



HAL
open science

Cancer du sein triple négatif: état des connaissances actuelles et perspectives thérapeutiques

Gabrielle Thomas

► **To cite this version:**

Gabrielle Thomas. Cancer du sein triple négatif: état des connaissances actuelles et perspectives thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02506849

HAL Id: dumas-02506849

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02506849>

Submitted on 10 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par
Gabrielle THOMAS

**Cancer du sein triple négatif :
état des connaissances
actuelles et perspectives
thérapeutiques**

**Thèse soutenue à Rennes
le 06 Juin 2019**

devant le jury composé de :

Lydie SPARFEL-BERLIVET

Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de
Rennes 1

Directrice de thèse et Présidente du jury

Michèle DAVID

Docteur en Pharmacie
Membre du jury

Camille GUEGUEN

Docteur en Pharmacie
Membre du jury

**LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE
RENNES POUR L'ANNEE 2018-2019**

Professeurs :

BOUSTIE Joël
DONNIO Pierre Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT BOICHOT Elisabeth
MOREL Isabelle
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
URIAK Philippe
VAN DE WEGHE Pierre
VERNHET Laurent

Professeurs associés :

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites :

CILLARD Josiane
GUILLOUZO André

Maitres de conférences :

ABASQ-PAOFAL Marie-Laurence
ANINAT Caroline
AUGAGNEUR Yoann
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud
BUNETEL Laurence
CHOLLET-KRUGLER Marylène
COLLIN Xavier
CORBEL Jean-Charles
DELALANDE Olivier
DELMAIL David
DION Sarah

DOLLO Gilles
GICQUEL Thomas
GILOT David
GOUAULT Nicolas
HITTI Éric
JEAN Mickaël
JOANNES Audrey
LECURIEUR Valérie
LE FERREC Éric
LE GALL-DAVID Sandrine
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
MARTIN-CHOULY Corinne
NOURY Fanny
PINEL-MARIE Marie-Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie
RENAULT Jacques
ROUILLON Astrid

Assistants Hospitalo-Universitaires :

BACLE Astrid
BOUVRY Christelle

ATER :

CHEDIK Lisa

LRU :

AFONSO Damien
VICTONI Tatiana

REMERCIEMENTS

A ma Directrice de thèse et Présidente du jury,

Madame Lydie SPARFEL-BERLIVET, Docteur en Pharmacie et Professeur des Universités
De m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et diriger cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils lors de l'écriture de cette thèse et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Aux membres du jury,

A Madame Michèle DAVID, Docteur en Pharmacie

D'avoir accepté de revenir à la Faculté pour participer au jury de cette thèse. Je garde un merveilleux souvenir de mon stage d'initiation à la recherche à vos côtés et des autres moments partagés. Je vous remercie de m'avoir guidé vers le monde de la recherche dans l'industrie pharmaceutique.

A Madame Camille GUEGUEN, Docteur en Pharmacie

De me faire l'immense plaisir de faire partie de mon jury et de m'avoir accompagné tout au long de ces études du premier jour jusqu'à la soutenance de cette thèse.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie jusqu'ici dans ma carrière professionnelle,

Aux équipes officinales de Briec, Plonévez-Porzay et Ergué-Gabéric de m'avoir appris les bases de ce métier.

A l'équipe du Pôle d'Innovation Thérapeutique Rhumatologie des Laboratoires Servier, à Isabelle DUPIN-ROGER et Alexia BLESIOUS, pour m'avoir initié et donné goût à la recherche dans l'industrie pharmaceutique. Merci pour votre bienveillance.

A l'équipe Trial Operations – Oncology de Sanofi, cette expérience m'a grandement inspiré dans le choix de mon sujet de thèse. Merci à mes anciens collègues Aixial pour ces bons moments passés à la cave, les pauses dej' et vos encouragements dans les moments de galère.

To the Sanofi UK Clinical Study Unit team, thank you for welcoming the Frenchie. I'm very grateful to work with people with such a good team spirit. Cheers!

Mes remerciements s'adressent également :

A mes parents et Simon,

Pour votre dévouement et votre soutien indéfectible durant ces années. Merci de me faire confiance et de m'accompagner dans tous mes projets, je vous en suis extrêmement reconnaissante.

A Yanis et Noah,

Mes rayons de soleil.

Et à toute ma famille, loin des yeux mais près du cœur.

