

L'ESSENTIEL

> L'approche dite « biopsie liquide » consiste à analyser dans le sang des patients atteints de cancer les cellules tumorales circulantes et d'autres éléments liés aux tumeurs.

> Sur le plan fondamental, de telles analyses permettent d'étudier l'évolution d'un cancer et les mécanismes par lesquels des métastases se forment.

> Sur le plan clinique, la biopsie liquide permet de faire des diagnostics précoces, de suivre l'évolution de la maladie chez le patient, d'éclairer les choix thérapeutiques possibles...

> Un gros effort de standardisation reste cependant à faire pour que la biopsie liquide s'impose dans la pratique clinique.

LES AUTEURS



CATHERINE ALIX-PANABIÈRES
maîtresse de conférences, praticienne hospitalière et directrice du Laboratoire des cellules circulantes rares humaines (LCCRH) au CHU et à l'université de Montpellier

Décrypter le cancer avec des prises de sang

En analysant les cellules tumorales qui circulent dans le sang d'un malade atteint de cancer, on peut mieux caractériser la maladie et évaluer sa progression. Et choisir le traitement le plus adapté.

En 2020, les cancers ont causé le décès d'environ 10 millions de personnes dans le monde et, d'ici à 2030, on peut s'attendre à plus de 26 millions de nouveaux cas et 17 millions de décès. Ces pathologies, qui correspondent à la prolifération anarchique des cellules dans un tissu ou dans un organe, sont combattues avec des diagnostics de plus en plus précoces et des traitements de plus en plus performants. Cependant, s'il apparaît des métastases, c'est-à-dire des tumeurs secondaires ayant essaimé à partir d'une tumeur primaire, la maladie est souvent incurable. En conséquence, plus de 99% des décès liés à un cancer ne sont pas dus à la tumeur primaire, mais aux métastases.

Ainsi, la connaissance des différentes étapes qui conduisent des cellules de la tumeur primaire à se détacher et à coloniser d'autres organes est cruciale pour mieux comprendre la dissémination de la maladie cancéreuse et identifier les éventuelles cibles thérapeutiques. Comment étudier ce processus de dissémination? Depuis maintenant près d'une vingtaine d'années, chercheurs et cliniciens développent une nouvelle approche qui consiste à détecter dans le sang des malades la présence de cellules, d'ADN ou d'autres éléments originaires des tumeurs.

