

## Communiqué de Presse

24 septembre 2025

### Octobre rose 2025

# Les biomarqueurs circulants, un tournant dans la prise en charge des femmes atteintes de cancer du sein

- ✓ A l'occasion d'Octobre rose, l'Institut Curie fait le point sur **les recherches et les innovations en matière de biomarqueurs circulants (cellules, ADN, ARN, vésicules extracellulaires) et de biopsies liquides, avec pour objectif : mieux diagnostiquer et adapter les traitements pour une prise en charge toujours plus précise et personnalisée de chaque patiente à tous les stades de la maladie.**
- ✓ **1<sup>er</sup> centre européen de lutte contre les cancers du sein, fondateur de l'IHU Institut des Cancers des Femmes avec l'Université PSL et l'Inserm pour mieux comprendre, prévenir et traiter les cancers des femmes, l'Institut Curie prend en charge plus de 7 000 femmes atteintes d'un cancer du sein dont plus de 3 000 nouvelles patientes chaque année.**

Avec plus de 60 000 nouveaux cas chaque année en France, le cancer du sein reste le premier cancer féminin et la première cause de mortalité par cancer chez les femmes, avec 12 000 décès par an.

Les enjeux sont multiples : mieux comprendre, mieux diagnostiquer, suivre et traiter les patientes, avec le moins de toxicités possibles, en mettant en œuvre des stratégies toujours plus précises et plus personnalisées.



« En tant que 1<sup>er</sup> centre européen de lutte contre les cancers du sein, nous avons une forte expertise mais aussi une forte responsabilité vis-à-vis de nos patientes pour toujours améliorer leur prise en charge, et faire reculer la mortalité liée aux cancers du sein. Grâce à notre expertise dans les techniques de pointe comme les biopsies liquides, les médecins progressent à grands pas dans le diagnostic et le suivi de la maladie, l'adaptation des traitements et la prévision du risque de rechute », explique le **Pr Steven Le Guill, directeur de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie.**

**La biopsie liquide marque un tournant déterminant en oncologie : cette technique ouvre la voie à la détection dans le sang de la présence ou de l'évolution d'un cancer grâce aux biomarqueurs circulants, qui peuvent être de l'ADN tumoral, des cellules tumorales, des vésicules extracellulaires ou encore des ARN (voir Fiches 1 et 4).**

« Cette avancée majeure est le fruit de travaux de recherche fondamentale menés depuis plus de 20 ans, auxquels les chercheurs de l'Institut Curie ont fortement contribué, en collaboration avec leurs collègues médecins, précise le **Dr Claire Rougeulle, directrice du Centre de recherche de l'Institut Curie.** Nos équipes de recherche s'attachent désormais à trouver des indices moléculaires encore plus précis et à mettre au point de nouvelles techniques pour améliorer leur détection, en faisant appel notamment à l'intelligence artificielle. »



Cette méthode innovante et très prometteuse de détection de biomarqueurs circulants dans le sang ouvre la voie à de nombreuses applications (**voir Fiches 1 et 2**) :

- Pour le **dépistage** avec l'idée que la biopsie liquide pourrait un jour compléter les examens radiologiques actuels.
- Pour le **diagnostic et le pronostic** car le type de matériel circulant et sa quantité informent sur l'ampleur et la progression de la maladie.
- Pour **suivre l'efficacité et la résistance aux traitements** : en cours de traitement, l'évolution de l'ADN tumoral circulant renseigne sur l'efficacité de l'approche thérapeutique, tandis qu'une fois les soins terminés, la détection d'ADN tumoral circulant peut révéler une maladie résiduelle et donc un risque de récurrence.

**Nettement moins invasive qu'une biopsie classique, cette technique peut être répétée plus souvent sans altérer la qualité de vie de la patiente.**



« Les biomarqueurs circulants vont maintenant être au cœur de la stratégie de la prise en charge et du suivi des cancers des femmes. Cette innovation vient en complément des analyses tissulaires classiques dont nous disposions jusqu'ici apportant un niveau de précision dans l'analyse du pronostic et du risque de rechute jamais égalée à ce jour. C'est une vraie révolution dans la conception des protocoles de traitement et de prise en charge de nos patientes, initiée à l'Institut Curie et en cours d'adoption partout dans le monde », se réjouit la **Pre Anne Vincent-Salomon, pathologiste à l'Institut Curie, directrice de l'Institut des Cancers des Femmes.**

**L'Institut Curie se mobilise fortement en recherche clinique pour que ces avancées se traduisent en bénéfice réel pour les femmes atteintes de cancer du sein (voir Fiche 3).**

« Pour démontrer que l'identification des nouveaux biomarqueurs ou l'utilisation des nouvelles techniques d'analyse peuvent changer le devenir des patientes, l'Institut Curie a lancé de nombreux essais cliniques, indique le **Pr François-Clément Bidard, oncologue médical à l'Institut Curie et directeur du Centre d'Investigation Clinique 1428 (Inserm/Institut Curie).** Nous avons été les premiers à développer le concept d'**interception des résistances au traitement** grâce à l'ADN tumoral circulant, qui devrait permettre la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour contrer la résistance à l'hormonothérapie, suite à l'essai clinique SERENA-6. Nous devrions aussi prochainement initier une nouvelle cohorte de l'essai ALCINA, qui permettra à 200 patientes à risque de rechute d'avoir accès à ces techniques novatrices de détection des rechutes, déjà remboursées aux Etats-Unis, mais pas encore prises en charge en France ».



Autre exemple, dans les cancers du sein triple négatif, avec l'essai CUPCAKE qui va démarrer fin 2025 : « Cet essai très novateur a pour but la détection précoce de la récurrence au niveau moléculaire pour la prendre en charge avant l'apparition des symptômes. C'est un enjeu majeur pour les femmes concernées », explique le **Dr Fatima Mechta-Grigoriou, directrice de recherche Inserm, directrice de l'unité Chimie biologie des cancers (Inserm / CNRS / Institut Curie) à l'Institut Curie.**



### Ludivine Ernoult, 38 ans



**« J'ai un parcours atypique et il y a 2 ans, ma vie a été sauvée grâce à la recherche. Je suis l'incarnation que les recherches sur l'ADN tumoral circulant sont bénéfiques pour les patients. Sans elles, je ne serai pas là aujourd'hui. »**

En juillet 2021, j'ai été diagnostiquée d'un cancer du sein triple négatif. J'avais 34 ans, j'étais infirmière, avec 2 enfants en bas âge et une vie très rythmée. Dès lors, j'ai entamé un parcours de soin « classique » à l'Institut Curie à Saint-Cloud : chimio, chirurgie (un curage axillaire et une double mastectomie avec reconstruction immédiate), radiothérapie. Ma réponse au traitement a été complète et, en quelques mois, j'étais en rémission.