A mes Fanfreluches et tous les copains de pharma pour ces soirées, pauses-café et tous ces superbes moments passés ensemble. Merci d'avoir rempli ces années rennaises de rires et de souvenirs.

A ma marraine.

SERMENT DE GALIEN

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »



Table des matières

Liste des enseignants-chercheurs de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Rennes pour l'année 2018-2019	2
Remerciements.....	4
Serment de Galien.....	6
Liste des tableaux	10
Liste des figures.....	11
Liste des abréviations.....	13
Introduction.....	16
Partie 1 : Le sein : anatomie et physiologie.....	17
1. Anatomophysiologie du sein.....	17
1.1. L'anatomie du sein.....	17
1.2. Le système sanguin et lymphatique	18
1.3. La physiologie du sein : de la naissance à la ménopause	19
Partie 2 : Le cancer du sein.....	21
1. La cancérogénèse	21
1.1. Définitions et mécanisme de la cancérogénèse	21
1.2. Caractéristiques des cellules tumorales	22
1.3. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse	23
1.4. L'angiogenèse tumorale.....	24
2. Les types de cancers du sein.....	24
3. Epidémiologie	26
3.1. Incidence.....	26
3.2. Mortalité	27
3.3. Prévalence	28
3.4. Survie	28
4. Les facteurs de risque.....	28
5. Dépistage.....	30
5.1. Un suivi régulier pour toutes les femmes	30
5.2. Le dépistage organisé	30

5.3.	Les femmes à haut risque	31
5.4.	Les femmes présentant des mutations génétiques sur les gènes BRCA1 ou BRCA2.....	32
6.	Diagnostic.....	34
6.1.	La classification TNM	34
6.2.	Les grades histopronostiques du cancer du sein	37
6.3.	Les récepteurs hormonaux	38
6.4.	Le statut HER2.....	38
6.5.	Vers de nouvelles classifications.....	39
7.	Traitements	40
7.1.	Traitements locorégionaux	41
a.	Chirurgie.....	41
b.	Radiothérapie.....	43
7.2.	Traitements systémiques.....	44
a.	La chimiothérapie.....	44
b.	L'hormonothérapie	49
c.	Les thérapies ciblées	53
Partie 3 : Le cancer du sein triple négatif		57
1.	Les tumeurs triple négatives	57
1.1.	Définition.....	57
1.2.	Epidémiologie.....	57
1.3.	Survie	58
2.	Diagnostic.....	58
2.1.	La classification standard par immunohistochimie	58
2.2.	La classification histologique.....	59
2.3.	La classification moléculaire	59
2.4.	Les biomarqueurs prédictifs.....	60
3.	La prise en charge actuelle du cancer du sein triple négatif	61
3.1.	La chimiothérapie standard	61
3.2.	L'intérêt des chimiothérapies néo-adjuvantes.....	62
4.	Les perspectives thérapeutiques dans le cancer du sein triple négatif.....	62
4.1.	Rappels sur les études cliniques	62
4.2.	Les spécificités en oncologie.....	63
4.3.	Les thérapies actuellement en développement clinique	64