© Science Photo Library/Dennis Kunkel Microscopy



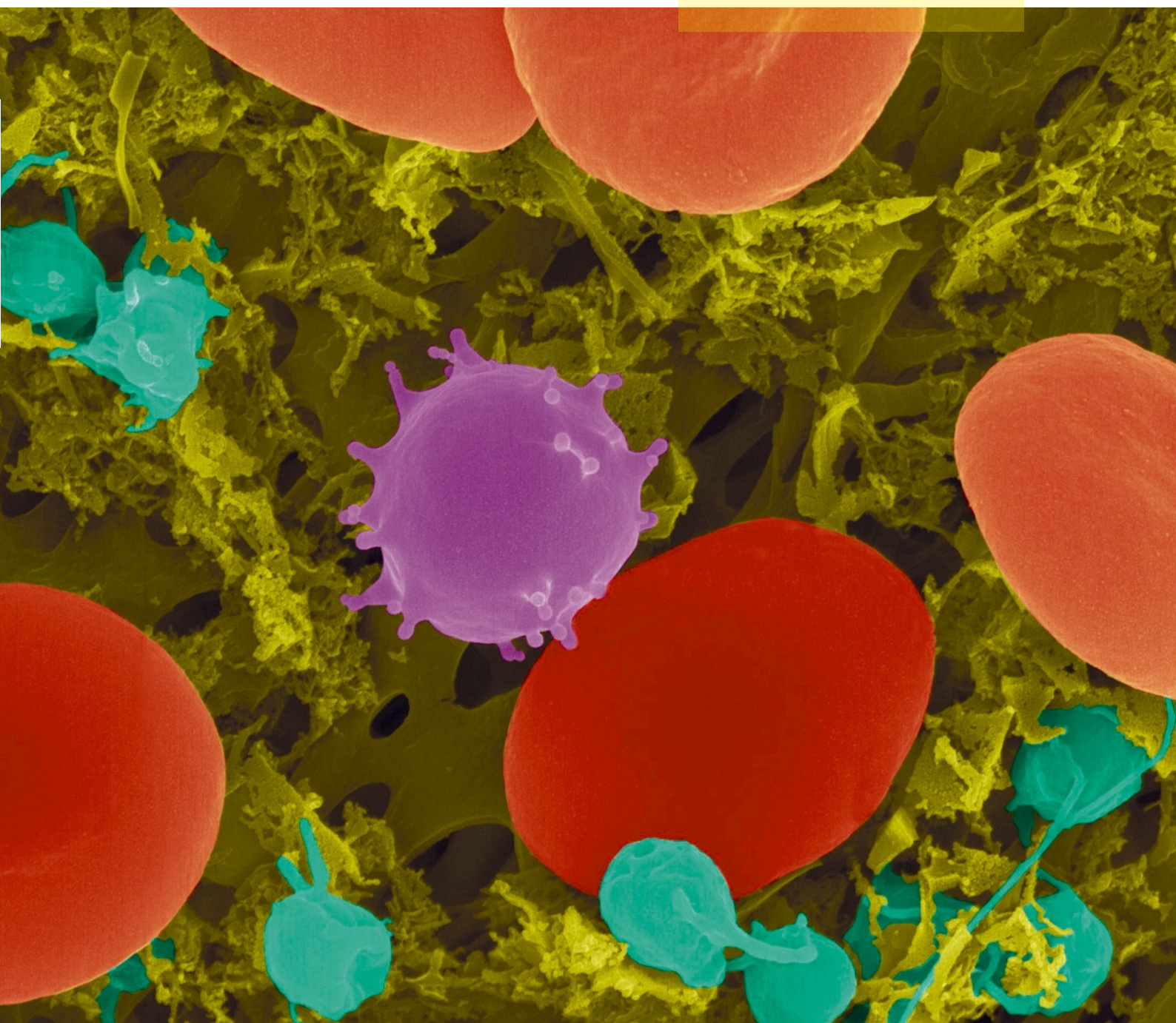


**OLIVIER
PANABIÈRES**
biologiste médical
au laboratoire
d'analyses médicales
Biomer, à Metz



CHRISTIAN SIATKA
généticien et toxicologue
au sein de l'équipe
Chrome de l'université
de Nîmes et à l'École
de l'ADN de Nîmes

Cette image de microscopie électronique montre (en fausses couleurs) divers éléments circulant à l'intérieur d'un vaisseau sanguin : des globules rouges, un lymphocyte (en violet), des plaquettes (en vert)... Dans le sang d'une personne souffrant de cancer, on trouve aussi quelques cellules qui se sont détachées de la tumeur, ainsi que de l'ADN issu de celle-ci. Leur détection et leur analyse constituent une « biopsie liquide » de plus en plus utile en cancérologie fondamentale et clinique.



Avant de décrire ces développements, rappelons quelques connaissances de base sur les tumeurs cancéreuses et leurs métastases.

La plupart des cancers impliquent des tumeurs solides, c'est-à-dire des amas de cellules localisés dans un tissu ou un organe tels que le sein, la prostate, le colon, le poumon... L'apparition *in situ* de nouveaux vaisseaux sanguins favorise la croissance de la tumeur primaire. Puis certaines cellules, plus agressives que les autres, se décrochent de la tumeur par divers mécanismes (diminution de l'expression de protéines d'adhésion, sécrétion d'enzymes lytiques...). Devenues mobiles et invasives, ces cellules gagnent la circulation sanguine ou lymphatique, de façon isolée ou en petits groupes, atteignent des organes distants (la moelle osseuse, le foie, les poumons, le cerveau...) et y constituent de nouveaux foyers ou micrométastases. Ces «cellules tumorales circulantes», ou CTC, deviennent ainsi des «cellules tumorales disséminées» (CTD). Elles s'épanouissent dans leurs nouveaux environnements et peuvent rester dans un état de dormance durant de nombreuses années, bien après l'élimination chirurgicale de la tumeur primaire.

