

COMPRENDRE LE CANCER : notions de base sur les biomarqueurs

Le présent Bulletin du PPP définit divers types de biomarqueurs et décrit leur importance dans la prévention, la détection, le diagnostic et le traitement du cancer. La recherche sur les biomarqueurs est un domaine émergent qui nécessite une évaluation rigoureuse pour identifier des tests véritablement utiles pour la prévention et le traitement.

Principaux concepts

- Définition d'un biomarqueur
- Types de biomarqueurs et fonctions
- Rôle des biomarqueurs dans la médecine de précision

Bulletins du PPP connexes

- Essais cliniques : médecine de précision et essais cliniques
- Comprendre le cancer : hétérogénéité tumorale

Un biomarqueur (diminutif de « marqueur biologique ») est « une caractéristique qui est mesurée et évaluée objectivement comme indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogéniques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique¹. » La dernière partie de cette définition est la plus pertinente au cancer.

Les biomarqueurs peuvent être fondés sur :

- des molécules ou des protéines qui se trouvent dans le sang, des liquides ou des tissus organiques (appelés parfois molécules de signature);
- l'aspect des tissus et des cellules au microscope;
- l'aspect des tissus et des cellules au moyen de l'imagerie médicale;
- un état général comme la température ou la masse corporelle.

Les biomarqueurs liés au cancer comprennent l'aspect des tumeurs elles-mêmes, les substances associées aux tumeurs ou libérées par elles, de même que les substances produites par le corps en réponse à une tumeur.

¹Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), 89-95.

Les biomarqueurs sont utilisés à différentes fins :

- Les biomarqueurs de susceptibilité ou de risque indiquent le potentiel d'apparition d'un cancer.
- Les biomarqueurs diagnostiques aident à détecter et à diagnostiquer un cancer.
- Les biomarqueurs pronostiques permettent de prévoir le degré d'agressivité d'un cancer de même que les risques de récurrence.
- Les biomarqueurs prédictifs révèlent comment une personne répondra à certains traitements contre le cancer et aident à déterminer les doses et les traitements optimaux. Certains biomarqueurs prédictifs liés aux traitements et aux doses sont classés dans la catégorie distincte des biomarqueurs pharmacodynamiques.

Les biomarqueurs peuvent aussi être utilisés pour suivre la progression du cancer ou la réponse du patient au traitement, tant sur le plan de l'efficacité que de l'innocuité.

Voici les caractéristiques d'un biomarqueur « idéal » :

- répétable et fiable;
- valide et utile sur le plan clinique;
- sécuritaire et facile à mesurer;
- applicable sans égard au sexe, au groupe ethnique ou au groupe d'âge;
- bénéfique pour les individus et le système de soins de santé grâce à l'allègement du fardeau et des coûts de la maladie.

Le tableau figurant à la page suivante donne plus de renseignements sur les principaux facteurs à considérer pour les biomarqueurs ayant des fonctions différentes.

