



BIOMARQUEURS TUMORAUX CIRCULANTS

TRAQUER LE CANCER

avec une simple prise de sang

Grâce à la mise au point de techniques permettant de détecter et d'analyser les cellules cancéreuses et l'ADN tumoral présents dans le sang des patients, chercheurs et médecins espèrent révolutionner la prise en charge des cancers. Mieux dépister, optimiser les choix thérapeutiques, anticiper les rechutes... Les promesses sont nombreuses.

-
Par Émilie Gillet







Benoit RAJAU / Institut Curie

La prise de sang, un geste médical simple et rapide, peu douloureux et économique, est au cœur de la prise en charge de nombreuses maladies.

Elle devrait bientôt devenir un allié de premier ordre pour la cancérologie aussi. Les cancérologues parlent de « biopsie liquide » pour définir cette analyse de sang dont le but est d'apporter des informations sur le cancer. À ce jour, des données sont fournies par la biopsie tissulaire, mais la biopsie liquide – moins invasive pour le patient – pourrait la compléter voire même la suppléer dans certains cas. Elle faciliterait ainsi

et préciserait le diagnostic, la mise en œuvre des traitements et la prévention des rechutes. L'analyse des cellules cancéreuses et de l'ADN tumoral (*lire page 12*) qui circulent dans le sang des patients révèle en effet de nombreuses informations.

« Détecter très tôt l'apparition de lésions cancéreuses, avant même qu'une tumeur ait commencé à se développer ou à réapparaître après un traitement, est un peu le graal des chercheurs et des médecins », témoigne le Pr François-Clément Bidard, oncologue médical et chercheur à l'Institut Curie. Depuis les années 1950, les scientifiques s'attellent à mettre au point des tests non invasifs permettant de détecter et de suivre l'évolution d'un cancer. Ces dernières années, grâce aux progrès technologiques et à une meilleure connaissance des mécanismes de cancérisation, les chercheurs ont franchi un cap en travaillant directement sur

les cellules cancéreuses et l'ADN tumoral présents dans le sang : c'est ce qu'ils appellent des biomarqueurs circulants. Face à ces perspectives nombreuses et prometteuses, l'Institut Curie a fait des biomarqueurs circulants une priorité. Une équipe composée de chercheurs, d'ingénieurs et médecins-chercheurs vise à renforcer le continuum entre recherche et soins pour accélérer la mise à disposition de ces biomarqueurs en clinique.

DES INDICES SEMÉS PAR LA TUMEUR

« Dès que des cellules cancéreuses commencent à se multiplier quelque part dans l'organisme, certaines d'entre elles meurent et se désagrègent, c'est un phénomène normal, rappelle le Pr Bidard. Ce faisant, elles libèrent dans le sang de l'ADN tumoral circulant, ou ADNtc. » Théoriquement, l'ADNtc est détectable dès les toutes premières étapes d'un cancer, quelle que soit sa localisation. Il est toutefois noyé parmi des millions de fragments d'ADN sain, ce qui rend sa détection compliquée. Pour les cellules tumorales circulantes, ou CTC, c'est tout aussi délicat : « Elles se libèrent des tumeurs solides (du sein, du poumon, du colon, etc., par opposition aux cancers du sang) lorsque celles-ci commencent à envahir les vaisseaux sanguins. Si elles ne meurent pas tout de suite, les CTC relâchées dans le sang peuvent se fixer dans un autre organe et y former une tumeur secondaire. » Détecter ces cellules tumorales circulantes n'est pas chose aisée : dans 10 millilitres de sang, elles sont quelques-unes à peine, mélangées à plus de 50 millions de cellules parfaitement normales ! Ainsi, repérer ces biomarqueurs circulants dans le sang, qu'il s'agisse d'ADNtc

À l'Institut Curie, l'analyse des biomarqueurs circulants représente une priorité.





1

ÉQUIPE DE RECHERCHE
TRANSLATIONNELLE

est spécialisée dans les biomarqueurs circulants à l'Institut Curie. Composée de chercheurs, d'ingénieurs et de deux médecins-chercheurs, elle vise à renforcer le continuum entre recherche et soins, pour accélérer la mise à disposition de ces biomarqueurs en clinique.

