

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.

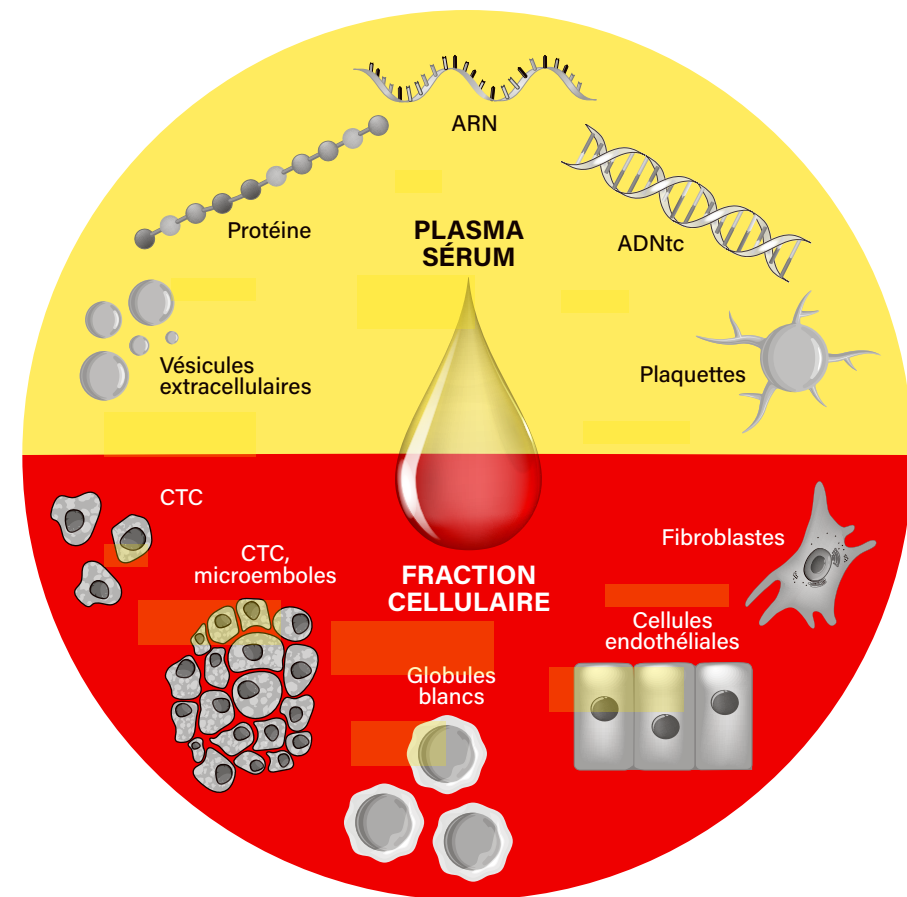
Dans la prise en charge du cancer du sein et de celui de la prostate, la biopsie liquide permet déjà d'identifier des cibles thérapeutiques ou des mécanismes de résistance aux traitements administrés. Passons en revue quelques exemples.

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