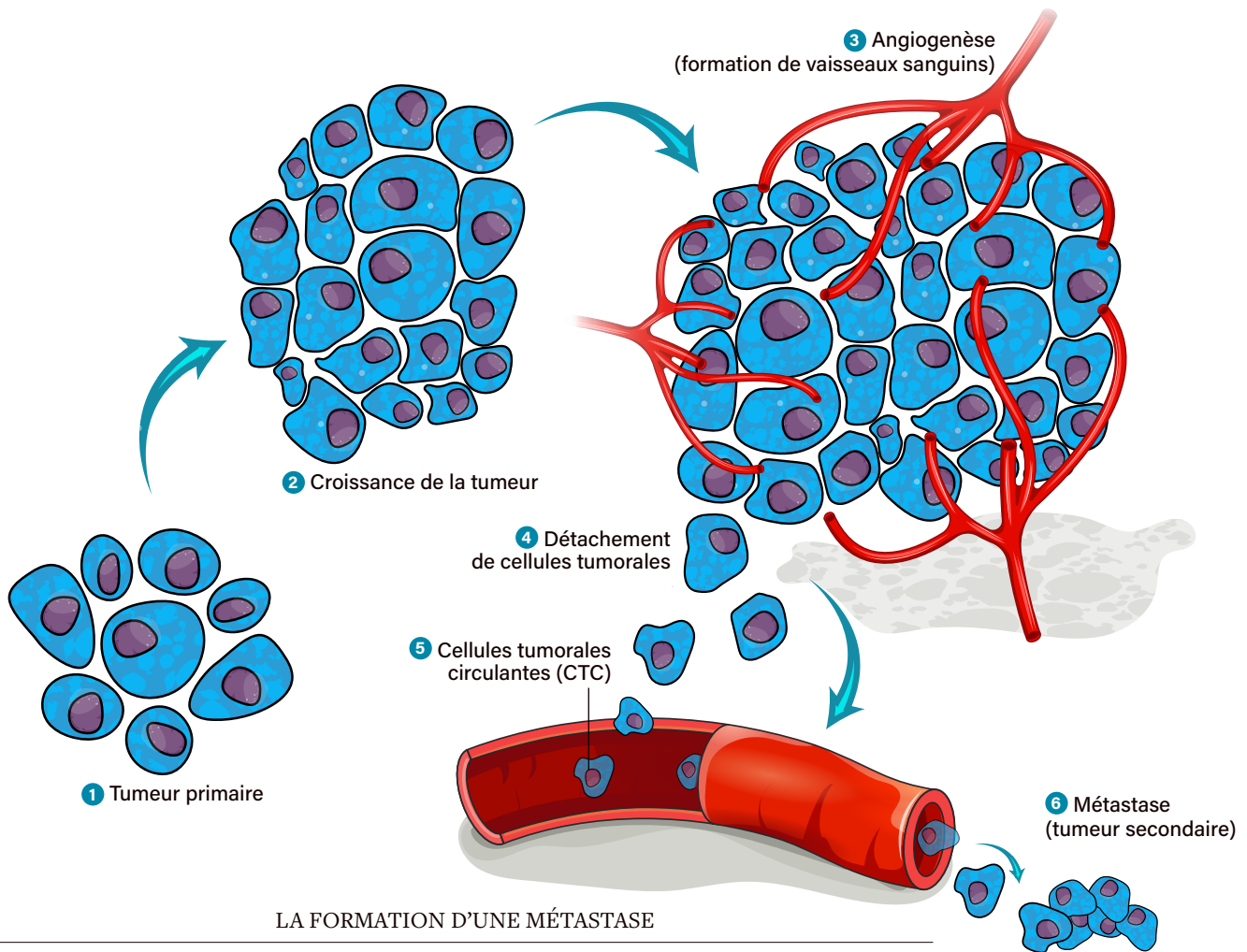




LA FORMATION D'UNE MÉTASTASE

Un cancer affectant un organe solide débute par la transformation, dans ou sur cet organe, de cellules qui se mettent à proliférer de façon non contrôlée : c'est la tumeur primaire **1**. Cette tumeur grossit **2** et s'implante durablement grâce à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, qui l'alimentent en oxygène et en nutriments **3**. Quelques cellules peuvent se détacher de la tumeur primaire **4** et gagner la circulation sanguine **5**. Parvenues à un autre endroit de l'organisme où elles rencontrent des conditions propices, ces cellules se fixent et donnent naissance à une tumeur secondaire, ou métastase **6**. Cette métastase peut à son tour libérer des cellules tumorales qui vont circuler et essaimer.

de cellules sanguines. Il faut donc distinguer de façon univoque les CTC de ces dernières.

