP Inhibitor Applicability: Detailed Assays for Homologous Recombination Repair Pathway Components. *OncoTargets Ther.* 15, 165–180 (2022).
176. Rodrigues M, Eeckhoutte, Popova T, Stern M.H. Signatures des défauts de la recombinaison homologue : un état des lieux. *La lettre du Cancérologue février 2021*;X(2):80-83.
177. Manié, E. et al. Genomic hallmarks of homologous recombination deficiency in invasive breast carcinomas. *Int. J. Cancer* 138, 891–900 (2016).
178. Goundiam, O. et al. Histo-genomic stratification reveals the frequent amplification/overexpression of CCNE1 and BRD4 genes in non-BRCAness high grade ovarian carcinoma. *Int. J. Cancer* 137, 1890–1900 (2015).
179. Doig, K. D., Fellowes, A. P. & Fox, S. B. Homologous Recombination Repair Deficiency: An Overview for Pathologists. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 36, 100049 (2023).
180. Signatures des défauts de la recombinaison homologue : un état des lieux | Dr Marc-Henri STERN, Dr Manuel RODRIGUES, Mme Tatiana POPOVA. <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-cancerologue/n-2-fevrier-2021/signatures-des-defauts-delarecombinaison-homologue->

unetatdeslieux.

181. Quesada, S., Fabbro, M. & Solassol, J. Toward More Comprehensive Homologous Recombination Deficiency Assays in Ovarian Cancer Part 2: Medical Perspectives. *Cancers* 14, 1098 (2022).
182. MyChoice® CDx HRD Companion Diagnostic Test. Myriad Genetics <https://myriad.com/genetic-tests/mychoicecdx-tumor-test/>.
183. MyChoice® CDx Technical Information. <https://myriad-web.s3.amazonaws.com/myChoiceCDx/downloads/myChoiceCDxTech.pdf>.
184. Foundation medicine. Foundation Medicine Receives FDA Approval of FoundationFocus™ CDxBRCA as a Companion Diagnostic for Rubraca™ (rucaparib) for the Treatment of Women with Ovarian Cancer. (2016).
185. FDA. DRAFT FoundationFocus CDxBRCA LOH Technical Information Summary. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/p160018S001c.pdf.
186. Koh, G., Degasperri, A., Zou, X., Momen, S. & Nik-Zainal, S. Mutational signatures: emerging concepts, caveats and clinical applications. *Nat. Rev. Cancer* 21, 619–637 (2021).
187. Degasperri, A. et al. A practical framework and online tool for mutational signature analyses show intertissue variation and driver dependencies. *Nat. Cancer* 1, 249–263 (2020).
188. Eeckhoutte, A. et al. ShallowHRD: detection of homologous recombination deficiency from shallow whole genome sequencing. *Bioinformatics* 36, 3888–3889 (2020).
189. Liu, Y. et al. Homologous recombination deficiency prediction using low-pass whole genome sequencing in breast cancer. *Cancer Genet.* 272–273, 35–40 (2023).
190. Zhang, X. et al. ChosenHRDw: A novel tool for the detection of homologous recombination deficiency(HRD) using low-pass whole-genome sequencing. *J. Clin. Oncol.* 40, e17573–e17573 (2022).
191. Li, Y. et al. Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes. *Nature* 578, 112–121 (2020).
192. Nik-Zainal, S. et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell* 149, 979–993 (2012).
193. Kucab, J. E. et al. A Compendium of Mutational Signatures of Environmental Agents. *Cell* 177, 821–836.e16 (2019).
194. Macintyre, G. et al. Copy number signatures and mutational processes in ovarian carcinoma. *Nat. Genet.* 50, 1262–1270 (2018).
195. Morganella, S. et al. The topography of mutational processes in breast cancer genomes. *Nat. Commun.* 7, 11383 (2016).
196. Zou, X. et al. Validating the concept of mutational signatures with isogenic cell models. *Nat. Commun.* 9, 1744 (2018).
197. Haradhvala, N. J. et al. Mutational Strand Asymmetries in Cancer Genomes Reveal Mechanisms of DNA Damage and Repair. *Cell* 164, 538–549 (2016).
198. Alexandrov, L. B. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500, 415–421 (2013).
199. Alexandrov, L. B. et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 578, 94–101 (2020).
200. COSMIC | Mutational Signatures. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/>.
201. Forbes, S. A. et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr. Protoc. Hum. Genet.* Editor. Board Jonathan Haines A1 CHAPTER, Unit-10.11 (2008).
202. Vanderstichele, A., Busschaert, P., Olbrecht, S., Lambrechts, D. & Vergote, I. Genomic signatures as predictive biomarkers of homologous recombination deficiency in ovarian cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 86, 5–14 (2017).
203. Alexandrov, L. B., Nik-Zainal, S., Siu, H. C., Leung, S. Y. & Stratton, M. R. A mutational

