

Cancers : vers un dépistage sanguin précoce ?

On sait détecter dans le sang l'ADN des tumeurs. Mais de nombreux obstacles demeurent avant d'en faire un véritable outil diagnostique.

SOLINE ROY @so_sroy

ONCOLOGIE Débusquer le cancer bien avant qu'il ne fasse de dégâts : un Saint Graal pour la recherche en oncologie. Cela aurait de multiples avantages. Diagnostiqué à un stade précoce, un cancer est potentiellement plus « facile » à soigner, avec des traitements moins lourds et plus efficaces, mais aussi moins coûteux pour la collectivité. C'est tout l'enjeu des dépistages organisés, qui s'adressent à des personnes à risque de cancer, mais pas malades, comme le dépistage du cancer du sein ou celui (en cours d'expérimentation) du cancer du poumon.

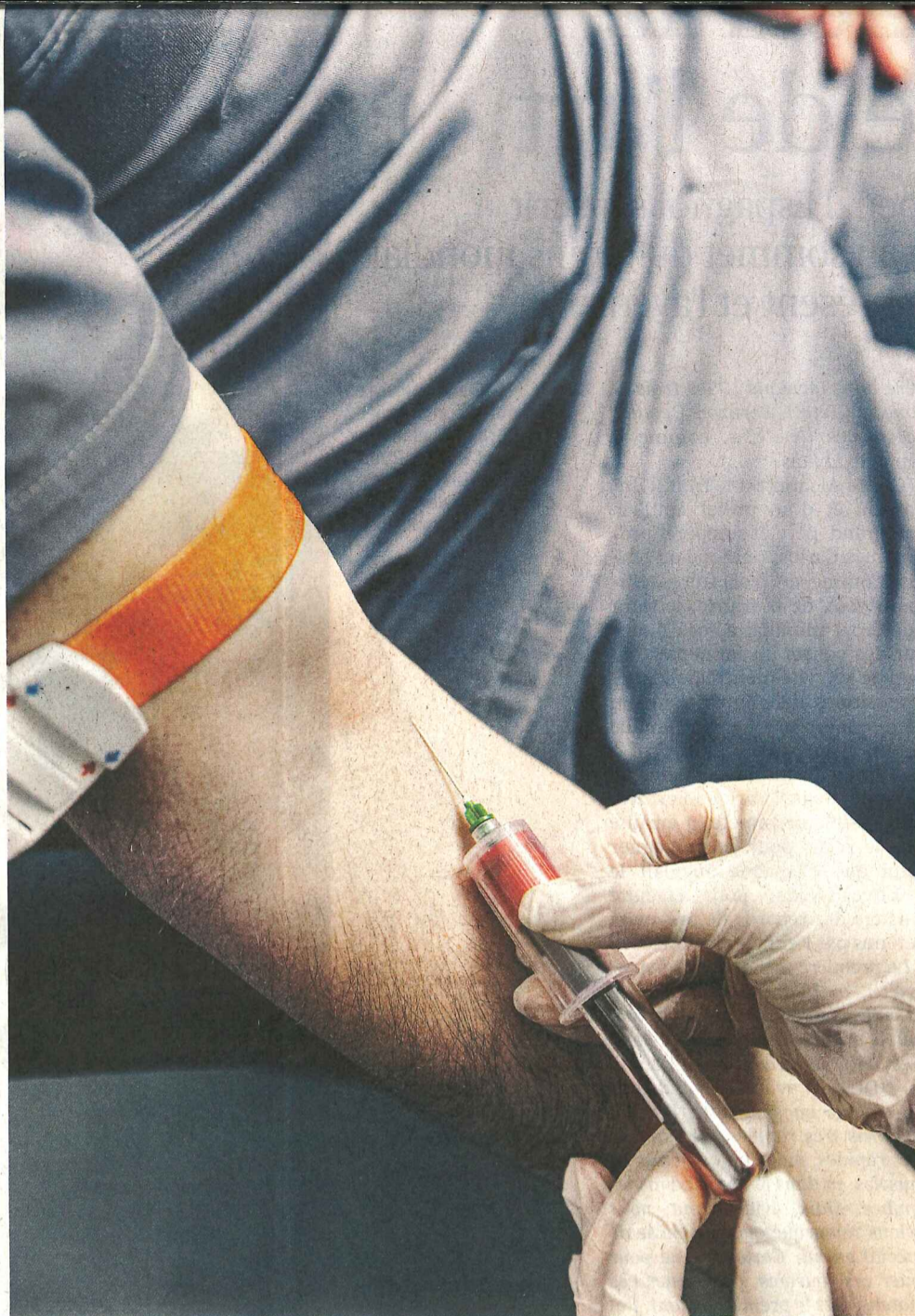
Mais tous les cancers ne font pas l'objet de dépistages, soit parce qu'ils ne sont pas assez fréquents, soit parce que les techniques actuelles ne sont pas assez performantes. Depuis une dizaine d'années, la recherche s'attelle donc à développer des outils permettant, par des procédures peu invasives, de détecter des cancers de plus en plus tôt. À la fin des années 1980 ont commencé à apparaître des tests recherchant dans le sang des marqueurs spécifiques du cancer, mais ils ne sont pas toujours fiables et peuvent conduire à des surtraitements, comme le dosage du PSA pour le cancer de la prostate.