QUAND LA TUMEUR ESSAIME

Parfois, à la faveur d'événements non totalement élucidés, les CTD se développent sur place et donnent lieu à des métastases macroscopiques. Mais les CTD peuvent aussi circuler de nouveau sous la forme de CTC, essaimer, coloniser d'autres organes et être à l'origine de métastases secondaires, voire retourner sur le site de la tumeur primaire et engendrer des clones métastatiques agressifs.

Dans différents types de cancers, la moelle osseuse apparaît comme un organe de prédilection pour les CTD, c'est-à-dire un «réservoir-étape» avant une nouvelle colonisation d'organes distants. Aussi, dans le passé, pour comprendre les mécanismes biologiques régulant les CTD, les cancérologues effectuaient des prélèvements de moelle osseuse. Or il s'agit là d'actes invasifs. Aujourd'hui, la détection de CTC dans le sang se révèle plus pertinente, non seulement pour étudier et évaluer la progression tumorale, mais aussi parce qu'elle est prometteuse en termes de pronostic et de suivi thérapeutique.

Cette nouvelle approche, assimilable à une «biopsie liquide», expression introduite en 2010 par Catherine Alix-Panabières (l'une d'entre nous) et son collaborateur Klaus Pantel, du CHU de Hambourg, en Allemagne, se définit donc comme un test sanguin non invasif, très sensible, réalisable facilement et de manière répétée. Surtout, elle permet d'analyser à n'importe quel moment des CTC issues de la tumeur primaire ou des métastases. La définition de la biopsie liquide s'élargit de nos jours à l'analyse de l'ADN tumoral circulant

(ADNtc), des vésicules extracellulaires (exosomes), des microARN circulants et des plaquettes, sans oublier le microenvironnement circulant que constituent les cellules du système immunitaire du patient.

Plus précisément, à partir d'un simple prélèvement sanguin, on peut séparer les cellules sanguines et les CTC du plasma, le composant liquide du sang. Et dans ce dernier, il est possible de détecter l'ADN tumoral circulant provenant de cellules tumorales mortes. On dispose en effet aujourd'hui de méthodes ultrasensibles pour détecter, dans un «océan» d'ADN circulant normal, des quantités infimes d'ADNtc, et l'on est aussi capable d'identifier des mutations et autres changements dans ce dernier. Cela permet de détecter précocement un cancer ou une récurrence.

En 2020, Rossa Chiu, de l'université chinoise de Hong Kong, et ses collègues ont mis en avant une nouvelle approche pour étudier l'ADNtc, la «fragmentomique». Lors de l'apoptose (phénomène naturel de mort cellulaire programmée) de cellules, l'ADN est dégradé en de nombreux fragments et se retrouve dans le sang. L'ensemble de ces fragments constitue une véritable signature du tissu d'origine et devrait aider à mieux comprendre la biologie de l'ADN circulant, dont résulteront probablement des applications cliniques.

Venons-en maintenant aux cellules tumorales circulantes. Dans le sang des patients atteints d'un cancer, les CTC se trouvent à des concentrations infimes: 1 à 10 cellules dans



Dans 7,5 millilitres de sang, on trouve moins de 10 cellules tumorales circulantes

7,5 millilitres de sang. Pour les détecter et les isoler, une étape d'enrichissement est donc indispensable. Elle fait appel à un large éventail de techniques, fondées à la fois sur des propriétés physiques (taille, densité, charge électrique, déformabilité) et biologiques (expression de protéines de surface, viabilité). Après cette étape d'enrichissement, il reste encore, dans l'échantillon obtenu, un nombre considérable