a. L'hormonothérapie	64
b. L'immunothérapie	67
c. Les thérapies ciblant les mécanismes épigénétiques	73
d. Les thérapies ciblées	73
Conclusion	83
Bibliographie.....	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Score d'Eisinger (17)	32
Tableau 2 - Classification TNM – Tumeur primaire (T) (22)	35
Tableau 3 - Classification TNM – ganglions lymphatiques (N) (22)	36
Tableau 4 - Classification TNM - Métastases (M) (23)	36
Tableau 5 - Les différents stades du cancer du sein (23)	37
Tableau 6 - Grille de calcul des critères histopronostiques (24)	38
Tableau 7 - Définitions des paramètres cliniques en oncologie (75)	64
Tableau 8 - L'hormonothérapie étudiée dans le cancer du sein triple négatif	65
Tableau 9 – Les résultats des essais cliniques étudiant l'hormonothérapie dans le cancer du sein triple négatif	65
Tableau 10 - Les anti PD1/PDL1 étudiés dans le cancer du sein	69
Tableau 11 - Les résultats des essais cliniques étudiant les anti-PD1/PDL1 dans le cancer du sein triple négatif	71
Tableau 12 - Les inhibiteurs de PARP étudiés dans le cancer du sein	76
Tableau 13 - Les résultats des essais cliniques étudiant les inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein triple négatif	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Anatomie du sein (2).....	18
Figure 2 - L'alvéole ou acinus (2).....	18
Figure 3 - Les ganglions lymphatiques.....	19
Figure 4 - Les hormones impliquées dans la lactation à la naissance	20
Figure 5 - Les différentes étapes de la cancérogénèse (4)	21
Figure 6 - Les six caractéristiques d'une cellule tumorale (5)	22
Figure 7 - Les quatre nouvelles caractéristiques d'une cellule tumorale (5).....	23
Figure 8 - Comparaison des cellules cancéreuses d'un cancer canalaire in situ et d'un cancer canalaire infiltrant (6)	25
Figure 9 - Répartition des cancers chez la femme en France (9)	26
Figure 10 - Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (10)	27
Figure 11 - Répartition des décès par cancer chez la femme en France (9).....	28
Figure 12 - Classification BI-RADS de l'American College of Radiology.....	31
Figure 13 - Prédilection génétique au cancer du sein (19)	33
Figure 14 - Les différentes modalités de dépistage du cancer du sein (17).....	34
Figure 15 - Exemples de révision de la classification des cancers du sein utilisant les biomarqueurs et l'Oncotype DX (23).....	40
Figure 16 - La chirurgie mammaire conservatrice (28).....	41
Figure 17 - La mastectomie totale (29)	42
Figure 18 - La mastectomie radicale modifiée (29)	42
Figure 19 - L'exérèse des ganglions sentinelles (30).....	43
Figure 20 - Les grandes familles de chimiothérapies cytotoxiques.....	45
Figure 21 - Mécanisme d'action des inhibiteurs de topo-isomérases.....	47
Figure 22 - Mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes	49
Figure 23 - Les médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein (40)	50
Figure 24 - Cascade d'activation des hormones sexuelles (41)	51
Figure 25 - Les voies de signalisation impliquées dans le développement du cancer du sein (46)	54
Figure 26 - Cascade de signalisation de l'EGFR (46).....	55
Figure 27 - Probabilité de survie dans le cancer du sein triple négatif en comparaison avec les autres types de cancers du sein (59).....	58
Figure 28 - La cascade PI3K - AKT – mTOR et le rôle des inhibiteurs de kinases cyclines- dépendantes (52)	67
Figure 29 - PD-1 et PD-L1 (71)	68
Figure 30 - Rôle de CTLA-4 dans la régulation des cellules T (97).....	72
Figure 31 - Mécanisme d'action des inhibiteurs de CTLA-4 (54)	72
Figure 32 - Composition de la molécule IMMU-132.....	73

Figure 33 - Le rôle des enzymes PARP dans la réparation de l'ADN (72)..... 75
Figure 34 - Les récepteurs impliqués dans l'angiogenèse et la croissance cellulaire (54)..... 78

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : Acide Ribonucléique
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated
BI-RADS : Breast Imaging-Reporting And Data System
BLIA : Basal-Like immune-Activated
BLIS : Basal-Like Immune-Suppressed
BRCA1/2 : Breast Cancer 1/2
CBR : Clinical Benefit Rate
CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant
CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
CD28 : Cluster of Differentiation 28
CDK : Cyclin Dependent Kinase
CHEK2 : Checkpoint Kinase 2
CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
CR : Complete Response
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
cTNM : Clinical Tumor, Nodes, Metastasis
CYP17 : Cytochrome P450 17a-hydroxylase/C17,20-lyase
DFS : Disease-Free Survival
DM1 : Mertansine
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration
FISH : Fluorescence In situ Hybridization
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
GWAS : Gene-Wide Association Study
HAS : Haut Autorité de Santé

