

prostate. En mesurant la concentration en PSA, on suit l'évolution du cancer de la prostate : une augmentation de la concentration en PSA révèle une résurgence de la malignité. Le test pourrait être un outil fiable pour le dépistage précoce. Beaucoup de médecins l'utilisent aujourd'hui pour détecter les tumeurs de la prostate.

Les marqueurs enzymatiques

La recherche de la télomérase, une enzyme active dans les cellules tumorales, est un autre test simple et prometteur utilisé pour le dépistage et le suivi. Cette enzyme agit sur les télomères (les extrémités des chromosomes), dont la taille diminue à chaque division cellulaire. Lorsque les télomères d'une cellule deviennent trop courts, la cellule se détruit par un mécanisme d'apoptose qui permet à l'organisme de se débarrasser des cellules vieillissantes. La télomérase est absente de la plupart des cellules normales, mais dans les cellules tumorales, elle bloque le raccourcissement des télomères, ce qui immortalise les cellules.

Cette enzyme peut donc servir de marqueur précoce des cellules cancéreuses. En théorie, la recherche de la télomérase permettrait de détecter tous les cancers à partir des fluides corporels et des tissus. Aussi, la Société californienne *Geron* met au point un test de mesure de l'activité de la télomérase.

Les recherches de protéines spécifiques permettront-elles le dépistage des cancers ? Beaucoup de tels dosages n'ayant pas la fiabilité nécessaire, les recherches de spécificités génétiques des cellules tumorales s'accroissent.

Les médecins cherchent notamment à savoir si les tumeurs risquent de grossir et de se disséminer dans l'organisme, car ils ont besoin de savoir si la chirurgie doit être complétée par une chimiothérapie ou par une radiothérapie. Après une opération, les cancérologues analysent des échantillons de tissu pour s'assurer que la totalité de la tumeur a bien été enlevée. Les cellules tumorales peuvent néanmoins se répandre dans les ganglions lymphatiques avoisinants. Le nombre des ganglions envahis après l'ablation de la tumeur est important pour l'établissement du pronostic.

Le diagnostic d'Hubert Humphrey, 27 ans plus tard

La puissance des nouveaux outils de diagnostic moléculaire est apparue en 1994, lorsque nous avons montré que le vice-président américain Hubert Humphrey, mort d'un cancer de la vessie, souffrait de sa maladie 27 ans avant sa mort.

En 1967, Humphrey remarqua du sang dans ses urines, mais les tests d'alors ne trouvèrent pas de cellules anormales dans les urines. Aucun traitement ne fut prescrit. Le diagnostic de cancer de la vessie ne fut posé qu'en 1976 : Humphrey fut traité par radiothérapie et par chirurgie, mais il mourut lors d'une résurgence de la maladie.

Muriel Humphrey Brown, sa veuve, nous a autorisés à étudier les échantillons d'urine prélevés en 1967 et un échantillon de tumeur prélevé en 1976. Aujourd'hui, nous savons que certaines mutations du gène *p53* sont un marqueur de cancer de la vessie, mais nous voulions savoir si l'une de ces mutations était détectable dans l'urine de 1967. Nous avons d'abord confirmé que, dans la tumeur d'Humphrey, le gène *p53* portait une telle mutation (*schémas inférieurs*). En extrayant et en copiant l'ADN, nous avons identifié une mutation dans la tumeur : sur le gène *p53*, l'une des sous-unités constitutives de l'ADN, une adénine, est remplacée par une thymine. Nous avons alors synthétisé une sonde constituée d'un brin d'ADN muté capable de reconnaître (en s'appariant) une molécule d'ADN présentant la même mutation. Nous avons marqué radioactivement les brins d'ADN pour localiser la sonde.

D'autre part, nous avons utilisé la technique d'amplification de gènes pour copier l'ADN du gène *p53* provenant de l'échantillon d'urine (*schémas supérieurs*). Nous avons alors inséré l'ADN produit dans des bactéries placées sur des membranes de Nylon. Dans les colonies de bactéries, les brins d'ADN sont séparés, de manière à s'apparier avec la sonde. Lorsque celle-ci est mise en contact avec les colonies (à droite), elle s'hybride avec l'ADN dans les bactéries contenant la mutation. La mutation était donc présente dans les urines d'Humphrey dès 1967.

Des méthodes analogues sont utilisées dans les nouveaux tests de dépistage. L'urine ou le sang sont mis au contact d'une sonde qui repère une mutation génétique liée au cancer. Le cas d'Humphrey montre l'intérêt des tests : un diagnostic plus précoce aurait pu conduire à un acte chirurgical salvateur, avant la formation des métastases.

Les médecins connaissent depuis longtemps les limitations de la «stadification», c'est-à-dire la recherche du pronostic à partir de l'évaluation de l'état d'avancement, ou stade, du cancer : l'examen au microscope de biopsies n'autorise pas toujours la détection d'une petite quantité de cellules cancéreuses. Notre équipe a récemment appliqué les techniques de biologie moléculaire à la détection de cellules malignes chez des patients atteints de cancer du larynx ou d'autres tumeurs de la tête et du cou. Malgré la chirurgie, ces cancers sont souvent récurrents. Dans une première étude, nous avons examiné des patients dont les tumeurs portent des mutations du gène *p53*. Ce gène est un suppresseur de tumeurs qui inhibe normalement la croissance anarchique des cellules ; lorsqu'il est inactif, les cellules deviennent souvent cancéreuses.

Nous avons mis au point des sondes moléculaires pour détecter le

gène *p53* dans les ganglions lymphatiques et dans les tissus voisins d'une zone d'où l'on avait ôté une tumeur. Dans plus de la moitié des cas, nous avons trouvé au moins une zone qui semblait normale au microscope, mais qui contenait des cellules porteuses des mêmes mutations du gène *p53* que les cellules tumorales. Ces cellules cancéreuses avaient migré dans le tissu voisin du ganglion lymphatique et n'avaient pas été éliminées par la chirurgie.

Le cancer est fréquemment réapparu chez les personnes où ce test génétique avait retrouvé des cellules tumorales, le site de résurgence étant souvent celui où nous avions détecté la présence de cellules malignes. En revanche, les patients où le test n'a pas trouvé de cellules tumorales après la chirurgie n'ont toujours pas rechuté. D'autres chercheurs ont également étudié ces mutations dans les ganglions lymphatiques de patients atteints de cancer du côlon.