

## **Une prise de sang : un cancer diagnostiqué, une vie sauvée ?**

Actuellement, de nouveaux tests sont mis en place par des chercheurs américains pour le dépistage de multiples cancers (DMC) sur base d'une simple prise de sang. Ceux-ci seront à destination des patients avec ou sans symptômes. Le sang contient en effet des biomarqueurs relâchés par les cellules cancéreuses. Comme la détection du cancer de manière précoce permet de réduire la mortalité liée à cette maladie (1,2), ces tests, pour lesquelles différentes méthodes existent, sont d'une grande importance.

Dans les pays développés vieillissants, une personne sur deux se verra diagnostiquer un cancer dans sa vie, heureusement majoritairement en fin de vie. Selon une étude de marché du laboratoire clinique de GRAIL, 92 % des personnes aimeraient avoir un meilleur contrôle de leur santé et dans ce but d'être informées le plus tôt possible du risque de développer un cancer (3). Et pour cause : une prise en charge précoce permet d'augmenter jusqu'à 4 fois les chances de survie (4). De plus, les traitements des stades précoces sont 3 fois moins chers que ceux des stades avancés (5). Jusqu'à aujourd'hui, 70 % des décès provoqués par un cancer sont causés par des cancers sans dépistages efficaces (6). Dépister le cancer et le faire de manière précoce est donc un enjeu de taille pour le futur. Heureusement, une technique révolutionnaire est en cours de développement pour détecter les cancers avant même que les premiers symptômes arrivent ! Eh oui, il suffirait d'une seule prise de sang.

Les tests DMC pourraient à l'avenir permettre de percevoir les cancers plus rapidement et de mettre en place des traitements opportuns ainsi que des thérapies ciblées qui pourraient réduire la mortalité (1). Le but est donc de développer un test précoce, fiable, précis, simple et non invasif (2). Sommes-nous aux portes d'une nouvelle ère prometteuse pour la détection précoce des cancers ?

### **Quelle est l'importance de l'ADN dans le dépistage précoce des cancers ?**

Comme nous l'avons vu en introduction, les DMC sont des tests basés sur une prise de sang. Celle-ci permet de recueillir un échantillon contenant toutes les informations nécessaires pour ce nouveau type de dépistage (1). Cela est rendu possible grâce à la présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) initialement dans le noyau des cellules et que l'on retrouve dans le sang suite à leur mort. Mais comment des changements d'ADN peuvent-ils nous apporter autant d'information ? Pour cela il faut revenir sur quelques bases.

L'ADN est composé de deux brins, complémentaires l'un à l'autre, disposés en hélice. Chaque brin est composé d'une série de nucléotides eux-mêmes constitués de bases azotées. On retrouve 4 bases azotées différentes dans notre ADN : l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C) et la guanine (G). La notion de complémentarité est importante et elle provient justement de ces bases azotées. Effectivement, l'adénine d'un brin s'associe toujours avec la thymine de l'autre brin et il en va de même pour la guanine qui s'associe toujours avec la cytosine du brin complémentaire. La position des différentes paires est importante car elle conditionne notamment la synthèse des protéines (figure 1).

En effet, la synthèse des protéines se fait au départ de l'ADN (figure 1A). Celui-ci est d'abord copié à partir d'un de ses 2 brins, on parle alors de transcription. Cette copie transcrite correspond à de l'ARN messager (ARNm) similaire de par sa composition à l'ADN. L'ARN messager va ensuite être lu comme une recette de cuisine pour associer les acides aminés (les constituants de base des protéines) à la chaîne dans le but d'obtenir la protéine voulue, on parle alors de traduction. Cette recette regroupe les nucléotides par groupe de 3 appelés des codons. Lorsque l'ADN est muté (figure 1B), certains nucléotides sont remplacés

