

Améliorer la détection précoce et la prise en charge clinique du cancer de la vessie

Un test urinaire prometteur (uTERTpm)

Centre international de Recherche sur le Cancer



Organisation mondiale de la Santé

Synthèse des données probantes du CIRC – N° 3

Résumé

Le cancer de la vessie est le 10^e cancer le plus courant au monde et l'un des plus difficiles et coûteux à diagnostiquer et à traiter. Pour le diagnostiquer, il est nécessaire de réaliser une cystoscopie, un examen invasif et onéreux qui peut s'avérer difficilement accessible dans les milieux les plus démunis. Le CIRC a développé un test urinaire qui détecte les mutations du promoteur du gène de la télomérase transcriptase inverse « TERT » (uTERTpm). Celui-ci a déjà démontré sa grande efficacité dans la détection du cancer de la vessie à partir d'échantillons d'urine dans deux études indépendantes. La détection de ce biomarqueur, simple et non invasive, pourrait s'avérer être un outil au rapport coût/efficacité

satisfaisant pour améliorer la détection précoce du cancer de la vessie et le suivi de la maladie. Elle pourrait également offrir de nouvelles perspectives pour le dépistage des populations à haut risque (les fumeurs et les travailleurs exposés à des agents cancérigènes vésicaux).

Introduction

Chaque année, le cancer de la vessie est diagnostiqué chez environ 600 000 personnes dans le monde, et plus de 200 000 personnes en meurent. Le nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie est plus élevé en Europe de l'Ouest et du Sud, en Amérique du Nord et en Afrique du Nord. Bien que les hommes aient trois fois plus de risques de contracter un cancer de la vessie que les femmes, on détecte

souvent chez elles des cancers plus avancés, avec un pronostic plus mauvais que celui des hommes. Les risques de cancer de la vessie augmentent avec l'âge : près de 90 % des cas sont diagnostiqués chez des personnes de plus de 55 ans, dont 50 % ont plus de 70 ans.

La plupart des cancers de la vessie sont diagnostiqués à un stade précoce (75 % au stade de tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle [TVNIM]), lorsqu'ils sont encore faciles à traiter. Cependant, même un cancer de la vessie détecté à un stade précoce peut réapparaître après un traitement réussi (31–78 % de récurrence après 5 ans). C'est pourquoi les personnes ayant contracté un cancer de la vessie doivent généralement être suivies très régulièrement pendant des années après le traitement. Ce suivi peut également impliquer des examens invasifs tels que des cystoscopies. Environ 25 % des cancers de la vessie sont diagnostiqués à des stades avancés. Seulement 6 % des patients diagnostiqués aux stades les plus avancés sont encore en vie 5 ans après le diagnostic. Ce taux de survie n'a pas augmenté au cours des 30 dernières années.

Le principal symptôme du cancer de la vessie est la présence de sang dans les urines (hématurie). D'autres signes incluent une miction fréquente ou douloureuse et des douleurs abdominales, lombaires ou pelviennes. Le cancer de la vessie est diagnostiqué principalement par un examen invasif et coûteux appelé cystoscopie. Lors de cet examen, l'urologue utilise un cystoscope (long tube fin et flexible avec une source de lumière, une lentille ou une petite caméra) pour observer l'intérieur de la vessie.

Ainsi, un diagnostic précoce et une amélioration du suivi contribueraient grandement à réduire le taux de mortalité due à ce cancer, diminuer le fardeau économique associé et améliorer la qualité de vie des patients.

« Si un test urinaire simple et fiable comme le test uTERTpm avait existé lorsque j'ai contracté le cancer de la vessie, j'aurais certainement pu être diagnostiqué et soigné plus tôt. »

– M. Walter Schoch, le premier patient inclus dans l'étude DIAGURO



Facteurs de risques connus ou suspectés du cancer de la vessie

- Le sexe : hommes > femmes
- L'âge
- Les origines ethniques : Caucasiens > Africains (pour les nouveaux cas) mais Africains > Caucasiens (pour les décès)
- La consommation de tabac, à l'origine de 50 % des cas de cancer de la vessie
- Les expositions professionnelles aux amines aromatiques, aux nitrosamines et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les industries du textile, du caoutchouc, du cuir, de la teinture, de la peinture, et de l'imprimerie
- L'exposition à l'arsenic dans des eaux contaminées dans le sud-ouest de l'Asie
- L'infestation parasitaire chronique due au *Schistosoma haematobium* (schistosomes, vers plats à l'origine de sang dans les urines) en Afrique subsaharienne, pour le carcinome épidermoïde de la vessie
- Une exposition antérieure à des rayonnements ionisants
- L'inflammation chronique de la vessie (infection chronique)
- Des antécédents médicaux de cancer
- La consommation d'opium

