

Communiqué de presse

Paris, le 19 juillet 2016

Du nouveau dans l'analyse de l'évolution des tumeurs cancéreuses.

Des chercheurs de l'Université Paris Descartes, du CNRS, de l'Inserm, de l'Université Paris-Est Créteil (UPEC) et de l'AP-HP ont montré que l'analyse de modifications épigénétiques pourrait être utilisée comme marqueur universel pour le suivi de l'ADN tumoral circulant dans le sang des patients atteints de cancer colorectal. Cette étude repose sur l'analyse de l'hyperméthylation de deux gènes (WIF1 et NPY) par une méthode d'avant-garde : la PCR¹ digitale en microgouttelettes. Ces résultats sont parus le 1^{er} juin 2016 dans la revue *Clinical Chemistry*.

Les modalités de diagnostic et de suivi des différentes formes de cancer ont beaucoup évolué ces dernières années. Ainsi, la biopsie liquide qui consiste à analyser les marqueurs génétiques du cancer présents dans le sang du patient, plutôt que la tumeur, devient fréquente. Cette méthode présente l'avantage d'être non invasive et de proposer une cartographie précise de l'état d'avancement des tumeurs d'un patient en analysant l'ADN relargué et diffusé dans le sang par ces dernières.

Par ailleurs, il a été prouvé récemment que des mutations dans l'ADN des tumeurs pouvaient être responsables de la résistance à certaines thérapies. « *Nos recherches s'orientent principalement sur le cancer colorectal. Une de nos stratégies consiste à analyser les marqueurs génétiques spécifiques des tumeurs par séquençage puis de chercher la présence d'un ou plusieurs de ces marqueur(s) à partir de prélèvements sanguins. Grâce à cela, nous pouvons mesurer précisément l'efficacité d'une thérapie ou la récurrence d'un cancer* » explique Valérie Taly, directrice de recherche CNRS.

Ainsi, ces recherches ont montré qu'une très grande diversité de marqueurs génétiques est présente dans les tumeurs, ce qui en rend l'analyse complexe voire impossible. « *Nous avons calculé par exemple qu'il fallait une trentaine de tests différents pour suivre un*

¹ amplification en chaîne par polymérase ou réaction en chaîne par polymérase.

peu plus de la moitié des patients présents dans notre cohorte. L'autre moitié des patients présentant des mutations rares, voire uniques, il aurait fallu développer quasiment un test pour chaque patient » poursuit Valérie Taly.

Il était donc nécessaire de trouver des marqueurs qui puissent être universels et qui permettraient de suivre un maximum de patients avec un minimum de tests. Aussi, en collaborant avec l'équipe du Professeur Iradj Sobhani, de l'hôpital Henri Mondor, AP-HP, qui a mis en évidence des marqueurs épigénétiques de l'ADN tumoral, le groupe du Dr Valérie Taly et du Professeur Pierre Laurent Puig, de l'hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP a procédé à une analyse sanguine de patients atteints de cancer par la méthode de PCR digitale en microgouttelettes. Cette méthode consiste à diviser un échantillon biologique en millions de compartiments microscopiques (ici des gouttelettes de quelques picolitres) de sorte que chaque compartiment ne contienne pas plus d'un ADN cible. Chaque ADN cible peut donc ensuite être testé individuellement permettant d'atteindre une sensibilité et une précision inaccessible par les méthodes conventionnelles. Cette démarche a montré que l'hyperméthylation des gènes WIF1 et/ou NPY était détectable dans 100% des tumeurs, qu'elles soient localisées ou métastatiques, et que ces marqueurs pouvaient également être détectés dans le sang des patients.

« Par ailleurs, nous avons montré que la détection de l'ADN tumoral circulant et de ses évolutions par le suivi d'une mutation particulière ou de ces hyperméthylations étaient complètement corrélés. Ceci nous a permis de conclure que la caractérisation de ces marqueurs de méthylation pourrait permettre de suivre l'ensemble des patients de la cohorte citée précédemment » se félicite Valérie Taly. Avec ces résultats, les scientifiques ont démontré que l'on peut aussi bien suivre l'efficacité d'un traitement chez des patients atteints de cancer avancés, que de détecter d'éventuelles récives plus précocement que les méthodes couramment utilisées.

Cette étude implique des chercheurs du laboratoire "Médecine personnalisée, pharmacogénique, optimisation thérapeutique" (UMRS1147, Université Paris Descartes/Inserm, CNRS SNC 5014), de l'équipe EA7375 de l'Université Paris-Est Créteil (UPEC)UPEC et des médecins de l'Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, de l'Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, du CHU de Reims, de l'Hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, du CHU de Clermont-Ferrand, du Centre Val d'Aurelle Paul-Lamarque et de RainDance Technologies.

Source :

A Study of Hypermethylated Circulating Tumor DNA as a Universal Colorectal Cancer Biomarker, *Clinical Chemistry*, June 2016

Sonia Garrigou 1, Geraldine Perkins 1,3, Fanny Garlan 1, Corinne Normand 1, Audrey Didelot 1, Delphine Le Corre 1, Sanam Peyvandi 2, Claire Mulot 1,4, Ralph Niarra 5, Pascaline Aucouturier 5, Gilles Chatellier 5, Philippe Nizard 1, Karla Perez-Toralla 1, Eleonora Zonta 1, Cecile Charpy 2, Anais Pujals 6, Caroline Barau 7, Olivier Bouché 8, Jean-François Emile 9, Denis Pezet 10, Frederic Bibeau 11, J. Brian Hutchison 12, Darren R. Link 12, Aziz Zaanani 1,3, Pierre Laurent-Puig 1,13,* , Iradj Sobhani 2,* and Valerie Taly 1,*

1 Université Paris Sorbonne Cité; INSERM UMR-S1147; CNRS SNC5014; Centre Universitaire des Saints-Pères, 45 rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France

2 Department of Gastroenterology, APHP, Henri-Mondor Hospital, and EA 7375-EC2M3 Lab., University of Paris Est Creteil Val de Marne- Créteil, France.

3 Department of Digestive Oncology, European Georges Pompidou Hospital, AP-HP - Paris Descartes University, Paris, France.

4 CRB Epigenetec, INSERM UMR-S1147; Centre Universitaire des Saints-Pères, 45 rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France.

5 CIC-EC4 URC HEGP (APHP)-Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (APHP), Paris, France.

6 INSERM U955, équipe N°9 - University of Paris Est Creteil Val de Marne and Department of Pathology, APHP, Henri-Mondor Hospital, Créteil, France.

7 CRB, APHP, Henri-Mondor Hospital, Créteil, France.

8 Service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

9 Department of Pathology, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Université de Versailles St Quentin en Yvelines, Boulogne-Billancourt, F-92100, France.

10 CHU Clermont Ferrand, Clermont Ferrand Cedex 1, France.

11 Service d'Anatomo-Pathologie, Centre Val d'Aurelle Paul-Lamarque, Montpellier.

12 RainDance Technologies, Billerica, MA 01821, Massachusetts, USA.

13 Department of Biology, European Georges Pompidou Hospital, AP-HP - Paris Descartes University, Paris, France.

Contact presse :

Pierre-Yves Clause – presse@parisdescartes.fr - 01 76 53 17 98