

Cancer

Les tests sanguins vont tout changer

Grâce à une simple prise de sang, voici qu'on pourrait dépister un cancer avant qu'il se déclare et suivre son évolution après traitement. Un progrès fantastique, nous annonce **Kheira Bettayeb**.

Ce sont de simples prises de sang. Et pourtant, elles pourraient faire progresser la lutte contre le cancer comme aucune autre technique auparavant.

Depuis une dizaine d'années déjà, des centaines d'équipes dans le monde – travaillant au sein d'universités, de grandes sociétés de biotechnologies (Roche, Illumina...) ou de start-up – tentent de mettre au point des tests sanguins capables de dépister précocement

une tumeur, quels que soient sa taille et l'endroit où elle se cache dans le corps. Capables, aussi, d'étudier ses anomalies génétiques pour proposer une thérapie personnalisée, de suivre l'évolution de la maladie face aux traitements et de prévenir les risques de rechute. Autrement dit, des tests utilisables avant, pendant et après l'annonce d'un cancer.

Ce rêve de santé publique pourrait devenir réalité grâce aux récents progrès technologiques en génétique et en biologie moléculaire. De tout premiers tests commencent même à être proposés aux patients.

Concrètement, alors que la biopsie classique consiste à prélever *in situ* un échantillon de tissu tumoral pour l'analyser, ce nouveau test peut être vu comme une "biopsie liquide", visant à rechercher dans le sang des entités libérées par la

tumeur, afin de la caractériser d'un point de vue génétique et moléculaire.

A ce jour, les avancées les plus marquantes portent sur les cellules tumorales circulantes (CTC) : des cellules qui se décrochent de la tumeur à peine formée, puis voyagent dans le corps à travers le système sanguin, avant de s'implanter dans différents organes pour y créer des métastases.