Messages clés

- Afin de compléter ou remplacer le diagnostic standard et invasif de la cystoscopie pour la détection précoce du cancer de la vessie, il est nécessaire de développer une méthode fiable, non invasive et au rapport coût/efficacité satisfaisant.
- Pour être utile cliniquement, la méthode doit :
 - être sensible, spécifique, et fiable ;
 - démontrer une meilleure précision du diagnostic par rapport à la cystoscopie ;
 - permettre de meilleurs résultats cliniques que les pratiques actuelles ;
 - être facile à mettre en place dans la pratique clinique courante ;
 - avoir un rapport coût/efficacité satisfaisant (voir Figure 1).
- La détection des mutations du promoteur TERT dans l'urine (uTERTpm) est une méthode simple et non invasive.
- Le test uTERTpm, complété d'une cystoscopie ou d'une urographie, pourrait être un outil au rapport coût/efficacité satisfaisant pour le dépistage des populations à haut risque (les fumeurs et les travailleurs exposés à des agents cancérigènes vésicaux).
- Cette affirmation fondée sur la recherche doit être appliquée dans la pratique clinique afin d'améliorer la prise en charge des patients souffrant d'un cancer de la vessie et des populations à haut risque.
- Les bénéfices pour la santé d'un biomarqueur urinaire prometteur comme le test uTERTpm sont les suivants :
 - une meilleure détection des tumeurs de la vessie ou des récurrences à un stade précoce, ce qui pourrait garantir un meilleur taux de survie ;
 - la réduction du nombre de cystoscopies invasives chez les patients dont le résultat au test uTERTpm est négatif ;
 - une plus grande adhésion des populations à haut risque à un programme de dépistage simple et inoffensif ;
 - et la réduction des coûts liés à la prise en charge clinique des patients chez qui on suspecte un cancer de la vessie (soit 25 € par test uTERTpm).
- Inclure le point de vue des patients dans la recherche devrait permettre d'obtenir des avancées scientifiques et médicales plus efficaces, et ce dans les meilleurs délais, pour les personnes atteintes de cancer de la vessie.

Obstacles au diagnostic précoce et biomarqueurs du cancer de la vessie existants

De nos jours, la détection du cancer de la vessie repose principalement sur la cystoscopie, un examen invasif et coûteux qui peut s'avérer difficilement accessible dans les milieux les plus démunis. Certaines études d'imagerie et certains tests non invasifs, tels que la cytologie urinaire ou les biomarqueurs urinaires, ont également été proposés en tant que modalités

complémentaires de diagnostic, mais aucun d'eux n'a démontré une performance optimale pour être utilisé dans la détection précoce du cancer de la vessie (manque de sensibilité et/ou de précision et/ou rapport coût/efficacité non satisfaisant). En effet, aucun des biomarqueurs urinaires disponibles sur le marché et agréés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) n'est recommandé par les urologues pour la prise en charge clinique courante du cancer de la

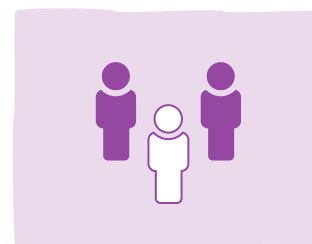
vessie ou pour le dépistage des populations à haut risque. Ainsi, la cystoscopie invasive, souvent complétée par une cytologie urinaire, reste la norme diagnostique dans de nombreux cas.

Un autre obstacle à la détection précoce du cancer de la vessie est le délai entre l'orientation du patient vers un spécialiste et le diagnostic. Un dépistage régulier non invasif des populations à haut risque asymptomatiques réduirait le délai pour diagnostiquer le cancer de la vessie.