HDAC : Histone Désacétylase
HER : Human Epidermal growth factor Receptor
Ig : Immunoglobuline
InCa : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JAK : Janus Kinases
LAR : Luminal Androgen Receptor
LH : Luteinizing Hormone
LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MES : Mesenchyma
MMAE : MonoMéthylAuristatine E
mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORR : Objective Response Rate
OS : Overall Survival
PARP : Poly-ADP-Ribose-Polymérase
pCR : pathologic Complete Response
PD1 : Programmed cell Death 1
PDL1 : Programmed cell Death Ligand 1
PFS : Progression-Free Survival
PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase
pTNM : Pathologic Tumor, Nodes, Metastasis
RA : Récepteurs Androgénique
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RH : Récepteurs Hormonaux
RO : Récepteurs à l'Œstrogène
RP : Récepteurs à la Progestérone
SARM : Selective Androgen Receptor Modulator
SERD : Selective Estrogen Receptor Degrador
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators
TIL : Tumor-Infiltrating Lymphocytes
TNBC : Triple Negative Breast Cancer
TNM : Tumor, Nodes, Metastasis
TP53 : Tumor Protein 53
Trop-2 : Trophoblastic antigen-2
UV : Ultraviolet
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VPP : Valeur Prédictive Positive

Avec environ 56 000 nouveaux cas recensés chaque année, le cancer du sein se situe au premier rang des cancers en France. On estime qu'une femme sur neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie. Aujourd'hui, le cancer du sein fait partie des cancers ayant un bon pronostic vital grâce à l'amélioration du dépistage permettant un diagnostic de la maladie à un stade précoce. La présence d'un arsenal thérapeutique important permet également de constater une réduction du taux de mortalité au cours de ces dernières années.

Cependant, ces observations ne s'appliquent pas à un autre type de cancer du sein appelé le cancer du sein triple négatif. Le terme triple négatif a été utilisé pour la première fois en 2005. Il se caractérise par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) et du facteur de croissance HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2). Les études épidémiologiques ont montré une prévalence importante au sein des populations afro-américaines et hispaniques ainsi que chez les femmes de moins de 40 ans. Il représenterait 15 à 20 % des cancers du sein.

Le cancer du sein triple négatif est extrêmement agressif puisqu'il progresse vite, amenuisant fortement les chances de survie des femmes touchées. A ce jour, aucune thérapie n'est indiquée dans le cancer du sein triple négatif. Les patientes sont traitées au moyen de chimiothérapies conventionnelles utilisées dans la prise en charge du cancer du sein « classique ». Toutefois, l'amélioration des techniques de biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les processus cancérogènes ouvrant la voie à de nombreux essais cliniques dans le cancer du sein triple négatif. Les résultats de ces études sont suivis de près par la communauté scientifique et sont porteurs d'espoir pour les femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif.

Ce cancer faisant partie des pathologies avec un besoin médical insatisfait, il apparaît pertinent de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles et des potentielles thérapies de demain.

Dans un premier temps, nous ferons quelques rappels concernant l'anatomie et la physiologie du sein. Ensuite, nous détaillerons les différents types de cancers du sein, leur dépistage ainsi que leur prise en charge. Enfin, nous étudierons les caractéristiques du cancer du sein triple négatif et ses perspectives thérapeutiques.

PARTIE 1 : LE SEIN : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

1. Anatomophysiologie du sein

1.1. L'anatomie du sein

Le sein repose sur un muscle au niveau du thorax qu'on appelle le grand pectoral. Il se situe au niveau de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte (1). Le sein est divisé en 4 régions, appelées quadrants supéro-externe, supéro-interne, inféro-interne et inféro-externe, définis par une ligne allant de haut en bas et de droite à gauche en passant par le mamelon.

La structure externe du sein comporte plusieurs éléments tels que le mamelon et l'aréole, tous deux pigmentés (Figure 1). Les petits tubercules présents à la surface du sein sont appelés glandes de Montgomery, elles sont responsables de la production du sébum qui permettra de protéger l'aréole et le mamelon lors de la succion. La chaleur dégagée par l'importante vascularisation de l'aréole, la pigmentation de l'aréole et du mamelon ainsi que l'odeur libérée par les glandes de Montgomery serviront de repère au nouveau-né lors de la tétée (2).

La structure interne du sein est constituée d'un ensemble de lobules et canaux galactophores. Chaque sein contient 15 à 25 lobules, eux-mêmes constitués d'alvéoles ou *acini*. L'alvéole est l'unité fonctionnelle du sein et a pour rôle la production du lait en période d'allaitement. Elle est composée de cellules lactifères à l'origine de la production de lait et de cellules myoépithéliales qui vont permettre l'éjection de celui-ci grâce à leur propriété contractile. Le lait va être ensuite collecté par les canaux galactophores qui vont le transporter jusqu'au mamelon et sera expulsé lors de la tétée (Figure 2). Les lobules sont entourés de ligaments de Cooper qui vont attacher la glande mammaire au muscle grand pectoral (2). On retrouve également du tissu adipeux, du tissu conjonctif de soutien ainsi que des vaisseaux et des nerfs, le tout étant recouvert de peau. Ce contenu donne au sein sa forme qui est propre à chaque femme (Figure 1).

