

THE CONVERSATION

L'expertise universitaire, l'exigence journalistique



Alexandra Van Keymeulen est spécialiste de la biologie des cancers du sein, chercheuse à l'Université libre de Bruxelles. HDReporters

Comment débutent les cancers du sein ? Conversation avec la biochimiste Alexandra Van Keymeulen

Publié: 1 octobre 2025, 11:49 CEST

Alexandra Van Keymeulen

Maître de recherche FNRS au Laboratoire des Cellules Souches et du Cancer, Université Libre de Bruxelles (ULB)

DOI

<https://doi.org/10.64628/AAK.9tj76pfuj>

<https://theconversation.com/comment-debutent-les-cancers-du-sein-conversation-avec-la-biochimiste-alexandra-van-keymeulen-265813>

Alexandra Van Keymeulen est biochimiste et spécialiste du cancer du sein. Avec son équipe, elle explore les étapes extrêmement précoces dans le développement des tumeurs, bien avant que celles-ci ne soient détectables. Elle a reçu Elsa Couderc, cheffe de rubrique Science et Technologie, pour expliquer simplement ce qu'est un cancer, et les avancées de la recherche depuis qu'elle a débuté dans le domaine.

The Conversation France : Aujourd'hui, vous êtes une spécialiste reconnue sur l'origine du cancer du sein, mais vous n'avez pas commencé vos recherches par là.

Alexandra Van Keymeulen : J'ai fait ma thèse, en Belgique, sur la thyroïde. J'étudiais les mécanismes qui font que les cellules thyroïdiennes prennent la décision de se diviser. Comme les cellules ne sont pas immortelles, qu'elles vivent moins longtemps que nous, il y a sans arrêt des cellules qui meurent et, donc, des cellules qui se divisent pour donner naissance à de nouvelles cellules. Dans une thyroïde saine, les cellules prennent en permanence la décision de se diviser ou non pour donner naissance à la prochaine génération de cellules.

Je travaillais sur les thyroïdes saines, mais dans un groupe où d'autres personnes étudiaient le cancer de la thyroïde. En effet, les mécanismes de division cellulaire sont dérégulés dans le cas d'un cancer : les cellules se divisent de manière anarchique, sans contrôle. Elles forment une masse, un peu comme un mini-organe. Elles ne répondent plus aux signaux environnants qui leur indiquent de stopper leur croissance. La division cellulaire incontrôlée est la première étape pour former une tumeur.

Mais une tumeur bénigne n'est pas appelée « cancer ». Un cancer a aussi des caractéristiques invasives, c'est-à-dire que ces cellules migrent et envahissent les autres tissus.

Et justement, après ma thèse, je suis partie cinq années à San Francisco en postdoctorat. Là, j'ai travaillé sur la migration cellulaire. Je ne travaillais toujours pas sur des cellules cancéreuses, mais sur les mécanismes intrinsèques, au sein des cellules, qui font qu'elles se déplacent d'un organe à l'autre ; typiquement, ce sont les cellules du système immunitaire qui se déplacent pour aller au site de l'infection.

Ce sont ces mécanismes-là qui sont *piratés* par les cellules cancéreuses pour former des métastases. Les cellules cancéreuses migrent moins vite que des cellules du système immunitaire, mais elles arrivent à se déplacer.

Après avoir étudié la division cellulaire et la migration des cellules saines, vous êtes rentrée en Belgique pour étudier les cancers du sein ?

A. V. K. : Oui, je suis rentrée en même temps que Cédric Blanpain et j'ai rejoint l'équipe qu'il était en train de monter. Il est spécialiste du cancer de la peau. Très vite, j'ai décidé de travailler sur le sein, qui n'est pas si différent que ça de la peau, car ces deux organes sont composés de cellules épithéliales. Ils ont des caractéristiques communes et donc on peut utiliser les mêmes souris pour les projets qui ont trait au cancer de la peau ou au cancer du sein.

À ce stade, c'était nouveau pour vous comme organe d'étude ?

A. V. K. : Tout était nouveau ! Travailler sur le sein était nouveau, mais je n'avais jamais travaillé non plus avec des souris.

