

## INNOVATION

# DÉPISTER LE CANCER AU CHEVET DE L'ANIMAL

Le Nu.Q Vet Cancer est un test qui permet de dépister une tumeur chez le chien à partir d'une simple prise de sang. Développé par un laboratoire américain, il est désormais disponible en France dans les cliniques.

TANIT HALFON

La biopsie liquide est une technique d'avenir en cancérologie humaine mais aussi vétérinaire. Le principe consiste à rechercher, à partir d'un échantillon biologique comme le sang ou encore l'urine, la présence de mutations spécifiques de cancers au niveau de l'ADN tumoral circulant (ADNtc)<sup>1</sup>. Mais d'autres biomarqueurs peuvent aussi être visés, comme le taux de nucléosomes circulants, principe sur lequel a misé la société américaine Volition. Dans ce cadre, elle a développé le test Nu.Q Vet Cancer. Celui-ci arrive désormais sur le marché français via un partenariat avec Scil, une entreprise de technologie médicale. Cette dernière a innové en adaptant le test afin de pouvoir le réaliser directement en établissement de soin vétérinaire (test « Point of Care » - voir encadré).

## Un test ELISA

Concrètement, comment fonctionne ce test, et en quoi les nucléosomes sont-ils des biomarqueurs intéressants ? Benoît Hédan, vétérinaire et ingénieur de recherche en génétique au CNRS de Rennes, qui travaille lui aussi sur la biopsie liquide, nous explique : « Lorsque de l'ADN tumoral est relargué dans la circulation sanguine, il est porté par les nucléosomes qui sont un ensemble de protéines, les histones, sur lesquels sont enroulés

les brins d'ADN. Cela correspond au premier niveau "d'empilage" de l'ADN dans la cellule. Partant de là, l'idée est de se dire que le taux de nucléosomes pourrait être corrélé à la présence d'un processus tumoral. » Caractériser ce taux est beaucoup plus accessible que d'identifier une mutation spécifique sur l'ADNtc qui nécessite d'en passer par un séquençage génomique en laboratoire. Pour les nucléosomes, il s'agit d'un test immuno-enzymatique (ELISA) avec des anticorps ciblant les histones. Cela peut donc être envisagé au chevet d'un patient.

Cette idée a été confirmée par les équipes de Volition. Dans une étude<sup>2</sup> de 2021, ils ont montré que le test permettait de différencier des chiens atteints d'un lymphome de chiens sains (126 chiens malades contre 134 témoins sains). Les premiers présentaient une concentration de nucléosomes plasmatiques environ sept fois supérieure à celle mesurée chez les chiens témoins (différence significative avec une p-value < 0,0001). Le test a montré une sensibilité de 80 % et une spécificité de près de 95 %, au seuil défini, lequel a permis de discriminer 63,6 % des chiens malades de stade I par rapport aux témoins, 75,7 % de ceux de stade III et 81,8 % de ceux de stade V (pas de différence pour le stade II, du fait d'un nombre trop limité de chiens). Le taux de nucléosomes était élevé aussi bien pour les lymphomes à cellules B que ceux à cellules T. Ce taux a augmenté avec le stade de la maladie.

## Des bons résultats pour les lymphomes et les hémangiosarcomes

Des résultats similaires<sup>3</sup> ont été obtenus pour l'hémangiosarcome. Avec le seuil défini, la sensibilité était de 80,5 % et la spécificité de 100 %, et a permis de discriminer 67 % des chiens de stade I, 76 % des chiens de stade II, et 90 % des chiens de stade III. Dans une autre étude<sup>4</sup> de 2022, les équipes ont cherché à évaluer le test sur une population de 528 chiens atteints de différents types de cancers (vs 134 chiens sains). Le lymphome, l'hémangiosarcome, le sarcome histiocytaire et le mélanome malin étaient les quatre



### UN ANALYSEUR EN CLINIQUE

Scil met à disposition gratuitement son analyseur d'immunofluorescence pour les praticiens désireux d'utiliser ce nouveau test, sous conditions d'engagement. Cette machine permet de doser également d'autres paramètres : T4, TSH, cortisol, progestérone et cCRP. L'analyseur est disponible pour les vétérinaires depuis le mois de juillet 2022. Quant au Nu.Q Vet Cancer, il est disponible depuis la mi-avril. Le prix du test à l'unité est de 40,75 euros HT.

Contactée, la société Scil a indiqué que « les nucléosomes H3.1 plasmatiques du chien sont recherchés et quantifiés dans la cartouche Element i+ de leur analyseur, à l'aide d'anticorps spécifiques comme pour le test ELISA.

