

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.