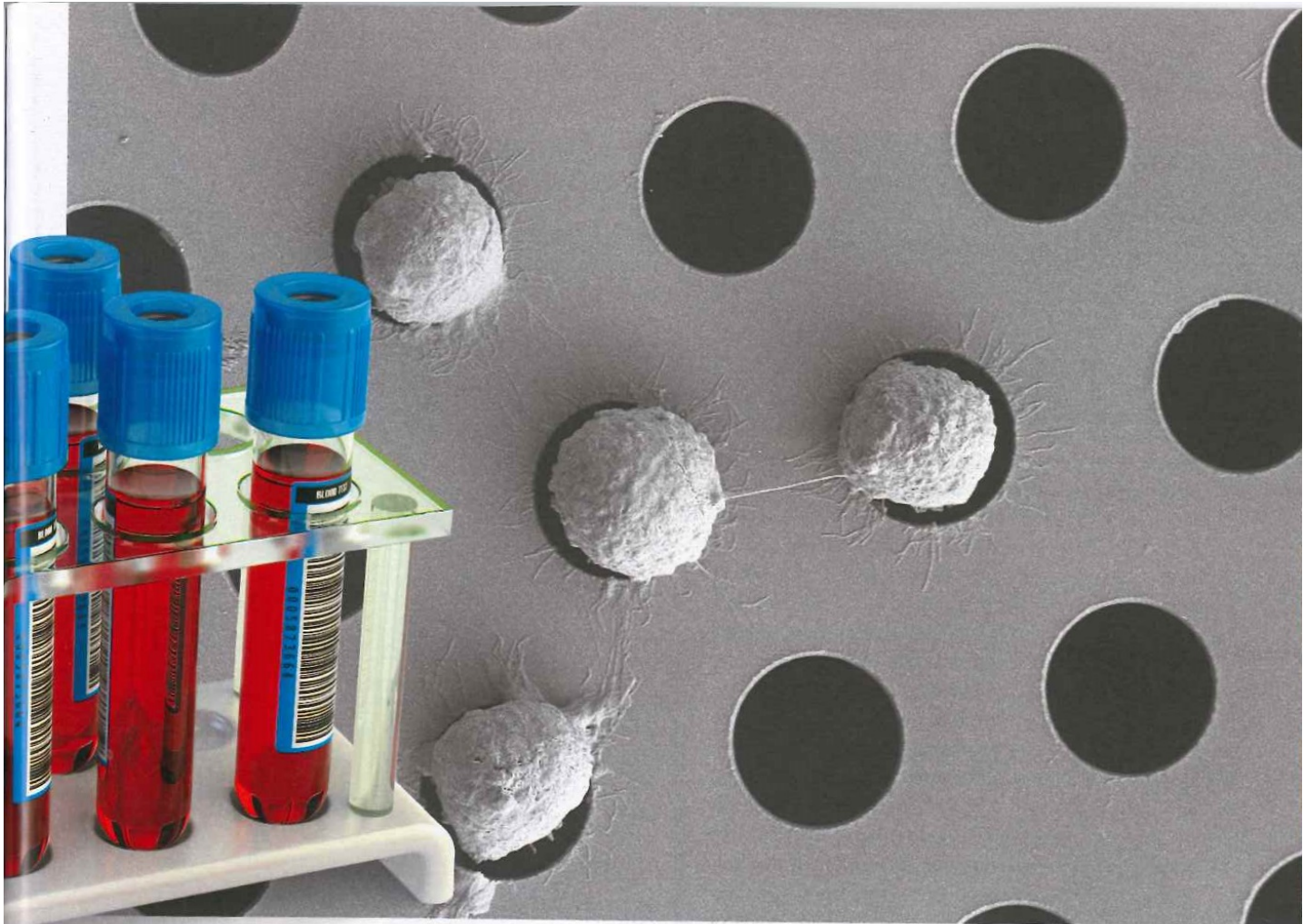
DE PRÉCIEUX INDICATEURS

Observées au microscope, ces entités très rares (quelques-unes seulement dans 10 ml de sang) se présentent sous la forme de cellules libres ou d'amas. Comparées à des cellules normales, elles ont un

Chronologie

1869 : découverte des cellules tumorales circulantes (CTC). **Années 1980** : lien établi entre la présence de CTC dans le sang et le risque de tumeur. **1995** : l'équipe de Patrizia Paterlini-Bréchet se lance dans le développement d'une technique de détection des CTC, Iset. **2016** : mise au point, par une équipe américaine, d'une technique basée sur la détection de l'ADN tumoral circulant ; commercialisation à petite échelle du test Iset.





SHUTTERSTOCK - A.TAM/INSTITUTE OF BIOENGINEERING AND NANOTECHNOLOGY, SINGAPORE

large noyau et une forme irrégulière. Elles prennent différentes tailles d'un cancer à l'autre, y compris pour un même type de tumeur. Par exemple, dans le cas du cancer du sein, certaines ont un diamètre de 16 µm quand d'autres atteignent les 30 µm ! Certaines ont plutôt un profil de cellules épithéliales (des cellules qu'on retrouve dans la couche su-

perficielle de la peau et les muqueuses), tandis que d'autres ressemblent plus à des cellules mésenchymateuses (mobiles).

Alors que ces CTC sont connues depuis près d'un siècle et demi (voir chronologie), l'idée que leur présence dans le sang indique un risque important de développer une tumeur n'a émergé qu'au milieu des années 1980 ! Un retard qui s'explique ainsi : aussi étonnant que cela puisse paraître, la présence de ces cellules dans le sang peut être sans conséquence. Un cancer peut en effet se résorber "de lui-même", sans traitement, simplement grâce à l'action de nos défenses immunitaires. De plus, les CTC meurent parfois

avant d'avoir pu développer des métastases. Cependant, il est désormais largement admis que leur présence dans le sang signe un risque fort de développer un cancer – sans que ce risque puisse, pour l'instant, être précisément chiffré. "Ces CTC peuvent se trouver dans le sang des années avant l'apparition de métastases", précise Patrizia Paterlini-Bréchet, oncologue à l'université Paris-Descartes et à l'Inserm.

Et pour qu'un jour ces cellules deviennent de véritables "boules de cristal" révélant le devenir de la maladie, il faut déjà savoir les "attraper" dans le sang... Un exploit que la chercheuse et son équipe ont accompli en développant une technique devenue une référence dans le domaine. Son nom ? "Iset" (pour "Isolation by

▲ **UNE ANALYSE PRÉCISE ET NON-INVASIVE**
L'échantillon de sang prélevé passe au travers d'un filtre qui retient les cellules tumorales, plus grosses que les cellules sanguines : leur profil génétique sera étudié pour ajuster le traitement, et l'examen pourra être répété autant de fois que nécessaire.



LES 3 PROMESSES DE LA BIOPSIE LIQUIDE

Les tests de détection des CTC pourraient améliorer le pronostic vital d'un cancer en agissant à trois étapes clés (ci-contre, l'exemple du cancer du poumon, pour lequel la technique est la plus avancée).

