

ARNm

Actualités Recherche – Nouveautés médicales

La lettre d'information de la R&D d'Unicancer

Tribune

Panels de gènes : l'urgence d'homogénéiser les pratiques

Dr Catherine Noguès, oncogénéticienne, chef de département, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Présidente du Groupe Génétique et Cancer (GGC) d'Unicancer

Aujourd'hui, de nombreux gènes de prédisposition à divers cancers sont identifiés. Le Groupe Génétique et Cancer (GGC) d'Unicancer fédère toutes les composantes de l'oncogénétique française pour mener à bien ses missions de coordination de projets de recherche pour une connaissance plus précise des risques tumoraux, une meilleure évaluation des risques familiaux et la diffusion de bonnes pratiques de prise en charge.

Le séquençage à haut débit a permis le développement de nouveaux panels tant en diagnostic que pour la recherche, en France comme au niveau international. Il existe un disparité dans la composition des panels et dans les recommandations de prise en charge des personnes porteuses d'une mutation d'un des gènes de ces panels du fait de l'absence de référentiel. Une homogénéisation des pratiques est donc devenue indispensable.

Dans un contexte de suspicion de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, l'un des axes de recherche du groupe, le GGC a évalué la pertinence de chaque nouveau gène d'intérêt selon des critères permettant d'assurer la validité prédictive d'un test oncogénétique. L'objectif, en s'appuyant sur un nombre limité de gènes retenus pour être analysés en panel, était de garantir une prise en charge homogène des patients et des familles souvent disséminées dans l'hexagone, au sein d'un réseau national de laboratoires et de consultations génétiques spécifique à notre pays, avec des interactions fortes entre oncogénéticiens, biologistes et cliniciens.

Ce travail permet également d'amorcer la construction de nouvelles études (telle que TUMOSPEC) lorsque les données sont encore insuffisantes et de continuer à enrichir les connaissances.

Cette méthodologie va être déclinée pour des suspicions de prédisposition à d'autres cancers. Un panel de référence « tube digestif » adossé à des recommandations de prise en charge pour les familles est en cours de finalisation. De nouveaux groupes de travail « rein » et « pancréas » sont prévus.

La perspective de déploiement d'une filière nationale de médecine génomique porté par le Plan France Médecine Génomique 2025 et la possibilité croissante de découvertes incidentes lors de ces analyses rend aigu le besoin d'un positionnement clair sur l'utilité clinique d'un gène.

Actu

TUMOSPEC ouvre la voie à une meilleure prise en charge des prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire

Portée par le Dr Olivier Caron, chef du Comité de Génétique à Gustave Roussy, pour le Groupe Génétique et Cancer (GGC), et promue par Unicancer, une étude nationale qui repose sur la contribution des familles a pour objectif d'évaluer les risques de développement d'un cancer liés à la présence d'une mutation sur certains gènes dont les conséquences sont encore mal cernées.

L'absence d'anomalie dans les gènes connus de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (BRCA1/2, PALB2) ne permet pas d'écarter une prédisposition. Diverses approches ont identifié d'autres gènes dont la responsabilité pourrait être impliquée mais les connaissances actuelles sur leur impact réel sont insuffisantes pour autoriser une utilisation en routine. Dans le cadre de l'étude TUMOSPEC, chez les personnes qui relèvent d'une analyse génétique de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire, un panel d'une vingtaine de gènes est analysé en parallèle des gènes de routine. Lorsqu'une mutation est identifiée dans l'un de ces gènes de recherche, les apparentés, indemnes ou atteints de cancers, sont alors contactés pour participer à leur tour à l'étude en fournissant un échantillon de salive et quelques données épidémiologiques.

Les données cumulées des familles concernées par la mutation d'un même gène, issues d'une trentaine de centres de consultation d'oncogénétique et d'une quinzaine de laboratoires de diagnostic moléculaire, seront centralisées dans une plateforme d'investigation dédiée pour évaluer la probabilité de survenue d'un cancer (pénétrance) associée à cette altération génétique, au moyen de techniques statistiques limitant le plus possible les biais.

L'étude pilote, initiée en septembre 2017, devrait atteindre ses objectifs de faisabilité à l'été 2019.