A la rentrée 2023, le Pr Bidard qui me suivait à l'Institut Curie m'a proposé d'intégrer un essai clinique visant à détecter très précocement une rechute par la recherche d'ADN tumoral circulant. Avec cette appréhension de la récurrence que je redoutais, j'ai démarré cet essai avec peu de contrainte puisqu'il s'agissait de faire une prise de sang tous les 3 mois. Les échantillons sanguins étaient envoyés pour analyse et les résultats revenaient au bout de 3 semaines - 1 mois. Or, ma 2e prise de sang a détecté de l'ADN tumoral circulant alors que l'examen clinique et l'imagerie mammaire n'avaient rien trouvé d'anormal. Deux jours après la réception des résultats de la prise de sang, j'ai passé un PET-scanner qui a « flashé », confirmant ainsi la rechute de mon cancer du sein, fort heureusement localisée à un ganglion isolé. J'ai eu une chance inouïe d'avoir eu un diagnostic précoce, ce qui m'a permis d'obtenir des soins adaptés tout de suite, alors que la rechute était encore guérissable. Je suis ensuite repartie dans un protocole de soins, lourd : chimiothérapie et immunothérapie, ré-opération au niveau du ganglion, radiothérapie et inhibiteur de PARP pendant un an – ce qui m'a permis d'être à nouveau en rémission et d'éviter la rechute généralisée qui serait survenue si je n'avais pas participé à l'essai clinique. Aujourd'hui, je n'ai plus de traitement.

Depuis 4 ans, je surfe sur les avancées médicales. Je ne peux qu'insister sur l'importance de la science, de la recherche, de la nécessité des progrès scientifiques. Mon parcours de soin est lourd mais malgré tout « chanceux ».

#### Contacts presse

Catherine Goupillon-Senghor - [catherine.goupillon-senghor@curie.fr](mailto:catherine.goupillon-senghor@curie.fr) – 06 13 91 63 63

Elsa Champion – [elsa.champion@curie.fr](mailto:elsa.champion@curie.fr) – 07 64 43 09 28

#### A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers, y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) près de 4 000 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : [curie.fr](http://curie.fr)



#### A propos de l'Institut des Cancers de Femmes

##### Mieux comprendre, prévenir et traiter les cancers des femmes

L'IHU (Institut hospitalo-universitaire) Institut des Cancers des Femmes est un projet structurant et interdisciplinaire qui associe l'exigence scientifique et médicale de l'Institut Curie, de l'Université PSL et de l'Inserm pour une prise en charge holistique des patientes touchées par les cancers du sein et gynécologiques. Ainsi, le label d'excellence IHU décerné par France 2030 en 2023 vise à amplifier l'impact des projets de ses trois fondateurs sur ces pathologies, pour mieux les prévenir, les guérir et limiter leurs rechutes et leurs conséquences en termes de qualité de vie. A l'image d'un centre national de référence, médecins, soignants, chercheurs et associations de patientes unissent leurs expertises pour accélérer les innovations de rupture en cancérologie sénologique et gynécologique en faveur des femmes qui en sont atteintes.

## Les biomarqueurs circulants : un espoir sur tous les fronts

Une révolution est en marche : celle de la biopsie liquide, technique qui ouvre la voie à la détection de la présence ou de l'évolution d'un cancer dans le sang. L'Institut Curie se mobilise pour que ces avancées se traduisent en bénéfice réel pour la santé des patients, notamment pour les femmes atteintes de cancer du sein.



### Une procédure moins invasive et informative

Etudiée par de nombreux laboratoires depuis environ une quinzaine d'années, la biopsie liquide consiste à rechercher des biomarqueurs du cancer dans le sang des patients. L'avantage ? Non seulement cette procédure est nettement moins invasive qu'une biopsie classique, donc elle peut être répétée plus souvent, mais en plus elle offre un bénéfice précieux, en particulier dans le cancer métastatique : celui de révéler l'hétérogénéité tumorale.

« En cas de métastases, il est impensable d'aller faire une biopsie dans chaque organe atteint pour identifier les éventuelles mutations de la tumeur ou de rebiopsier à chaque évolution de la maladie, explique le **Dr Luc Cabel, oncologue médical à l'Institut Curie**. Avec la biopsie liquide en revanche, elles peuvent toutes être retrouvées dans le plasma et il est possible d'identifier des mécanismes de résistance différents chez un même patient, à un instant précis comme au cours de l'évolution de la maladie. »

### Du dépistage au suivi post-traitement

Une nouvelle ère s'est ainsi ouverte dans la lutte contre le cancer. « Ces biomarqueurs peuvent être de l'ADN tumoral, des cellules tumorales, des vésicules extracellulaires ou encore des ARN, précise le **Pr Jean-Yves Pierga, oncologue médical à l'Institut Curie**. Et ils pourraient être ou sont déjà de précieux alliés contre les cancers du sein, à différentes étapes de la maladie. »

Pour le dépistage tout d'abord, avec l'idée que la biopsie liquide pourrait un jour compléter la mammographie de contrôle. Pour le diagnostic et le pronostic ensuite, car le type de matériel circulant et sa quantité peuvent informer sur l'agressivité ou la dissémination de la maladie. Pour le suivi du traitement et la prévision du risque de rechute enfin : l'évolution de la quantité d'ADN tumoral circulant renseigne sur l'efficacité de l'approche thérapeutique, tandis qu'une fois les soins terminés, la détection d'ADN tumoral circulant peut révéler une maladie résiduelle et donc un risque de récurrence.

## De la validité clinique à l'utilité clinique



Des tests permettent déjà l'utilisation de tels biomarqueurs, mais, bien qu'ils puissent prédire très efficacement la rechute métastatique, ils ne sont pas pour autant mis systématiquement à disposition des patientes en France.