→ size of epithelial tumor cells": isolement par taille des cellules tumorales épithéliales). Autorisée depuis peu en France et en Italie pour l'aide à la personnalisation du traitement des patients atteints d'un cancer, elle n'est cependant pas remboursée pour l'instant, faute de validation clinique définitive.

Protégé par cinq brevets, cet outil consiste à isoler les CTC présentes dans tous les cancers "solides" (hors leucémies et lymphomes, donc) grâce à leur taille. Un filtre retient les cellules dérivant des organes, parmi lesquelles les CTC, en misant sur le fait que celles-ci sont plus grosses que les cellules sanguines (diamètre égal ou supérieur à 16 µm, contre 7-8 µm pour les cellules du sang). Un tour de force à cette échelle! Un spécialiste distingue ensuite les cellules tumorales des non-tumorales par analyse au microscope. "Iset permet de

AVANT UN CANCER

Dépister précocement

Un test sanguin capable de détecter une tumeur du poumon avant qu'elle ne devienne invasive permettrait de traiter le patient plus tôt, augmentant ainsi ses chances de survie.

Stade: en essai clinique pour le cancer du poumon.

PENDANT UN CANCER

Personnaliser les soins

En cas de cancer du poumon déclaré, le test aide à étudier ses mutations génétiques (afin de prescrire des molécules ciblant ces mutations) et à évaluer l'efficacité du traitement.

Stade: déjà proposé pour certains cancers du poumon, à l'essai pour les autres.

APRÈS UN CANCER

Prévenir les rechutes

Une fois le cancer guéri, le test pourrait détecter un risque de rechute, en repérant par exemple une réaugmentation du taux de CTC. Le traitement serait ainsi repris au plus tôt.

Stade: à l'essai pour différents cancers.

décélérer une cellule tumorale parmi 50 milliards de cellules sanguines!", s'enthousiasme Patrizia Paterlini-Bréchet.

DIAGNOSTIQUER JUSQU'À 4 ANS PLUS TÔT!

Cette prouesse a nécessité pas moins de vingt ans de recherche. Et pour cause: "Nous avons dû identifier une multitude de paramètres qui, réunis,

permettent d'isoler de façon optimale les rarissimes CTC mélangées aux milliards de cellules sanguines présentes dans 10 ml de sang, explique la chercheuse. Parmi ces paramètres: le matériau et l'épaisseur du filtre, la densité et la trajectoire de ses pores, la composition de la solution qui doit être mélangée au sang pour assurer une extraction optimale des CTC, la modalité d'aspiration du sang... Il a ensuite fallu que la performance d'Iset soit validée par plusieurs équipes dans le monde via des études indépendantes - 45 ont été publiées."

Grâce à cette technique, lors d'une étude publiée en 2014 et réalisée sur 168 gros fumeurs présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et un risque élevé de cancer du poumon, ainsi