Les conclusions de TUMOSPEC seront utilisées pour compléter la liste des gènes utiles en cas de suspicion de prédisposition au cancer et serviront également de base à la rédaction de recommandations pour une prise en charge adaptée au niveau de risque estimé de cancer.

Télescope

Le diagnostic moléculaire, la clé d'une prise en charge adaptée pour le très haut risque de cancer

Un groupe de travail constitué par le Groupe Génétique et Cancer (GGC) d'Unicancer a conduit selon une méthodologie rigoureuse un travail original d'analyse scientifique sur une sélection de gènes d'intérêt dans les situations évocatrices de risque héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire. La finalité : une prise en charge adaptée pour les personnes porteuses de mutations d'un de ces gènes et leurs familles.

De multiples compétences complémentaires

Composé de différents profils - médecins cliniciens et conseiller en génétique impliqués dans les consultations d'oncogénétique, biologistes spécialisés en génétique moléculaire, chercheur INSERM et médecins spécialistes d'épidémiologie génétique du cancer ou ayant une double compétence en méthodologie ou cancérologie - ce groupe de 20 membres du GGC a répertorié, sur la base des connaissances scientifiques et des gènes disponibles dans les kits académiques ou commerciaux, une liste de gènes candidats à l'analyse. A l'appui de l'expertise, ont également été répertoriées les données récentes de la littérature et notamment, les recommandations nationales existantes de dépistage et de prévention émises par la HAS (2014) et l'INCa (2017) en fonction du niveau de risque de cancer du sein et de l'ovaire sur lesquels il est possible de s'appuyer pour établir des référentiels.

Une méthodologie déterminante pour la fiabilité des résultats

Ont ensuite été retenus dans le panel des gènes dits à forte pénétrance, c'est-à-dire dont les mutations confèrent un risque suffisamment élevé pour expliquer de façon fiable l'histoire familiale de cancers rapportée et justifier des tests génétiques chez les apparentés.

Après une relecture critique et collégiale de la littérature scientifique (sur la base d'une grille de lecture préalablement élaborée, garante de la rigueur et de l'homogénéité des analyses par chaque membre du groupe et une sélection des articles), une fiche standardisée a été produite pour chaque gène étudié synthétisant un ensemble d'éléments : quels sont les risques connus de cancers associés à ce gène, pourquoi a-t-il été ou non sélectionné dans le panel, quelle prise en charge est préconisée.

Pour chaque gène, après avoir colligé les données de pénétrance, les estimations de risque de cancer ont été interprétées en fonction de nombreux paramètres, permettant notamment d'éviter toute surestimation des risques.

Ce travail a abouti à un élargissement du nombre de gènes à analyser pour expliquer davantage d'histoires familiales évocatrices.

Ainsi, en plus des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire *BRCA1* et *BRCA2* habituellement analysés, 11 autres gènes ont été retenus. Les mutations de certains d'entre eux peuvent être associées à des prédispositions à d'autres cancers qui rendent plus difficiles la prise en charge.

Un certain nombre de gènes candidats ont été écartés en raison de l'absence de données suffisamment fiables ; il faut rester prudent sur l'utilisation de panels larges en routine.

Microscope

Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire : 13 gènes en ligne de mire

À partir de l'expertise de 20 gènes d'intérêt en cas de suspicion de prédisposition aux cancers du sein ou de l'ovaire, le Groupe Génétique et Cancer (GGC) a défini un panel de 13 gènes d'utilité clinique. L'utilité clinique a été reconnue lorsque le risque de cancer était au moins 4 fois supérieur au risque en population générale et justifiait des tests pré-symptomatiques dans la famille.

Ainsi, une recherche de mutation dans les 13 gènes retenus – *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM* – est recommandée dans tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire à un cancer du sein ou des ovaires, afin de différencier les personnes à très haut risque et leurs apparentés non porteurs de la mutation.

Le GGC a conclu à un risque majeur :

- de cancer du sein pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1* et *PTEN*,

- de cancer des ovaires pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*.

Des recommandations de prise en charge ont été publiées pour les familles concernées*.

Les 7 autres gènes expertisés – *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *NBN*, *RAD51B* et *STK11* – n'ont pas été retenus pour ce panel : les données scientifiques étaient insuffisantes pour conclure à une causalité forte avec l'histoire familiale de cancers. La mise en place de l'étude nationale TUMOSPEC permettra d'établir une estimation plus précise des risques qui leur sont associés.