Appel à l'action



Le test uTERTpm pour la détection du cancer de la vessie, mis au point par la méthode droplet digitale PCR (ddPCR) dans l'urine, nécessite d'être validé par la communauté scientifique.



L'efficacité du test uTERTpm en tant que stratégie de dépistage dans les populations à haut risque doit être évalué par la communauté scientifique.



L'investissement des bailleurs de fonds publics et privés dans la recherche est requis afin d'évaluer pleinement la fiabilité du test uTERTpm en tant que biomarqueur universel de détection précoce et de suivi du cancer de la vessie.



Cette découverte scientifique nécessitera d'être adoptée par les urologues et le test uTERTpm intégré dans la prise en charge clinique courante du cancer de la vessie et dans les programmes de dépistage.



Figure 1. Plan d'action du test urinaire détectant les mutations du promoteur TERT (uTERTpm) pour la détection précoce et le suivi du cancer de la vessie.

Examens actuels pour la détection du cancer de la vessie et leurs limites

- Examen de diagnostic standard :
 - Cystoscopie : invasive et coûteuse
- Méthodes complémentaires :
 - Les techniques d'imagerie comme la tomodensitométrie : exposent le patient à des rayons X qui sont des rayonnements ionisants
 - La cytologie urinaire : manque de sensibilité pour la détection de tumeurs de bas grade
 - Les biomarqueurs urinaires agréés par la FDA : manque d'efficacité et de reproductibilité ; rapport coût/efficacité insatisfaisant

La détection urinaire des mutations du promoteur TERT (uTERTpm) en tant que biomarqueur non invasif pour la détection précoce du cancer de la vessie

Plusieurs études ont montré que des mutations du promoteur TERT (TERTpm) étaient détectées très fréquemment dans l'urine de patients atteints de cancer de la vessie (dans 60 % à 85 % des cas), quel que soit le stade ou le grade du cancer, et représentaient les altérations génétiques les plus fréquentes. Le CIRC a mis au point un test basé sur la méthode droplet digitale PCR (ddPCR) afin de détecter ces mutations dans des échantillons d'urine. Ce test (uTERTpm) est facile à mettre en œuvre dans la pratique clinique courante.

La détection du biomarqueur uTERTpm a été expérimentée dans deux études :

l'étude DIAGURO en France, et la cohorte du Golestan en République islamique d'Iran. Elle s'est révélée extrêmement performante pour la détection urinaire du cancer de la vessie. Les mutations TERTpm ont été détectées dans l'urine de la plupart des patients atteints d'un cancer de la vessie (jusqu'à 87 %), lorsque l'urine était collectée au moment du

diagnostic, alors qu'elles n'ont été détectées que dans 5 % des échantillons urinaires des participants qui n'avaient pas de cancer de la vessie au moment de la collecte d'urine. Le biomarqueur uTERTpm a également été détecté dans l'urine d'individus asymptomatiques jusqu'à 10 ans avant le diagnostic de ce cancer.

Le test uTERTpm pourrait-il être un outil de dépistage chez les populations à haut risque ?

Le dépistage du cancer de la vessie n'est actuellement pas recommandé par les directives cliniques ni par les urologues, probablement en raison du manque d'efficacité des tests urinaires disponibles sur le marché. Cependant, le dépistage des populations à haut risque permettrait d'augmenter le taux de survie à ce cancer, puisqu'il serait découvert à un stade moins avancé, plus facile à traiter.

L'hématurie est le symptôme le plus commun du cancer de la vessie et le plus simple à évaluer. En revanche, l'hématurie microscopique (présence de sang non visible dans l'urine) survient quant à elle chez 2 à 30 % de la population générale, dont seulement 1 à 5 % sera diagnostiqué d'un cancer de la vessie. C'est pourquoi il est important d'adapter les recommandations de dépistage pour identifier les populations à haut risque qui pourraient bénéficier au mieux d'un dépistage du cancer de la vessie, et éviter ainsi les examens invasifs inutiles pour les populations à faible risque.



