

Dr Olivier Vire, Anatomopathologiste, membre du CA du Syndicat des Médecins Pathologistes Français (SMPF)

### **Qu'apporte la biologie moléculaire dans les cancers du sein ?**

La biologie moléculaire étudie le génome et peut révéler des anomalies spécifiques à certains types de cancers et contre lesquels des traitements efficaces peuvent exister. Cette étude de biopathologie moléculaire se fait directement sur les prélèvements tissulaires à la recherche de la présence d'anomalies génétiques, pour dire si la tumeur analysée pourra bénéficier ou non d'une thérapie ciblée (théranostic). Cependant cette biopathologie moléculaire n'a d'utilité qu'une fois le diagnostic porté. Le diagnostic, c'est le rôle exclusif de l'anatomopathologiste qui procède à une analyse morphologique de la pièce prélevée lors de la biopsie afin de déterminer si cancer il y a. L'anatomopathologiste va apporter de plus des éléments pronostiques et théranostiques. Dans le cancer du sein, on mesure la taille de la tumeur, on regarde si les ganglions sont envahis ou non, ce qui va avoir des conséquences sur le pronostic mais aussi des conséquences thérapeutiques et on va typer la tumeur car il y a des cancers qui sont plus agressifs que d'autres. Les tumeurs sont enfin classées selon la classification de Scarff et Bloom. C'est avec le cancer du sein que nous avons pu pour la première fois déterminer la présence d'une anomalie génétique dans un cancer courant, et surtout que l'on a pu trouver le traitement pour la corriger. Dans les années 70 est apparu l'immuno-histochimie qui va révéler l'existence de protéines normales ou anormales. Nous avons trouvé le moyen de marquer ces protéines, une première révolution dans le diagnostic d'anatomopathologie. Depuis le début des années 80, concernant le cancer du sein, nous nous employons à rechercher des récepteurs hormonaux et lançons des traitements anti-récepteurs. Nous savons sélectionner avec l'immuno-histochimie, les personnes susceptibles d'avoir ce type de traitement anti-récepteurs. Dans le cancer du sein, nous savons repérer la sur-expression de la protéine HER 2, spécifique à ce cancer, que le traitement va essayer de neutraliser. Et c'est là qu'intervient la biologie moléculaire. Cette protéine HER 2 est quantifiée selon des grilles graduées, (0, +, ++, +++). En immuno-histochimie, quand il y a une sur-expression de la protéine "+++", la patiente bénéficiera d'un traitement anti HER2 (Herceptine\*), pour les cas "0" ou "+", nous savons qu'il n'y aura pas de traitement anti HER 2, qui ne marcherait pas. Lorsque nous avons une zone "++", il y a une accumulation de protéines mais nous ne savons pas si ces cas sont accessibles au traitement. Nous repérons ainsi une anomalie et procédons à une amplification au niveau du gène qui code cette protéine. La technique s'appelle l'hybridation in situ (HIS), qui va nous dire s'il y a une réelle amplification du gène et si le "++" va passer en "+++". Une partie des femmes sera alors traitée avec toutes les chances de succès et l'autre partie ne sera pas traitée car le traitement ne serait pas efficace. Avec la biologie moléculaire, nous évitons à un grand nombre de femmes un traitement lourd avec des effets secondaires. Ce sont des techniques que nous maîtrisons dans le secteur libéral et qui y sont très développées. En deux jours vous avez des résultats diagnostiques avec tous les éléments pronostiques, y compris la biologie moléculaire.

**Quelle est l'histoire de ces tests ?** La mise sur le marché de ces tests a été rapide et large. Beaucoup de chercheurs en recherche fondamentale partent à la chasse de ces accumulations de protéines ou de ces protéines anormales qui peuvent ensuite intéresser les industriels pour développer le traitement de neutralisation de cette protéine anormale ou en excès. Suit l'expérimentation clinique : phase 1, 2, 3, 4. La HAS fait ensuite une évaluation et donnera ou non l'autorisation de mise sur le marché, puis la sécurité sociale doit enfin proposer une tarification. Le pathologiste doit pratiquer un

test qui lui aussi doit être évalué. Cela prend beaucoup de temps. Il y a beaucoup d'incohérences en France mais nous notons quelques progrès. Existente également de nouveaux tests de signature d'expression génomique, qui aident à aiguiller une thérapeutique. Par exemple, les tests Oncotype et PAM 50 qui sont très chers et non remboursés (3000 euros le test); Il n'y a pas en France de consensus actuellement sur ces tests qui font l'objet de travaux de recherche. Ils semblent prometteurs mais seulement sur un petit nombre de cas et ne peuvent être réalisés en France, ce qui nous oblige à envoyer notre matériel tissulaire à l'étranger. Une pression importante est faite par les industriels auprès des oncologues et des associations de patients. Mais ils ne sont pas encore dans la nomenclature et leur coût peut créer une inégalité de chance pour les patientes. Beaucoup de développements pour améliorer ces zones d'incertitudes thérapeutiques sont à attendre sur le cancer du sein.

**Quelles sont les problématiques spécifiques du secteur privé libéral ?** Pour le cancer du sein, le secteur libéral est autorisé à procéder à l'ensemble des tests. Il n'en est pas de même pour les autres formes de cancer. Les anatomopathologistes savent faire mais ne sont pas autorisés. Ils doivent donc transférer leur matériel tissulaire et leurs travaux pré-analytiques vers des plateformes de l'Inca en charge de l'analyse moléculaire, avec pour conséquence un allongement des délais et l'impossibilité pour les pathologistes d'exercer leur rôle centralisateur sur l'ensemble du processus : traçabilité, contrôle des étapes, fiabilité des résultats. Alors que le secteur privé réalise environ les 2/3 des diagnostics de cancer, il n'a paradoxalement pas la possibilité de faire ces tests de biopathologie moléculaires alors que 28 plateformes génomiques publiques financées par l'INCA en ont l'exclusivité. Lorsque l'on sait que de nombreux types de cancers, lorsqu'ils sont avancés demandent une réactivité extrême dans la réévaluation des traitements et de l'avancée de la maladie, la situation est pour les anatomopathologistes libéraux, d'un point de vue éthique, difficilement justifiable. Pour les patients, cela signifie une inégalité des chances d'accéder au bon traitement.