

# Un nouveau mécanisme pour expliquer le cancer du sein ?

RECHERCHE - Deux études récentes révèlent un nouveau mode de développement des cancers. Il s'agit d'épigénétique, des mutations qui, au lieu d'affecter la séquence de l'ADN, touchent des marques chimiques qui régulent l'activité de nos gènes

**D'**où vient la prédisposition au risque de cancer du sein, dans les familles atteintes ? « De 5 % à 10 % des cancers du sein sont héréditaires », estime l'Institut national du cancer (INCa). Une partie de ces cancers familiaux est aujourd'hui expliquée par des mutations génétiques, dont les plus connues affectent deux gènes nommés BRCA1 et BRCA2. Ainsi, de 40 % à 85 % des femmes porteuses d'une telle mutation développeront la maladie avant l'âge de 70 ans, contre 10 % dans la population générale. Bien que minoritaires, ces formes héréditaires concernent de très nombreuses femmes en France, où l'on enregistre 54 000 nouveaux cas de cancer du sein par an.

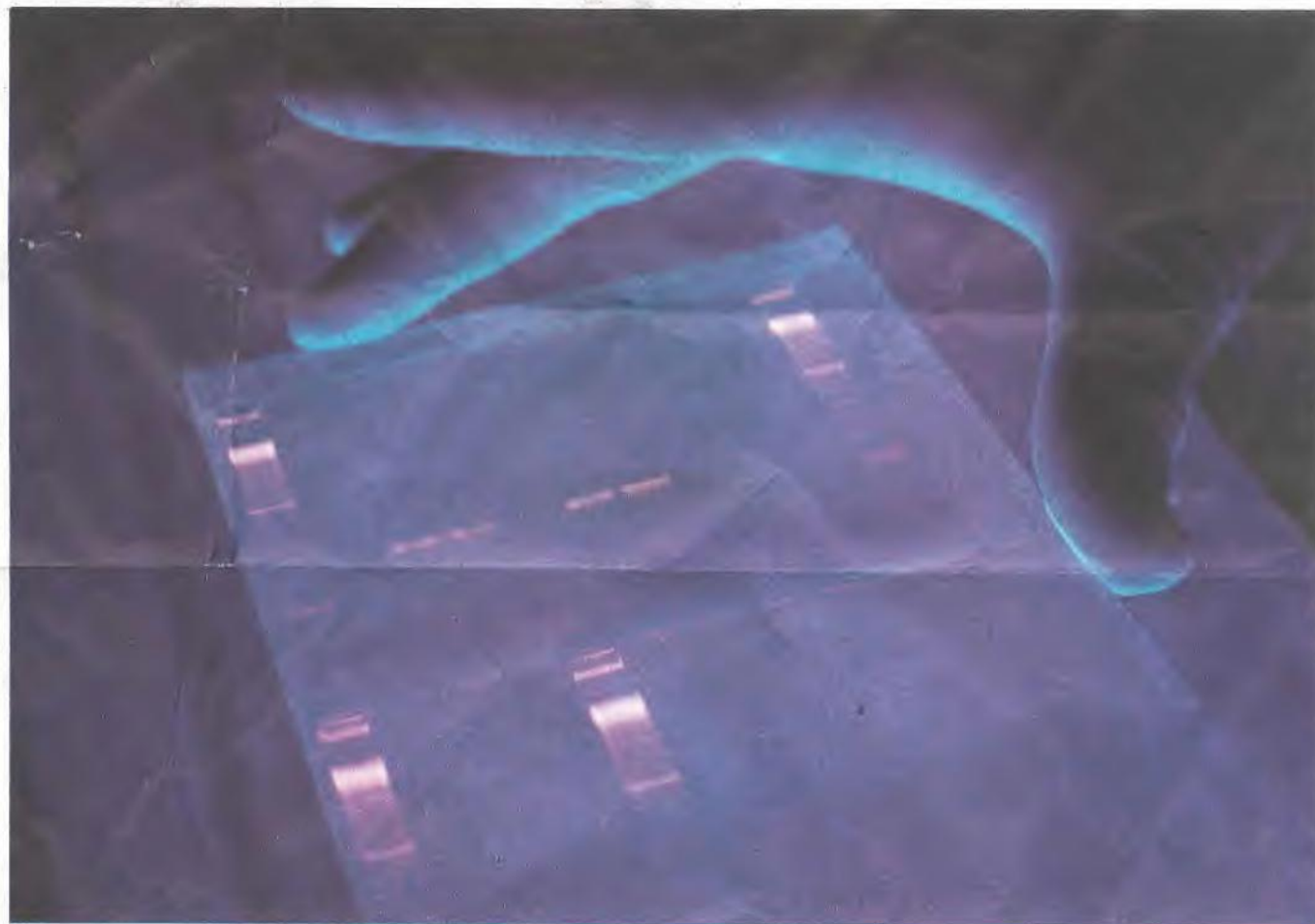
Le fait qu'une mutation dans un gène BRCA ne soit trouvée que chez 10 % à 20 % des femmes dans ces familles à risque amène les généticiens à s'interroger. « Le défi est de découvrir les autres anomalies du génome expliquant ces histoires familiales », relève le docteur Olivier Caron, responsable du service d'oncogénétique à l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif, Val-de-Marne). En particulier, quelle est la place, dans la transmission héréditaire de ces cancers, des « épimutations », ces changements d'activité des gènes qui sont transmis sans qu'aucune modification n'apparaisse dans la séquence de l'ADN ? Une nouvelle étude, publiée le 28 février par *Nature Communications*, suggère que certaines épimutations sont associées aux cancers du sein.

