

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.

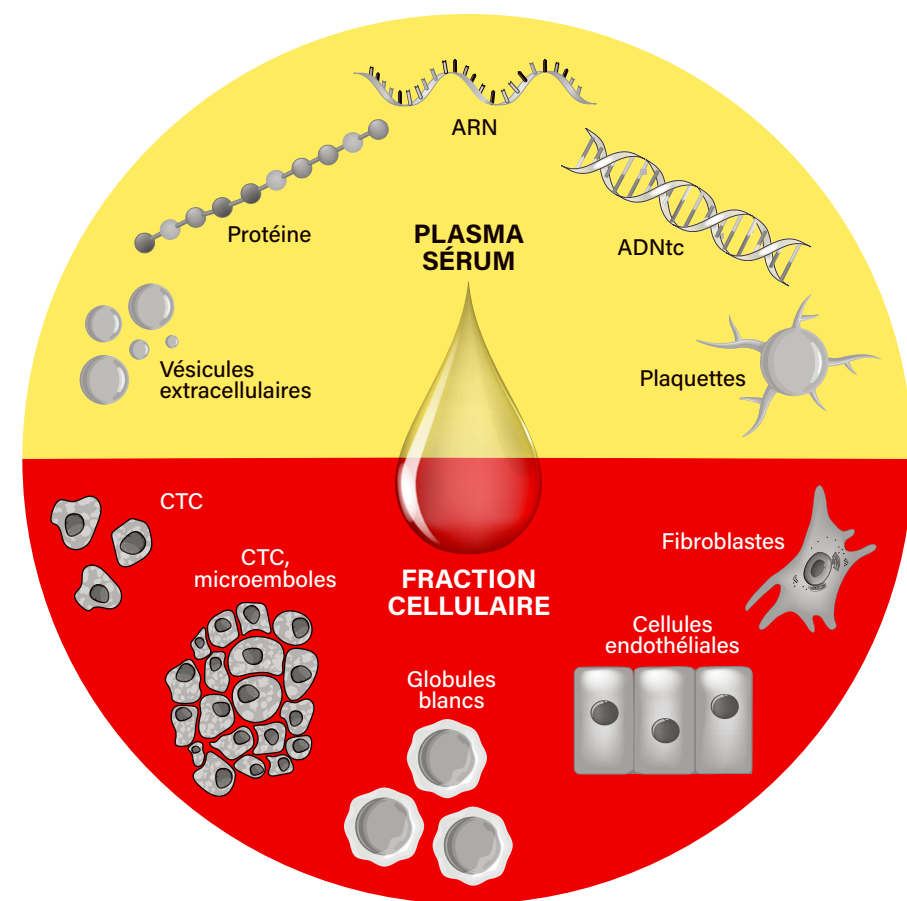
Dans la prise en charge du cancer du sein et de celui de la prostate, la biopsie liquide permet déjà d'identifier des cibles thérapeutiques ou des mécanismes de résistance aux traitements administrés. Passons en revue quelques exemples.

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

surface des protéines qui les protègent de la phagocytose par les macrophages ou qui agissent sur les lymphocytes T...

Notamment, les cellules tumorales peuvent échapper à l'attaque des lymphocytes T en exprimant à leur surface la protéine PD-L1. Cette dernière inactive les lymphocytes T avant leur attaque en se liant à des récepteurs notés PD-1 et portés par la membrane de ces cellules immunitaires. Cette liaison PD-L1/PD-1, qui conduit à l'inactivation des lymphocytes T, constitue ainsi une cible thérapeutique: le blocage (par immunothérapie) de l'interaction PD-L1/PD-1 empêcherait les cellules cancéreuses d'inactiver les lymphocytes T et ces derniers recouvriraient alors leur capacité à détruire les cellules cancéreuses.

Pour la première fois, en 2015, l'analyse de CTC positives pour l'expression de PD-L1 a été réalisée par le groupe de Catherine Alix-Panabières sur une cohorte de 16 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, grâce au système CellSearch. La majorité de ces patientes présentaient des sous-populations de CTC positives pour PD-L1, cellules qui avaient donc un potentiel élevé d'échapper à l'action des lymphocytes T. Cependant, d'autres spécialistes, comme l'équipe de Raza Ali, à l'université de Cambridge, ont montré que la protéine PD-L1 est rarement exprimée dans les tumeurs primaires de patientes souffrant de ce même type de cancer.

Cette différence peut s'expliquer de deux façons. Soit les cellules tumorales PD-L1⁽⁺⁾ pré-existaient dans la tumeur primaire, mais n'ont pas été détectées par les techniques usuelles de biopsie tissulaire, car trop peu nombreuses. Soit l'acquisition de l'expression de PD-L1 pourrait s'être faite lors de la dissémination des cellules tumorales de la tumeur primaire ou des métastases dans le sang.

En 2020, avec leurs collègues, William Jacot, de l'Institut du cancer de Montpellier (ICM), et Catherine Alix-Panabières ont montré que la présence de CTC positives pour PD-L1 dans le sang des patientes atteintes d'un cancer du sein était, statistiquement, corrélée à une moindre survie de celles-ci. Or cette corrélation n'existe pas dans le cas de l'expression de PD-L1 au sein de la tumeur primaire uniquement. En 2021, des travaux similaires ont été menés sur le cancer du poumon avec des résultats eux aussi très encourageants dans le contexte des immunothérapies.

En conclusion, la détection des CTC exprimant la protéine PD-L1 permettra de mieux comprendre la stratégie d'échappement au système immunitaire déployée par les cellules tumorales, de sélectionner au mieux les patients candidats à l'immunothérapie, de récolter des informations pronostiques mais

aussi de développer de nouvelles thérapies ciblées sur ce marqueur.

Dans le cas du cancer de la prostate, l'équipe d'Emmanuel Antonarakis, du centre Sidney Kimmel pour le cancer, à Baltimore, et celle de Howard Scher, du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, à New York, s'intéressent depuis une dizaine d'années à l'expression par les CTC de variants d'épissage (variants dus à des modifications de l'ARN transcrit à partir de l'ADN) des récepteurs des androgènes. Ces variants représentent l'une des causes potentielles de résistance aux traitements (l'enzalutamide et l'abiratéron) qui ciblent ces récepteurs hormonaux.

DES BIOMARQUEURS DE RÉSISTANCE AU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Ces variants aboutissent à un récepteur non fonctionnel. Il a été démontré que la détection du variant d'épissage noté V7 dans les CTC était corrélée à la résistance au traitement par enzalutamide-abiratéron chez des patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique. Autrement dit, la présence de variants V7 parmi les CTC peut constituer un biomarqueur précoce de résistance à ces traitements, et ainsi inciter à changer de stratégie thérapeutique.

Durant la dernière décennie, l'approche de la biopsie liquide a ainsi suscité un fort intérêt de la communauté scientifique. Elle a l'ambition de refléter fidèlement la progression tumorale en temps réel, d'identifier les sous-populations cellulaires les plus agressives, de guider les cliniciens dans le choix de thérapies ciblées et de mettre ainsi en place une médecine personnalisée pour tous les patients atteints d'un cancer solide.

Le système CellSearch, produit par le groupe italien Menarini, est le seul dispositif de détection de cellules tumorales circulantes homologué aux États-Unis. Les tests automatisés pratiqués sur l'échantillon sanguin livrent leurs résultats à l'écran en trois heures.

