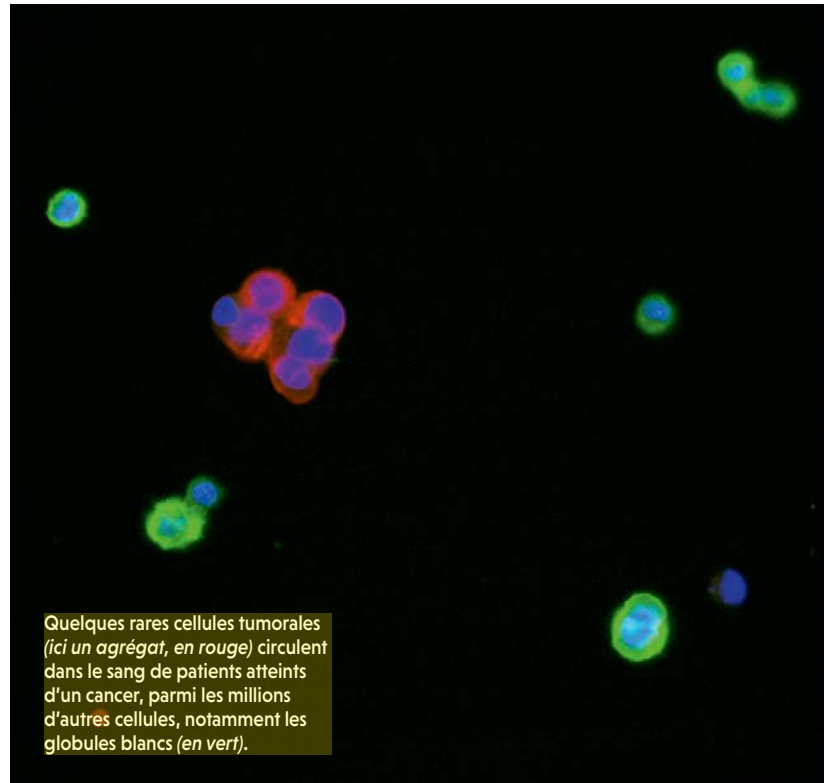


- > diagnostic: il s'agit de détecter un type de cancer chez un patient ou dans une population donnée, par exemple un cancer bronchopulmonaire chez les fumeurs. D'autres aident à effectuer le pronostic de la maladie. Ils renseignent alors sur l'évolution plus ou moins agressive d'une tumeur déjà diagnostiquée: 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

de cellules cancéreuses. Cette mort est spontanée, du fait par exemple de l'insuffisance d'apport en oxygène ou en nutriments, ou elle se produit sous l'action de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. L'ADN des cellules qui meurent est très fragmenté et reste intact dans le sang une heure environ avant d'être dégradé. Les fragments sont des « déchets » et n'exercent aucun rôle biologique connu à ce jour. Cependant, ils ont un intérêt majeur : ils portent la signature génétique des cellules cancéreuses dont ils proviennent.

Compte tenu de leur faible quantité dans le sang, les cellules tumorales circulantes et l'ADN tumoral circulant ne sont devenus des biomarqueurs potentiels que depuis quelques années grâce à des progrès techniques qui ont fortement accru la sensibilité et la spécificité de leur détection dans le sang. C'est le cas notamment des techniques microfluidiques (voir l'encadré page suivante).

Les quantités de cellules tumorales circulantes et d'ADN tumoral circulant détectables sont toutes deux liées au volume de la tumeur. Néanmoins, elles ne reflètent pas forcément des tumeurs au même stade. La dissémination de cellules tumorales circulantes dans le sang n'intervient que si la tumeur initiale s'est suffisamment développée. Les cellules circulantes deviennent donc plus nombreuses avec le développement de la tumeur, à l'approche d'un processus métastatique. En d'autres termes, plus ces cellules sont nombreuses à être détectées, plus la présence de métastases est probable. En revanche, la quantité d'ADN tumoral circulant dérive des mécanismes de mort cellulaire dans la tumeur, qui se produisent assez vite lorsque celle-ci se développe. Elle peut donc caractériser la présence d'une tumeur primitive.