D'autres pistes prometteuses ont été suivies, en particulier celle de l'« ADN circulant ». Cette « biopsie liquide » consiste à rechercher dans le sang ou d'autres liquides biologiques (urine, salive...) l'ADN « anor-

mal » des cellules tumorales. Plusieurs travaux ont montré que cela fonctionnait, et l'une de leur première utilisation pourrait être de surveiller un cancer au cours du traitement, pour estimer son efficacité ou identifier des résistances. Mais quid de la capacité de ces tests sanguins à détecter des cancers tout juste débutants ?

Présentée dimanche au congrès de la Société européenne d'oncologie médicale (Esmo), à Paris, l'étude Pathfinder (« pionnier », en anglais) est l'une des premières à avoir effectivement détecté des cancers chez des personnes apparemment en bonne santé, avec le « multi-cancer early detection blood test » développé par la biotech californienne Grail (pour « Graal » en anglais). Ce test sanguin cherche des marques épigénétiques spécifiques (la « méthylation ») permettant de dire si un cancer est présent, et, si oui, quel organe est susceptible d'être touché.

Un peu plus de 6600 personnes âgées de plus de 50 ans, avec ou sans facteurs de risque, se sont soumises à une prise de sang. Si un signal de cancer y était détecté, divers examens permettaient de confirmer ou non la présence de la maladie. Ceux chez qui aucun signal particulier n'était détecté devaient simplement se soumettre aux dépistages classiques correspondant à leur situation personnelle (âge, sexe, facteurs de risque individuels). Au bout d'un an, un bilan était fait pour tous les participants. Résultats : un signal de cancer a été détecté chez 1,4% des 6621 personnes dont



Les tests sanguins pourraient être particulièrement performants pour diagnostiquer certains cancers, notamment celui du pancréas.

GRAFVISION/ADOBE STOCK

l'échantillon était analysable, soit 92 participants. Parmi eux, 35 ont vu leur cancer confirmé par les examens consécutivement réalisés.

Pour ces derniers, la maladie a donc bien été détectée grâce à une simple prise de sang. « Sur le plan technologique, ça ouvre une nouvelle frontière », note le Pr Fabrice André, directeur de la recherche à l'Institut Gustave-Roussy et président de l'Esmo. Mais quel sera l'impact médical et sociétal de cette

nouveauté technologique ? C'est une autre question... »