« Le test urinaire uTERTpm pourrait être le premier à être utilisé dans la prise en charge clinique courante du cancer de la vessie, mais il doit d'abord être entièrement validé par des études internationales bien conçues et à grande échelle. »

– D^{re} Florence Le Calvez-Kelm

L'étude DIAGURO en France

- Les mutations TERTpm ont été mesurées dans des échantillons d'urine de 93 patients ayant reçu un diagnostic de cancer de la vessie primaire ou en récurrence (carcinome urothélial) et 94 patients atteints d'une pathologie urologique autre que le cancer de la vessie.
- 87 % des patients atteints d'un cancer de la vessie étaient positifs au marqueur.
- 95 % des personnes ne présentant aucun symptôme du cancer de la vessie étaient négatives au marqueur (voir Figure 2).

L'étude de cohorte du Golestan en République islamique d'Iran

- 50 045 personnes âgées de 40 à 75 ans, recrutées dans la province du Golestan dans le nord-est de l'Iran entre 2004 et 2008, ont fourni un échantillon d'urine au moment du recrutement et ont été suivies pendant 14 ans.
- Les mutations TERTpm ont été testées dans les échantillons d'urine des 38 participants ayant développé un cancer de la vessie primaire (carcinome urothélial) au cours du suivi, et dans l'urine des 152 individus en bonne santé sans aucun antécédent de cancer à la fin du suivi.
- 46,7 % des individus initialement asymptomatiques ayant développé un cancer de la vessie au cours du suivi étaient positifs au marqueur.
- 100 % des individus ne présentant aucun symptôme du cancer de la vessie étaient négatifs au marqueur.
- Le biomarqueur uTERTpm a été détecté dans des échantillons d'urine jusqu'à 10 ans avant le diagnostic de cancer de la vessie chez les patients.

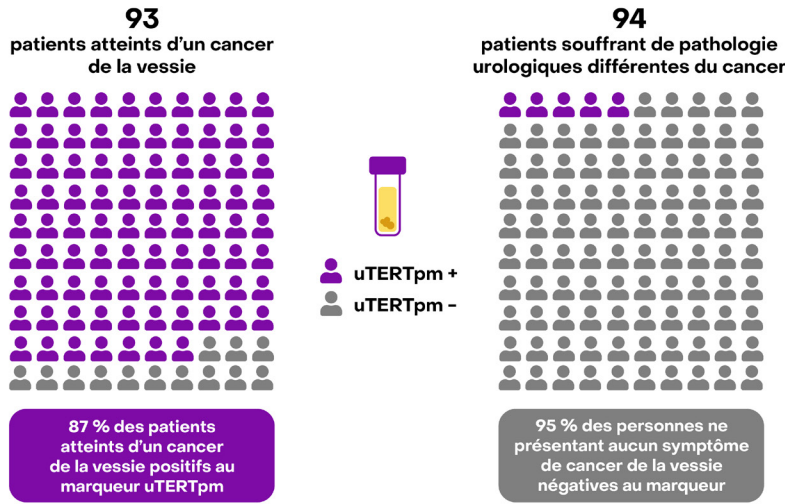


Figure 2. Sensibilité et spécificité de la détection urinaire des mutations du promoteur du gène TERT (uTERTpm) dans l'étude DIAGURO.



« Ce test urinaire basé sur la détection des mutations du promoteur TERT (uTERTpm) pourrait nettement améliorer la détection du cancer de la vessie, qui repose encore sur des méthodes coûteuses et invasives. »

– D^r Arnaud Manel

Le biomarqueur uTERTpm, simple et non invasif, représente une opportunité intéressante pour le dépistage et la détection précoce des cancers de la vessie, puisqu'il peut être détecté des années avant le diagnostic (voir Figure 3). Cette idée est d'autant plus intéressante que des études montrent que dépister les populations à haut risque en utilisant des biomarqueurs urinaires fiables et non coûteux, complétés d'une cystoscopie, pourrait être une solution avec un bon rapport coût/efficacité.

Par conséquent, la détection du biomarqueur TERTpm dans l'urine représenterait un candidat prometteur pour des programmes de dépistage au rapport

coût/efficacité satisfaisant, ciblant les populations à haut risque concernées. L'utilité du test uTERTpm pour une détection précoce ou un dépistage doit être analysée chez des individus asymptomatiques ayant un risque élevé de développer un cancer de la vessie, à savoir chez les fumeurs et les travailleurs exposés à des agents cancérogènes vésicaux, et chez les individus souffrant d'hématurie.