TYPE/FONCTION DU BIOMARQUEUR	PRINCIPAUX POINTS À CONSIDÉRER									
Risque/ susceptibilité	<ul style="list-style-type: none"> Il est possible qu'un cancer n'apparaisse pas chez les personnes à risque avant de nombreuses années. L'utilité des biomarqueurs de risque ou de susceptibilité est liée à l'existence d'interventions efficaces qui diminuent le risque de cancer. Par exemple, la mutation de BRCA1/2 est utilisée pour évaluer la probabilité qu'un cancer du sein et des ovaires se développe. Des modifications apportées aux habitudes de vie ou alimentaires, ou d'autres interventions préventives comme une chirurgie peuvent être utilisées pour diminuer le risque. 									
Diagnostique	<ul style="list-style-type: none"> Un test idéal par biomarqueur diagnostique pourrait détecter un cancer avec exactitude chez tous les patients souffrant de cette maladie (100 % des patients cancéreux obtiendraient un résultat positif, ce qu'on appelle la « sensibilité ») alors qu'aucun patient non cancéreux ne recevrait un diagnostic de cancer (100 % des personnes ne souffrant pas d'un cancer obtiendraient un résultat négatif, ce qu'on appelle la « spécificité »). Un test de faible sensibilité ne détecterait pas les personnes cancéreuses pour qui un traitement pourrait être bénéfique, alors qu'un test qui n'est pas très spécifique pourrait comprendre plus d'interventions diagnostiques inefficaces et parfois des traitements inutiles chez les patients qui ne souffrent pas d'un cancer. <table border="1" data-bbox="708 972 1256 1203"> <tr> <td></td> <td>Le test indique que la personne a un cancer</td> <td>Le test indique que la personne n'a pas de cancer</td> </tr> <tr> <td>La personne a un cancer</td> <td>VRAI POSITIF</td> <td>FAUX NÉGATIF</td> </tr> <tr> <td>La personne n'a pas de cancer</td> <td>FAUX POSITIF</td> <td>VRAI NÉGATIF</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> En pratique, aucun test par biomarqueur n'offre une sensibilité et une spécificité parfaites. Les médias font souvent état de tests diagnostiques prometteurs dans les premiers stades du cycle de recherche, mais la réalité est que très peu de ces tests se rendent à l'utilisation clinique. 		Le test indique que la personne a un cancer	Le test indique que la personne n'a pas de cancer	La personne a un cancer	VRAI POSITIF	FAUX NÉGATIF	La personne n'a pas de cancer	FAUX POSITIF	VRAI NÉGATIF
	Le test indique que la personne a un cancer	Le test indique que la personne n'a pas de cancer								
La personne a un cancer	VRAI POSITIF	FAUX NÉGATIF								
La personne n'a pas de cancer	FAUX POSITIF	VRAI NÉGATIF								
Pronostique	<ul style="list-style-type: none"> Les biomarqueurs comme la taille de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques contenant des cellules tumorales et la présence de métastases ont traditionnellement été utilisés pour donner une indication du pronostic du cancer. Les indicateurs ou les signatures moléculaires mesurés sur les tumeurs elles-mêmes sont de plus en plus utilisés. Les biomarqueurs pronostiques pourraient indiquer qu'un patient nécessite un traitement supplémentaire, mais ils n'interviennent pas dans les décisions au sujet des traitements dont il aurait besoin. 									
Prédictif	<ul style="list-style-type: none"> Les biomarqueurs prédictifs concernent une vaste gamme d'interventions visant à prévenir ou à traiter le cancer, comme des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux et des interventions médicales de même que des modifications comportementales et alimentaires. Pour établir qu'un biomarqueur peut permettre de prévoir l'effet d'un traitement, il faut habituellement mener un essai randomisé, dans le cadre duquel des patients présentant le biomarqueur et d'autres ne l'ayant pas sont répartis de façon aléatoire pour subir la nouvelle intervention ou suivre un traitement témoin. Les biomarqueurs prédictifs sont aussi utilisés dans des études sur l'exposition à des cancérigènes ou sur les effets imprévus d'un traitement. Par exemple, un test qui mesurerait la probabilité qu'une personne contracte un cancer du poumon selon son taux d'exposition à l'amiante constituerait un test prédictif. La détermination des patients cancéreux qui présenteraient un risque de lésion cardiaque en réponse à des traitements contre le cancer est un autre exemple de biomarqueur prédictif. 									

Utilisation de biomarqueurs dans la découverte de médicaments contre le cancer

Les biomarqueurs permettent d’orienter régulièrement la recherche en matière de découverte de médicaments contre le cancer. Par exemple, un gène **biomarqueur de risque** pour un sous-type particulier de cancer pourrait permettre d’orienter la recherche vers des médicaments qui inhibent le codage de la protéine associée à ce gène.