Ici s'imposent quelques explications sur l'épigénétique, qui chahute les lois de l'hérédité classique. Ce mode de transmission fascine : il n'est plus seulement fondé sur la sacro-sainte séquence de l'ADN. Avec l'épigénétique, ce sont des « marques chimiques » qui jalonnent notre génome en des sites précis et qui « allument » ou « éteignent » nos gènes. Dans notre corps, elles sont transmises d'une génération de cellules à l'autre. C'est grâce à elles que les cellules de notre cerveau diffèrent tant des cellules de notre foie ou de nos muscles, alors qu'elles possèdent toutes le même patrimoine génétique. Mais il arrive aussi que ces marques soient transmises d'une génération d'individus à l'autre. Chez les plantes, c'est même fréquent. Chez la mouche ou chez un petit ver, ce n'est peut-être pas rare. Mais chez les mammifères et chez l'homme ? Les cas formellement identifiés restent exceptionnels. Presque toujours, ces marques sont effacées lors de la production des cellules reproductrices (les gamètes) ou de la fécondation.

## Un potentiel énorme pour le diagnostic

En 2017, l'équipe d'Edith Heard (Institut Curie, Inserm-CNRS, à Paris) a mis en évidence une instabilité épigénétique à l'œuvre dans les cancers du sein, en étudiant le chromosome X. Normalement, dans toutes les cellules des femmes, un des deux exemplaires du chromosome X est inactivé par un processus épigénétique. Mais « dans les cellules de certains cancers du sein, certains gènes échappent à cette inactivation. Cela pourrait contribuer au développement du cancer », résume

Les tests génétiques repérant certaines mutations n'expliquent pas la totalité des cancers du sein familiaux. TEK IMAGE/SPL/COSMOS



le docteur Anne Vincent-Salomon, cosignataire de cette découverte dans *Genome Research*. Pour autant, l'état épigénétique du chromosome X n'est pas transmis à la génération suivante.

Dans le travail publié dans *Nature Communications*, l'équipe de la professeure Melissa Southey, de l'université de Melbourne, a surfé sur les progrès de la lecture ultrarapide de l'« épigénome », passant au crible 480 000 sites du génome. Chacun de ces sites était-il ou non recouvert de groupes chimiques « méthyl », une des principales marques épigénétiques ? Les auteurs ont analysé les cellules du sang de 210 femmes appartenant à 25 familles à haut risque. Parmi elles, 87 ont développé un cancer du sein. Verdict : 24 sites de méthylation, retrouvés d'une génération à l'autre, étaient associés à la survenue d'un cancer du sein. L'équipe australienne a ensuite analysé ces 24 sites sur 433 femmes atteintes d'un cancer du sein invasif, comparées à autant de femmes non atteintes. Résultat : sur 4 sites, la méthylation était significativement associée au risque.

Fait notable : ces sites portaient sur 4 gènes autres que les BRCA. « Parmi eux, on trouve le gène *GREB1* : son activité est contrôlée par des hormones, les œstrogènes, impliquées dans des cancers du sein », observe Dominique Stoppa-Lyonnet,

chef du service génétique à l'Institut Curie et professeure à l'université Paris-Descartes. Pour autant, « les variations de risque associées à la méthylation de ces sites restent faibles », jugent Olivier Caron et Dominique Stoppa-Lyonnet. Le risque est ainsi accru de 18 % à 26 %. Par comparaison, une mutation d'un gène BRCA multiplie ce risque par 10 ou 20 !

Cette découverte permettra-t-elle d'améliorer les tests de prédisposition génétique au cancer du sein ? « On en est encore loin », tempèrent les deux généticiens. Mais « le potentiel de cette approche est énorme pour le diagnostic des cancers », estime Déborah Bourc'his, de l'Institut Curie. A partir de l'ADN ou des cellules tumorales circulant dans le sang, on pourrait analyser les profils de méthylation du génome. Et en déduire l'organe dont provient la tumeur, sans biopsie. »

Reste une question : ces changements épigénétiques sont-ils réellement transmis des mères à leurs filles, au sein des familles à risque ? Ou sont-ils « ré-acquis » à chaque génération par les femmes qui développeront un cancer du sein ? Ne sont-ils pas, en réalité, dus à des mutations génétiques sous-jacentes ? L'incertitude demeure. Les auteurs pointent une faiblesse de leur étude : deux tiers des femmes analysées, dans les

familles à risque, avaient bénéficié d'une chimiothérapie. Ce traitement aurait-il pu altérer les marques épigénétiques ?

Quoi qu'il en soit, « ce travail est intéressant car il est possible de modifier des marques épigénétiques, c'est plus facile que de corriger des mutations. On pourrait envisager de réveiller ainsi des gènes antitumoraux ou, à l'inverse, d'éteindre des oncogènes », estime Edith Heard. « Notre travail ouvre la voie au développement de médicaments épigénétiques contre le cancer du sein », renchérit Melissa Southey. De fait, il existe déjà des médicaments qui ciblent des processus épigénétiques dans différents cancers. En France, deux d'entre eux sont autorisés dans des cancers du sang.

« Des dizaines de molécules épigénétiques sont en cours de développement », explique le professeur Antoine Italiano, cancérologue médical à l'Institut Bergonié à Bordeaux. Il a conduit, avec l'Institut Gustave-Roussy, un essai clinique précoce évaluant l'intérêt d'une nouvelle classe de ces molécules contre des lymphomes et des tumeurs solides rares. Il a présenté à Paris, le 5 mars, des résultats « prometteurs, avec un profil d'effets indésirables limités », lors du Congrès international sur les thérapies ciblées anti-cancer. ■