Le test uTERTpm pourrait-il être un biomarqueur pour le suivi post-opératoire ?

Les cancers de la vessie localisés (TVNIM) sont excisés chirurgicalement par l'urètre. Cependant, en raison de leur taux de récurrence

élevé, le suivi post-opératoire des cancers de la vessie nécessite de nombreuses cystoscopies. L'examen est répété tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans pour les patients à risque intermédiaire et tout au long de leur vie pour les patients à haut risque. L'utilité du test uTERTpm dans les échantillons d'urine récoltés au cours du suivi nécessite de plus amples recherches. Il pourrait réduire le nombre de cystoscopies répétées non nécessaires, coûteuses et invasives, lors d'un suivi sur le long terme, tout en permettant de détecter de façon précoce une éventuelle récurrence.

Le poids socio-économique du cancer de la vessie, et comment le test uTERTpm pourrait le soulager

Le cancer de la vessie est, de nos jours, l'un des plus difficiles et coûteux à diagnostiquer et à traiter, avec une différence de coûts importante entre les pays (par exemple : les dépenses par patient aux Etats-Unis sont deux fois plus élevées que dans l'Union européenne). Les éléments les plus coûteux sont les soins hospitaliers, qui comprennent les différents examens de détection (59 %) et les médicaments (20 %).

Le coût des cystoscopies répétées est significatif (de 250 à 600 € par examen, selon le pays). Il s'agit d'un examen invasif qui peut entraîner de nombreux inconforts et complications, affectant la qualité de vie des patients et leur adhésion aux protocoles de surveillance. Bien que la cytologie urinaire soit moins coûteuse (de 25 à 100 €), ses résultats pour la détection de tumeurs de faible grade sont insatisfaisants, et elle n'est utilisée que comme méthode complémentaire.

Le coût d'un test uTERTpm devrait être à peu près similaire à celui d'un test par cytologie urinaire (soit 25 €) et représenter environ 4 à 10 % du coût d'une cystoscopie. Ce test pourrait ainsi être une alternative abordable aux examens coûteux et invasifs, sans aucun effet indésirable.

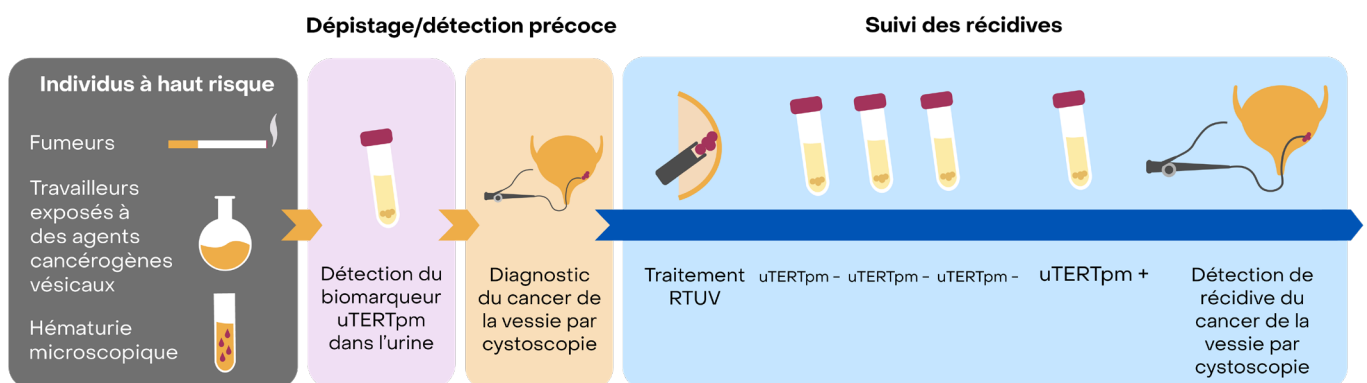


Figure 3. Applications cliniques potentielles du biomarqueur urinaire détectant les mutations du promoteur TERT (uTERTpm). RTUV, résection transurétrale de la vessie.

Implications

La validation du test uTERTpm comme biomarqueur urinaire du cancer de la vessie par des études internationales fournirait des informations clés pour sa mise en pratique clinique, y compris éventuellement pour le développement de stratégies de dépistage chez les groupes à haut risque, qui pourraient bénéficier d'un suivi rapproché avec un simple test non invasif.