« Les études n'ont pour le moment pas pu prouver que la détection de la rechute tumorale améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique par exemple, illustre le **Dr Luc Cabel**. Ce type de biomarqueurs pourrait tout de même avoir une utilité clinique, notamment pour la

désescalade thérapeutique. A l'avenir, avec des tests très fiables, il serait possible d'envisager de réduire les traitements chez les patientes qui ne présentent pas de maladie résiduelle. »

**Le Pr Jean-Yves Pierga** abonde : « C'est là un défi majeur dans l'utilisation des biomarqueurs : il faut passer de la validité clinique à l'utilité clinique. En d'autres termes, réussir à tirer profit des biomarqueurs circulants pour améliorer réellement la qualité de vie ou la durée de survie des patientes. »

### L'Institut Curie mise sur les essais cliniques (voir fiche 3)

Or c'est justement l'expertise de l'Institut Curie. « Sous l'impulsion des Prs Jean-Yves Pierga et François-Clément Bidard, l'Institut a lancé de nombreux essais cliniques pour démontrer l'utilité clinique de ce type de biomarqueurs », rappelle le **Dr Luc Cabel**.

Avant l'essai PADA-1 par exemple, une modification de l'hormonothérapie dans le cancer du sein n'était pas envisagée tant qu'il n'y avait pas d'évolution constatée par imagerie. Depuis cette étude en revanche, il est démontré qu'une biopsie liquide permet de constater la survenue d'une résistance au traitement pour adapter ce dernier en conséquence, et donc retarder la progression tumorale et améliorer la qualité de vie des patientes.

« Au-delà des effets d'annonce, les biomarqueurs circulants portent réellement la promesse d'une personnalisation des traitements, estime le **Pr François-Clément Bidard, oncologue médical et responsable du groupe de recherche translationnelle « Biomarqueurs tumoraux circulants » à l'Institut Curie**. Il reste des étapes à franchir en termes techniques et financiers, mais à terme, cet outil complémentaire va modifier la prise en charge des patientes. »



**Pre Anne Vincent-Salomon, directrice de l'IHU Institut des Cancers des Femmes de l'Institut Curie** : « La biopsie liquide représente un changement de paradigme dans le suivi du cancer »

« Les biomarqueurs circulants vont devenir une stratégie incontournable, et d'une qualité exceptionnelle, dans le suivi des cancers des femmes. Ils représentent dans ce secteur un vrai changement par rapport aux marqueurs tumoraux circulants classiques dont nous disposons jusqu'ici mais qui manquaient de fiabilité, et une révolution dans la conception des protocoles de traitement. En matière de dépistage, il reste du chemin à parcourir mais certaines pistes, comme l'exploration des profils de méthylation ou les ARN, pourraient offrir un espoir. C'est pourquoi, l'Institut des Cancers des Femmes est mobilisé dans la recherche de biomarqueurs innovants. »

## La détection au cœur du suivi des patientes

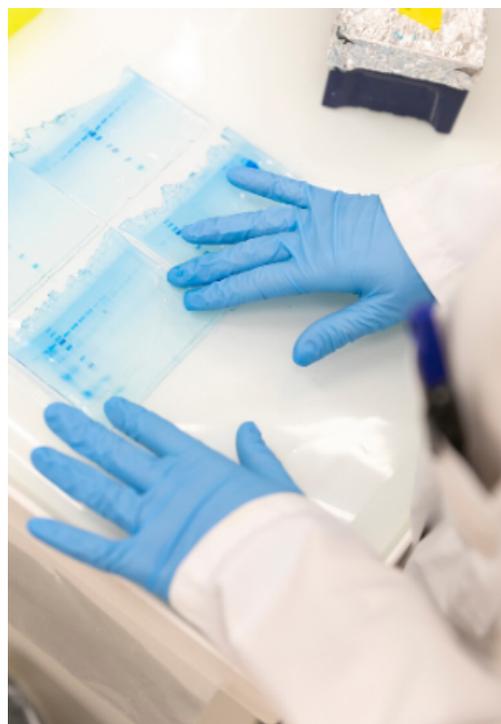
Si l'ADN tumoral circulant est un indicateur précieux à divers moments de la maladie, c'est parce que des techniques de détection de pointe permettent de le repérer et de l'analyser.

### La PCR numérique : une sensibilité de haut vol

« Pour détecter l'ADN tumoral circulant dans le plasma des patientes, nous disposons de deux techniques principales : la PCR numérique et le séquençage nouvelle génération, le NGS », expose le **Dr Céline Callens du service de génétique de l'Institut Curie**.

La PCR numérique a par exemple été mise à l'honneur lors de l'essai clinique PADA-1, qui a abouti à l'utilisation en routine de cet outil pour la détection des mutations du gène ESR1 chez des patientes atteintes de cancer du sein. La technique, comme la PCR (*polymerase chain reaction*) classique, consiste à amplifier l'ADN. Dans sa version numérique, chaque réaction est divisée en milliers de micro-réactions.

« Un peu comme si, au lieu de réaliser une seule PCR dans un tube, nous en effectuons des milliers dans des milliers de tubes - qui sont ici des gouttelettes - en même temps, illustre le **Pr Éric Pasmant, chef du service de génétique à l'Institut Curie**. Cela permet de repérer des mutations, même très faiblement représentées au sein de l'échantillon. »



La PCR numérique affiche ainsi une très bonne sensibilité, avec une limite de détection à 0,1 %, et permet d'identifier, à partir d'une simple prise de sang, les patientes dont l'ADN tumoral circulant présente une mutation d'ESR1 et donc pour lesquelles une adaptation de l'hormonothérapie est nécessaire.

« Mais si demain nous devons identifier une autre mutation, la PCR numérique en sera tout à fait capable, poursuit le **Pr Éric Pasmant**. Elle présente en outre l'avantage d'être assez simple à mettre en œuvre et relativement peu coûteuse. »

L'Institut Curie veille d'ailleurs à suivre les évolutions technologiques de l'outil et va se doter à l'automne d'une deuxième PCR numérique, cette fois équipée de plusieurs lasers, ce qui permettra d'analyser plusieurs cibles différentes dans un même échantillon.

