

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.

forment. Cependant, il existe aussi des enjeux plus concrets sur le plan médical. Le concept de biopsie liquide pourrait en effet apporter une révolution dans la prise en charge des cancers, comme l'illustrent plusieurs travaux récents portant sur le cancer du sein ou celui de la prostate.

Le choix des thérapies ciblées pour un patient donné est aujourd'hui établi après analyse de la tumeur primaire (on examine l'expression ou le statut génomique de cibles moléculaires spécifiques). Or de nombreuses études montrent que les cellules métastatiques ont des caractéristiques phénotypiques et génotypiques distinctes de celles de la majeure partie de la tumeur primaire. Une analyse directe des CTC apporterait donc des informations supplémentaires utiles pour éviter aux patients des traitements inadaptés, coûteux et aux effets secondaires délétères.

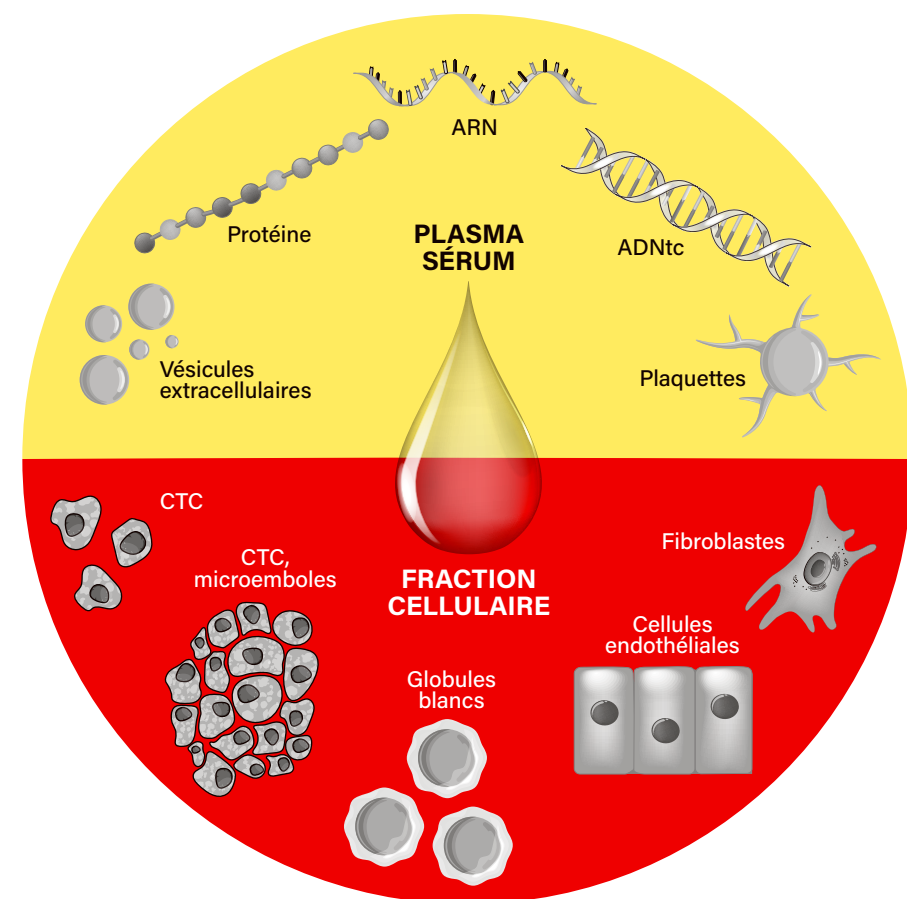
Dans la prise en charge du cancer du sein et de celui de la prostate, la biopsie liquide permet déjà d'identifier des cibles thérapeutiques ou des mécanismes de résistance aux traitements administrés. Passons en revue quelques exemples.

SUREXPRESSION DU GÈNE *HER2* ET CANCER DU SEIN

Dans environ 20% des cas de cancer du sein, il y a surexpression du gène *HER2*, ce qui est associé à une agressivité et un potentiel métastatique plus importants. On peut traiter ces cancers par le trastuzumab, un anticorps monoclonal anti-*HER2* (c'est-à-dire dirigé contre la protéine *HER2* codée par le gène). Or un nombre important de données indiquent que chez une même patiente présentant un cancer du sein métastatique, il y a, pour ce qui est de l'amplification du gène *HER2*, contradiction entre le statut de la tumeur primaire et celui des CTC. Ainsi, une patiente considérée comme *HER2*⁽⁻⁾ (c'est-à-dire chez qui l'expression de *HER2* est normale) d'après la seule analyse de la tumeur primaire peut présenter des CTC où le gène *HER2* est surexprimé, c'est-à-dire des CTC *HER2*⁽⁺⁾. Les thérapies choisies sur la base du profil *HER2*⁽⁻⁾ risquent donc de laisser échapper, chez une telle patiente, des cellules tumorales métastatiques.

Aussi, deux essais cliniques portent actuellement sur l'utilisation, en cas de détection de CTC *HER2*⁽⁺⁾, de traitements ciblés anti-*HER2* seuls ou associés à une chimiothérapie. Il s'agit de l'étude allemande de phase 3 Detect III, coordonnée par Wolfgang Jani, de l'université d'Ulm, et de l'étude française CirCé T-DM1, coordonnée par François-Clément Bidard et Jean-Yves Pierga, de l'institut Curie, à Paris.

On a une situation analogue dans le cas des cancers du sein hormono-dépendants. Dans une étude publiée en 2013, Klaus Pantel et ses



Ce schéma illustre le contenu d'une goutte de sang, en distinguant sa fraction liquide (plasma ou sérum) de sa fraction cellulaire, c'est-à-dire des diverses cellules que l'on peut y trouver. Lorsque le patient est atteint d'une tumeur, le sang peut contenir, à de très faibles concentrations, des cellules tumorales qui se sont détachées (CTC), voire de petits amas de telles cellules ou microembolus. Dans la fraction sanguine liquide, on détecte également, en quantités infimes, de l'ADN provenant de la tumeur : l'ADN tumoral circulant (ADNtc).

collègues ont examiné l'expression des récepteurs aux œstrogènes (hormones féminines) par les CTC dans une cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et où la tumeur primaire est positive pour le récepteur aux œstrogènes. Chez ces patientes, on retrouvait fréquemment des CTC n'exprimant pas ce récepteur. Ce passage d'un statut positif (de la tumeur primaire) à un statut négatif (des CTC) pour ce récepteur aux œstrogènes pourrait être un mécanisme d'échappement à l'hormonothérapie et favoriser le développement de métastases chez ces femmes. Dans ce cas, la biopsie liquide peut révéler un virage vers la résistance aux hormonothérapies.

EXPRESSION OU NON DE LA PROTÉINE PD-L1

Un troisième exemple concerne une protéine notée PD-L1 et son interaction avec le système immunitaire. Ce système, qui a pour rôle de protéger l'organisme, est composé d'un ensemble complexe de cellules, de tissus et d'organes. Ainsi, les cellules cancéreuses, considérées comme des cellules anormales, vont être la cible du système immunitaire avant qu'elles n'affectent totalement l'organisme. Les cellules tumorales y échappent parfois de diverses façons : elles peuvent se recouvrir de plaquettes sanguines et ainsi devenir indétectables par les cellules tueuses du système immunitaire, elles peuvent exprimer à leur