Les biomarqueurs peuvent également servir de « critères d’évaluation substitutifs », au lieu des effets d’un médicament sur l’évolution du cancer et la survie du patient². Le fait qu’un biomarqueur varie systématiquement ou non en réponse à un médicament aide à déterminer si un traitement expérimental devrait être évalué dans le cadre d’essais cliniques. Ce type de recherche fondée sur les biomarqueurs pourrait changer la donne en diminuant le temps et l’argent consacrés à des essais qui ne donneront rien et en accélérant le développement des médicaments.

Les biomarqueurs présentent également un énorme potentiel pour améliorer la médecine de précision – qui permet de *fournir le traitement approprié à la bonne personne au moment opportun*. La recherche sur les biomarqueurs liés aux sous-types de cancer est cruciale à l’élaboration d’approches thérapeutiques personnalisées. Vu la complexité du cancer, les travaux de recherche les plus efficaces portent de plus en plus sur des groupes de biomarqueurs ou signatures de biomarqueurs qui sont mesurés et surveillés tout au long du cheminement du patient.

Biopsie liquide

À l’avant-plan de la recherche sur les biomarqueurs du cancer figure la recherche d’une biopsie liquide cliniquement viable – c’est-à-dire un examen qui peut détecter et isoler des cellules cancéreuses ou des fragments d’ADN à partir d’une tumeur en circulation dans le sang. Ce type de recherche est rendu possible grâce aux découvertes de techniques nouvellement élaborées et de progrès réalisés dans la recherche en génomique.

Du point de vue du patient, une biopsie liquide présente d’énormes avantages par rapport aux biopsies classiques ou aux interventions chirurgicales, qui sont effractives, peuvent entraîner des complications ou peuvent même ne pas être réalisables lorsqu’une personne devient très malade ou que la tumeur est inaccessible.

Les biopsies liquides semblent prometteuses comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs, et il existe des chercheurs canadiens qui sont des chefs de file mondiaux dans ce domaine.

²Research Advocacy Network (2010). *Biomarkers in cancer: an introductory guide for advocates*. Plano, TX.

Références :

- EUPATI Toolbox. *Biomarqueurs*. Accessible à l'adresse : <https://toolbox.eupati.eu/resources/biomarqueurs/?lang=fr>
- FDA-NIH Biomarker Working Group *BEST (Biomarkers, endpoints, and other tools) Resource* [Internet]. Silver Spring (MD), Food and Drug Administration (US), 2016. Copublié par les National Institutes of Health (US), Bethesda (MD). Dernière mise à jour : 2 mai 2018. Accessible à l'adresse : http://www.biostatisticsolutions.com/wp-content/uploads/2016/11/Bookshelf_NBK326791.pdf
- Research Advocacy Network (2010). *Biomarkers in Cancer: An Introductory Guide for Advocates*. Plano, TX. Accessible à l'adresse : <https://cancer.wisc.edu/research/wp-content/uploads/2019/05/Biomarkers-in-Cancer.pdf>

Pour en savoir plus sur les biomarqueurs, visionnez ces courtes vidéos :

- Institut national du cancer. *Mieux détecter les cancers, la piste des biomarqueurs* (YouTube) 19 décembre 2012 [3:39 minutes] https://www.youtube.com/watch?v=2RKtii_-DvQ
- Institut Curie. *Une prise de sang pour traquer le cancer* (YouTube) 2 février 2018 [3 :34 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=US7zpod6AQM>
- Merck in Canada/Merck au Canada *What are cancer biomarkers?* (YouTube) 8 novembre 2017 [2:20 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=T1FJ2UT6mXM> (en anglais seulement)
- Genentech *Understanding biomarkers*. (YouTube) 18 mai 2011 [5:49 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=gqG4cUMw6Og> (en anglais seulement)
- European Cancer Patient Coalition ecpcTV. *Cancer biomarkers in the era of personalized medicines*. (YouTube) 29 mars 2018 [4:08 minutes] https://www.youtube.com/watch?v=t_7wuuZAQAg (en anglais seulement)