

Ces dernières années, la médecine semble être passée à la vitesse supérieure grâce à deux méthodes plus sensibles et précises : la détection de cellules tumorales vivantes qui circulent dans le sang après s'être détachées d'une tumeur, et celle d'ADN provenant de cellules cancéreuses mortes. Jusqu'alors, cette tâche était impossible, car les cellules provenant d'une tumeur éventuelle sont très rares dans le sang – quelques-unes parmi les quelque 50 millions de cellules à noyau présentes dans 10 millilitres de sang –, et l'ADN tumoral l'est tout autant. Il a fallu d'importants progrès techniques, notamment dans le domaine de la microfluidique et du séquençage de l'ADN, pour envisager aujourd'hui l'utilisation médicale de ces nouveaux marqueurs tumoraux.

Diagnostic, pronostic et prédiction

En oncologie, la science des cancers, 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 est donc un biomarqueur possible de cancer, voire même les cellules entières, nommées en l'occurrence cellules tumorales circulantes (CTC). 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

L'ESSENTIEL

- **Actuellement, les biomarqueurs des cancers sont en général des protéines que l'on détecte par des biopsies des tumeurs.**
- **Une nouvelle génération prometteuse de biomarqueurs détectables par une simple prise de sang émerge : les cellules tumorales circulantes et l'ADN tumoral circulant.**
- **Le dépistage précoce des cancers, l'affinement de leur pronostic et la prédiction de l'efficacité d'un traitement deviennent envisageables.**

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 ci-contre).

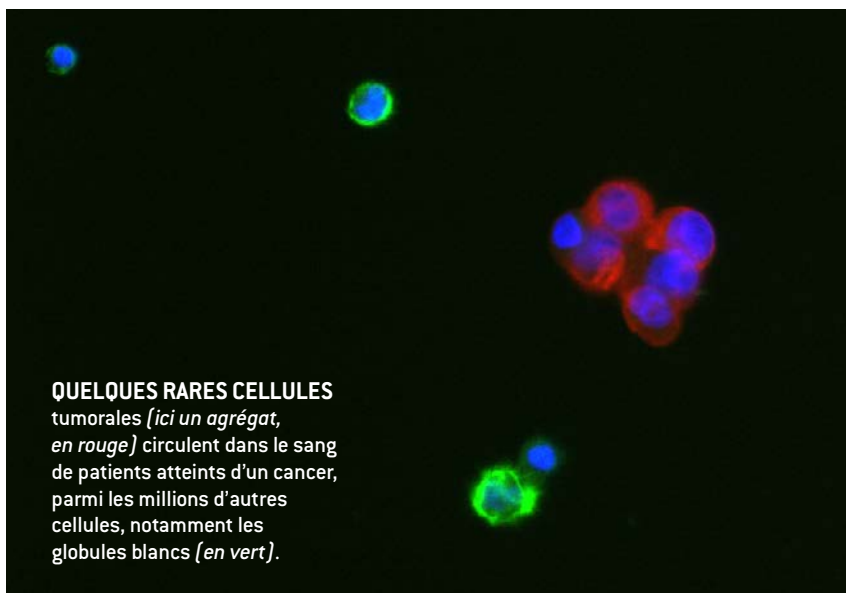
Les biomarqueurs visent trois objectifs. Certains sont utilisés comme aide au diagnostic : il s'agit de détecter un type de cancer chez un patient ou dans une population donnée, par exemple un cancer bronchopulmonaire chez les fumeurs. D'autres aident à effectuer le pronostic de la maladie. Ils renseignent alors sur l'évolution plus ou moins agressive d'une tumeur déjà diagnostiquée : on estime par exemple, en l'absence de métastases – les foyers cancéreux secondaires développés à distance de la tumeur primitive –, le risque futur de rechute ou, en présence d'un cancer incurable, sa vitesse d'évolution. Les biomarqueurs pronostiques n'ont un intérêt que s'il existe plusieurs traitements possibles, par exemple des chimiothérapies plus ou moins intensives que l'on adaptera à l'agressivité du cancer.

Enfin, les biomarqueurs les plus activement recherchés en oncologie sont ceux qui prédisent la sensibilité d'une tumeur. Ils indiquent que la tumeur 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, et il faut alors en envisager un autre.

Des cellules cancéreuses entières comme biomarqueur

Ces cinq 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.

Les cellules tumorales se détachent de cancers dits solides – cancers du sein, du poumon, de la prostate, digestifs, etc. – par



J. Authebert

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, il arrive qu'une petite fraction survive dans un organe distant et y reste 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 nouvelle tumeur dans un organe distant du site initial – 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 du patient.

En quête de mutations caractéristiques

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 tumoraux potentiels que depuis quelques années grâce à des progrès techniques qui ont fortement

LES AUTEURS



François-Clément BIDARD est médecin-chercheur dans le département d'oncologie médicale associé au Site de recherche intégrée sur le cancer (SiRIC) de l'institut Curie, à Paris.

Stéphanie DESCROIX est chargée de recherche CNRS à l'institut Curie dans l'unité de physicochimie (CNRS UMR 168), à l'université Pierre-et-Marie-Curie et à l'institut Pierre-Gilles-de-Gennes (IPGG), au sein de Paris Sciences et Lettres (PSL).

accru la sensibilité et la spécificité de leur détection dans le sang. C'est le cas notamment des techniques microfluidiques (voir l'encadré page 48).

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. Alors seulement les cellules circulantes deviennent 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

Valider un 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 rechute métastatique, 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).