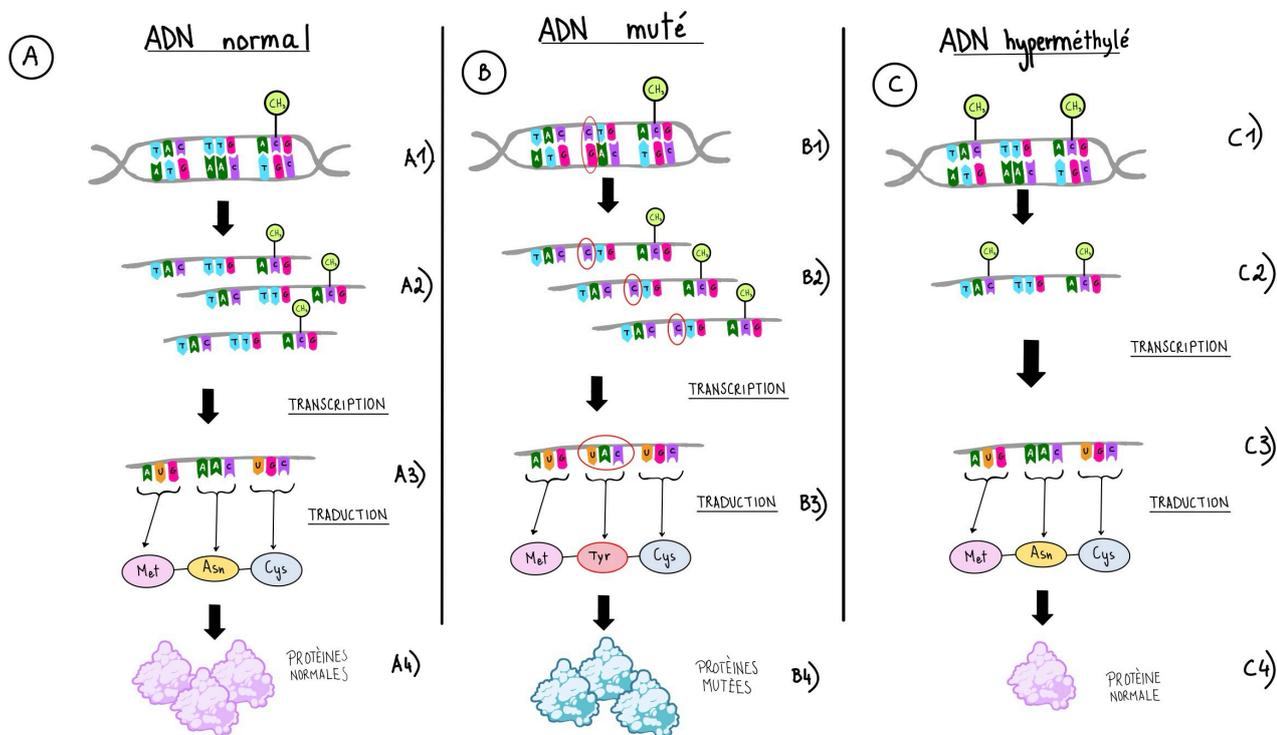
par d'autres ce qui peut changer un codon et provoquer l'ajout d'un mauvais acide aminé dans la chaîne. La protéine qui en résulte n'est pas celle que l'on souhaite et pourrait être dysfonctionnelle. Souvent, ces mutations n'apportent pas de changement car la plupart des mutations sont naturellement corrigées par des systèmes bien particuliers. Malheureusement dans certains cas, on n'observe pas cette correction et ces changements d'ADN peuvent transformer les protéines ou leur abondance. L'importance des conséquences de ces mutations peut être relativement minime, voire invisible, ou au contraire ces mutations peuvent potentiellement être à l'origine de cancer. Ce sont ces mutations cancéreuses qui peuvent être détectées par dépistage dans le sang des patients.

Cependant, de mêmes mutations peuvent être à l'origine de dizaines de types de cancer différents. Dès lors, si elles permettent de détecter la présence d'un cancer dans le sang, comment savoir quel organe est touché ? Un second défi important du dépistage est à considérer : prédire le site d'origine du cancer.

Cela peut se faire avec grande précision grâce à un autre type de changement particulièrement informatif de l'ADN : la méthylation.

Celle-ci est un processus chimique par lequel des enzymes ajoutent un groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) à l'ADN présent initialement dans le noyau des cellules, et qui se trouvera par la suite dans le sang à la mort de la cellule (Figure 1C). Les variations de méthylation de l'ADN sont spécifiques à chaque type cellulaire et dépendent de leur état. Elles peuvent également contribuer à l'apparition et à la progression du cancer en modifiant l'expression des gènes impliqués dans la régulation de la croissance, la différenciation et la mort de la cellule. Cette altération peut également être impliquée dans la résistance aux traitements anticancéreux.

