

Puces savantes à l'assaut du cancer du sein

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en France. Avec 26 000 nouveaux cas et 11 000 décès par an, il représente un enjeu prioritaire de santé publique. L'amélioration du dépistage et du traitement est indispensable pour réduire la mortalité. La base génétique polygénique et multifactorielle de la maladie confère à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres. Cette hétérogénéité, mal appréhendée par les paramètres diagnostiques et pronostiques actuels de classification tumorale, est une des raisons majeures des échecs thérapeutiques. C'est pourquoi une caractérisation moléculaire plus approfondie est indispensable pour mieux cerner cette diversité et améliorer les classifications actuelles. Les nombreuses études réalisées à l'aide des outils classiques de biologie ont permis d'améliorer notre compréhension de l'oncogenèse mammaire. Mais, hormis l'étude des gènes de prédisposition (BRCA1, BRCA2) dans le dépistage des formes familiales (*m/s* 1998, n°1, p. 128), les retombées cliniques et les bénéfiques pour les patientes restent très limités. Ceci est probablement lié au caractère réductionniste et ponctuel des analyses qui, jusqu'à présent, se focalisaient sur un ou quelques gènes à la fois, contrastant avec la nature pléiomorphe et combinatoire de la maladie au niveau moléculaire.

Les puces à ADN offrent aujourd'hui la possibilité de mesurer simultanément le niveau d'expression – au niveau de l'ARN – de milliers de gènes dans un tissu [1, 2]. Les retombées attendues sont multiples notamment dans le domaine du cancer. On peut caractériser un tissu sain ou malade non plus seulement par son apparence microscopique, mais aussi par la définition du niveau d'expression de milliers de gènes. L'analyse des profils d'expression des tumeurs en corrélation avec leurs critères histocliniques peut amé-

liorer le système actuel de classification en identifiant de nouvelles classes diagnostiques et/ou pronostiques de la maladie dans des groupes de tumeurs apparemment similaires.

Des publications récentes témoignent du potentiel de cette approche dans les domaines du dépistage [3, 4] et de l'évaluation pronostique [5]. Les formes familiales du cancer du sein représentent entre 5% et 10% des cas. Le dépistage des personnes à risque est réalisé par la recherche de mutations des gènes de susceptibilité BRCA1 et BRCA2. Le risque très élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire chez les femmes porteuses de l'anomalie [6, 7] et l'impact favorable sur la survie des mesures thérapeutiques préventives [8] incitent à améliorer ce dépistage. Les caractéristiques histocliniques relativement distinctes de ces formes témoignent d'une expression génique différentielle entre elles [9]. L'équipe de J. Trent a comparé les profils d'expression de près de 5 400 gènes dans des tumeurs du sein sporadiques et des tumeurs familiales avec mutations soit de BRCA1 soit de BRCA2 [3]. L'objectif était d'évaluer la capacité de ces profils à identifier de nouveaux cas de cancer du sein héréditaire indépendamment de la recherche de mutations. Les profils étaient différents entre les 3 types de tumeurs. Les auteurs ont identifié 51 gènes discriminants dont les niveaux d'expression peuvent être utilisés pour prédire l'appartenance des tumeurs à tel ou tel type. Sur cette petite série (7 tumeurs de chaque type), la prédiction était particulièrement fiable concernant la mutation de BRCA1. Une seule tumeur « *a priori* sporadique » était classée avec les tumeurs familiales avec mutations de BRCA1. Conséquence de l'hyperméthylation du promoteur du gène, cette tumeur avait en fait un taux très diminué du transcrit BRCA1. Parmi les gènes sur-

exprimés dans les tumeurs BRCA1, on trouve des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et l'apoptose, mais des expériences complémentaires seront nécessaires pour en tirer de plus amples conclusions.

La mammographie est l'examen clé du dépistage du cancer du sein sporadique. Son efficacité sur la diminution de la mortalité est démontrée, mais l'observance est loin d'être optimale. La présence de cellules tumorales disséminées dans le sang circulant de patientes atteintes de cancer du sein a été documentée à l'aide de techniques d'amplification par PCR ou d'immunocytochimie ciblées sur des marqueurs individuels. Martin *et al.* ont utilisé l'approche des puces à ADN Nylon avec radioactivité pour comparer les profils d'expression d'environ 200 gènes sélectionnés dans des échantillons sanguins provenant de patientes atteintes de cancer du sein et de sujets volontaires sains [4]. Ils ont identifié 12 gènes dont l'expression était plus élevée dans les cellules du sang circulant des patientes que dans celles des sujets sains. La classification des échantillons en fonction du niveau d'expression de ces 12 gènes était en accord avec le statut, malade ou sain, des donneurs de sang. Seule une technique très sensible [10] a permis la détection d'un nombre très faible de cellules tumorales dans le sang. Le taux de résultats faux positifs (13%) était proche de celui de la mammographie. Si ces résultats se confirmaient, la puce à ADN pourrait devenir un outil de dépistage applicable au cancer du sein, mais aussi à d'autres cancers à diagnostic souvent trop tardif comme les cancers de l'ovaire ou du pancréas. Les facteurs pronostiques actuellement utilisés par les cliniciens pour adapter le traitement d'une tumeur du sein à son potentiel évolutif sont des critères histologiques et cliniques. Malgré les progrès réalisés, ce système de classifi-