- signature in gastric cancer suggests therapeutic strategies. *Nat. Commun.* 6, 8683 (2015).
204. Patch, A.-M. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 521, 489–494 (2015).
205. Swisher, E. M. et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18, 75–87 (2017).
206. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474, 609–615 (2011).
207. Korbel, J. O. & Campbell, P. J. Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes. *Cell* 152, 1226–1236 (2013).
208. Etemadmoghadam, D. et al. Integrated genome-wide DNA copy number and expression analysis identifies distinct mechanisms of primary chemoresistance in ovarian carcinomas. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 15, 1417–1427 (2009).
209. Alexandrov, L. B., Nik-Zainal, S., Wedge, D. C., Campbell, P. J. & Stratton, M. R. Deciphering signatures of mutational processes operative in human cancer. *Cell Rep.* 3, 246–259 (2013).
210. Letouzé, E. et al. Mutational signatures reveal the dynamic interplay of risk factors and cellular processes during liver tumorigenesis. *Nat. Commun.* 8, 1315 (2017).
211. Hillman, R. T., Chisholm, G. B., Lu, K. H. & Futreal, P. A. Genomic Rearrangement Signatures and Clinical Outcomes in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 110, 265–272 (2018).
212. Willis, N. A. et al. Mechanism of tandem duplication formation in BRCA1-mutant cells. *Nature* 551, 590–595 (2017).
213. Nguyen, L., W M Martens, J., Van Hoeck, A. & Cuppen, E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. *Nat. Commun.* 11, 5584 (2020).
214. Póti, Á. et al. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents. *Genome Biol.* 20, 240 (2019).
215. AFIS SCIENCE. Myriad Genetics : l’arme du secret. Publié en ligne le 15 janvier 2014.
216. Cassier M, Stoppa-Lyonnet D. ‘Un juge fédéral et le gouvernement des États-Unis interviennent contre la brevetabilité des gènes’. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 11-5.
217. Cook-Deegan R, Conley JM, Evans JP, Vorhaus D. ‘The next controversy in genetic testing : clinical data as trade secrets ?’ *Eur J Hum Genet* 2012 ; 14 novembre.
218. États-Unis : les gènes humains peuvent-ils être brevetés ? », Joseph Stiglitz, tribune dans le *Cercle Les Échos*, 7 mai 2013.
219. Pujade-Lauraine E et al. 201 Homologous recombination deficiency testing in advanced ovarian cancer: description of the ENGOT HRD European initiative. *BMJ* 2021. https://ijgc.bmj.com/content/31/Suppl_3/A208.
220. Eri Pujade-Lauraine, IGCS 2023 Annual Global Meeting.
221. Loverix L, Vergote I, Busschaert P, Vanderstichelle A, Boeckx B, Venken T, et al. Predictive value of the Leuven HRD test compared with Myriad myChoice PLUS on 468 ovarian cancer samples from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial (LBA 6). *Gynecol Oncol* 2022;166(Suppl 1):S51-S2.
222. Buisson A, Saintigny P, Harle A, Vacirca D, Barberis M, Gilson P, et al. 2022-RA-913- Esurvie globaleO Clinical performance evaluation of a novel deep learning solution for homologous recombination deficiency detection. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:A277.
223. Willing E-M, Vollbrecht C, Voessing C, Weist P, Schallenberg S, Jori B, et al. 2022-RA-873- Esurvie globaleO Validation study of the ‘NOGGO-GIS ASSAY’ based on ovarian cancer samples from the first-line PAOLA-1/ENGOT-ov25 phase-III trial. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:A370.
224. Christinat Y, Ho L, Clément S, Genestie C, Sehouli J, Martin AG, et al. 2022-RA-567- Esurvie globaleO the Geneva HRD test: clinical validation on 469 samples from the PAOLA-1 trial. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:A238.