En fonction des différences de méthylation de l'ADN que l'on pourrait observer entre les tissus cancéreux et entre différents tissus normaux, il est possible d'identifier des motifs spécifiques de méthylation qui peuvent être caractéristiques d'un type de cancer particulier et de sa cellule d'origine. Ainsi, les tests qui se basent sur la méthylation ont pour avantage principal de mieux cerner l'origine de la tumeur. Cela réduit aussi les tests annexes pour obtenir l'origine de la tumeur, pour autant que celle-ci soit bien localisée par le premier test (7).



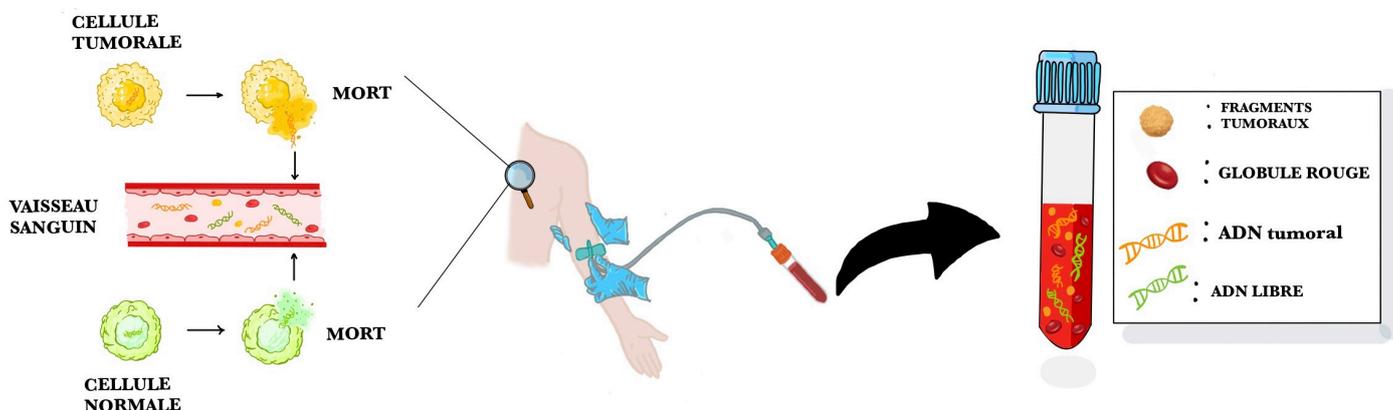
**Figure 1 : Comparaison d'un ADN normal par rapport à un ADN muté et un ADN hyperméthylé lors de leurs transcriptions et traduction correspondantes.** Nous observons l'ADN dans 3 situations différentes : A : Dans le cas de l'ADN double brin normal (A1), suite à plusieurs transcriptions de ces simples brins en ARNm (A2) on obtient pour chaque codon un acide aminé spécifique

(méthionine, asparagine et cystéine) (A3) ce qui donne des protéines normales (A4). **B** : Dans le cas de l'ADN double brin muté (B1), suite à plusieurs transcriptions de ces simples brins en ARNm (B2) on obtient pour chaque codon un acide aminé spécifique mais cette fois-ci le 2<sup>e</sup> codon correspond à une tyrosine à la place d'une asparagine (B3). Les protéines obtenues seront alors mutées (B4). **C** : Dans le cas de l'ADN hyperméthylé double brin (C1), on observe plusieurs méthylations qui n'empêcheront pas la transcription et la traduction d'une protéine normale (C2, C3) mais celle-ci sera exprimée en faible quantité (C4).

Différents tests sont en cours de développement (1), les modèles qui ont le plus d'avenir sont ceux qui sont basés sur la méthylation de l'ADN circulant (8,9). L'un des tests basés sur la méthylation parmi les plus performants est le test *Galleri* qui possède une très bonne détection du signal. En effet, le test de Galleri est capable de doubler la détection du nombre de personnes atteintes de cancer par rapport aux tests de dépistage standard (10). De plus, ce test est capable de prédire avec une précision de 88% l'organe associé au cancer (10). L'efficacité de ce test est notamment dû à la grande densité du signal de méthylation à travers le génome humain (9).