Car « le résultat est loin d'être parfait », relève le Pr François-Clément Bidard, oncologue à l'Institut Curie et spécialiste de l'ADN circulant. Outre les 35 participants ayant découvert leur cancer grâce au test, 86 autres chez qui le test n'avait rien détecté de particulier se sont tout de même vu diagnostiquer un cancer dans l'année, au décours d'un dépistage ou d'un examen clinique classique. « On

conclut François-Clément Bidard. Du côté pessimiste, vous avez testé 6600 personnes, trouvé 35 cancers mais en avez raté 86, et vous avez stressé inutilement une soixantaine de personnes. » En effet, les niveaux d'anxiété mesurés par les chercheurs auprès des patients ayant reçu un signal positif étaient, sans surprise, importants. Quant au coût de l'opération, avec des tests qui pourraient être facturés plusieurs milliers d'euros pièce, estime l'oncologue, et des examens inutiles générés par les faux positifs, c'est beaucoup d'argent dépensé pour un bénéfice limité en santé publique...

Vous avez testé 6600 personnes, trouvé 35 cancers mais en avez raté 86, et vous avez stressé inutilement une soixantaine de personnes

Pr François-Clément Bidard, oncologue à l'Institut Curie

D'autant, souligne Fabrice André, qu'il faudra s'assurer que détecter plus tôt des cancers actuellement diagnostiqués tardivement permet effectivement d'améliorer la survie des patients voir leur taux de guérison : « Intuitivement, on a envie de répondre oui, et l'exemple du cancer du sein le montre. Mais est-ce que cela sera vrai aussi pour des cancers du pancréas ou de l'estomac ? Des études sont en cours en Grande-Bretagne pour y répondre. »

D'un autre côté, il ne s'agit « que » d'une prise de sang, procédure simple et peu contraignante qui pourrait être mieux acceptée par certains patients rechignant à passer des examens d'imagerie, note Fabrice André. Et dans certains cancers difficiles à diagnostiquer, notamment celui du pancréas, les tests sanguins pourraient être particulièrement performants.

Ces tests ne révolutionneront probablement pas le diagnostic du cancer, jugent donc les deux experts. Mais ils finiront sans doute par trouver leur place, sans détrôner les moyens de dépistage actuels (scanner, mammographie...) qui restent plus performants, en particulier pour des cancers très fréquents. Reste à confirmer leur fiabilité, et à limiter autant que faire se pourra les faux positifs qui exposent des personnes non malades à des examens dont elles n'avaient pas besoin... ■

La génétique du babouin nous éclaire sur nos origines

L'étude de populations hybrides offre des clés pour comprendre la manière dont notre ADN s'est mélangé avec celui de Neandertal.

VINCENT BORDENAVE @bordenavev

GÉNÉTIQUE La manière dont les singes actuels sont capables, parfois, de franchir la barrière d'espèce qui les sépare nous permet de mieux comprendre l'histoire génétique complexe de l'homme moderne. Notamment comment il a pu s'hybrider avec l'homme de Neandertal, « absorbant » une partie du patrimoine génétique de ce cousin européen.

En analysant les génomes de babouins sur neuf générations, une équipe de scientifiques de l'université de Durham, en Caroline du Nord (États-Unis), et du Max Planck Institute de Leipzig (Allemagne) a en effet montré en détail comment les croisements entre différentes espèces s'inscrivaient dans leur ADN (*Science*, 5 août 2022). « C'est une démarche intéressante, car l'expérience permet de confirmer ce que l'analyse des génomes humains nous avait amenés à penser, sans en avoir une preuve irréfutable », explique Nicolas Brucato, chercheur au Laboratoire évolution et diversité biologique, université Toulouse-III.