### Le NGS, la technique à tout faire

Le NGS (séquençage nouvelle génération) permet un séquençage du génome à haut débit.

« La PCR digitale détermine si une mutation est présente ou non et ne peut concerner qu'un faible nombre de cibles, explique **Céline Callens**. Le NGS en revanche peut cibler de nombreux biomarqueurs d'intérêts à la fois sans prédéfinir exactement la mutation recherchée et pour plusieurs échantillons en même temps. »

Conséquence : la technique est un peu plus longue à réaliser (deux à trois jours contre une journée pour une PCR digitale) et un peu plus chère que la PCR digitale... mais offre une grande variété d'utilisations. Le NGS est donc au cœur de nombreuses recherches menées à l'Institut Curie.

Certaines visent à explorer l'entièreté du génome tumoral pour y repérer de grands réarrangements. « Ce panorama pourrait permettre d'identifier des événements qui seraient ensuite à rechercher dans le plasma de la patiente, de manière spécifique à la tumeur, note **Éric Pasmant**. En d'autres termes, il serait possible d'identifier un biomarqueur propre à chaque tumeur et de s'en servir, par exemple, pour diagnostiquer précocement une rechute en étudiant ce biomarqueur dans des prélèvements sanguins réguliers. »

## De la recherche à la clinique dès que possible

D'autres études emploient le NGS dans le cadre de la fragmentomique, c'est-à-dire pour l'étude des fragments d'ADN circulants dans le plasma. Céline Callens mène actuellement l'une d'elles : elle cherche à mettre en place une analyse en NGS basée sur les caractéristiques des fragments (comme leur longueur ou la façon dont ils sont cassés) qui permettraient de différencier ceux d'origine tumorale des autres.

L'intérêt ? « *Un tel biomarqueur ne serait pas spécifique d'une tumeur mais pourrait être utilisé pour identifier tous les ADN tumoraux circulants* », souligne la chercheuse.

Enfin, les scientifiques de l'Institut se penchent sur le NGS pour l'épigénomique : les profils de méthylation étant différents entre l'ADN tumoral et l'ADN non tumoral, les détecter pourrait constituer là encore un moyen de diagnostiquer rapidement le développement ou la récurrence d'un cancer.

« *Nos chercheurs essaient aussi d'améliorer les techniques de PCR digitale et de NGS en elles-mêmes et, d'une manière générale, nous faisons tout pour faire avancer la détection des biomarqueurs et transférer aussi vite que possible les nouveaux protocoles aux oncologues, résume **Éric Pasmant**. Avec l'objectif qu'ils puissent les mettre rapidement au service des patientes.* »



## Les essais cliniques, ou le transfert de la recherche au bénéfice des patientes

Pour démontrer que l'identification des nouveaux biomarqueurs ou l'utilisation des nouvelles techniques d'analyse peuvent changer le devenir des patientes, un passage par la case « essai clinique » est indispensable. L'Institut Curie dispose justement d'un catalogue impressionnant d'études d'envergure.

### CUPCAKE : anticiper la rechute pour mieux la traiter



« Lorsque les patientes traitées pour un cancer du sein triple négatif présentent de nouveau des symptômes, il est souvent déjà un peu tard pour les guérir, déplore le **Dr Fatima Mechta-Grigoriou, directrice de recherche Inserm, directrice de l'unité Chimie biologie des cancers (Inserm / CNRS / Institut Curie) à l'Institut Curie**. Le but de l'essai clinique CUPCAKE, mené dans le cadre du RHU CASSIOPIA, est donc de détecter la récurrence au niveau moléculaire pour la prendre en charge avant l'apparition des symptômes. »

450 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif à haut risque de rechute devraient participer à cette étude, prévue pour débiter fin 2025. Le protocole de suivi alliera deux innovations : la recherche de l'ADN tumoral circulant ainsi qu'une imagerie corps entier TEP/TDM (tomographie par émission de positons) faisant appel à un nouveau radiotracer, le  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI, qui marque les fibroblastes associés au cancer.

Pour le **Pr François-Clément Bidard, responsable du groupe de recherche translationnelle sur les Biomarqueurs tumoraux circulants à l'Institut Curie**, la détection précoce des rechutes du cancer du sein triple négatif représente un vrai challenge : « Cela nécessite de personnaliser fortement les tests de détection, en commençant par identifier précisément les mutations présentes dans la tumeur initiale. Cupcake sera le premier grand essai français à tenter une telle détection précoce de la rechute grâce à l'ADN tumoral circulant dans le cancer du sein triple négatif. »

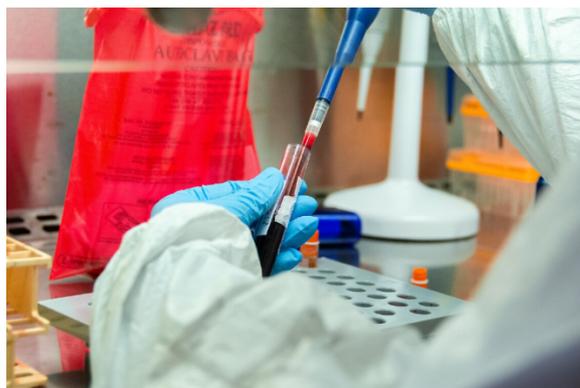
### MONDRIAN : évaluer l'efficacité de la chimiothérapie

Lancé en mars 2021, l'essai clinique MONDRIAN est lui aussi novateur : il est le premier à observer si, en prenant en compte les variations de la quantité d'ADN tumoral circulant dans le sang, il est possible d'évaluer précocement l'efficacité d'une chimiothérapie, puis les bénéfices d'une éventuelle modification du traitement dans les cancers du sein HER2 métastatiques.

L'enjeu est de taille, d'une part pour limiter l'administration de traitements inefficaces dont les patientes subissent les effets secondaires et d'autre part, bien sûr, pour lutter plus efficacement contre la maladie. 214 patientes ont été incluses dans cet essai et sont à présent en cours de suivi. Les résultats seront publiés en 2026.