### Concrètement comment fonctionne les tests DMC et qu'est-ce qu'ils impliquent ?

Dans le cas de l'utilisation du sang pour détecter un cancer, l'ADN qui va nous intéresser est l'ADN libre circulant (ADNlc) dans lequel on pourrait trouver des fragments d'ADN des cellules saines et tumorales (1,8) (Figure 2). Effectivement, les cellules cancéreuses relâchent dans le sang des fragments d'ADN appelés ADN tumoral circulant (ADNtc). Ceux-ci ne sont présents qu'en faible quantité. Il est dès lors primordial que les tests aient une forte sensibilité afin de détecter au mieux les éventuels cancers. Par ailleurs, ces tests doivent également être spécifiques pour éviter les faux positifs qui engendreront des prises en charge inutiles des patients. Les tests DMC doivent donc être capables de mettre en évidence de nombreux cancers et de pouvoir en déterminer l'organe de provenance avec des sensibilités et spécificités élevées (8,9).



**Figure 2 :** *Éléments généralement recherchés dans une prise de sang lors des tests DMC. Après la mort de cellules tumorales et de cellules normales, leurs contenus correspondants (ADNtc, ADNlc et des fragments tumoraux) seront libérés dans les vaisseaux sanguins. Ainsi on aura la présence de globules rouges, de fragments tumoraux, d'ADN libre circulant (ADNlc) et d'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans une prise de sang. L'ADNlc et l'ADNtc proviennent de la mort cellulaire de leur cellule respective.*

La sensibilité et la spécificité sont des valeurs statistiques qui représentent respectivement la capacité de détection de vrais positifs (sensibilité) et de vrais négatifs (spécificité). En réalité, n'importe quel test peut présenter des résultats erronés. Par exemple, détecter quelqu'un comme malade alors qu'il est sain ou inversement. Dès lors, il est important de pouvoir mesurer la fréquence de ce type d'erreurs dans les résultats. Une sensibilité de 100% signifie que **tous** les malades qui effectuent le test obtiennent le résultat positif attendu. De la même manière, si tous les non-malades sont négatifs au test alors la spécificité est aussi de 100%. Malheureusement, dans la réalité, une sensibilité ou une spécificité de 100% est utopique, d'où l'importance de quantifier ces risques.

Par exemple, imaginons un test quelconque, qui doit détecter des malades et des non malades pour donner un traitement par la suite. Si ce test a une sensibilité de 60 %, cela signifie que le test détecte en moyenne 6 malades sur 10 et donc sous-diagnostique 4 malades. De la même façon, si ce test a une spécificité de 90 %, le test détecte donc 9 non malades sur 10 donc ça signifie qu'il sur-diagnostique une personne saine. (Figure 3a)