225. Leman R, Muller E, Goardon N, Chentli I, Tranchant A, Legros A, et al. 2022-RA-935- Esurvie globaleO Development of an academic genomic instability score for ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:A280.
226. Eeckhoutte A, Houy A, Manié E, Reverdy M, Bièche I, Marangoni E, et al. ShallowHRD: detection of homologous recombination deficiency from shallow whole genome sequencing. *Bioinformatics* 2020;36:3888–9.
227. Blum M and Herzberg-Martiano D. SeqOne Genomics : How to perform fast and accurate HRD testing while mitigating costs (HRD white paper).
228. Buisson A. and al, Clinical relevance evaluation of a novel homologous recombination deficiency CE-IVD decentralized solution that identifies ovarian cancer patients that could potentially benefit from treatment with PARP inhibitors.
229. Weichert, W. et al. 216 An evaluation of the performance of molecular assays to identify homologous recombination deficiency-positive tumours in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 31, (2021).
230. Weichert W, et al. Presented at ASCO 2022 [abstract e17571].
231. Callens, C. et al. 38MO Validation study of the ShallowHRDv2 assay for homologous recombination deficiency (HRD) detection in high-grade ovarian carcinomas (HGOC) in the first-line setting, from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *ESMO Open* 8, (2023).
232. Dijon. Le CGFL devient le premier centre français pour l'analyse génomique des cancers de l'ovaire. <https://www.bienpublic.com/magazine-sante/2022/06/01/le-cgfl-devient-le-1er-centre-francais-pour-l-analyse-genomique-des-cancers-de-l-ovaire>.
233. Illumina - TruSightMC Oncology 500 et TruSight Oncology 500 High Throughput. <https://www.illumina.com/content/dam/illumina/gcs/assembled-assets/marketing-literature/trusight-oncology-500-data-sheet-m-gl-00173/trusight-oncology-500-and-ht-data-sheet-m-gl-00173-fra.pdf>.
234. SOPHiA DDM™ Dx Homologous Recombination Deficiency (HRD) Solution. SOPHiA GENETICS <https://www.sophiagenetics.com/clinical/oncology/solid-tumors/sophia-ddm-dx-homologous-recombination-deficiency-hrd-solution/>.
235. SOPHiA GENETICS. Evaluation of a low-pass whole genome sequencing-based solution for homologous recombination deficiency detection supported by deep learning algorithms - ESMO 2022.
236. Detecting HRD in ovarian cancers using a deep learning solution based on low pass whole-genome sequencing. SOPHiA GENETICS <https://www.sophiagenetics.com/events/detecting-hrd-in-ovarian-cancers-using-a-deep-learning-solution-based-on-low-pass-whole-genome-sequencing/> (2022).
237. Gorski, J. W., Ueland, F. R. & Kolesar, J. M. CCNE1 Amplification as a Predictive Biomarker of Chemotherapy Resistance in Epithelial Ovarian Cancer. *Diagn. Basel Switz.* 10, 279 (2020).
238. Bai, S. et al. Targeting Therapeutic Resistance and Multinucleate Giant Cells in CCNE1-Amplified HR-Proficient Ovarian Cancer. *Mol. Cancer Ther.* 21, 1473–1484 (2022).
239. HRD testing made easy, accurate and cost-effective with SeqOne. SeqOne Genomics <https://seqone.com/hrd/>.
240. SeqOne Genomics - White Paper : How to perform fast and accurate HRD testing while mitigating costs. https://seqone.com/wp-content/uploads/2023/11/how-to-perform-fast-and-accurate-hrd-testing-while-mitigating-costs-white-paper.pdf?utm_medium=email&_hsmi=78178077&_hsenc=p2ANqtz-9JPK21of1NEjqh5ZY6kb89omVN50byZEMLLYTvbX1oM82X0RM_-6qodBvqotUcaRc-9DVZFVOiLN6JYnUlvTRtboCskw&utm_content=78178077&utm_source=hs_automation.
241. Boidot, R. et al. 39MO Clinical evaluation of a low-coverage whole-genome test for homologous recombination deficiency detection in ovarian cancer. *ESMO Open* 8, (2023).
242. Raphaël Leman, and al. Development of a genomic instability score for ovarian cancers from a

limited panel of genes [POSTER].