GRÂCE
À VOUS

Des laboratoires sur puces

« L'utilisation de canaux de dimension micrométrique (du diamètre d'un cheveu, NDLR), permet de tirer parti de comportements physiques particuliers », explique Stéphanie Descroix, chercheuse à l'Institut Curie. C'est en s'appuyant sur ces propriétés de la microfluidique que son équipe a mis au point un laboratoire sur puces : « Avec un dispositif pas plus grand qu'une carte bancaire, nous sommes capables de traiter et d'analyser un échantillon sanguin contenant des cellules tumorales circulantes. » Cette méthode, développée en collaboration avec le Pr Bidard, s'est notamment révélée efficace pour caractériser la présence des récepteurs HER à la surface de cellules tumorales circulantes, une caractéristique qui permet d'opter pour une thérapie ciblée dans le cadre du cancer du sein. Ce programme de recherche bénéficie depuis de nombreuses années du soutien de la générosité du public, notamment de Malakoff Médéric. De 2009 à 2011, les fonds collectés par l'association Courir pour la vie, Courir pour Curie lui ont été reversés.

ou de CTC, s'apparente à rechercher une aiguille dans une botte de foin.

GUIDER LE CHOIX
THÉRAPEUTIQUE

« Aujourd'hui, l'utilisation la plus aboutie des biomarqueurs circulants s'effectue dans le cadre du traitement du cancer du poumon, indique le Pr Jean-Christophe Sabourin, pathologiste chef du pôle de biologie au CHU de Rouen. Depuis deux ans, en France, dès qu'une biopsie classique est trop difficile à réaliser chez un patient, on effectue la recherche de mutations génétiques spécifiques (EGFR) dans l'ADNtc grâce à une simple prise de sang. » Cela permet de guider le traitement : en cas de présence d'une de ces mutations, le malade peut bénéficier d'une thérapie ciblée.

L'efficacité de cette approche a aussi été démontrée pour les cancers métastatiques du colon (détection des mutations des gènes RAS) et pour les mélanomes (mutations du gène BRAF), toujours en vue d'utiliser ou non une thérapie ciblée. « Mais la recherche d'ADNtc n'est pas utilisée en routine pour ces cancers-là, car on dispose de façon quasi systématique de fragments tissulaires de la tumeur elle-même, sur lesquels le test est réalisé directement, explique le Pr Sabourin. Mais cela peut être intéressant si la réponse est attendue de façon urgente : la recherche d'une mutation sur du tissu tumoral prend en moyenne huit à dix jours contre seulement un à deux pour la même analyse sur l'ADNtc, ou bien si l'on suspecte l'apparition de mutations de résistance aux traitements. »



Cette équipe de chercheurs et de médecins-chercheurs de l'Institut Curie s'intéresse tout particulièrement aux biomarqueurs tumoraux circulants.



Christophe Hargoues / Institut Curie

Des outils pour mieux soigner les cancers

De quoi parle-t-on ?

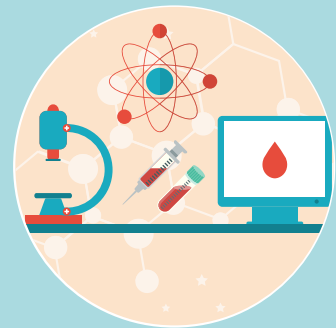


Les cellules tumorales circulantes (CTC) se détachent d'une tumeur et passent dans le sang. Elles peuvent migrer vers d'autres organes et entraîner le développement de métastases.



L'ADNtc est l'ADN relâché par les cellules tumorales lorsqu'elles meurent et qui se retrouve dans la circulation sanguine.

Comment les analyse-t-on ?



Grâce à une **simple prise de sang**, suivie de nombreuses analyses pointues.

À quoi servent les biomarqueurs ?



- > À **détecter plus tôt** un cancer, dans certains cas précis.
- > À **améliorer l'évaluation** du pronostic des cancers.
- > À **diagnostiquer** précocement les rechutes.
- > À **personnaliser** le traitement.
- > À **évaluer l'efficacité** du traitement.

Quels sont les avantages de la biopsie liquide ?



- > **Moins invasive qu'une biopsie tissulaire**, parfois douloureuse et pouvant nécessiter une hospitalisation.
- > Donne accès aux **altérations génétiques** de la tumeur (ADNtc).
- > Donne des **informations supplémentaires** par rapport à une biopsie tissulaire, voire la remplace lorsque celle-ci n'est pas possible.

Quelles sont les perspectives ?



- > **Identifier de nouveaux** biomarqueurs.
- > **Améliorer et valider** les techniques d'analyse.
- > **Déterminer les types de cancer** pour lesquels l'analyse de ces biomarqueurs est pertinente.