a) **SENSIBILITÉ 63%**

**SPÉCIFICITÉ 98%**

GROUPE MALADES

GROUPE SAINS



- : **Detectés comme sains**
- : **Detectés comme malades**

b) **VALEUR PRÉDICTIVE POSITIVE 75%**

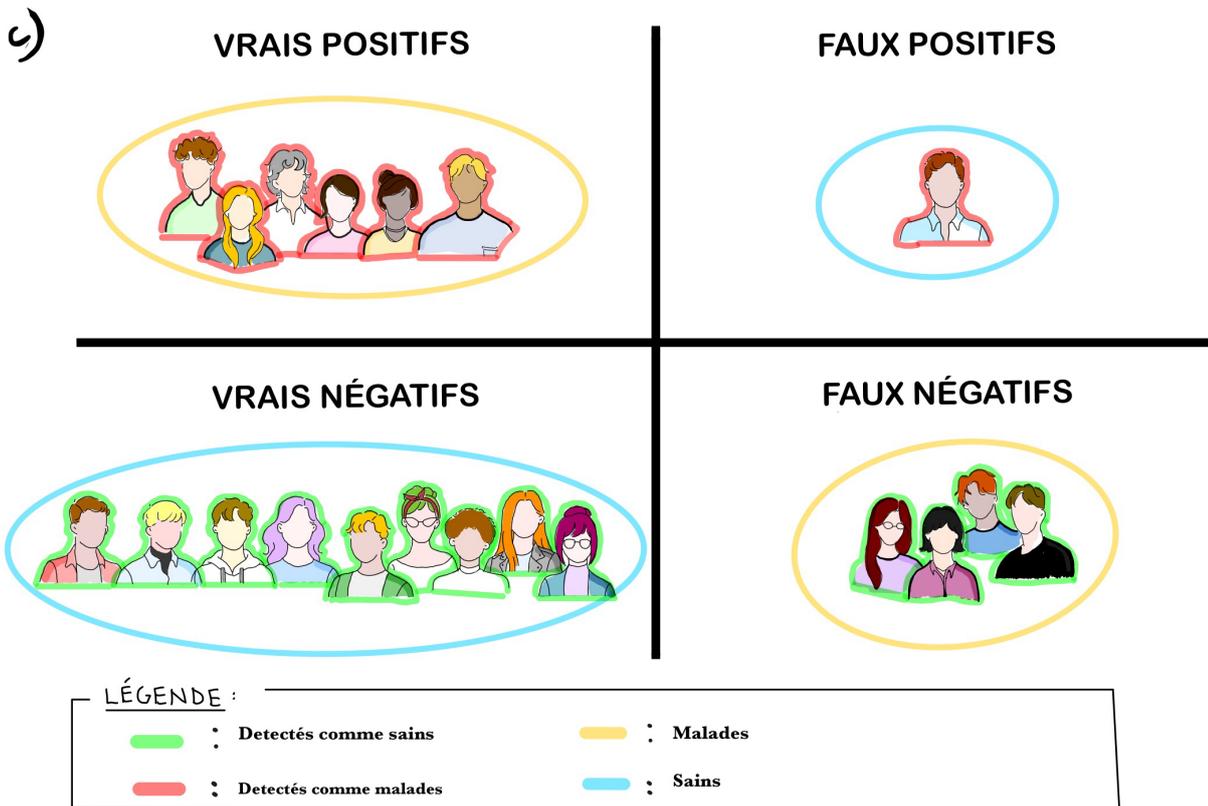
**VALEUR PRÉDICTIVE NÉGATIVE 97%**

PERSONNES AVEC UN RÉSULTAT POSITIF AU TEST

PERSONNES AVEC UN RÉSULTAT NÉGATIF AU TEST



- : **Malades**
- : **Sains**



**Figure 3 :** Illustration de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur prédictive positive et négative par un exemple. **A.** Si la sensibilité est de 60%, seuls 6 malades seront détectés au sein du groupe de malades. Si la spécificité est de 90%, 9 individus sains seront détectés comme non malades au sein du groupe d'individus sains. **B.** La valeur prédictive positive nous donne le nombre de vrais malades parmi les résultats positifs. La valeur prédictive négative nous donne le nombre de vrais non-malades parmi les résultats négatifs. (Voir Qu'en est-il du dépistage aujourd'hui et pourquoi ces nouvelles techniques sont importantes pour l'avenir ? pour plus d'explications). **C.** Tableau récapitulatif des différents groupes de résultats.

La fraction allélique tumorale circulante (cTAF), qui est la proportion d'ADN<sub>tc</sub> présente dans l'ADN libre circulant (ADN<sub>lc</sub>) exprimée en pourcentage, détermine l'amplitude du signal dans le sang. Cette fraction est donc une valeur cruciale pour les tests. Le cTAF varie grandement en fonction des types et des stades de cancer (8,9), ce qui rend la détection également très variable. Une limite de détection clinique générique a donc été définie par les chercheurs comme "le cTAF pour lequel la probabilité de bien détecter un signal de cancer doit être d'au moins un cas sur deux tout en conservant une spécificité de 98 %" (8,9).

### Qu'en est-il du dépistage aujourd'hui et pourquoi ces nouvelles techniques sont importantes pour l'avenir ?

Aujourd'hui, pour détecter le cancer nous utilisons des tests dits traditionnels. Parmi eux on retrouve par exemple la cytologie, qui se base sur la structure, la fonction, la composition et la différenciation des cellules ; ainsi les techniques d'imagerie comme la résonance magnétique, la mammographie ou la colonoscopie, qui est une procédure médicale qui permet d'examiner l'intérieur de l'intestin ; ou encore la ponction de moelle, qui est un prélèvement d'un échantillon de l'intérieur de l'os (le lieu de production des différentes cellules sanguines) pour réaliser des analyses. L'un des problèmes majeurs de ces tests est que non seulement ils sont ciblés et supposent de déjà savoir où chercher, mais en plus les cancers sont détectés trop tard et donc il n'est pas toujours possible de guérir le patient (1).

