
Résumé

Évaluation du patrimoine tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) le 4^{ème} cancer le plus répandu au niveau mondial après les cancers de la prostate, du sein et du côlon. Diagnostiqués à des stades tardifs, il est la première cause de cancer par décès. Cependant, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents au cancer a permis de développer des thérapies personnalisées pour chaque patient. L'émergence des thérapies ciblées et de l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge thérapeutique, permettant d'améliorer la survie globale, la survie sans progression et les effets secondaires des patients en comparaison avec les traitements de chimiothérapies conventionnelles. La prescription des thérapies personnalisées est basée sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur et, par conséquent, nécessite des analyses moléculaires innovantes. Néanmoins, entre 10 et 30% des analyses moléculaires des patients atteints de CBNPC sont non contributives et l'accès aux thérapies ciblées est compromis. De plus, même si l'analyse anatomo-pathologique reste utile pour l'évaluation du stade ou encore de l'histologie, elle reste peu adaptée en cas d'actes répétitifs, tout au long de la maladie. La « biopsie liquide », est un concept émergent, correspondant à l'analyse des acides nucléiques circulants mais aussi des cellules tumorales circulantes (CTC), issus de la tumeur. Cette méthode faiblement invasive, basée sur un prélèvement sanguin, permet d'analyser le patrimoine tumoral circulant et donne accès aux informations moléculaires de la tumeur primaire. Le développement de nouvelles activités de diagnostic est donc primordial pour répondre à ses nouvelles demandes cliniques. Depuis 2015, les Hospices Civils de Lyon (HCL) ont déployé un programme de recherche translationnelle, appelé CIRCAN « CIRculating Cancer » dans lequel s'inscrit ce travail de thèse. De nombreuses méthodes de détection des biomarqueurs pertinents en oncologie thoracique dans l'ADNcir ont été développées et été validées au laboratoire pour plus de 1500 patients actuellement, leur permettant de bénéficier de thérapies ciblées. L'optimisation et la validation des technologies de biologie moléculaire telles que le séquençage à haut débit et la PCR digitale ultrasensible ont été réalisées durant ce travail de thèse et valorisées dans des journaux internationaux. Au-delà des thérapies ciblées, les immunothérapies représentent les nouveaux traitements prometteurs pour ces patients dont le taux d'expression PD-L1 sur biopsie tissulaire est le biomarqueur de choix. Etant donné les contraintes qu'occasionne la biopsie tissulaire, nous avons développé un protocole de caractérisation phénotypique de PD-L1 dans les CTC. De plus, de nombreuses études montrent la pertinence clinique de l'utilisation de la charge mutationnelle (TMB) comme marqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie. En parallèle, nous avons développé des outils moléculaires en cours de validation pour le calcul du TMB dans l'ADNcir et dans les CTC en comparaison avec celui calculé dans le tissu, et le taux de PD-L1 évalué par immunohistochimie. Toutefois, pour environ 50% des patients atteints de CBP, aucun biomarqueur n'est retrouvé, bloquant l'accès à des thérapies personnalisées et réduisant les chances de survie du patient. A la recherche de nouveaux biomarqueurs, nous avons développé un protocole permettant d'accéder à la signature transcriptomique des CTC à un niveau « single-cell » afin de caractériser l'hétérogénéité tumorale de ces cellules et de mieux comprendre les mécanismes de résistance mis en place. Les échantillons cliniques de patients sont en cours d'analyse, avec ce protocole validé avec une lignée cellulaire modèle. En effet, les résultats de la validation de méthode mettent en exergue la possibilité d'évaluer l'hétérogénéité tumorale et les voies de signalisation impliquées dans la dissémination métastatique, telles que la transition épithélio-mésenchymateuse.