DÉPISTAGE ET PRONOSTIC

Peu d'études ont été menées sur l'utilisation des biomarqueurs circulants pour le dépistage des cancers. Cependant, celle de l'équipe du Pr Paul Hofman en 2014 au CHU de Nice a retenu l'attention : grâce à une technique de filtration du sang, il a identifié des CTC chez cinq patients, parmi 245 personnes à risque susceptibles de développer un cancer du poumon, et ce un à quatre ans avant l'apparition d'une masse tumorale visible au scanner! Des résultats qui demandent cependant à être confirmés par une étude de plus grande ampleur. À l'Institut Curie, l'équipe des professeurs Jean-Yves Pierga et François-Clément Bidard s'intéresse quant à elle à l'intérêt des CTC pour dépister des tumeurs chez des patientes à haut risque concernant le cancer du sein avant même que ces tumeurs soient visibles par mammographie (essai CirCa-01). Le Pr Bidard souligne cependant : « Les CTC seront probablement intéressantes chez les patients à haut risque uniquement, ou dans le cas des cancers où l'on n'a aucune autre technique satisfaisante comme le cancer du pancréas ou le cancer de l'ovaire métastatique. Mais elles sont beaucoup trop rares dans le sang pour imaginer qu'elles permettent des tests de dépistage vraiment efficaces pour tout le monde. » Pour les médecins et chercheurs, les biomarqueurs circulants offrent aussi la possibilité de préciser le pronostic d'un cancer ou de déceler rapidement une résistance à un traitement,

voire une rechute avant que celle-ci soit visible cliniquement. L'équipe du Pr Bidard a aussi démontré que la quantité de CTC dans le sang est un bon facteur prédictif du risque de thrombose (formation d'un caillot sanguin) chez les patientes atteintes de cancer du sein.

« Grâce à une simple analyse sanguine, les médecins ont pu savoir très rapidement que je pouvais bénéficier d'une thérapie ciblée. Cela m'a permis aussi d'éviter une biopsie qui semblait compliquée dans mon cas. »

Henri B., 54 ans,
traité à l'Institut Curie
pour un cancer du poumon

Des études sont par ailleurs en cours pour évaluer si le comptage des cellules tumorales circulantes est une bonne indication de l'efficacité du traitement de certains cancers du côlon, de la prostate ou du sein.

RELEVER DES DÉFIS TECHNIQUES

Pour qu'une biopsie liquide révèle toutes les informations qu'elle contient, encore faut-il disposer des bonnes techniques d'analyse : « Afin d'identifier spécifiquement l'ADN tumoral dans un échantillon sanguin, on recherche des altérations génétiques particulières, souligne le Pr Marc Denis, responsable de la plateforme de génétique moléculaire du CHU de Nantes. Il faut des techniques très sensibles, car la quantité d'ADNtc est extrêmement faible. » Une approche utile en clinique quand, à une mutation génétique donnée, correspond une thérapie ciblée. Mais quand il s'agit de comprendre pourquoi un cancer rechute, par exemple, les chercheurs utilisent plus volontiers le séquençage haut débit, qui permet de déterminer le génome complet de la tumeur.

Pour les cellules, c'est plus délicat : certaines équipes procèdent par filtrations successives, les cellules cancéreuses étant a priori plus grosses et moins déformables que les cellules saines. À l'Institut Curie, l'équipe de Jean-Louis Viovy – en étroite collaboration avec l'équipe biomarqueurs circulants de Charlotte Proudhon – ont mis au point des techniques originales : « Nous utilisons des microbilles magnétiques organisées en

colonnes qui portent à leur surface des molécules qui vont spécifiquement se lier aux cellules cancéreuses et à elles seules, explique Stéphanie Descroix, membre de cette équipe. Une fois les CTC récupérées, elles peuvent être comptées, puis récupérées pour permettre l'analyse de leur



GRÂCE
À VOUS

Analyser les cancers pédiatriques à haut risque

Dans le cas d'un cancer pédiatrique à haut risque, il est crucial de disposer, le plus tôt possible, d'informations précises sur les caractéristiques de la tumeur afin de choisir au mieux les traitements et de réagir rapidement s'ils sont inefficaces. Pour répondre à ce défi, le Dr Gudrun Schleiermacher, chef de l'équipe de recherche translationnelle en oncologie pédiatrique de l'Institut Curie, a lancé cette année l'essai MICCHADO coordonné par l'Institut Curie mais impliquant d'autres centres.

« L'objectif est de permettre une caractérisation détaillée des cancers des enfants et des adolescents à haut risque, afin de pouvoir développer de nouvelles stratégies qui pourront être utilisées dès le diagnostic. » L'analyse de l'ADN tumoral circulant devra ainsi permettre de suivre l'évolution des tumeurs et de déceler rapidement l'apparition de résistances aux traitements. L'essai devrait durer six ans et concerner environ 600 enfants et adolescents.