Les deux grandes stratégies pour la mise en évidence des CTC se fondent sur la détection de protéines ou d'ARN messagers (ARNm) spécifiques de ces cellules. Actuellement, la seule technique de détection des CTC homologuée par la FDA (Food and Drug Administration, l'autorité aux États-Unis en matière d'aliments et de médicaments), est la technique CellSearch, commercialisée par la société italienne Menarini Silicon Biosystems. Elle consiste à extraire les CTC *via* le marqueur membranaire épithélial EpCAM (pour « molécule d'adhésion cellulaire épithéliale ») à l'aide d'anticorps spécifiques, puis à les marquer de façon que l'on puisse visualiser ces cellules par fluorescence.

Le Laboratoire des cellules circulantes rares humaines (LCCRH), que dirige Catherine Alix-Panabières, utilise ainsi quotidiennement deux systèmes CellSearch. Par ailleurs, depuis 2002, ce laboratoire utilise aussi un test fonctionnel (nommé Epispot) *in vitro* qui permet de détecter uniquement les CTC vivantes. Actuellement, cette technique de pointe s'oriente vers le

concept de détection de cellules uniques, en collaboration avec l'ESPCI (École supérieure de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris). Ainsi, l'Epispot (pour *Epispot in a drop*, « Epispot dans une goutte ») permettra de détecter les CTC fonctionnelles une par une, dans des microgouttelettes. À l'avenir, grâce à cette technique innovante, on devrait être en mesure d'évaluer rapidement l'impact de médicaments sur ces cellules et ainsi d'établir leur profil de sensibilité à un médicament donné.

IDENTIFIER LES CELLULES SOUCHES CANCÉREUSES

Depuis des années, de nombreuses équipes de recherche s'efforcent de développer des protocoles pour cultiver *in vitro* des CTC provenant de patients souffrant d'un cancer solide à un stade avancé (cancers du sein, de la prostate, du poumon, du côlon...). L'objectif est notamment d'identifier la sous-population de CTC les plus agressives, capables de se renouveler et à l'origine des métastases chez le patient. Les cellules de cette sous-population sont appelées « cellules souches

cancéreuses» ou «cellules initiatrices de tumeurs». Cette identification reste un vrai défi technologique et biologique.

Pour le relever, les chercheurs ont par exemple besoin d'établir des lignées cellulaires *in vitro* en cultivant des CTC dans un milieu nutritif approprié, ou d'inoculer des CTC chez des souris immunodéficientes afin de créer une tumeur cancéreuse humaine chez l'animal.

En 2013, le LCCRH a ainsi obtenu, pour la première fois, neuf lignées stables de CTC coliques à partir d'un prélèvement sanguin chez un patient atteint de cancer métastatique du côlon. Ces cellules montrent un profil d'expression des gènes propre aux CTC et bien distinct de celui des cellules coliques des tumeurs primaires ou secondaires. Le LCCRH possède ainsi un matériel unique au niveau mondial : des clones de CTC capables de produire des métastases.

Ici, l'idée directrice est de mieux comprendre le fonctionnement intime (des voies de signalisation spécifiques) de ces cellules. Les travaux en cours de plusieurs membres du LCCRH, dont Laure Cayrefourcq et Catherine Alix-Panabières, en collaboration avec Klaus Pantel et d'autres chercheurs du CHU de Hambourg, s'inscrivent dans cet axe. À terme, ces études aideront à la mise au point de médicaments capables d'éliminer ces cellules à l'origine de métastases.