243. Leman R, et al. Development of a genomic instability score for ovarian cancers from a limited panel of genes.
244. Davies, H. et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat. Med.* 23, 517–525 (2017).
245. Matis T. Approches bio-informatiques de caractérisation d'une signature moléculaire HRD sur des cohortes de patientes atteintes de cancer du sein ou des ovaires en tissus FFPE [Thèse d'exercice]. [Bordeaux, Gironde, France]: Université de Bordeaux. Faculté de médecine; 2021.
246. Iqbal, M. J. et al. Clinical applications of artificial intelligence and machine learning in cancer diagnosis: looking into the future. *Cancer Cell Int.* 21, 270 (2021).
247. Hatamikia, S. et al. Ovarian cancer beyond imaging: integration of AI and multiomics biomarkers. *Eur. Radiol. Exp.* 7, 50 (2023).
248. Elmarakeby, H. A. et al. Biologically informed deep neural network for prostate cancer discovery. *Nature* 598, 348–352 (2021).
249. Ritch, E. J. et al. A generalizable machine learning framework for classifying DNA repair defects using ctDNA exomes. *NPJ Precis. Oncol.* 7, 27 (2023).
250. <https://lifescience.net>. Multi-omics Deep-learning Prediction of Homologous Recombination Deficiency-like Phenotype Improved Risk Stratification and Guided Therapeutic Decisions in Gynecological Cancers. Life Science Network <https://www.lifescience.net/publications/434204/multi-omics-deep-learning-prediction-of-homologous/>.
251. Perez-Villatoro, F. et al. Optimized detection of homologous recombination deficiency improves the prediction of clinical outcomes in cancer. *NPJ Precis. Oncol.* 6, 96 (2022).
252. Antoinette LEMOINE. Journées du GFCO 2023 (9ème édition) - Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie ; Session flash IVDR.
253. Les rencontres de la cancérologie Française (RCFr). Accès aux tests biomoléculaires en oncologie : clarifier et lever les verrous pour entrer de plain-pied dans la médecine de précision (plénière 7).

TITRE DE LA THÈSE :

ENJEUX ET COMPLEXITÉ DE L'ÉLABORATION DE SIGNATURES GÉNIQUES DES DÉFAUTS DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE COMME BIOMARQUEUR À VISÉE THÉRAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE

RÉSUMÉ :

Le développement de thérapies ciblées sur les voies oncogéniques et des immunothérapies a révolutionné le traitement des patients atteints de cancer. Ces molécules, relevant de la médecine de précision, sont prescrites en fonction d'anomalies moléculaires spécifiques identifiées dans les tumeurs des patients, attestant de leur efficacité. Les progrès technologiques, comme le séquençage de nouvelle génération (NGS), ont considérablement fait évoluer les biomarqueurs moléculaires, permettant l'analyse complète de gènes ou même de l'ensemble du génome tumoral. Des analyses bio-informatiques avancées, conçues pour détecter ces anomalies génétiques, fournissent une capacité exceptionnelle d'identifier des cibles thérapeutiques, qu'il s'agisse de simples mutations ou de signatures géniques plus complexes et de scores de décision thérapeutique.

Dans ce contexte, les signatures géniques des défauts de la recombinaison homologue (HRD) ont été validées pour prescrire des thérapies ciblées inhibitrices de la protéine PARP (iPARP) dans le traitement du cancer de l'ovaire. Ces iPARP ont démontré leur efficacité, apportant des bénéfices à environ la moitié des patientes. Les scores HRD s'appuient sur des mutations ou une hyperméthylation dans des gènes essentiels de réparation par recombinaison homologue, tels que BRCA, liés aux anomalies des cassures double-brin de l'ADN. En outre, la prévalence de HRD dans divers types de cancer et l'efficacité prouvée des iPARP, notamment dans le cancer de l'ovaire et d'autres formes de cancer, sont notables.

Le score HRD se base sur l'instabilité génomique caractéristique dans la tumeur indiquant un défaut de réparation par recombinaison homologue. Avec la puissance du NGS et des outils bio-informatiques, plusieurs outils ont été développés pour traiter les patients en raison de la complexité et de la diversité des anomalies génétiques issues des défauts de réparation du génome tumoral. Certains de ces tests ont été utilisés dans des essais thérapeutiques menant à l'approbation des iPARP pour le cancer de l'ovaire, tandis que d'autres sont actuellement en phase de développement.

De plus, l'utilisation de l'intelligence artificielle pour analyser les données séquentielles du génome ouvre des possibilités considérables pour de nouveaux tests diagnostiques. La diversité des scores HRD et l'importance d'évaluer rigoureusement leurs performances dans des contextes cliniques et biologiques spécifiques sont abordées en détail dans cette thèse.

MOTS CLÉS : Biomarqueurs géniques – Cancers gynécologiques – Déficit de la Recombinaison Homologue (HRD) – Instabilité génomique – Médecine de précision – Signatures géniques

LABORATOIRE DE RATTACHEMENT : INSERM UMR-S-1193

DATE : 12 décembre 2023