Des études ont été réalisées pour comparer les performances du test ELISA avec celles du test Element i+. Elles ont montré une excellente corrélation entre les résultats des 2 tests ». Des études cliniques vont suivre dès le lancement.





Le test semble prometteur pour le dépistage des cancers hématopoïétiques.

iStock-K\_Theilhofer

principales tumeurs malignes détectées. Les tumeurs malignes les moins susceptibles d'être détectées étaient les sarcomes des tissus mous, les ostéosarcomes et les tumeurs à mastocytes. Dans l'ensemble, le test a permis d'identifier près de 50 % de tous les cancers et 76 % des cancers systémiques, avec une spécificité de 97 %. Ce qui a permis aux auteurs de l'étude de conclure que le test « est plus performant pour les tumeurs systémiques (taux de métastases plus élevé) et pour celles qui ont un taux de renouvellement cellulaire élevé. Cela correspond à l'observation selon laquelle les nucléosomes sont libérés dans le plasma à un taux plus élevé en cas de renouvellement cellulaire rapide et de taux de mort cellulaire élevé ». À l'inverse, il apparaît beaucoup moins performant, voire pas du tout, pour les tumeurs de nature locale. Toutefois, pour certains cas de tumeurs à développement uniquement local, le taux était élevé. Ce résultat pourrait s'expliquer par la présence d'une inflammation locale.

### Une hausse possible des nucléosomes lors de processus inflammatoires

En effet, une des principales limites des nucléosomes est qu'ils ne sont pas spécifiques à un processus tumoral: une inflammation peut théoriquement engendrer aussi une hausse de leur concentration sanguine. Benoît Hédan explique: « *Quand on fait un séquençage de mutations spécifiques sur l'ADNc, un résultat négatif ne signifie pas forcément une absence de tumeur, si cette dernière ne présente pas la mutation recherchée. Le dosage des nucléosomes outrepassé ce risque de faux négatif, en permettant théoriquement de détecter un plus grand nombre de tumeurs. À l'inverse, identifier la mutation permet de confirmer avec certitude la présence de la tumeur. Ce n'est pas le cas avec les nucléosomes: un résultat positif n'est pas spécifique du cancer.* »

En pratique, l'analyseur de Scil affiche trois résultats possibles: une suspicion faible, qui correspond à un taux de nucléosomes < 50 ng/ml; un résultat douteux (51-80), et une suspicion forte (> 81). Dans ce dernier cas, il est bien indiqué que « les maladies inflammatoires telles qu'une maladie à médiation immunitaire, une inflammation systémique, une septicémie et un traumatisme peuvent aussi causer des concentrations

élevées en nucléosomes circulants ». D'après Benoît Hédan, il faudrait disposer de données comparant des chiens ayant une tumeur, avec des chiens atteints d'autres maladies non cancéreuses, afin de vérifier la pertinence des seuils choisis, et donc de limiter le risque de faux positifs. « *Malgré tout, le test pourra quand même aider lors de fortes suspicions cliniques.* » Par ailleurs, selon lui, « *à ce stade, il manque aussi des données permettant de conforter le fait que le test est intéressant pour une détection précoce, avant l'apparition des signes cliniques, pour un usage dans un cadre routinier.* ». Ceci étant dit, « *l'outil reste intéressant pour des races prédisposées, ça peut rassurer des détenteurs d'avoir de tels bilans à des moments clés de la vie de leur animal.* »

À ce stade, Scil recommande d'utiliser le test chez les chiens âgés de 7 ans et plus, ou ayant des antécédents familiaux de cancer. Il est également indiqué qu'il pourrait être utilisé chez des chiens plus jeunes, âgés de 4 ans et plus lorsqu'il s'agit de races à risque. En cas de test douteux, il est conseillé de refaire le test après 2 à 4 semaines. Attention: le chien doit être à jeun - 4 heures avant - pour interpréter le test. D'autres travaux sont en cours, pour affiner le pouvoir discriminant du test, tout comme des essais sur les chats. Au-delà du dépistage, ce test pourra aussi être utile pour le suivi de l'animal en cours de traitement. Pour l'instant, une seule étude a été menée à ce sujet. ●

1. <https://urlz.fr/qcO7>; <https://urlz.fr/qcOf>
2. <https://urlz.fr/qcOI>
3. <https://urlz.fr/qcOo>
4. <https://urlz.fr/qcOq>