Les tests DMC englobent de nombreux types de cancers et permettent ainsi la détection des cancers du sein, colorectal (affectant le côlon ou le rectum), du poumon, et de la prostate qui pourraient échapper

aux dépistages traditionnels (1). Effectivement, un avantage des tests DMC réside dans leur capacité à identifier des cancers non détectés par les dépistages habituels, que ce soient des personnes non éligibles au dépistage ou des personnes admissibles au dépistage standard qui préfèrent le test DMC (moins invasif). Contrairement aux tests standards, les tests DMC présentent une sensibilité plus faible en raison de leur objectif de détection précoce. Cette caractéristique repose sur une plus petite quantité d'ADN tumorale circulant dans le sang (ADNtc) ce qui décroît l'aptitude à détecter certains cas de maladie (1,2,8).

Bien que les prospects futurs soient excitants, la sensibilité faible dans les tests DMC est préoccupante car cela signifie que l'on ne détecte pas encore suffisamment correctement les malades. Pour preuve, dans une étude au Royaume-Uni, des chercheurs ont pu mettre en évidence une sensibilité de 66.3 % avec une détection de 244 malades sur les 368 testés. Cette valeur reste relativement faible et n'est malheureusement pas le seul problème rencontré à l'heure actuelle.

Effectivement, une autre valeur statistique est encore trop faible dans les tests DMC : la valeur prédictive positive (Figure 3b) qui correspond à la capacité du test à détecter les vrais malades sans faire d'erreur, c'est-à-dire sans donner de test positif à des personnes saines (faux positifs). Dans cette même étude, ils ont obtenu une valeur prédictive positive de 75.5 % soit 323 cas détectés mais ne contenant que 244 vrais positifs ce qui implique 79 personnes saines avec un test positif (79 faux positifs). Ce nombre élevé de faux positifs pourrait exposer des patients sains à des rayonnements artificiels (rayonnements utilisés pour le diagnostic et le traitement des cancers et pouvant avoir des impacts nocifs pour la santé), des biopsies dangereuses et à de l'anxiété, qui sont tous des aspects non négligeables (1,11).

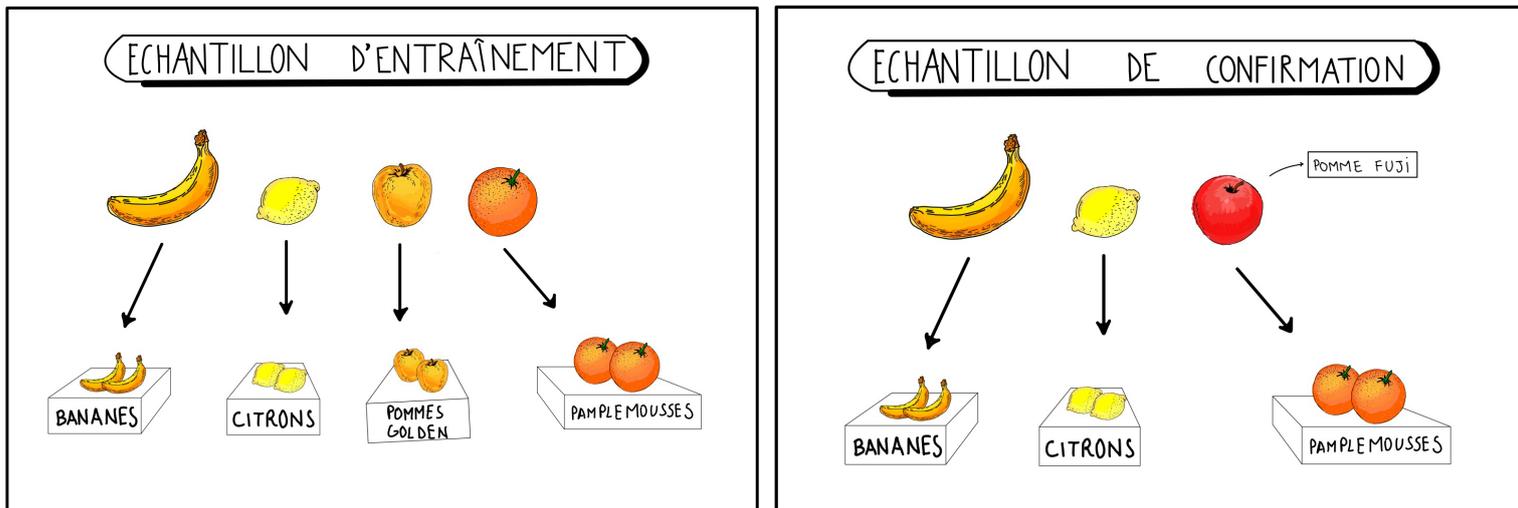
Cependant, la spécificité et la valeur prédictive négative (capacité du test à donner un résultat négatif à des personnes saines sans donner un test négatif à une personne malade) sont toutes deux relativement élevées pour ce test DMC, respectivement de 98.4% pour la spécificité et de 97.6% pour la valeur prédictive négative. Ils ont également pu observer une précision élevée pour la détermination de l'origine du cancer à 85.2 % exactes chez les patients où un signal du cancer a été détecté (vrai positif), signifiant que le test est capable de prédire l'origine de la tumeur bien que sa détection ne soit pas encore suffisante. Ce résultat peut être augmenté à 90.7%, si on prend en compte 2 origines possibles en concluant le test comme réussi si une des 2 est juste (11). (Figure 3b)