Les cellules souches cancéreuses sont aussi le siège d'un processus complexe, la transition épithélio-mésenchymateuse, au cours de laquelle les cellules perdent une grande partie de leurs caractéristiques épithéliales pour acquérir des propriétés de cellules mésenchymateuses (un épithélium est un tissu constitué de cellules étroitement juxtaposées et jointives qui recouvre un organe, il repose sur une membrane basale).

En effet, au cours de l'évolution d'une tumeur, les cellules épithéliales tumorales peuvent se différencier, se modifier morphologiquement et moléculairement afin d'acquérir des caractéristiques de cellules mésenchymateuses, à savoir une mobilité plus importante pour migrer vers des organes distants. Le processus inverse, la transition mésenchymato-épithéliale, semble jouer un rôle fondamental dans la formation des métastases, lorsque les CTC atteignent un microenvironnement propice à leur implantation. Toutefois, très peu de données existent sur les mécanismes qui contrôlent la balance exacte entre la transition épithélio-mésenchymateuse et son processus inverse durant la cascade métastatique.

UNE RÉVOLUTION DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS

L'étude des CTC revêt ainsi une grande importance en cancérologie fondamentale, pour comprendre comment les métastases se

LES APPLICATIONS CLINIQUES DE LA BIOPSIE LIQUIDE

Pour la médecine, l'étude des cellules tumorales circulantes (CTC) et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) présente de l'intérêt dans divers contextes. Les applications les plus importantes sont résumées ici.

Dépister précocement un cancer

Dépister un cancer à un stade où les chances de guérison sont les plus grandes reste un espoir pour les chercheurs et les cliniciens. La biopsie liquide pourrait relever le défi en termes de spécificité et de sensibilité, mais un énorme travail de validation de méthodes incluant les réalités cliniques reste à faire. L'écueil à éviter ici est le surdiagnostic par l'établissement de profils trop stéréotypés de biomarqueurs.

Définir le stade du cancer

Le stade du cancer est défini suivant une classification stricte fondée sur la taille et la différenciation de la tumeur primaire, ainsi que sur la présence de cellules tumorales dans les ganglions proches ou, pour la présence de métastases, dans les organes distants de la tumeur primaire. La mesure des CTC et de l'ADNtc offre aujourd'hui une occasion de redéfinir les systèmes actuels de classification des tumeurs, ce qui permettrait de mieux discriminer les patients en fonction du risque que leur maladie progresse.

Détecter précocement

les rechutes métastatiques

Après une classification initiale de la pathologie et les premiers traitements, les analyses de CTC et d'ADNtc peuvent aider à suivre individuellement et en temps réel des malades. À titre d'exemple, au-delà du dosage de l'antigène PSA pour le suivi d'un cancer de la prostate, il n'existe aujourd'hui aucun test sanguin qui soit suffisamment sensible et spécifique pour détecter une rechute précoce. Or des études récentes sur le suivi des patients comportant des analyses de CTC et l'ADNtc ont montré des résultats très encourageants, qui suggèrent que la détection précoce des rechutes est possible. Des données similaires ont été rapportées dans le cancer du sein.

Suivre les patients ayant un cancer avancé et évaluer l'efficacité des traitements

Chez des patients ayant un cancer avancé du sein ou de la prostate, il a été montré que la détection séquentielle des CTC (dans un contexte de thérapies

systémiques) donnait une information pronostique précoce et fiable. En particulier, l'élimination des CTC ou de l'ADNtc durant le traitement pourrait, dans un futur proche, devenir un biomarqueur compagnon pour les études cliniques qui testent de nouveaux médicaments.

Identifier des cibles thérapeutiques et des mécanismes de résistance

Actuellement, les traitements sont donnés très rapidement après le diagnostic initial en se fondant principalement sur l'analyse de la tumeur primaire éliminée par chirurgie. Cependant, les traitements exercent une pression de sélection sur les cellules tumorales, ce qui fait évoluer celles-ci, d'où la nécessité de nouvelles analyses ou reclassifications des lésions. Suivre l'évolution tumorale au cours du temps au moyen de biopsies répétées chez chaque patient est impossible en pratique. L'analyse des CTC et de l'ADNtc pourrait, elle, remplir ce rôle et permettrait d'identifier en temps réel des cibles thérapeutiques et des mécanismes de résistance chez des patients atteints d'un cancer avancé.