L'étude MICCHADO bénéficie du soutien des associations Imagine for Margo et Hubert-Gouin, et de la Fondation KickCancer.



PAROLE
D'EXPERT

P^R FRANÇOIS-CLÉMENT BIDARD
ONCOLOGUE MÉDICAL À L'INSTITUT CURIE,
PROFESSEUR DE MÉDECINE À L'UNIVERSITÉ
VERSAILLES-SAINT QUENTIN, SPÉCIALISTE
DES BIOMARQUEURS CIRCULANTS



Quels sont les apports des biomarqueurs circulants dans la lutte contre le cancer?

Ils nous donnent de précieux renseignements sur certains cancers qui ne sont pas toujours faciles à biopsier. Cela facilite, par exemple, le choix d'une thérapie ciblée. À terme, nous espérons qu'ils permettront de détecter certains cancers plus rapidement et d'assurer le suivi des patients en cours de traitement.

Quelle est l'expertise de l'Institut Curie en la matière?

Nous travaillons sur le sujet depuis plus de vingt ans! La proximité entre les

laboratoires de recherche fondamentale, les généticiens qui maîtrisent les techniques de détection et d'analyse, et les cliniciens qui nous permettent, grâce à la participation d'un nombre important de patients, de mener des études importantes, a permis à l'Institut Curie de devenir l'un des leaders mondiaux dans ce domaine.

Peut-on imaginer pouvoir se passer un jour de la biopsie tissulaire?

C'est déjà le cas dans certaines indications, et cela va certainement monter en puissance dans d'autres cancers. Mais la biopsie liquide ne remplacera jamais complètement une biopsie tissulaire qui permet, par exemple, d'étudier les relations d'une tumeur avec les tissus avoisinants, c'est-à-dire son micro-environnement.



RECHERCHE

Un test ADN pour dépister le cancer du col de l'utérus

La cause principale du cancer du col de l'utérus est une infection par un papillomavirus humain (HPV). Son dépistage repose aujourd'hui sur la réalisation régulière de prélèvements au niveau du col de l'utérus (frottis) afin de déceler des lésions précancéreuses. Un examen dont la fiabilité est imparfaite. Plusieurs équipes tentent donc de mettre au point un test de dépistage reposant sur la détection de l'ADN du virus HPV. Ce test devra être capable de différencier l'ADN viral présent de manière libre dans l'organisme, ce qui est fréquent et bénin, et l'ADN viral incorporé dans des cellules humaines, signe que l'infection a débuté et qu'il y a un risque de cancérisation.

70 %

**DES CAS DE CANCERS
AVÉRÉS SE TRADUIRAIENT
PAR LA PRÉSENCE D'ADN_{tc}
DANS LE SANG.**



ADN, par exemple. » De nombreuses recherches sont en cours à travers le monde pour améliorer la sensibilité de ces techniques de traitements et d'analyses des biopsies liquides. L'objectif : mettre au point des méthodes pouvant être standardisées et utilisées en routine partout.

**VERS UNE GÉNÉRALISATION
DE LA BIOPSIE LIQUIDE?**

De nombreuses questions se posent encore aux chercheurs : « Les données techniques montrent que l'on ne trouve de l'ADN_{tc} que dans 70 % environ des cancers avérés, précise le P^r Bidard. On a aussi constaté que pour un même cancer, certaines tumeurs relâchent beaucoup plus de CTC que d'autres. Ce sont des différences qu'il nous faut comprendre avant de pouvoir utiliser ces biomarqueurs circulants en routine. » Les scientifiques s'intéressent aussi à d'autres liquides corporels, urine, salive, qui pour-

raient contenir des biomarqueurs circulants. L'un des domaines dans lequel la biopsie liquide est amenée à se développer très rapidement, c'est celui des thérapies ciblées. « Chaque fois qu'il existe un médicament qui vise une mutation génétique particulière, il est intéressant de rechercher celle-ci sur de l'ADN_{tc} », résume le P^r Bidard. Un domaine très prometteur dans lequel l'Institut Curie est à la pointe : en 2015, une étude conduite par le P^r Christophe Le Tourneau a démontré la faisabilité de rechercher plusieurs mutations génétiques dans l'ADN_{tc} de patients afin de choisir la thérapie ciblée la plus pertinente parmi onze disponibles. Cet essai SHIVA-01 a été mené sur plus de 700 patients atteints de cancers très différents. Une première mondiale : « Nous n'avons jamais été aussi proches d'utiliser en routine la biopsie liquide pour lutter contre certains cancers », conclut, enthousiaste, le P^r Bidard!