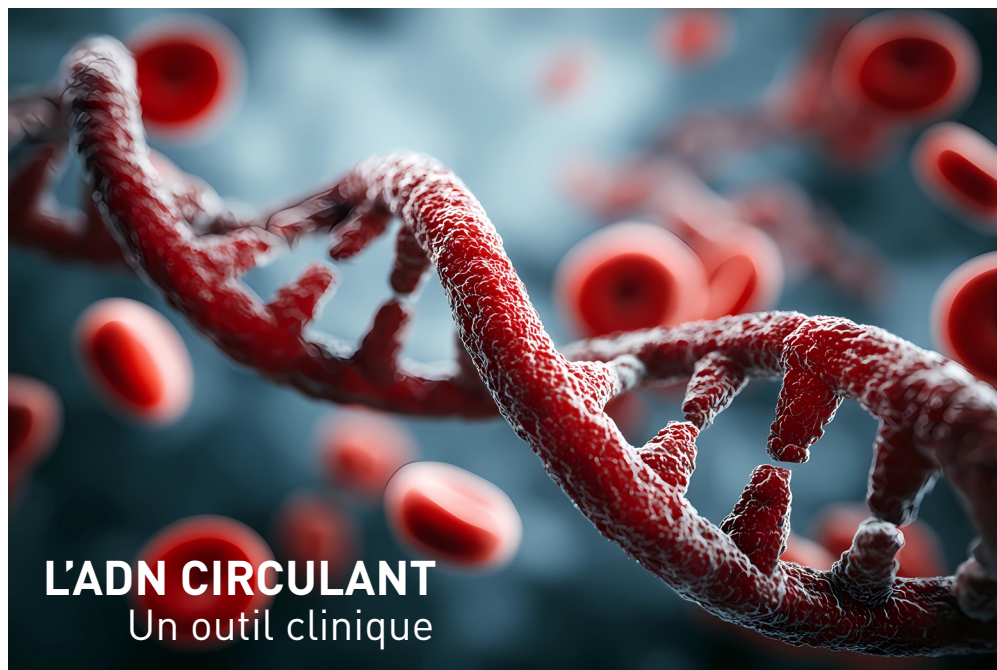


NEWSLTR

APPLICATIONS CLINIQUES DE LA BIOPSIE LIQUIDE DANS LES HÉMOPATHIES MALIGNES



L'ADN CIRCULANT Un outil clinique

En oncologie, la biopsie liquide consiste à analyser un liquide biologique, le plus souvent le sang, afin de détecter la présence de cellules tumorales circulantes (CTC) ou d'ADN tumoral circulant (ADNtc), puis d'en étudier les caractéristiques moléculaires, notamment à la recherche de mutations.

”La biopsie liquide ne remplace pas la biopsie tissulaire, mais permet parfois d'en dépasser certaines limites”

À l'occasion du Symposium du LHUB-ULB du 6 novembre dernier, consacré au laboratoire du futur et aux thématiques innovantes en Biologie Clinique, le Dr **Laurent Dewispelaere**, médecin spécialiste en biologie clinique (biologie moléculaire et hématologie), a partagé son expertise sur les **applications de la biopsie liquide en hémato-oncologie**. Cette newsletter en synthétise les messages clés.

L'ADN circulant : un messenger biologique

L'ADN circulant (ADNc) ne se limite pas à un simple marqueur de mort cellulaire mais reflète des processus biologiques actifs tels que la formation des **NETs (Neutrophil Extracellular Traps)**, un mécanisme par lequel les polynucléaires neutrophiles libèrent leur ADN afin de piéger et neutraliser des agents pathogènes. Il pourrait également intervenir comme **messenger intercellulaire entre lymphocytes T et B** (modulation de la réponse immunitaire) **ou entre cellules somatiques et germinales** (transmission intergénérationnelle d'information épigénétique).

À l'inverse, l'ADNc pourrait être impliqué dans des processus tumoraux, en particulier dans le développement de métastase par transfert de mutation de cellules tumorales à cellules saines via l'ADNc (**génométastases**). Des expériences ont en effet montré que des cellules normales exposées au plasma de patients porteurs de mutations oncogéniques pouvaient acquérir ces mutations et induire des tumeurs après transplantation chez l'animal.

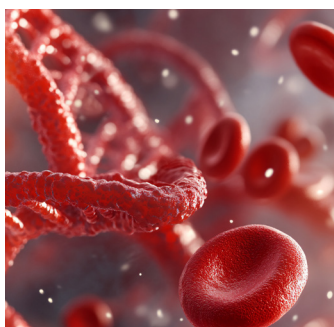
Quand l'ADNc devient un outil clinique

Chez les patients atteints de cancer, la concentration d'ADNc est généralement plus élevée que chez les sujets sains et tend à diminuer en réponse au traitement. Son niveau est souvent corrélé à la masse tumorale et à l'activité

de la maladie, ce qui en fait un **outil de suivi non invasif** particulièrement attractif. L'intérêt majeur de la biopsie liquide est d'offrir une alternative à la biopsie conventionnelle, qui présente plusieurs limites : caractère invasif, analyse génétique limitée par l'altération de l'ADN lors des procédés de fixation de la biopsie, et hétérogénéité génétique intra-tumorale pouvant conduire à une information partielle.