Et quelles étaient les grandes questions de la recherche sur le cancer du sein à l'époque ? Qu'est-ce que vous cherchiez à savoir, dans ce tout nouveau labo, en 2006 ?

A. V. K. : La grande question, c'était de savoir quelles cellules sont à l'origine des cancers du sein. Il y avait déjà à l'époque deux hypothèses. En vingt ans, on a répondu à certaines choses, mais ces deux hypothèses sont toujours là aujourd'hui. Pourquoi y a-t-il différents types de cancer du sein ? Est-ce parce que les patients ont eu différentes mutations génétiques ou parce que les mutations sont survenues dans différents types de cellules de la glande mammaire ? On pourrait avoir aussi une combinaison de ces deux explications.

En ce qui concerne les mutations, on avait déjà repéré que certaines mutations génétiques sont liées à certains types de cancers du sein chez l'humain : on dit que la mutation a un impact sur l'issue tumorale.

Pour explorer l'autre hypothèse – quelles sont les cellules à l'origine d'un cancer, il a d'abord fallu comprendre comment se renouvellent les cellules dans la glande mammaire. Est-ce que tous les types de cellules de la glande mammaire sont maintenus par un seul type de cellule souche, ou bien est-ce qu'à chaque type de cellule correspond une cellule souche ? On appelle ça la « hiérarchie cellulaire ».

Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

- Une cellule souche adulte est une cellule capable, à la fois, de générer des cellules spécialisées d'un organe et de se régénérer dans l'organe pour une spécialisation ultérieure.

Comment étudiez-vous d'où viennent les cellules de la glande mammaire et comment elles se renouvellent tout au cours de la vie, pendant une grossesse, l'allaitement, etc. ?

A. V. K. : On a fait du « traçage de lignée » (*lineage tracing*, en anglais), qui est notre grande spécialité au laboratoire. Cette technique consiste à introduire un marqueur fluorescent dans une cellule. Comme ce marqueur fluorescent est dû à une mutation génétique, le marquage est irréversible : une fois que la cellule est fluorescente, elle va le rester toute sa vie. Et surtout, si elle se divise, toute sa progéniture va être fluorescente aussi... ce qui va nous permettre de suivre le devenir d'une cellule ! Si on a ciblé une cellule qui ne se divise plus, elle va être éliminée après quelques semaines et on n'aura plus de fluorescence. Par contre, si on a ciblé une cellule souche, on va voir qu'elle va donner naissance à de nouvelles cellules qui vont également être fluorescentes.

Avec cette technique, on a pu étudier comment les glandes mammaires sont maintenues au cours du temps et démontrer, en 2011, que ce sont différents types de cellules souches qui renouvellent la glande mammaire.

C'était vraiment un changement de paradigme, car on croyait à l'époque qu'en haut de la hiérarchie cellulaire de la glande mammaire, il y avait des cellules souches « multipotentes » (c'est-à-dire, capables de se différencier en plusieurs types de cellules). On sait aujourd'hui qu'il y a trois types de cellules souches dans la glande mammaire, qui se différencient chacune en un seul type de cellule.

Quels sont ces trois types de cellules dans le sein ?

A. V. K. : Les glandes mammaires contiennent un réseau de tuyaux reliés au mamelon, et qui vont produire le lait à l'intérieur du tube pour l'expulser.

Un premier type de cellules est celui des « cellules basales », aussi appelées myoépithéliales, qui ont des propriétés contractiles et vont se contracter au moment de l'allaitement pour expulser le lait.

Puis, à l'intérieur des tubes, se trouve la couche luminale, qui est composée de deux types de cellules : celles qui sont positives aux récepteurs aux œstrogènes et celles qui sont négatives aux récepteurs aux œstrogènes. Les positives vont sentir la présence des hormones et relayer les signaux hormonaux aux autres cellules, pour dire « Maintenant, on se divise tous ensemble ». Les négatives sécrètent du lait pendant l'allaitement.

Donc aux trois types de cellules dans le sein correspondent trois types de cellules souches « unipotentes ». Mais en ce qui concerne la formation de tumeurs cancéreuses : comment étudiez-vous une tumeur avant même qu'elle existe ? Vous avez une machine à remonter le temps ?