DUCANE MEDICAL IMAGING/SPLCOSMOS - DR

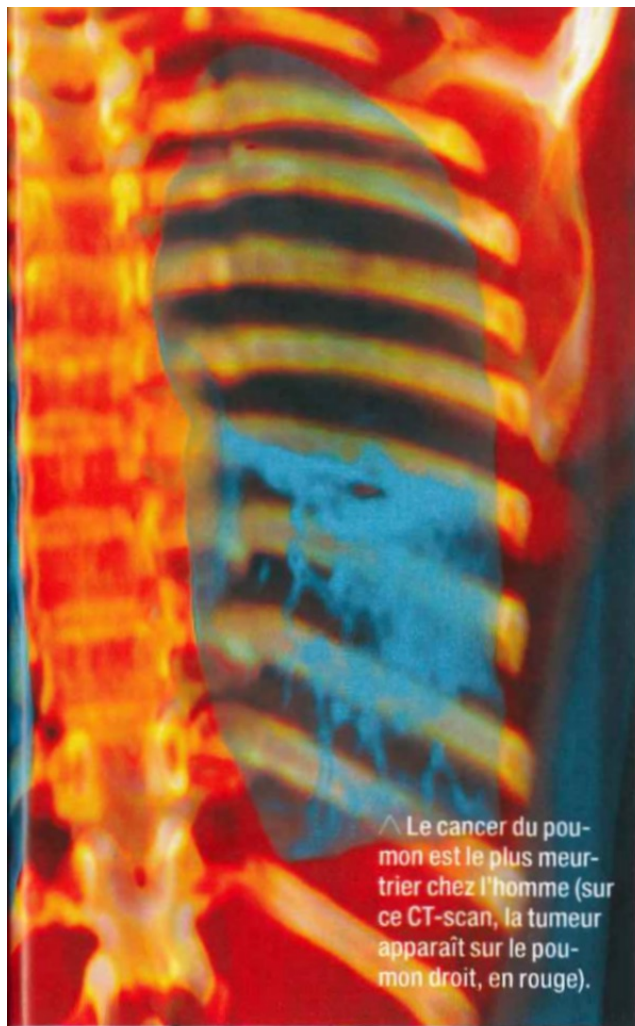


“ ”

PATRIZIA PATERLINI-BRÉCHOT

Chercheuse à l'origine de la technique de détection des CTC Iset (université Paris-Descartes/Inserm)

Notre technique permet de déceler une cellule tumorale parmi 50 milliards de cellules sanguines



▲ Le cancer du poumon est le plus meurtrier chez l'homme (sur ce CT-scan, la tumeur apparaît sur le poumon droit, en rouge).

Faits & chiffres

En 2015, le cancer a touché **385 000** nouvelles personnes en France et en a tué **149 500**. Traiter tôt est crucial : pour le cancer du poumon (le plus meurtrier chez l'homme), les chances de survie sont de **10 %** à deux ans en cas de diagnostic tardif ; elles montent à **50 %** à cinq ans quand le traitement est précoce.

que 42 fumeurs modérés et 35 non-fumeurs, l'équipe du pathologiste Paul Hofman (université Nice-Sophia-Antipolis/CHU de Nice) a pu déceler des cellules tumorales dans le sang de cinq patients... jusqu'à quatre ans avant que leur cancer ne soit visible à la radiologie classique !

Pour confirmer ces premiers résultats sur le diagnostic d'une tumeur primaire, les chercheurs niçois ont lancé en novembre 2015 une nouvelle étude clinique, portant cette fois sur 600 patients suivis dans 18 hôpitaux français (projet "AIR"). "Les premiers résultats sont attendus pour 2019", indique Paul Hofman.

Détecter, grâce à un simple test sanguin, une tumeur à ce stade, avant qu'elle ne soit devenue métastatique, voilà

qui change tout. Car traiter les patients très en amont augmente considérablement leurs chances de guérison. A ce jour, 75 % des cas de cancer du poumon sont diagnostiqués à un stade trop tardif, non-opérables et impossibles à guérir.

"Un test sanguin de diagnostic précoce des cancers pourrait sauver, rien que pour le cancer du poumon, plus de 10 000 Français chaque année", estime Paul Hofman.

DES THÉRAPIES CIBLÉES

Et ce n'est pas tout. Car ce type de test offre aussi la possibilité de personnaliser les traitements. Un atout crucial : comme chaque cancer est caractérisé par des mutations spécifiques, utiliser des thérapies ciblées, visant précisément ces mutations, assurerait une prise en charge plus intelligente. D'autant que, contrairement à une biopsie tissulaire classique, la prise de sang est non-invasive, et donc réalisable autant de fois que nécessaire.

"C'est sous l'impulsion des thérapies ciblées que la recherche en biopsie liquide explose", souligne Paul Hofman. Dans ce domaine, le fait qu'une prise de sang puisse se répéter dans le temps est un énorme avantage." D'ailleurs, "il est déjà possible, depuis 2014, de recourir à un test sanguin pour déterminer si un patient souffrant d'un cancer du poumon particulier porte une mutation précise", explique l'oncologue Jean-Yves Pierga (Institut Curie/université Paris-Descartes).

Et il n'y a pas que le test Iset. Pas moins d'une quarantaine d'autres techniques plus ou moins prometteuses sont en cours de développement dans

le monde. "Certaines, telles que la technologie française ScreenCell ou l'américaine Creatv MicroTech, utilisent aussi des filtres. D'autres, comme l'outil américain CellSearch, consistent à capturer les cellules tumorales grâce à des molécules d'anticorps qui s'accrochent à leurs protéines 'antigènes' [reconnues par des anticorps spécifiques]", détaille Paul Hofman.