## PADA-1 et SERENA-6 : contrer les résistances à l'hormonothérapie

L'essai PADA-1 a été mené entre 2017 et 2019 avec 1 017 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique exprimant les récepteurs hormonaux. Ses résultats, publiés en 2022, ont fait grand bruit... et pour cause : ils révélaient qu'en analysant l'ADN tumoral circulant pour y détecter l'apparition d'une mutation ESR1, synonyme de résistance à l'hormonothérapie de première ligne avec un anti-aromatase, il était possible d'adapter précocement le traitement pour contourner cette résistance. Et finalement de doubler la durée de survie sans progression des patientes (de 5,7 mois à 11,9 mois en moyenne), ce qui représente une avancée pertinente.



« Les résultats de PADA-1 ont proposé de faire évoluer le paradigme de la prise en charge des patientes mais n'ont pas été déployés en routine car ils nécessitaient d'être reproduit à large échelle, note le **Pr François-Clément Bidard**. Le laboratoire AstraZeneca a compris l'intérêt de notre stratégie et a mis sur pied SERENA-6, un essai international de phase III sur la base de PADA-1, mais avec une molécule plus efficace, le camizestrant ». Dans cette nouvelle étude impliquant plus de 3 000 patientes, la moitié de celles dont l'ADN tumoral circulant a révélé la mutation ESR1 ont donc bénéficié de ce nouveau traitement, tandis que les autres ont continué à recevoir l'anti-aromatase. Les premiers résultats, présentés au congrès de l'ASCO 2025, ont confirmé, en les améliorant, les résultats de PADA-1<sup>1</sup>.

« En complément du temps gagné pour les patientes, nous observons une amélioration de la qualité de vie des patientes, lié au temps passé sans progression de la maladie. », apprécie le **Pr François-Clément Bidard**. Ou comment les biomarqueurs circulants permettent de changer réellement la vie des patientes. Des demandes de remboursement du nouveau médicament sont en cours en France, et conditionneront l'accès à cette stratégie d'interception des mutations de résistance.

## ECLECTIC : une aide à la décision thérapeutique

Les cellules tumorales circulantes (CTC) combinée au PET FES, un nouveau radiotracer, peuvent-elles aider à choisir entre un traitement potentiellement agressif (la chimiothérapie) ou plus léger (l'hormonothérapie) dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant résistant à la première ligne de traitement ? C'est ce que cherche à établir l'essai ECLECTIC, lancé par l'Institut Curie en 2024. « Il se base sur l'essai STIC CTC, dont les résultats publiés en 2022 ont révélé que les CTC sont un marqueur pronostique fiable de l'agressivité de la maladie, rappelle le **Pr François-Clément Bidard**. Notre idée est de combiner ce facteur à une imagerie qui renseigne sur la présence des récepteurs hormonaux. Nous obtiendrons ainsi à la fois des informations pronostiques grâce à la biopsie liquide et prédictives grâce à l'imagerie, et nous verrons si celles-ci peuvent aider au choix du traitement de deuxième ligne. »

## ALCINA : un essai pour la recherche

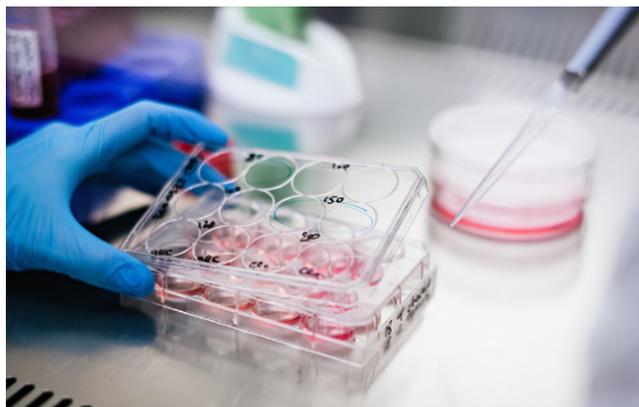
Depuis une petite dizaine d'années, l'Institut Curie collecte auprès de nombreux patients atteints de cancer, y compris des cancers du sein, des échantillons sanguins. « Il s'agit de constituer une banque d'échantillons qui permette ensuite d'éprouver la validité de nouveaux biomarqueurs découverts en laboratoire ou l'efficacité de nouvelles méthodes d'analyse des biomarqueurs, précise le **Pr François-Clément Bidard**. Cet essai, baptisé ALCINA, est donc indispensable à l'avancée de nos recherches ». Plus de 2 000 patients y participent, répartis en cohortes de quelques dizaines de participants selon le type de cancer, le stade de la maladie, le traitement suivi, etc., afin de pouvoir tester les outils sortis des laboratoires sur des échantillons homogènes.

<sup>1</sup> Lire le communiqué de presse du 1<sup>er</sup> juin 2025 : Résultats de l'étude SERENA-6 présentés en plénière : [ASCO 2025 / Biopsies liquides : une approche révolutionnaire pour intercepter et déjouer les résistances au traitement dans les cancers du sein métastatiques hormonodépendants](#)

## À la recherche de nouveaux biomarqueurs

Trouver des indices moléculaires encore plus précis et mettre au point de nouvelles techniques pour améliorer leur détection, voilà les enjeux des recherches fondamentales menées à l'Institut Curie... et elles ouvrent déjà des pistes prometteuses.

### ARN tumoral vs RNase : un équilibre à maîtriser



« La progression métastatique est la principale cause de mortalité liée au cancer du sein, rappelle le **Dr Albertas Navickas, chercheur CNRS, responsable de l'équipe « ARN, microenvironnement tumoral et métastase » de l'Institut Curie**. Les recherches ont montré que cette progression est rendue possible par une communication entre les cellules cancéreuses et certains organes distants via différentes molécules, telles des protéines, des métabolites, etc. » Le scientifique et ses collègues s'intéressent à l'un de ces vecteurs de communication entre tumeur du sein et tissu pulmonaire : l'ARN.

