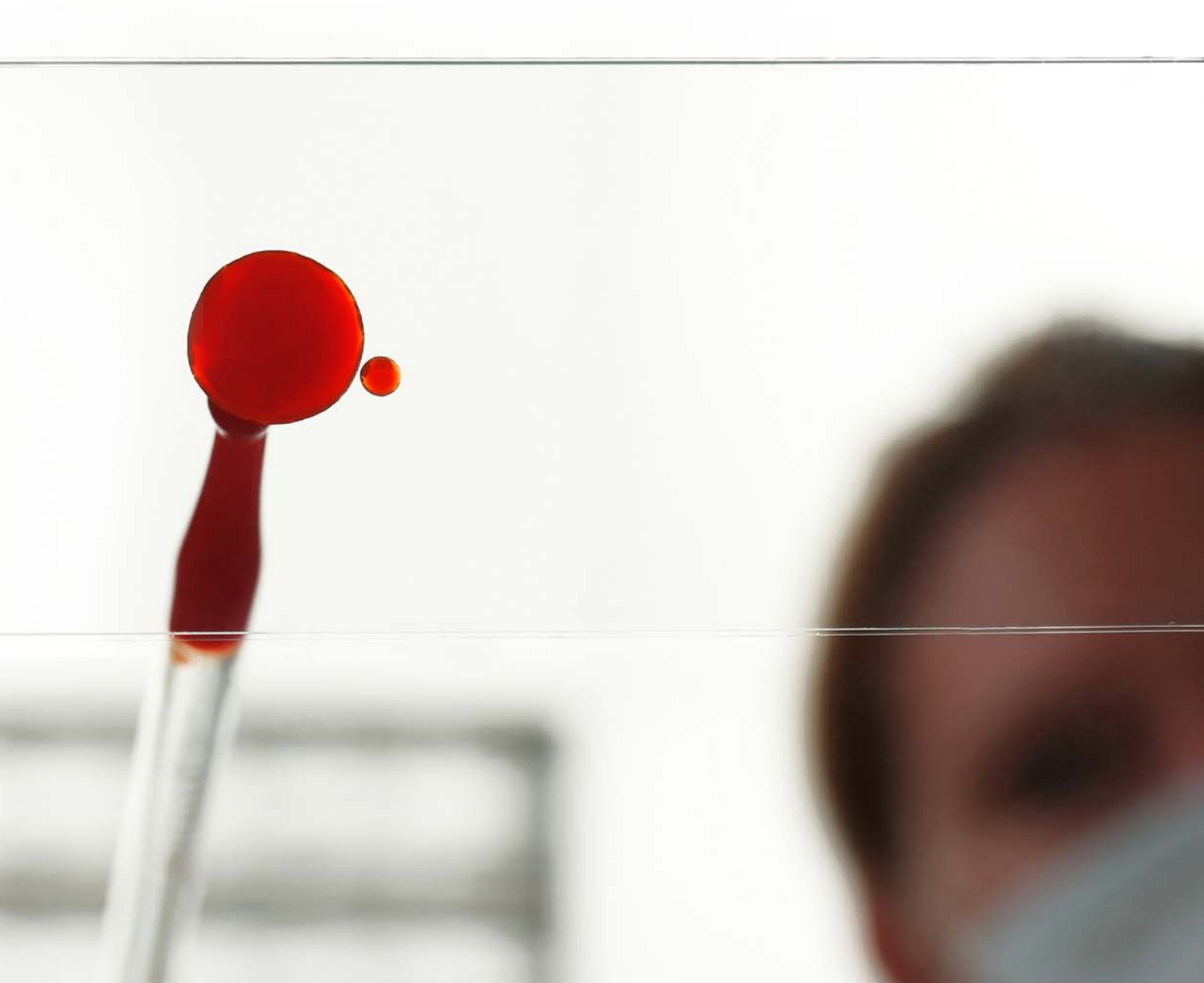




Une goutte de sang sera bientôt suffisante pour diagnostiquer un cancer et suivre son évolution.

était impossible, car les cellules libérées d'une tumeur éventuelle sont très rares dans le sang, de l'ordre de quelques-unes parmi les environ 50 millions de cellules à noyau (les globules blancs) présentes dans 10 millilitres de sang. Et l'ADN tumoral est tout aussi rare. Toutefois, d'importants progrès techniques, notamment en microfluidique et dans le séquençage de l'ADN, rendent possibles l'utilisation médicale de ces nouveaux marqueurs tumoraux.

DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET PRÉDICTION

En oncologie, le terme «biomarqueur» désigne une caractéristique biologique d'une tumeur détectable dans un organe ou dans un fluide biologique, le sang en général, mais aussi

la salive, les urines et le liquide céphalorachidien. Tout constituant moléculaire de cellules tumorales, voire les cellules entières, nommées en l'occurrence cellules tumorales circulantes (CTC), est donc un biomarqueur possible de cancer. L'intérêt d'un biomarqueur est lié d'une part à sa finalité potentielle, d'autre part à son «niveau de preuve», c'est-à-dire à une évaluation de la solidité des données le concernant, qui permet de distinguer celles qui sont établies, et utilisables en pratique, de celles qui demeurent douteuses. Quelle que soit la finalité d'un biomarqueur, son intérêt médical doit être évalué scientifiquement (*voir l'encadré page 85*).