A. V. K. : Eh non ! Il faut prédisposer les souris aux tumeurs. Pour cela, on utilise des souris transgéniques, avec une mutation génétique dont on sait qu'elle est favorable à un cancer du sein. On insère la mutation soit dans les cellules luminales, soit dans les cellules basales. Et on a montré que le type de cancer développé n'est pas le même lorsque la mutation est introduite dans les cellules luminales ou basales.

Comment ça se passe en pratique ? Vous induisez une mutation génétique, mais vous ne pouvez pas être sûre que chaque souris va développer un cancer. Est-ce qu'il faut tuer la souris avant qu'elle développe un cancer, ou on peut faire des prélèvements ?

A. V. K. : Effectivement, toutes les souris prédisposées ne développent pas de cancers. Pour savoir comment ça évolue, nous palpons les souris – comme les palpations qui accompagnent les mammographies dans les examens pour les femmes. Il existe aussi des PET-scanners pour souris, mais mon laboratoire n'est pas équipé.

Si on palpe une tumeur, alors on tue la souris afin de prélever la tumeur et d'étudier le type de cancer qui a été provoqué par la mutation que nous avons induite. C'est comme cela que nous avons démontré, en 2015, qu'une même mutation n'a pas le même effet si elle est introduite sur une cellule basale ou sur une cellule luminale.

Ensuite on a développé un outil pour cibler les cellules luminales, qui sont divisées en deux types, comme on l'a vu : celles qui sont positives aux récepteurs aux œstrogènes et celles qui sont négatives aux récepteurs aux œstrogènes. C'est ce que nous avons publié en 2017. On s'est posé la même question que précédemment : est-ce qu'une même mutation génétique provoque des types de cancers différents ?

Ce sont des recherches qui sont encore en cours, mais, à nouveau, nos résultats semblent montrer que l'issue tumorale dépend de la cellule dans laquelle survient la première mutation.

Vous avez étudié plusieurs mutations connues pour favoriser les cancers du sein ?

A. V. K. : On connaît aujourd'hui des dizaines de mutations génétiques responsables de cancers du sein. Les étudier toutes va prendre du temps, d'autant que cette librairie de mutations est peut-être non exhaustive. Pour l'instant, nous avons étudié une seule mutation, qui est l'une des plus courantes dans le cancer du sein chez la femme.

À lire aussi : *Cancer du sein : une nouvelle étude révèle un risque génétique chez les femmes africaines*

Est-ce que vous interagissez avec les médecins, avec les patientes ?

A. V. K. : Avec les médecins, oui, bien sûr. On se retrouve aux conférences, et certains de mes collègues sont médecins à l'hôpital universitaire de l'Université libre de Bruxelles, juste à côté de notre laboratoire. Quand j'ai des résultats, je vais en discuter avec un spécialiste du cancer du sein chez l'humain pour essayer de trouver la pertinence pour des cancers chez l'humain.

Je fais aussi partie des experts scientifiques bénévoles pour la Fondation contre le cancer belge – ça fait partie des missions d'un chercheur à l'université que de prendre ce genre de rôle.

Les patientes, je les rencontre plutôt pour de la vulgarisation, avec la Fondation contre le cancer, qui organise tous les ans des visites de laboratoire. Il y a aussi le Télévie, un organisme inspiré du Téléthon, en Belgique francophone et au Luxembourg, où on côtoie des patients et des bénévoles lors d'événements. Ces organismes sont aussi des financeurs de nos recherches.

La prévention est un thème qui me tient à cœur, puisqu'un cancer du sein sur quatre pourrait être évité en éliminant le tabac, l'alcool, le surpoids et en faisant régulièrement de l'activité physique. En particulier, le fait que même une consommation légère d'alcool augmente le risque de cancer du sein est encore très méconnu du grand public, mais démontré scientifiquement.

À lire aussi : *Pourquoi l'alcool augmente le risque de cancer, et ce, dès le premier verre*

On entend beaucoup parler de certains cancers du sein qui sont liés à des prédispositions génétiques...