Dans les **tumeurs solides**, la biopsie liquide est surtout utilisée pour détecter des cibles thérapeutiques ou **des mécanismes de résistance aux traitements ciblés** (ex. certaines mutations EGFR dans certains cancers bronchiques, parfois absentes dans l'échantillon tissulaire initial).

APPLICATIONS CLINIQUES DE LA BIOPSIE LIQUIDE DANS LES HÉMOPATHIES MALIGNES



” Dans le lymphome de Hodgkin, le sang peut parfois être plus informatif que la biopsie ganglionnaire elle-même ”

Une place particulière en hé-mato-oncologie

En hé-mato-oncologie, la place de la biopsie liquide diffère de celle observée dans les tumeurs solides, notamment parce que les cellules tumorales sont souvent déjà circulantes, en particulier dans les leucémies aiguës. De plus, les formes agressives dérivent fréquemment de maladies chroniques et leur transformation n'est généralement pas induite par des anomalies spécifiques dont la surveillance par biopsie-liquide pourrait améliorer la prise en charge.

En pratique, **les analyses génétiques sont principalement utilisées à des fins pronostiques** et intègrent encore largement le caryotype. Etant donné que ce dernier ne peut être réalisé que sur des cellules vivantes, en l'absence de méthode de substitution, la biopsie liquide n'offre généralement qu'une partie des informations nécessaires à la stratification du risque et à l'optimisation de la stratégie thérapeutique.

Certaines hémopathies malignes constituent toutefois des indications privilégiées pour la biopsie liquide.

Le lymphome de Hodgkin : un modèle idéal

Le lymphome de Hodgkin est une tumeur non circulante, mais paradoxalement très riche en ADNc. Dans la tumeur primaire, seules 1 % des cellules sont réellement malignes (cellules de Hodgkin / Reed-Sternberg), mais celles-ci libèrent beaucoup plus d'ADN circulant que les cellules normales.

Résultat : le génotypage par biopsie liquide est généralement plus performant que l'analyse du tissu tumoral (la fréquence allélique des anomalies est 7 à 10x supérieure dans l'ADNc par rapport à l'ADN de la biopsie)

Les analyses récentes ont permis d'identifier deux grands sous-types moléculaires :

H1 : mutations ponctuelles des voies de signalisation (NF-κB, JAK/STAT), patients plus jeunes, pronostic plus favorable.

H2 : anomalies chromosomiques et mutations de TP53, distribution d'âge bimodale, prédominance masculine et pronostic moins favorable.

La quantité d'ADNc au diagnostic et sa persistance sous traitement sont des facteurs pronostiques majeurs, associés à une survie diminuée lorsqu'il reste détectable en fin de chimiothérapie.

La biopsie liquide a également permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, comme des mutations activatrices du récepteur de l'IL-4.

Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)

Le DLBCL, le lymphome le plus fréquent, est également non circulant. Si sa complexité génétique (présence de translocations difficiles à identifier) limite potentiellement l'intérêt de la biopsie liquide, celle-ci pourrait constituer une bonne alternative lorsque la tumeur est inaccessible ou que la biopsie tissulaire est trop risquée ou irréalisable. Les études montrent en effet que la majorité des mutations

dans la tumeur sont aussi détectables dans le plasma, particulièrement dans les pathologies avancées.

Son intérêt futur majeur réside dans le suivi de la maladie résiduelle, avec une excellente corrélation entre la baisse de l'ADNc, la réponse au traitement et l'imagerie fonctionnelle.

Applications neurologiques

Dans les lymphomes du système nerveux central, l'analyse de l'ADNc dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) permet de détecter des mutations caractéristiques avec une forte valeur diagnostique, parfois suffisante pour éviter une biopsie stéréotaxique invasive.

A RETENIR

La biopsie liquide, réalisée à partir d'une simple prise de sang non invasive et répétable, s'inscrit comme un outil clé du laboratoire du futur, au service d'une médecine et de traitements plus personnalisés.

- Par sa répétabilité, elle permet un suivi dynamique du patient, avec l'évaluation de la réponse au traitement et la détection précoce d'une persistance ou d'une reprise de la maladie, parfois avant toute manifestation clinique ou radiologique.

- En donnant accès aux caractéristiques moléculaires de la maladie, elle permet d'adapter la prise en charge thérapeutique au cours du suivi.

Rédaction : N. Gilot
Editeur responsable : O. Denis

NOUS CONTACTER
Laurent Dewispelaere
Hé-mato-Oncologie

Laurent.dewispelaere@lhuf-ufb.be
<https://www.lhuf-ufb.be/fr>