Les avantages potentiels sur le long terme de ce biomarqueur pour la santé publique et sur le plan économique sont les suivants :

- une meilleure détection du cancer de la vessie à un stade précoce, permettant ainsi d'augmenter le taux de survie ;
- la réduction du nombre de cystoscopies inutiles chez les patients ayant reçu des résultats négatifs au test uTERTpm ;
- un meilleur suivi des récurrences du cancer de la vessie avec un contrôle dynamique du marqueur, réduisant ainsi le nombre de cystoscopies inutiles, coûteuses et invasives,



« Le test uTERTpm pourrait être une alternative abordable aux examens invasifs pour la détection et le suivi du cancer de la vessie, améliorant ainsi la qualité de vie des patients et réduisant les dépenses de santé. »

– Dr Emmanuel Vian

- au cours du suivi sur le long terme ;
- la réduction du nombre d'éventuelles complications et de l'inconfort liés aux examens invasifs inutiles, augmentant ainsi la proportion de patients adhérant au dépistage ou aux protocoles de suivi ;
- la réduction des coûts liés aux examens cliniques inutiles.

Pour résumer, la validation du test uTERTpm en tant que biomarqueur urinaire du cancer de la vessie simple, sensible et au rapport coût/efficacité satisfaisant pourrait améliorer significativement la détection précoce du cancer de la vessie et sa prise en charge, contribuant ainsi à réduire le fardeau mondial de cette maladie.

Remerciements

Remerciements aux participants de l'étude cas-témoins DIAGURO en France et à ceux de l'étude de cohorte prospective du Golestan en République islamique d'Iran.

D^{re} Florence Le Calvez-Kelm, co-chercheuse principale de l'étude DIAGURO, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), Lyon, France ; D^r Arnaud Manel, Hôpital du Creusot, France ; D^r Emmanuel Vian, co-chercheur principal de l'étude DIAGURO, Clinique de l'Infirmier protestante de Lyon, France ; Professeur Reza Malekzadeh, chercheur principal de l'étude de cohorte du Golestan, Université de sciences médicales de Téhéran, République islamique d'Iran ; D^r Md Ismail Hosen, co-chercheur, Université de Dhaka, Bangladesh ; D^r Mahdi Sheikh, co-chercheur, CIRC, Lyon, France ; D^{re} Maria Zvereva, co-chercheuse, Université d'Etat Lomonosov de Moscou, Russie ; M. Walter Schoch, patient de l'étude DIAGURO atteint du cancer de la vessie ; D^{re} Florence Guida, co-rédactrice de cette Synthèse des données probantes du CIRC, CIRC, Lyon, France. Remerciements à tous les co-chercheurs et étudiants ayant travaillé sur ces projets.

Financement : Ligue contre le Cancer, France ; World Cancer Research Fund International ; Cancer Research UK ; Université de sciences médicales de Téhéran, République islamique d'Iran ; CIRC, France ; National Cancer Institute des Etats-Unis ; Association pour la recherche en biologie moléculaire, France ; Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA), France.

Références clés

- Ferlay et al. (2020). Global Cancer Observatory : Cancer Today. Lyon, France : Centre international de Recherche sur le Cancer. Disponible sur : <https://gco.iarc.fr/today>.
- Avogbe et al. (2019). EBioMedicine. 44:431–8. PMID:31122840
- Hosen et al. (2020). EBioMedicine. 53:102643. PMID:32081602
- Zvereva et al. (2020). Int J Mol Sci. 21(17):6034. PMID:32839402
- Zhu et al.(2019). J Cancer. 10(17):4038–44. PMID:31417648
- Lotan et al. (2006). Cancer. 107(5):982–90. PMID:16862567

Crédits photos : Adobe Stock par Pixel-Shot

Pour plus d'information sur le projet, veuillez contacter la D^{re} Florence Le Calvez-Kelm à l'adresse lecalvezf@iarc.who.int

Pour obtenir des informations relatives aux Synthèses des données probantes du CIRC, veuillez contacter evidencebriefseries@iarc.who.int
<https://www.iarc.who.int/>



@IARCWHO