Leur hypothèse ? Certains ARN circulants émis par la tumeur, en particulier les ARN double brin, jouent un rôle pro-inflammatoire et induisent un état inflammatoire à bas bruit dans l'organisme, qui facilite la progression métastatique. Ils s'appliquent donc à étudier la vie de ces ARN circulants : comment sont-ils produits, comment sont-ils envoyés en dehors des cellules tumorales, comment survivent-ils dans le milieu extracellulaire... ? « Nous avons notamment découvert que les cellules cancéreuses réussissent à diminuer la production de RNases, des enzymes normalement chargées de détruire les ARN extracellulaires, souligne le **Dr Albertas Navickas**. Sur des modèles précliniques, qui ne produisent pas l'une des RNases principales, nous avons ainsi constaté que les métastases du cancer du sein sont beaucoup plus fréquentes. À l'inverse, injecter de la RNase aide à réduire la charge métastatique chez ces souris. »

À l'aide de modèles précliniques et d'organoïdes pulmonaires humains, les chercheurs essaient à présent d'étudier si – et comment – il serait possible de faire remonter les niveaux de RNase. « Faut-il l'injecter dans la tumeur ? Dans la circulation sanguine ? Dans les organes cibles ? s'interroge le scientifique. En outre, certaines pistes thérapeutiques visent au contraire à augmenter la circulation d'ARN double brin, afin de stimuler le système immunitaire et de le pousser à détruire la tumeur. Mais nous estimons important d'observer le processus dans son ensemble, pour évaluer le plus précisément possible le risque métastatique et le risque de rechute. L'équilibre entre ARN tumoral et RNase est délicat et crucial... »

### Percer les secrets des vésicules extracellulaires

Les tumeurs ne se contentent pas de relarguer des cellules, de l'ARN ou de l'ADN dans le sang des patientes. Elles émettent également, comme de très nombreuses cellules d'ailleurs, des vésicules extracellulaires. Et l'**équipe Vésicules extracellulaires, réponses immunes et cancer, dirigée par le Dr Clotilde Théry, directrice de recherche Inserm à l'Institut Curie**, est bien déterminée à savoir si ce que contiennent ces vésicules, ou encore la façon dont elles sont secrétées ou dont elles interagissent avec des cellules cibles, peut servir à lutter contre le cancer, et notamment celui du sein. « Ces vésicules sont présentes dans le plasma des patientes en plus grande quantité que les cellules tumorales ou l'ADN tumoral, donc elles sont plus faciles à détecter, et si elles sont d'origine tumorales, elles peuvent nous fournir des informations sur le cancer », résume **Clotilde Théry**.

Son équipe est déjà parvenue à identifier trois protéines présentes dans les vésicules extracellulaires de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, ce qui fait de ces molécules des biomarqueurs potentiels de choix. « Nous poursuivons les analyses sur d'autres cohortes, en espérant pouvoir détecter le développement du cancer ou sa reprise plus tôt qu'actuellement, annonce **Clotilde Théry**. Nous cherchons notamment à savoir si ces biomarqueurs font mieux que l'ADN tumoral circulant ou s'il faut envisager une combinaison des deux outils pour un meilleur résultat. » Les scientifiques explorent ainsi une nouvelle voie grâce à ces vésicules extracellulaires.

En parallèle, l'équipe de Clotilde Théry travaille avec celles du **Dr Antonin Morillon, directeur de chercheur CNRS et directeur de l'unité Dynamique de l'information génétique : bases fondamentales et cancer (CNRS, Institut Curie) et du Dr Fatima Mechta-Grigoriou, directrice de recherche Inserm, directrice de l'unité Chimie biologie des cancers (CNRS, Inserm, Institut Curie)** pour étudier les longs ARN, codants ou non, émis par cellules présentes dans les tumeurs et associés aux vésicules extracellulaires. « Nous savons que les fibroblastes, des cellules qui favorisent la croissance tumorale, peuvent sécréter des vésicules extracellulaires et envoyer ainsi des messages vers les niches métastatiques, détaille le **Dr Fatima Mechta-Grigoriou**. Et nous essayons d'identifier les ARN qui jouent ce rôle de messagers à distance. » Une piste de biomarqueurs supplémentaire...

## Les ARN non codants comme indicateurs de la réponse au traitement

« Le "dark génome", que l'on pensait il y a peu de temps encore non codant, constitue près de 99 % de la surface de nos chromosomes, expose le **Dr Antonin Morillon**. Or, cet ADN donne aussi lieu à la synthèse d'ARNs, à la fonction encore inconnue mais qui sont très spécifiques du type cellulaire... et donc, dans le cancer, de l'identité d'une tumeur. »

Partant de ce constat, son équipe cherche à faire de ces ARNs des biomarqueurs de certains cancers, notamment du cancer du sein triple négatif. « Il existe un besoin médical immédiat dans le traitement de cette maladie en particulier, car la chimiothérapie peut être une thérapie efficace chez certaines patientes ou au contraire s'avérer néfaste chez d'autres, poursuit le chercheur. Distinguer les deux groupes de patientes est donc crucial. »



Antonin Morillon et ses collègues ont déjà réussi à montrer qu'à partir d'une biopsie solide, il est possible d'identifier dans ces ARNs des signatures permettant de prédire la réponse au traitement. Dans une étude sur le cancer de la prostate, le chercheur a également constaté que les ARNs tumoraux retrouvés dans les échantillons d'urine peuvent servir de biomarqueurs circulants de la présence du cancer. La preuve de concept étant ainsi établie, l'enjeu consiste à présent à réitérer l'exploit à partir de biopsie liquide sur échantillon sanguin dans le cancer du sein... mais le défi est de taille.

Certes, les ARN voyagent au sein de vésicules extracellulaires très stables, qui se retrouvent donc facilement dans le sang. Mais il a fallu trouver une méthode de collecte de ces vésicules (en collaboration avec l'équipe de Clotilde Théry, les chercheurs se sont basés sur des kits commerciaux déjà disponibles et donc aisément utilisables en clinique), puis adapter des techniques de séquençage pour récupérer et décoder les ARNs. Le principal défi vient maintenant du « bruit », car les cellules tumorales ne sont pas les seules à relâcher dans le sang des vésicules extracellulaires contenant des ARNs : de nombreuses autres cellules de l'organisme en font autant. Il faut donc pouvoir repérer les ARNs circulants tumoraux parmi cette multitude de particules ! « Or ceux-ci ne sont pas forcément les mêmes que ceux qui se trouvent dans les biopsies solides. Le défi consiste donc à identifier de nouvelles signatures de ces ARNs et nous nous appliquons à présent à relever ce challenge bioinformatique dans le cancer du sein triple négatif, précise Antonin Morillon. Avec l'espoir de pouvoir, à terme, mieux prédire la réponse à la chimiothérapie. »