A. V. K. : En fait, il n'y a que 10 % des cancers du sein qui viennent de prédispositions génétiques, c'est-à-dire des mutations présentes depuis la naissance, comme c'est le cas d'Angelina Jolie.

La grande majorité des cancers provient de mutations génétiques qui ont lieu au cours de la vie, par exemple à cause de cassures de l'ADN qui sont liées à la consommation de tabac et d'alcool, et qui ont été mal ou pas réparées par l'organisme.

Or, plus un cancer est pris tôt, plus les chances de guérison sont grandes et plus le traitement sera léger. D'où l'intérêt de notre travail sur les étapes extrêmement précoces dans le développement d'une tumeur... mais aussi l'importance pour le patient de consulter dès l'apparition de symptômes.

Justement, vous disiez tout à l'heure que les grandes questions sur l'origine des cancers du sein, qui prévalaient au début de votre carrière, étaient toujours d'actualité aujourd'hui ?

A. V. K. : Tout à fait. Quand on introduit une mutation dans les souris, on doit attendre plusieurs mois – parfois six mois ou un an – avant d'observer l'apparition d'une tumeur. Mais on ne sait pas encore ce qui se passe dans la glande mammaire pendant ce temps-là.

C'est pour cela que je disais tout à l'heure que la question que nous nous posions il y a vingt ans demeure dans une certaine mesure : on cherche toujours ce qu'il se passe dans les cellules qui sont à l'origine du cancer.

En fait, on observe que la mutation change complètement le comportement de ces cellules. La structure extérieure macroscopique de la glande mammaire reste la même, mais, à l'intérieur, les cellules sont tout à fait reprogrammées. Elles deviennent beaucoup plus plastiques, multipotentes – c'est-à-dire qu'elles peuvent donner lieu aux autres types cellulaires.

L'idée serait d'avoir une « fenêtre de tir » thérapeutique entre la mutation et le développement d'une tumeur ?

A. V. K. : Tout à fait : si on comprend ce qui se passe pendant cette période-là, on pourrait imaginer des outils de diagnostic. Par exemple, pour les femmes qui sont prédisposées génétiquement, comme Angelina Jolie, plutôt que d'enlever les seins et les ovaires, on aimerait pouvoir les surveiller de près et, dès que l'on verrait apparaître certaines de ces étapes précoces, intervenir avec un traitement préventif pour inhiber le développement d'une tumeur cancéreuse.

À l'heure actuelle, ça reste hypothétique : nous sommes un laboratoire de recherche fondamentale. Aujourd'hui, on essaye de comprendre ce qui se passe entre l'introduction de la mutation et le début de la tumeur. Auparavant, on devait se contenter d'étudier les tumeurs elles-mêmes, car nous n'avions pas les outils pour étudier cette fenêtre de six mois – je précise que cette durée est évaluée chez les souris, pas chez les humains.

Pour mener à un cancer, il faut une mutation génétique dans une seule cellule, ou bien la même mutation dans plein de cellules différentes, une accumulation progressive ?

A. V. K. : Il faut plusieurs mutations dans une seule cellule – s’il ne fallait qu’une mutation dans une cellule, tout le monde aurait des cancers partout ! C’est une accumulation de probablement sept ou huit mutations bien spécifiques.

Mais quand une cellule est mutée, souvent ce qu’on observe, c’est que ces mutations donnent un avantage à ces cellules par rapport aux cellules avoisinantes. Des études récentes montrent par exemple des « taches » dans la peau des paupières, invisibles à l’œil nu. Ce sont des zones de la peau où toutes les cellules ont les mêmes mutations. Elles proviennent d’une seule et même cellule, qui s’est divisée, au détriment des cellules avoisinantes : en se divisant, les descendantes de la cellule mutée *poussent* les autres et *propagent* les mutations. C’est aussi vrai pour d’autres organes, notamment la glande mammaire.

Aujourd’hui, sur les étapes précoces des cancers du sein, nous cherchons donc à savoir comment les cellules à l’origine du cancer sont reprogrammées génétiquement et comment cela leur confère un avantage par rapport aux cellules saines. On explore ainsi petit à petit les grandes étapes qui mènent à une tumeur.