SE PASSER DES BIOPSIES ?

Dans ces conditions, comment tirer parti de ces deux biomarqueurs pour le diagnostic des cancers ? Pour le comprendre, replaçons-nous dans le contexte d'une prise en charge médicale. Face à une anomalie de l'examen clinique, les médecins sollicitent un ou plusieurs examens de radiologie, par exemple un scanner. Si une anomalie radiologique est jugée évocatrice d'un cancer, une biopsie diagnostique est entreprise : on prélève un fragment de la masse suspecte à l'aide d'une aiguille spéciale, voire par opération chirurgicale.

Les biopsies sont des examens de routine, mais ont de nombreux inconvénients : coûteuses pour le système de santé, éventuellement douloureuses, elles entraînent dans de très rares cas des complications graves, par exemple des saignements liés au passage de l'aiguille de ponction. Les biopsies demandent par ailleurs du personnel médical entraîné et doivent parfois être réalisées à l'hôpital.

Dans ce contexte, on pourrait imaginer de les remplacer par la recherche de cellules tumorales circulantes ou des mutations génétiques caractéristiques d'un cancer dans l'ADN circulant, sur simple prise de sang. En cas de détection de mutations caractéristiques d'un cancer du pancréas, par exemple, il ne serait plus nécessaire de réaliser la biopsie d'une masse pancréatique suspecte pour poser le diagnostic.

Peu d'études ont été réalisées dans ce sens sur les cellules tumorales circulantes, et la plupart sont revenues négatives. Une exception, cependant, a été observée par l'équipe de Paul Hofman au CHU de Nice, en 2014. Ces chercheurs ont utilisé une technique de filtration du sang qui permet de ne retenir que les plus grosses cellules, dont font partie les cellules tumorales circulantes – une technique différente de celles précédemment utilisées, qui reposaient sur des propriétés biologiques, notamment l'exposition sur la membrane de protéines particulières. Résultat : dans le sang de cinq patients parmi 245 personnes présentant le risque de

>

UN BON BIOMARQUEUR

Selon la médecine fondée sur les faits (*evidence-based medicine*), l'intérêt médical d'un biomarqueur est évalué en analysant trois critères successifs : sa validité analytique, sa validité clinique et son utilité clinique. Le développement d'un biomarqueur jusqu'à son emploi en médecine requiert de ce fait plusieurs années.

La validité analytique correspond à la fiabilité de la mesure : la technique de détection du biomarqueur doit fournir le même résultat avec une faible marge d'erreur, si un même échantillon est analysé plusieurs fois au sein d'un même laboratoire ou dans différents laboratoires.

La validité clinique évalue la qualité de l'association entre le biomarqueur et ce qu'il est censé indiquer. On étudie par exemple sur de vastes cohortes de patients sa capacité à distinguer les patients qui resteront indemnes de toute rechute de ceux qui subiront une évolution métastatique de leur tumeur au cours des années suivant le traitement initial. Il est alors souhaitable de démontrer que l'association observée est supérieure (ou complémentaire) à celle issue des critères habituellement utilisés pour décider du traitement.

L'utilité clinique est l'intérêt médical réel du biomarqueur. Sa démonstration reste l'étape la plus difficile à franchir pour que l'on décide de s'en servir à l'hôpital. Il s'agit de montrer que, lorsque le biomarqueur est pris en compte, la prise en charge médicale est améliorée : moins de rechutes métastatiques, moins d'argent dépensé, une meilleure qualité de vie, etc. De nombreux biomarqueurs cliniquement validés n'ont pas d'utilité médicale démontrée. Les tests correspondants ne sont donc pas remboursés par les systèmes de santé. Lors des démonstrations de la validité et de l'utilité cliniques, l'objectivité et la solidité des données sont évaluées selon des échelles de niveaux de preuve. Les études rétrospectives de quelques cas sélectionnés correspondent au plus mauvais niveau de preuve (niveau 5). À l'inverse, les études prospectives internationales reposant sur des centaines de patients, et comparant les stratégies thérapeutiques avec et sans biomarqueur, constituent le meilleur niveau de preuve d'utilité clinique (niveau 1).