## Le statut HRD : une clé pour une prise en charge adaptée

Certaines altérations des mécanismes de réparation de l'ADN représentent des cibles thérapeutiques majeures, à condition de pouvoir les identifier simplement, idéalement via une biopsie liquide. C'est le cas du statut HRD (*Homologous Recombination Deficiency*). « Celui-ci correspond à un défaut dans l'une des voies de réparation de l'ADN, ce qui oblige les tumeurs qui présentent cette déficience à utiliser d'autres voies de réparation pour survivre, explique le **Dr Marc-Henri Stern, chercheur dans l'équipe Réparation de l'ADN et mélanome uvéal de l'Institut Curie**. Or nous avons à disposition des traitements, les inhibiteurs de PARP, qui bloquent ces voies alternatives, ce qui conduit à la mort des cellules tumorales. Dans le cancer de l'ovaire, mais également dans celui du sein, tout l'enjeu est donc d'identifier facilement les patientes dont les tumeurs présentent ce statut HRD afin qu'elles puissent bénéficier de cette thérapie. »

Non seulement l'équipe de Marc-Henri Stern fût la première à identifier la signature HRD dans l'ADN tumoral, mais pour la détecter, elle a également mis au point un test, basé sur le séquençage du génome à faible profondeur (*Shallow Whole Genome Sequencing*). Celui-ci ne permet pas de lire le génome base par base, mais il identifie les altérations macroscopiques, comme les gains ou les pertes de fragments de chromosomes, certaines étant révélatrices du statut HRD. La technologie ainsi développée, baptisée ShallowHRD, est aujourd'hui utilisée en routine dès qu'une demande de statut HRD est prescrite par un médecin.

Les scientifiques travaillent à présent à réduire la « zone d'incertitude », qui correspond aux scores du test ne permettant pas d'affirmer de façon claire si la tumeur est HRD ou non. Une troisième version de leur test, plus précise sur ce point, fera prochainement l'objet d'une publication scientifique et l'équipe étudie en parallèle une autre option : ajouter au séquençage à faible profondeur une technologie appelée cartographie optique du génome. Avec celle-ci, il ne s'agit plus d'identifier les grandes altérations, mais de reconstituer l'histoire du génome pour repérer d'autres réarrangements, comme les amplifications ou les délétions de séquences.

« Cela nous permet d'une part de mieux comprendre ce qui est observé lors du séquençage à faible profondeur, mais également d'identifier des structures avec un intérêt diagnostique potentiel, explique **Marc-Henri Stern**. Et en combinant celle-ci avec la signature HDR, nous pouvons espérer réduire encore la taille de la zone d'incertitude. »

L'objectif ultime ? Réussir à mettre au point un test de statut HDR sur biopsie liquide pour faciliter sa réalisation, quelle que soit la localisation de la tumeur. Mais cela implique que le test soit réalisé alors que le cancer est peu développé, donc quand l'ADN circulant est présent en faible quantité... ce qui en rend difficiles la détection et la lecture. Les chercheurs vont donc s'attacher à combiner sensibilité et fiabilité dans les années à venir.

## L'intelligence artificielle, indispensable alliée de la recherche

Des algorithmes sont déjà utilisés en routine pour l'analyse de biomarqueurs circulants. Mais les progrès de l'intelligence artificielle offrent aussi des perspectives, tant pour l'identification de profils de tumeur personnalisés que pour la découverte de nouveaux biomarqueurs et leur intégration.

### De la mutation ponctuelle au profil

Désormais, dans la prise en charge des cancers du sein notamment, la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande l'utilisation du NGS, séquençage à haut débit, qui permet d'analyser le génome de la tumeur en un temps record. Ce qui produit d'importantes quantités de données génomiques à scanner pour y repérer des mutations... et donc nécessite la mise à contribution d'algorithmes. Une première étape qui utilise l'IA pour lutter contre le cancer.

*« Mais une autre évolution se dessine, avec l'idée d'identifier non plus un événement spécifique, mais des combinaisons d'événements, qui seront plus facile à repérer et peut-être à cibler, annonce le **Pr Éric Pasmant, chef du service de génétique de l'Institut Curie**. Pour cela, il faudra faire appel à l'apprentissage profond (deep learning) : ce type d'IA nous permettra d'identifier des profils, c'est-à-dire des combinaisons de modifications génomiques, de tumeurs du sein par exemple, puis de les rechercher dans le plasma des patientes. »*

Car outre le traitement d'énormes volumes de données, l'IA présente l'avantage de pouvoir combiner des données hétérogènes, qu'il s'agisse de données génétiques (mutations et variations du nombre de copies de l'ADN), d'imagerie ou d'anatomopathologie, etc., pour aboutir à une conclusion. *« Nous espérons que cette intégration de différents types de données fera mieux qu'un type unique pour diagnostiquer précisément les cancers, intercepter les rechutes, identifier les résistances et aider au développement de traitements »*, poursuit **Éric Pasmant**.

### S'approprier l'apprentissage profond

Si les méthodes d'apprentissage profond existent, un frein limite encore leur utilisation pour la recherche de biomarqueurs circulants : le volume de données disponibles pour l'entraînement des algorithmes.

*« Nous avons besoin de cohortes importantes et bien caractérisées pour tenter d'identifier des événements récurrents et alimenter les algorithmes, détaille **Victor Renault, responsable de l'unité de Bioinformatique clinique de l'Institut Curie**. En attendant que celles-ci soient constituées, nous testons en permanence les nouveaux outils d'IA au sein de l'unité de Bioinformatique clinique, afin de les rendre plus performants. En outre, les avancées de l'IA pourraient aussi faciliter l'identification de nouveaux biomarqueurs. Par exemple, les LLMs – Large Language Models – offrent de nouvelles perspectives d'exploration de données et peuvent permettre de découvrir de nouvelles signatures génomiques. »*

**L'Institut Curie fait ainsi de son unité Bioinformatique clinique une force dans la lutte contre le cancer et réalise d'importants investissements pour offrir à ses chercheurs la puissance de calcul nécessaire au déploiement de l'IA, au service de l'amélioration de la prise en charge des patientes et des patients**

## Les facteurs de risque du cancer du sein

### Une maladie multifactorielle

**Représentant 33 % des cancers féminins, le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes, avec 61 214 nouveaux cas en France en 2023. Il touche principalement les plus de 50 ans.**

Dans la majorité des cas, le développement d'un cancer du sein prend plusieurs mois, voire plusieurs années. Dépisté tôt, c'est un cancer de bon pronostic, dont le taux de survie reste stable (avec 88 % de taux de survie nette standardisée 5 ans après le diagnostic).