### **Quels sont les caractéristiques clés pour des tests DMC efficaces ?**

Pour qu'un test DMC puisse être idéal et efficace, il doit respecter différentes caractéristiques : une sensibilité globale élevée, une large gamme de types de tumeurs détectées et un pourcentage de faux positifs faible (1,8,9). Il est important qu'un test DMC puisse mettre en évidence une petite quantité de ADNtc avec une grande fiabilité, qu'il puisse distinguer les modifications génomiques liées au cancer sans les confondre avec des modifications génomiques sans préjudice et également déterminer dans quel organe se situe le cancer pour diriger des examens complémentaires (2,9).

Pour mettre en place ces tests, un algorithme de prédiction de cancer doit être mis en place. Celui-ci identifie des caractéristiques prédictives dans différents types de données (méthylation, substitutions). Le but est de tester la performance (sensibilité et spécificité) maximale à partir de ces différents types de données (8). Pour préparer un algorithme fiable de détection, on a besoin tout d'abord d'entraîner cet algorithme via des données qu'il va apprendre à reconnaître et qui seront comprises dans l'échantillon d'entraînement. Ensuite, on va confronter ce même algorithme à de nouvelles données qu'il ne connaît pas encore mais qui sont relativement proches de ce qu'il connaît et reconnaît déjà, dans le but de savoir si l'algorithme est bien capable de faire la différence entre ce qu'il sait déjà et ce qu'il ne connaît pas encore. On parle ici de l'échantillon de confirmation.

Prenons l'exemple de la prédiction d'un fruit en fonction des caractéristiques de son image. Imaginons que les caractéristiques disponibles soient sa couleur, sa taille, son volume et sa rondeur. Imaginons que dans l'échantillon d'entraînement on a : des bananes, des citrons, des pommes golden et des pamplemousses. L'utilisation d'un algorithme de prédiction permet, après s'être exercé sur l'échantillon d'entraînement, d'identifier correctement ces fruits grâce à leur couleur, leur taille, leur volume et leur rondeur (Figure 4). L'échantillon de confirmation permet de vérifier si l'algorithme de prédiction serait tout aussi efficace sur un nouveau groupe de fruits dans ce cas, une banane, un citron et une grosse pomme Fuji. L'algorithme entraîné sur l'échantillon d'entraînement est maintenant appliqué à l'échantillon de confirmation. La banane et le citron sont proprement classifiés car ils se retrouvent dans les 2 groupes, mais la grosse pomme Fuji est faussement assimilée à un pamplemousse étant donné sa taille, sa rondeur et son volume. On aurait donc à faire ici à un faux positif.



**Figure 4 : Illustration du fonctionnement de l'échantillon d'entraînement et de l'échantillon de confirmation.** L'algorithme classe correctement chaque fruit de l'échantillon d'entraînement dans leurs groupes correspondants. L'échantillon de confirmation, lui permet de vérifier l'efficacité de l'algorithme de prédiction sur un jeu de données nouveaux. Ici, pour l'échantillon de confirmation on utilise un groupe de fruits différents, une banane, un citron et une pomme Fuji. Les 2 premiers sont correctement classifiés tandis que la pomme Fuji est faussement identifiée comme un pamplemousse. Cette fausse classification décrit le cas des faux positifs.

