

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.

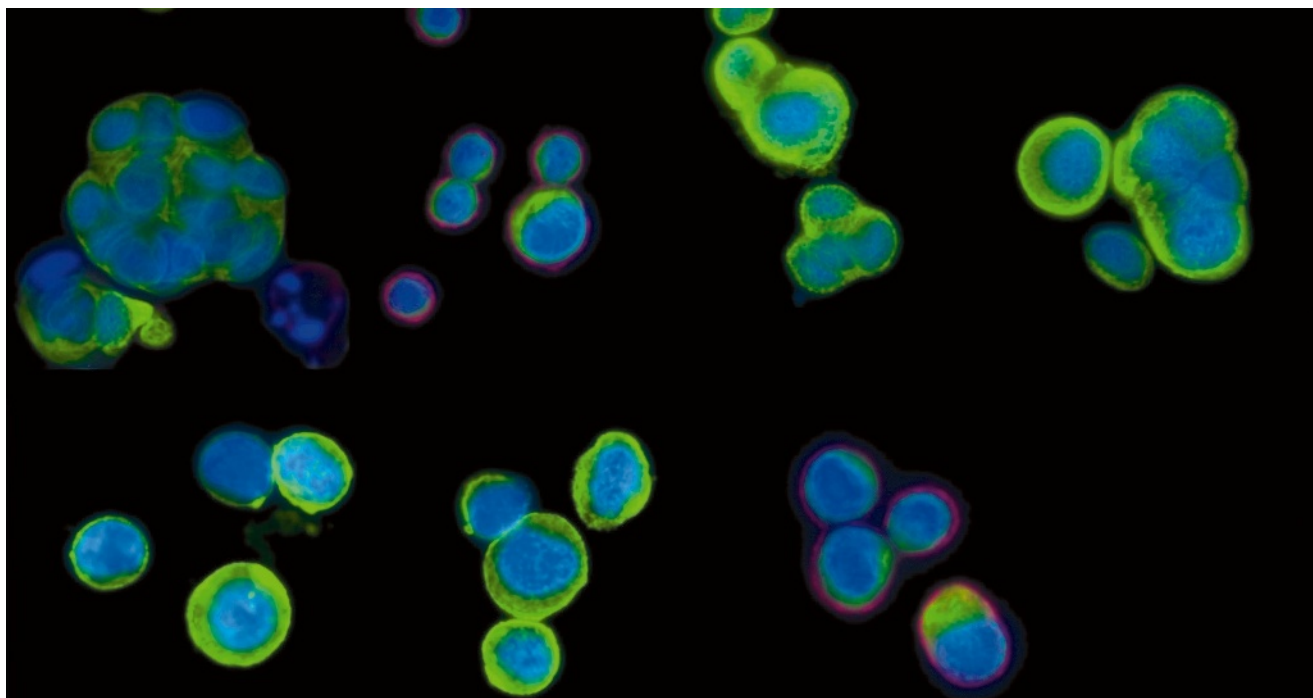
DES BIOMARQUEURS DE RÉSISTANCE AU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

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.





Cependant, la variété des techniques déployées n'a pas encore permis de proposer un outil standard aux oncologues. Aussi, les équipes de recherche et leurs partenaires industriels redoublent d'efforts pour proposer rapidement des techniques robustes et reproductibles fondées sur la recherche des CTC ou de l'ADNtc, les deux marqueurs phares de la biopsie liquide.

Il est urgent de proposer des combinaisons de biomarqueurs circulants qui seront en mesure de définir le statut, l'origine et la progression d'un cancer, de façon à guider les cliniciens dans leurs choix thérapeutiques. Dans cette dynamique, le projet européen Prolipsy, soutenu en France par la fondation ARC pour la recherche sur le cancer, étudie comment la biopsie liquide peut aider à la détection précoce du cancer de la prostate en combinant l'analyse des CTC, de l'ADN circulant et des exosomes. Ici, le but avoué est de distinguer les cancers agressifs des autres, mais aussi de choisir des thérapies personnalisées et de gérer les risques de rechute.

Introduire la biopsie liquide en pratique clinique nécessite de lancer davantage d'études interventionnelles. Un bel exemple est l'étude française CTC Metabreast, soutenue par l'Institut national du cancer et publiée en 2020. Elle a mobilisé de nombreux établissements hospitaliers de l'Hexagone, particulièrement l'Institut Curie (Jean-Yves Pierga et François-Clément Bidard), l'Institut du cancer de Montpellier (William Jacot) et le LCCRH. Cette étude a démontré, pour la première fois au niveau mondial, l'utilité clinique des CTC pour définir les orientations thérapeutiques (chimiothérapie *versus* hormonothérapie) les plus efficaces

Ces cellules (isolées et en amas sphéroïdes), vues en microscopie à fluorescence, sont des cellules tumorales circulantes (CTC) initiatrices de métastases cultivées *in vitro*. Elles ont été obtenues au LCCRH à partir du sang d'un patient atteint d'un cancer du côlon métastatique. Ces CTC ont un profil d'expression des gènes bien distinct de celui des cellules des tumeurs primaires ou secondaires.

pour des patientes souffrant de cancer du sein métastatique. Et toujours en France, depuis 2019, l'équipe de Catherine Alix-Panabières participe avec Stéphane Culine, de l'hôpital Saint-Louis, à Paris, à une nouvelle étude clinique interventionnelle visant à démontrer le bénéfice clinique de la détection de CTC dans le cancer de la prostate métastatique.

HARMONISER LES PRATIQUES

Il est nécessaire d'harmoniser les pratiques de préparation des échantillons sanguins ainsi que les modalités d'analyses des différents biomarqueurs circulants pour les différents types de cancers solides. Cela exige de définir des protocoles standardisés acceptés et validés par l'ensemble des experts de la biopsie liquide. Un tel projet suppose un effort commun des équipes de recherche et des cliniciens au sein de grands consortiums, tels que la Société européenne de biopsie liquide (ELBS), qui a été créée début 2020 et qui compte déjà des centaines de membres actifs.

Le célèbre MIT (l'institut de technologie du Massachusetts) dresse tous les ans, dans la *MIT Technology Review*, une liste des défis auxquels sera confrontée l'évolution technologique dans les années à venir. La biopsie liquide et la médecine hyperpersonnalisée sont citées respectivement dans les éditions de 2015 et 2020. De même, la revue *Nature* a présenté en décembre 2020 la biopsie liquide comme étant une thématique majeure des vingt dernières années. Il est fort à penser que, dans la prochaine décennie, les progrès accomplis dans ces deux domaines écriront les futures pages de la biologie et de la médecine. ■

BIBLIOGRAPHIE

H. Sung *et al.*, **Global cancer statistics 2020 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**, *CA Cancer J. Clin.*, vol. 71(3), pp. 209-249, 2021.

C. Alix-Panabières et K. Pantel, **Liquid biopsy : From discovery to clinical application**, *Cancer Discovery*, vol. 11, pp. 858-873, 2021.

C. Alix-Panabières, **The future of liquid biopsy**, *Nature*, vol. 579, S9, 2020.

P. Hofman *et al.*, **Liquid biopsy in the era of immuno-oncology : Is it ready for prime-time use for cancer patients ?**, *Ann. Oncol.*, vol. 30, pp. 1448-1459, 2019.