Ces méthodes ne détectent pas exactement le même type de CTC, tant ces cellules sont variées. Elles ne sont donc pas toutes efficaces sur les mêmes cancers. Un atout sur la durée : "Si elles venaient toutes à mûrir, ces différentes techniques pourraient être complémentaires", souligne Jean-Yves Pierga, qui teste, à l'Institut Curie, la technique américaine CellSearch dans le cas du cancer du sein. →



STÉPHANE VIGNOT

Oncologue aux Hôpitaux de Chartres, porte-parole de la Société française du cancer

Il faudra prouver que cet outil améliore effectivement la survie des patients

→ Et il pourrait y avoir encore mieux que la recherche de CTC! C'est du moins l'avis de Maximilian Diehn, professeur d'oncologie à Stanford (Etats-Unis). Comme plusieurs autres équipes (dont une appartenant à la société américaine Illumina, qui a lancé en janvier un grand projet dans ce domaine), la sienne se concentre sur la détection d'ADN tumoral circulant (ADNtc), un ensemble

tases d'un même cancer ont chacune un profil génétique propre, isoler l'ADNtc plutôt que les CTC permettrait d'avoir rapidement accès à l'ensemble de l'ADN des différentes métastases.

TROIS RÉVOLUTIONS EN UNE

On le voit, une révolution est en marche. Et plutôt trois fois qu'une puisqu'elle table sur la détection de CTC, d'ADNtc et même de micro-ARN tumoral

plus performant ni un impact positif sur le pronostic", tempère Stéphane Vignot, oncologue aux Hôpitaux de Chartres et porte-parole de la Société française du cancer. Concernant en particulier l'application "diagnostic précoce", "le fait qu'une personne présente des CTC dans le sang ne signifie pas qu'elle développera à coup sûr une tumeur ou des métastases, mais que le risque est grand", souligne le médecin.

Enfin, les tests sanguins peuvent donner des faux positifs: ainsi, CellSearch peut déceler des cellules circulantes non-tumorales (car certaines cellules épithéliales circulantes sont normales). Quant à sa concurrente Iset, comme l'identification des CTC se fait au microscope par un médecin cytologiste, tout dépend de la qualité de l'analyse...

En conclusion, détecter tôt n'est pas forcément gage d'une meilleure survie. Il faudra le démontrer avec des études menées à long terme sur des milliers de patients. Le chemin est donc encore long... Il n'empêche! Cela faisait longtemps que la science n'avait offert l'espoir d'une avancée aussi décisive dans la lutte contre le cancer.



A consulter : des sites sur les CTC et les différents tests de détection au point.

A voir : une vidéo présentant un essai clinique sur les CTC à l'Institut Curie.

A lire : l'étude de M. Diehn et son équipe sur leur outil de détection de l'ADNtc.

EN SAVOIR PLUS

science-et-vie.com

Cancer du poumon : traquer les mutations dans le sang

"La biopsie liquide a déjà commencé à changer nos pratiques!", s'enthousiasme l'oncologue Stéphane Vignot (Hôpitaux de Chartres). En effet, depuis 2014, le recours à l'analyse de l'ADN tumoral dans le sang (crucial quand effectuer une biopsie de la tumeur est impossible) est autorisé pour repérer certaines mutations particulières, ciblées par le médicament Iressa®. Uniquement destinés aux patients souffrant de certaines formes avancées de cancer du poumon, les outils utilisés ici sont des tests de "séquençage ciblé", où l'ADN extrait du sang est fragmenté par des molécules, puis mélangé à des "sondes" moléculaires qui s'accrochent aux régions génétiques portant la mutation recherchée – ce qui permet de voir si cette mutation est présente chez le patient testé. Une méthode lourde, d'où les recherches pour développer des tests sanguins plus simples et rapides.

de fragments d'ADN qui se retrouvent dans le sang après la mort naturelle – ou provoquée par un traitement médical – de cellules cancéreuses.

Plus balbutiante, cette piste étudiée seulement depuis quelques années "offre beaucoup de possibilités dans le domaine de l'aide à la médecine personnalisée et au suivi", estime Maximilian Diehn. Ce biomarqueur qu'est l'ADNtc donne notamment une vue globale de la maladie: comme les métas-

circulant, un troisième biomarqueur étudié depuis peu.

Reste un bémol. Mettre au point un test fiable, à l'efficacité démontrée sur une grande cohorte de patients, ne suffira pas pour que cette approche soit massivement proposée dans la population... "Il faudra aussi montrer que ce type d'outil permet effectivement d'améliorer la survie des patients. Car dépister une tumeur à l'aide d'un test sanguin ne garantit en rien un diagnostic