Des préconisations sur la conduite à tenir en cas de mutation d'un de ces gènes ont également été décrites par le GGC*.

Compte tenu de la rapidité d'évolution des connaissances, le panel sera actualisé chaque année.

* Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. Jessica Moretta, Pascaline Berthet, Valérie Bonadona, Olivier Caron, Odile Cohen-Haguenuer, Chrystelle Colas, Carole Corsini, Véronica Cusin, Antoine De Pauw, Capucine Delnatte, Sophie Dussart, Christophe Jamain, Michel Longy, Elisabeth Luporsi, Christine Maugard, Tan Dat Nguyen, Pascal Pujol, Dominique Vaur, Nadine Andrieu, Christine Lasset, Catherine Nogués, pour le Groupe Génétique et Cancer d'Unicancer. Bulletin du Cancer 2018. N°10 : 911-917.

Questions à...



Dominique Vaur,
biologiste,
chef du laboratoire
de biologie et de
génétique du cancer,
Centre François
Baclesse, Caen.

Le séquençage haut débit modifie considérablement les possibilités d'exploration du génome. Outil révolutionnaire d'élargissement des connaissances, il révèle une immense diversité des données mais confronte également les biologistes à des difficultés inédites. Dominique Vaur explique en quoi cette révolution cognitive impacte les pratiques.

Quel est l'apport de la mise en panels des gènes ?

Grâce aux panels, il est possible de séquencer simultanément en une seule analyse de nombreux gènes impliqués dans les prédispositions aux cancers tant en diagnostic que pour la recherche. Cela est lié à l'avènement des séquenceurs de nouvelle génération (NGS) qui permettent de séquencer plusieurs dizaines à plusieurs milliers de gènes simultanément et d'expliquer davantage d'histoires familiales. Au-delà, ces analyses moléculaires ouvrent des perspectives dans le séquençage tumoral à visée thérapeutique dont l'impact sera considérable sur la prise en charge des patients atteints de cancers.

Quels sont les inconvénients d'une telle accélération technologique ?

La difficulté majeure réside non pas dans l'identification des variants génétiques, mais dans leur interprétation : il faut faire le lien de causalité entre les variants identifiés et la pathologie. Or, plus le séquençage est « facile », plus le volume des données augmente et avec lui, le nombre de variants identifiés. Le nombre de variants dits « de signification inconnue » ne cesse d'augmenter. L'expertise collective sera la clé de voute de cet énorme travail d'interprétation.

Comment votre travail s'articule-t-il avec l'étude Tumospéc ?

Aujourd'hui, il est impossible pour un grand nombre de variants génétiques identifiés, d'établir formellement s'ils sont responsables ou non de l'histoire personnelle ou familiale de cancer. C'est pourquoi le protocole TUMOSPEC est indispensable : en plus des gènes diagnostiques, il analyse l'impact des variants de gènes de recherche, pour lesquels les résultats ne sont pas rendus en-diagnostic. La frontière de plus en plus poreuse entre diagnostic et recherche appelle à la plus grande prudence vis-à-vis des familles, de manière à ne pas rendre des résultats sur des données non stabilisées.

Speed news

GETUG

unicancer

Save the date pour la Journée GETUG 2019 !

La 4^e édition des Journées enseignement recherche du GETUG (Groupe d'études des tumeurs urogénitales) se tiendra le 29 mars 2019 à la Maison de l'Amérique Latine à Paris. Destinée aux cliniciens oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, urologues et chercheurs, cette journée de conférences a pour objectifs d'offrir une mise au point sur les thématiques actuelles majeures en cancérologie génito-urinaire, ainsi qu'un espace de discussion sur des thématiques émergentes. Programme et informations à venir sur le site www.unicancer.fr



5^e édition de MEET2WIN

MATWIN organise les 21 et 22 mai 2019 à Bordeaux, la 5^e édition de MEET2WIN, sa convention partnering européenne entièrement dédiée à l'open innovation et à la recherche collaborative en oncologie. Fédérant plus de 300 acteurs de la chaîne de l'innovation en oncologie (grands groupes, biotechs, chercheurs, cliniciens, investisseurs...), MEET2WIN vise à favoriser les rencontres pour optimiser les opportunités de collaboration entre innovation académique et industrie. Programme et inscriptions : www.meet2win.fr



Save the date pour MAP 2019 !