En ce qui concerne la détection des différents types de cancer, dans l'échantillon d'entraînement et l'échantillon de confirmation il est question de groupes d'individus avec des types de cancers différents. Cependant, afin d'éviter tout autre facteur qui pourrait gêner l'algorithme, l'échantillon d'entraînement et l'échantillon de confirmation seront similaires par leur construction afin de ne pas obtenir trop de faux positifs injustifiés. On ne retrouvera donc aucune distinction de critères démographiques et géographiques, pas de différence marquante d'âge, pas de différence du nombre de fumeurs ou encore des différentes phases de cancers parmi les groupes. Donc, si dans l'échantillon d'entraînement on observe des individus entre 20 et 40 ans, dans l'échantillon de confirmation on ne retrouvera logiquement pas de personnes hors de ce groupe d'âge, par exemple entre 40 et 60 ans. On retrouvera cependant une multitude de critères d'exclusion dans ces 2 groupes. En résumé, on observera le même mélange de personnes dans les 2 groupes mais dans l'échantillon de confirmation l'algorithme ne connaît pas à l'avance les cancers dont sont atteints les patients. Le tout afin de réellement déterminer si l'algorithme est capable de reconnaître tous les types de cancer, même ceux des patients qu'il ne connaîtrait pas encore et de ne pas les confondre (8).

## Quels sont les défis qu'il reste à relever ?

La réalisation des tests DMC avant leur analyse est assez simple car ils ne requièrent que le matériel essentiel pour une prise de sang, ainsi qu'un personnel qualifié. De plus, la facilité de conservation du sang rend ces tests accessibles à un large public (1,11). Cependant, il n'existe pas encore de test de dépistage du cancer précoce avec une sensibilité et une valeur prédictive positive acceptable. Le prochain défi sera dès lors d'augmenter la sensibilité ainsi que la valeur prédictive positive de ces tests de manière significative et ce ne sera pas le seul problème à régler. En effet, beaucoup de questions restent encore en suspens concernant l'utilité, la rapidité et les avantages par rapport à la voie d'investigation standard. Ainsi que le coût, par rapport à son efficacité et son impact sur la réduction du taux de mortalité des cancers. Le premier test mis au point aux Etats-Unis, le test de Galleri, est capable de réaliser un dépistage de plus de 50 types de cancer différents et coûte environ 1000 euros. Il est important de trouver des réponses à ces questions en vue de l'approbation de ces tests par les patients et les professionnels de la santé.

Et si quelques gouttes de sang pouvaient être la clé de l'avenir de la détection précoce du cancer. Les tests DMC, bien que prometteurs, sont encore en cours de développement. Cependant, l'espoir demeure que ces tests pourraient un jour transformer notre approche de la lutte contre le cancer, rendant le diagnostic précoce non seulement possible, mais aussi simple et accessible. Qui sait ce que l'avenir nous réserve alors que nous continuons à explorer cette voie passionnante.

## **Bibliographie:**

1. Hackshaw A, Clarke CA, Hartman AR. New genomic technologies for multi-cancer early detection: Rethinking the scope of cancer screening. *Cancer Cell*. 14 févr 2022;40(2):109-13.
2. Tie J. Triaging suspected cancer with a multi-cancer early detection blood test. *Lancet Oncol*. 1 juill 2023;24(7):710-1.
3. <https://www.galleri.com/health-systems>
4. <https://seer.cancer.gov/index.html>
5. Reddy SR, Broder MS, Chang E, Paydar C, Chung KC, Kansal AR. Cost of cancer management by stage at diagnosis among Medicare beneficiaries. *Curr Med Res Opin*. 3 août 2022;38(8):1285-94.
6. Cancer Facts & Figures 2022 [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>
7. Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, Swanton C, Seiden MV, Liu MC, et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Annals of Oncology*. juin 2020;31(6):745-59
8. Jamshidi A, Liu MC, Klein EA, Venn O, Hubbell E, Beausang JF, et al. Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection. *Cancer Cell*. 12 déc 2022;40(12):1537-1549.e12.
9. Hasenleithner SO, Speicher MR. How to detect cancer early using cell-free DNA. *Cancer Cell*. 12 déc 2022;40(12):1464-6.
10. <https://www.galleri.com>
11. Nicholson BD, Oke J, Virdee PS, Harris DA, O'Doherty C, Park JE, et al. Multi-cancer early detection test in symptomatic patients referred for cancer investigation in England and Wales (SYMPLIFY): a large-scale, observational cohort study. *Lancet Oncol*. juill 2023;24(7):733-43