Le cancer du sein est une **maladie multifactorielle**. On connaît aujourd'hui un certain nombre de facteurs de risque du cancer du sein même s'il existe encore des incertitudes quant à l'implication et au poids de plusieurs de ces facteurs. De plus, une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer.

Outre le sexe (plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes), **les principaux facteurs de risque de cancer du sein sont :**

- **L'âge** : près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans ;
- **Les antécédents médicaux personnels et familiaux** de cancers ;
- **Les facteurs de risque liés à nos modes de vie** tels que la consommation d'alcool et de tabac, un surpoids ou encore pas ou peu d'activité physique ;
- **Certains traitements hormonaux de la ménopause.**

**Source Institut National du cancer :**

- ✓ Facteurs de risque : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>
- ✓ [Panorama des cancers en France – Edition 2023](#)

## Les différents types de cancers du sein

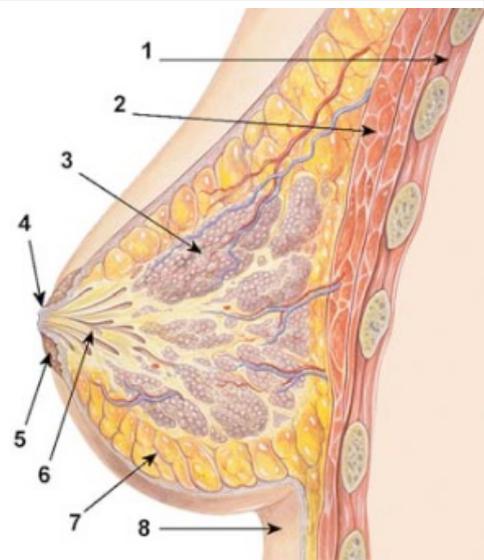
### Une maladie très hétérogène et des traitements ciblés

Il n'y a pas un cancer du sein mais des cancers du sein en fonction du stade d'évolution, de la localisation dans l'organe et des cellules à partir desquelles il s'est propagé. Le cancer du sein est donc une maladie très hétérogène, associée à des caractéristiques pathologiques, histologiques spécifiques et un comportement clinique différent selon les types.

#### Anatomie de la glande mammaire normale

La glande mammaire se compose principalement de lobules où est produit le lait et des canaux servant à son transport vers le mamelon pour permettre l'allaitement. Les phases initiales des cancers du sein se développent à partir des cellules épithéliales des canaux ou des lobules. Tant que les cellules cancéreuses restent confinées au niveau des canaux ou des lobules, les **cancers sont dits « in situ »**.

En revanche, à partir du moment où les cellules cancéreuses ont traversé la membrane, dite « basale » des canaux ou des lobules et sont présentes dans les tissus avoisinants, **le cancer est infiltrant**. Les cellules cancéreuses peuvent se propager soit dans les ganglions situés sous l'aisselle (ganglions axillaires), soit par voie veineuse.



1. Cage thoracique - 2. Muscles pectoraux - 3. Lobules - 4. Mamelon - 5. Aréole  
6. Canaux galactophores - 7. Tissu adipeux 8. Peau

#### Cancer du sein *in-situ* versus infiltrants

On distingue le cancer du sein *in situ*, qui se trouve à l'intérieur des canaux ou des lobules, et le cancer du sein infiltrant, dont les cellules cancéreuses s'étendent alors aux tissus voisins, voire à d'autres parties du corps, formant des métastases.

#### Plus loin dans la classification : les cancers du sein de type luminal, basal-like, HER2, triple négatif

Tous les cancers se développent à partir des cellules épithéliales qui tapissent les canaux et les lobules du sein.

- ✓ **Les cancers du sein de type luminal** : ce sont les formes les plus fréquentes de cancers du sein. Ces cancers expriment les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Ces formes comprennent deux sous-groupes selon qu'elles se multiplient peu : **luminal A** (25 à 40 % des cas), ou beaucoup : **luminal B** (20 à 25 % des cas).

✓

- ✓ **Les cancers du sein HER2 positifs** : environ 15 % des cancers du sein surexpriment le récepteur HER2 à leur surface et entre donc dans la catégorie des tumeurs HER2+. Activé, ce récepteur provoque la prolifération cellulaire et sa surexpression a longtemps été synonyme de mauvais pronostic, jusqu'au jour où un anticorps\* ciblant ce récepteur a été découvert : trastuzumab (Herceptin®).
- ✓ **Les cancers du sein de type basal-like et les cancers du sein triple négatif** : les cancers de type basal-like (10 à 15% des cas) ne sont pas tous triples négatifs, et réciproquement, certaines tumeurs triples négatives n'appartiennent pas à la catégorie basal-like. Ils sont très similaires aux tumeurs survenant chez les femmes porteuses de mutations de BRCA1. **Les cancers du sein triple négatif se caractérisent par l'absence de récepteurs aux œstrogènes (RO-) et à la progestérone (RP-), et par le fait qu'ils ne surexpriment pas HER2 (HER2-)**. Ils sont qualifiés pour cette raison de triple négatif : RO-, RP-, HER2-.

**Dans 70 à 80% des cas, le cancer du sein présente des récepteurs hormonaux. On dit alors que le cancer du sein est hormonodépendant** (les hormones jouent un rôle dans la prolifération des cellules cancéreuses) ou que le cancer du sein est RH+ (les récepteurs hormonaux sont présents). Dans le cas contraire, on dit alors qu'il est RH- (les récepteurs hormonaux sont absents).

Par ailleurs, le marqueur **Ki-67** est testé systématiquement pour évaluer la vitesse de croissance des cellules cancéreuses. De plus, **le grade (de 1 à 3, faible, intermédiaire, élevé) exprime le degré d'agressivité du cancer du sein.**