Organisée en partenariat par Unicancer, l'ESMO et le Cancer Research UK, la 5^e édition du congrès de médecine de précision « Molecular Analysis for Personalised Therapy » se tiendra à Londres, du 7 au 9 novembre 2019 au Centre de conférence Queen Elizabeth II (QEII). Rendez-vous incontournable dans le domaine, notez la date ! Pour plus d'informations : www.esmo.org/Conferences/MAP-2019-Molecular-Analysis-for-Personalised-Therapy

Faire cohabiter chercheurs et médecins pour accélérer l'innovation scientifique et proposer au plus vite de nouveaux traitements aux patients : un parti pris de l'Institut Curie, porté notamment par son projet d'établissement MC21 (Marie Curie 21^e siècle). Témoins de la volonté politique de l'établissement de donner une nouvelle impulsion au continuum recherche fondamentale, translationnelle et clinique, d'ambitieux projets se mettent en place, soutenus par un programme immobilier de grande ampleur.

Centré sur l'interdisciplinarité, le parcours patient et l'innovation, la stratégie de l'Institut Curie vise à servir un programme médico-scientifique novateur dans des domaines de recherche prioritaires (parmi lesquels les cancers de l'enfant et l'immunothérapie), avec un renforcement significatif des moyens techniques et humains nécessaires et des partenariats industriels et institutionnels.

Dupliquer un modèle inédit de centre intégré

L'Institut Curie a inauguré récemment le premier centre français d'immunothérapie réunissant chercheurs, cliniciens, patients et médecins biologistes sur un même site. Destiné à accélérer le transfert des découvertes fondamentales en applications cliniques, le centre regroupe la recherche clinique, la recherche translationnelle (avec notamment une équipe « preuve de concept » où des collaborations industrielles sont transitoirement hébergées) et la recherche fondamentale, favorisant l'interaction entre les médecins et les chercheurs du Centre.

« Une structuration féconde », confie Olivier Lantz, chef du laboratoire d'immunologie clinique, « en termes d'optimisation des études des prélèvements obtenus au cours des immunothérapies, et de développement de nouvelles immunothérapies ou de biomarqueurs ».

Un modèle similaire est développé en oncologie pédiatrique à la faveur du plan de restructuration des espaces. La création du centre d'immunothérapie SIREDO (Soins, Innovation, Recherche en oncologie de l'Enfant, l'adolescent et du jeune adulte) va faciliter l'effort de recherche à toutes les étapes pour mettre en application des approches nouvelles, mieux comprendre le développement des cancers et améliorer la survie des jeunes malades.

A l'avenir, ce modèle devrait être appliqué à d'autres domaines.

Encourager les projets de création de start-up

Dans le cadre de sa politique de valorisation et de transfert de technologies, l'Institut Curie mise sur le repérage précoce d'innovations et l'accompagnement du développement de start-up issues de l'Institut Curie.

A titre d'exemple, des améliorations majeures de l'efficacité et la sécurité des thérapies cellulaires dans les cancers sont attendues du lancement récent de la biotech Honing Biosciences. Cette plateforme technologique exclusive permet de contrôler la distribution de protéines dans les différents compartiments des cellules-médicaments, en particulier en immunothérapie pour les cellules Car-T.

Elargir la recherche du Centre d'Investigation Clinique (CIC)

Une restructuration mono-site du CIC (déployé sur l'Institut Curie et Gustave Roussy), d'ores et déjà évaluée positivement par le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCÉres), vise à élargir son périmètre de recherche (immunologie cellulaire, oncohématologie) à la prédiction des réponses et l'optimisation des traitements. Le projet s'appuie sur le bénéfice du croisement des activités de recherche clinique et translationnelle, des plateformes technologiques et des ressources biologiques pour définir quatre axes de recherche prioritaires (essais précoces, immunothérapie, génétique prédictive et pathologie, maladie disséminée) et trois axes transversaux (sarcomes, oncologie thoracique et mélanome uvéal), en vue de leur labellisation INSERM.