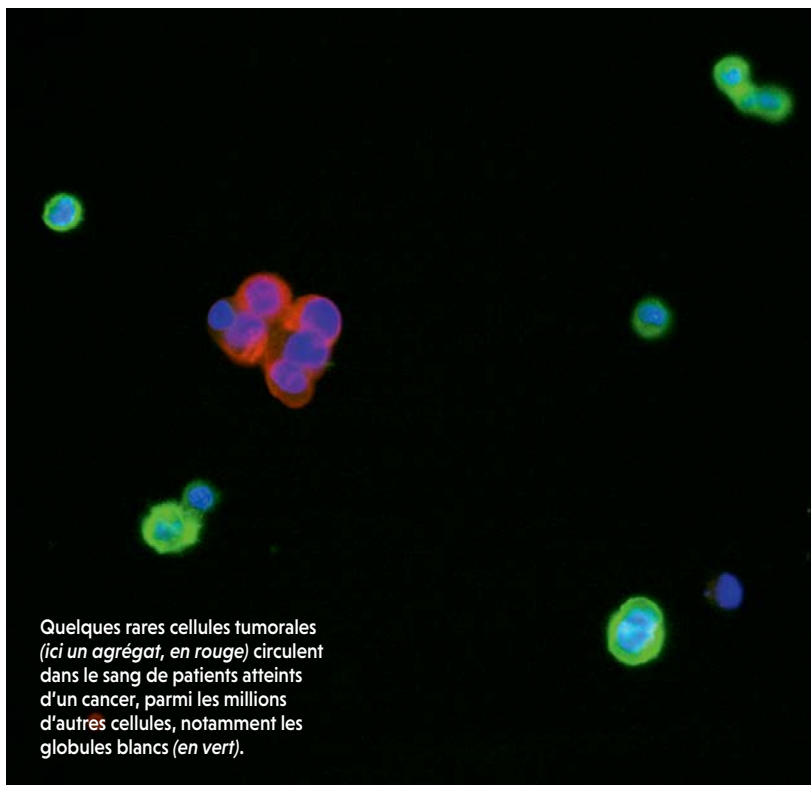
Les biomarqueurs visent trois objectifs. Certains sont utilisés comme aide au



> **diagnostic:** il s'agit de détecter un type de cancer chez un patient ou dans une population donnée, par exemple un cancer bronchopulmonaire chez les fumeurs. D'autres aident à effectuer le pronostic de la maladie. Ils renseignent alors sur l'évolution plus ou moins agressive d'une tumeur déjà diagnostiquée: on estime par exemple, en l'absence de métastases, le risque futur de rechute ou, en présence d'un cancer incurable, sa vitesse d'évolution. De tels biomarqueurs pronostiques n'ont un intérêt que s'il existe plusieurs traitements possibles, par exemple des chimiothérapies que l'on adaptera à l'agressivité du cancer.

EN QUÊTE DES MEILLEURS BIOMARQUEURS

Enfin, les biomarqueurs les plus activement recherchés en oncologie sont ceux qui prédisent la sensibilité d'une tumeur. Ils indiquent que celle-ci a une probabilité importante d'être sensible (idéalement 100%), ou à l'inverse résistante, à un traitement donné. L'un des exemples les plus connus est l'expression de récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: lorsque des récepteurs aux œstrogènes et des récepteurs à la progestérone sont présents à la surface des cellules tumorales, le cancer sera très vraisemblablement sensible à l'hormonothérapie, dont le tamoxifène est un médicament représentatif. En revanche, les cancers du sein dépourvus de ces récepteurs sont résistants à ce même traitement.



Des cellules tumorales échappées d'une tumeur restent parfois au repos dans un autre organe, sans proliférer

Ces dernières années, plusieurs études ont confirmé que les cellules tumorales circulantes retrouvées dans le sang et l'ADN tumoral circulant fourniraient des informations importantes pour détecter des cancers et optimiser les traitements. En d'autres termes, une simple prise de sang suffirait.

Des cellules tumorales se détachent de cancers dits solides – cancers du sein, du poumon, de la prostate, digestifs... – par opposition aux leucémies. Une tumeur émet des cellules cancéreuses, dont certaines pénètrent dans des vaisseaux sanguins. Encore vivantes, elles sont alors entraînées dans la circulation sanguine et s'arrêtent parfois dans d'autres organes, où elles conduisent à l'apparition de métastases. On distingue ces cellules tumorales circulantes des autres cellules à noyau du sang (les globules blancs) par leur plus grande taille ou par la présence à leur surface de molécules spécifiques, des antigènes de tumeur.

Les données expérimentales obtenues chez la souris montrent que la plupart meurent en quelques heures dans la circulation sanguine. Cependant, une petite fraction peut survivre dans un organe distant et y rester au repos, sans proliférer, parfois des années. À ce stade, ces cellules tumorales sont désignées sous le terme de micrométastases. Après cette étape de dormance, dont la régulation est mal connue, elles recommencent à proliférer sous l'effet de déclencheurs de nature encore indéterminée. Ce «réveil» conduit à la formation d'une métastase. Celle-ci grandit et peut former à son tour d'autres métastases qui vont à terme compromettre la fonction des organes où elles croissent et entraîner le décès.

Et l'ADN tumoral circulant? Il provient aussi des masses tumorales solides. En revanche, il est largué dans le sang par un mécanisme biologique très différent: la mort