Si *Homo sapiens* est désormais la seule espèce humaine présente sur Terre, ce ne fut pas toujours le cas. Il y a encore 40 000 ans, une autre espèce humaine au moins était présente, l'homme de Neandertal. Les scientifiques estiment même qu'à



un moment donné, cinq espèces humaines différentes ont cohabité. Au point parfois de se mélanger. Les analyses ADN montrent non seulement que nos ancêtres *Homo sapiens* se sont reproduits avec des néandertaliens, mais aussi avec des dénisoviens (une espèce humaine qui occupait probablement l'Asie il y a plus de 50 000 ans). On retrouve ainsi jusqu'à 4 % de gènes néandertaliens dans le génome de n'importe quel individu issu d'une population non africaine. De façon surprenante, ce taux était à peu près le même il y a 45 000 ans, peu après que les deux espèces eurent commencé à se mélanger ! C'est ce qu'ont montré les plus vieux géno-

mes analysés en Europe, découverts à Bacho Kiro en Bulgarie. Une étude publiée dans la revue *Nature* en 2021 montrait que la part néandertalienne représentait 3,5 % du total. Pourquoi ce pourcentage est-il resté aussi stable ?

Lorsqu'un *Homo sapiens* s'accouple avec un néandertalien, l'enfant qui en résulte possède en effet la moitié du patrimoine génétique de l'un et de l'autre. À mesure que les hybrides mi-sapiens mi-néandertaliens, s'accouplent avec des *Homo sapiens*, ce patrimoine génétique néandertalien se fragmente très rapidement, en quelques générations seulement. Mais pourquoi ne finit-il pas par disparaître dans



Des scientifiques ont étudié l'hybridation entre des babouins olive (à gauche) et des babouins jaunes se rencontrant dans la région d'Amboseli, au Kenya.

CHRISTIAN HANDL/GETTY IMAGES/IMAGEBROKER RF ; MICHEL & CHRISTINE DENIS-HUOT/BIOPHOTO VIA AFP

ce cas ? Cela laissait supposer que l'héritage issu des néandertaliens avait un « sens » biologique. Notre génome ne garderait que ce qui lui est utile. Ces fragments néandertaliens ne sont d'ailleurs pas uniformément répartis le long de notre génome. Ils concernent des parties bien spécifiques. Et en mettant bout à bout l'ensemble de ces petits segments néandertaliens qui survivent dans les populations actuelles, on ne peut reconstituer que 40 % de l'ADN complet de l'homme de Neandertal. Les 60 % restants ont totalement disparu.

Aucun effet notable sur la santé des singes

C'est pour confirmer cette supposition et comprendre les mécanismes génétiques des mélanges de primates dans la nature que les scientifiques ont étudié l'hybridation entre des babouins jaunes, vivant dans une zone qui s'étend de la Tanzanie au sud de la République démocratique du Congo (RDC), et des babouins olive, qui vivent un peu plus au nord, dans une bande allant du Kenya à la Guinée équatoriale. Les territoires des deux espèces de babouins se confondent dans la région d'Amboseli au Kenya et il arrive régulièrement que des échanges génétiques aient lieu entre les représentants des deux groupes.

L'équipe a combiné les données de cinquante ans d'observation de terrain sur la dynamique des populations et la démographie, avec les

données génomiques d'environ neuf générations de babouins hybrides. Ces mélanges n'ont aucun effet notable sur la santé des singes. Contrairement à d'autres hybrides, comme le mulet (mélange entre un âne et une jument), ils ne sont pas stériles et vivent comme leurs congénères. Les deux espèces, bien que séparées depuis 1,4 million d'années, restent relativement proches génétiquement. « Le temps de différenciation génétique qui sépare ces deux groupes de babouins est comparable avec celui qui nous sépare des néandertaliens avant leur disparition », explique Nicolas Brucato. « On a donc un modèle d'hybridation assez proche avec un avantage fondamental : on y assiste en direct. On comprend donc la dynamique qui se met en place. »

Les scientifiques démontrent ainsi que l'apport génétique ne se fait pas au hasard. Au fil des générations, les singes hybrides ne gardent que les traits génétiques qui apportent un avantage, tous les autres sont purgés et le schéma de cette purge est même prédictible. Ce sont systématiquement les mêmes régions génétiques qui résistent. « C'est quelque chose dont on se doutait fortement, commente Nicolas Brucato. Mais le constater chez une autre espèce permet d'affirmer que ce qui s'est passé entre les différentes espèces humaines n'est pas hasardeux et nous confirme le fonctionnement de l'héritage génétique. » ■