cation reste imparfait et, pour un stade et traitement identiques, l'évolution peut varier de quelques mois à plusieurs dizaines d'années selon les cas. L'utilisation de facteurs plus précis, qu'il reste à identifier, est indispensable. Dans ce but, nous avons mesuré le niveau d'expression de 200 gènes sélectionnés dans une série de 34 cancers du sein opérés dans notre institut [5]. Un logiciel de *clustering* hiérarchique [11] a permis d'identifier, dans un groupe apparemment homogène de tumeurs de mauvais pronostic et ayant reçu un traitement similaire, deux sous-groupes présentant une évolution significativement différente en termes de survie sans métastase et de survie globale. Cette distinction n'était pas possible avec les paramètres classiques. Parmi les gènes discriminants figuraient des acteurs connus de la cancérogenèse mammaire comme *ErbB2*, *EGFR* (epidermal growth factor receptor) et *myc*, surexprimés dans le groupe de mauvais pronostic, ou *E-Cadhérine*, surexprimé dans le groupe de bon pronostic, mais également d'autres gènes moins classiques tels que *GATA3* ou *CRABP2*. Ces données, à rapprocher des résultats obtenus par l'équipe de P.O. Brown sur les lymphomes B diffus à grandes cellules [12], suggèrent un rôle pronostique des puces à ADN en cancérologie. Ces résultats préliminaires obtenus sur de petites séries de patientes devront être validés sur de plus grandes cohortes avant toute application clinique. Néanmoins, ils sont encourageants et laissent espérer dans le futur une amélioration à la fois du dépistage, du diagnostic et du traitement du cancer du sein. C'est là un atout supplémentaire des puces à ADN qui, outre leur intérêt dans la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et dans l'amélioration de la compréhension des mécanismes de l'oncogénèse, devraient permettre d'optimiser la prise en charge des patientes.

geants et laissent espérer dans le futur une amélioration à la fois du dépistage, du diagnostic et du traitement du cancer du sein. C'est là un atout supplémentaire des puces à ADN qui, outre leur intérêt dans la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et dans l'amélioration de la compréhension des mécanismes de l'oncogénèse, devraient permettre d'optimiser la prise en charge des patientes.

1. The Chipping Forecast. *Nat Genet* 1999; 21 (suppl): 1-60.
2. Granjeaud S, Bertucci F, Jordan BR. Expression profiling: DNA arrays in many guises. *Bioessays* 1999; 21: 781-90.
3. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 539-48.
4. Martin KJ, Graner E, Li Y, et al. High-sensitivity array analysis of gene expression for the early detection of disseminated breast tumor cells in peripheral blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2646-51.
5. Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A, et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2981-91.
6. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast cancer linkage consortium. *Lancet* 1994; 343: 692-5.
7. Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998; 352: 1337-9.
8. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *Jama* 2000; 283: 617-24.
9. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Longy M, et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histopathologic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 471-4.
10. Bertucci F, Bernard K, Loriod B, et al. Sensitivity issues in DNA array-based expression measurements and performance of nylon microarrays for small samples. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1715-22.

11. Eisen MB, Spellman PT, Brown PO, Botstein D. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14863-8.
12. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-11.

François Bertucci

Département d'oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes (IPC), IFR 57, 232, boulevard Sainte-Marguerite 13273, Marseille Cedex 9, France. Département d'oncologie moléculaire, TAGC, IPC, Marseille, France. Université de la Méditerranée, Marseille, France.

Catherine Nguyen

Laboratoire TAGC, CIML, Inserm U. 131, Cnrs UMR 6102, Case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

Rémi Houlgatte

Laboratoire TAGC, CIML, Inserm U. 131, Cnrs UMR 6102, Case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

Daniel Birnbaum

Département d'oncologie moléculaire, TAGC, IPC, Marseille, France. Laboratoire d'oncologie moléculaire, Inserm U. 119, Institut Paoli-Calmettes, 27, boulevard Leï-Roure, 13009 Marseille, France.

Offre exceptionnelle (dans la limite des stocks disponibles)

OUI, je souhaite commander le volume 16 **MS2000**

12 numéros incluant un cahier thématique coordonné par les meilleurs spécialistes.

495 FF, 75,46 €

- N° 1 : La révolution du génome
- N° 2 : Développement et évolution
- N° 3 : L'entrée dans la vie
- N° 4 : Le temps en biologie
- N° 5 : Interactions moléculaires
- N° 6/7 : Le mouvement
- N° 8/9 : Dangers infectieux
- N° 10 : L'homme et son environnement
- N° 11 : Sciences, société et éthique
- N° 12 : Grandes orientations thérapeutiques

à retourner à l'adresse suivante :

Éditions MASSON - Service Abonnements - 120, bd Saint-Germain
75275 Paris Cedex 06 - Tél. : 01 40 46 62 20 - Fax: 01 40 46 62 19
<http://www.masson.fr> • e-mail : infos@masson.fr

MASSON - SA au capital de 201.924 Euros - Siège social: 120, bd Saint Germain 75280 Paris Cedex 06
RCS Paris 542 037 031 - Siret 542 037 031 00078 - Code APE 221 A -
N° de TVA intracommunautaire: FR 01 542 037 031

VOS COORDONNÉES :

Nom Prénom
Adresse
Code postal Ville
Pays

CI-joint mon règlement d'un montant de **495 FF**
 Par chèque bancaire ou postal à l'ordre de MASSON
 Par carte bancaire CB Visa
 Master Card/Eurocard

N°

Date d'expiration

Signature obligatoire :

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.

WVNS640