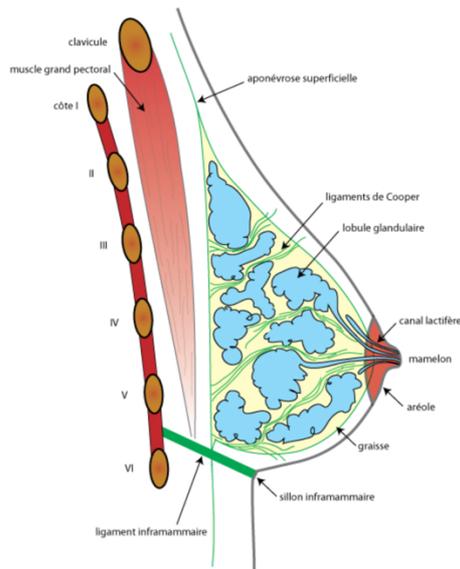


Figure 1 - Anatomie du sein (2)

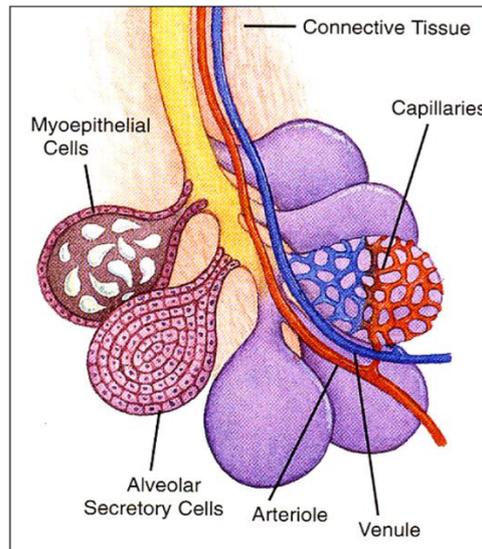


Figure 2 - L'alvéole ou acinus (2)

1.2. Le système sanguin et lymphatique

Le sein est un organe très vascularisé, il est parcouru de vaisseaux sanguins qui apportent les nutriments nécessaires à la fabrication du lait. Les systèmes veineux et lymphatique participent à l'élimination des déchets. On retrouve également des ganglions lymphatiques au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires), au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires), en-dessous de la clavicule (ganglions sous-claviculaires) ainsi qu'à l'intérieur du thorax et autour du sternum (ganglions mammaires internes) (Figure 3). Ces derniers vont permettre de lutter contre les infections.

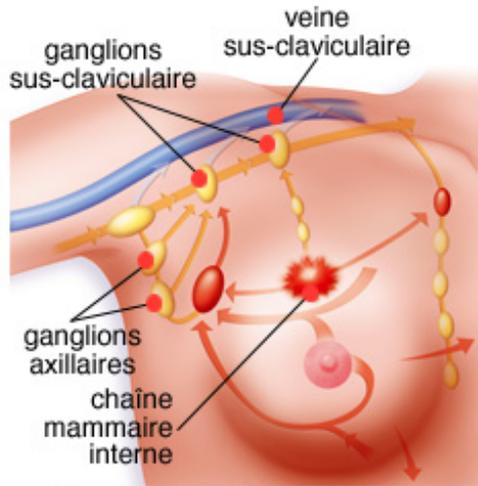


Figure 3 - Les ganglions lymphatiques

1.3. La physiologie du sein : de la naissance à la ménopause

Les glandes mammaires se développent tout au long de la vie d'une femme et l'aspect du tissu mammaire sera complètement différent selon l'âge.

Dans les jours suivants la naissance, on assiste à une crise néonatale qui peut s'accompagner d'un écoulement au niveau des mamelons puis la glande mammaire va régresser en 1 à 2 semaines (3). Lors de l'enfance, la glande mammaire n'est pas fonctionnelle car les systèmes canalaire et alvéolaire ne sont pas encore développés (3). A la puberté, l'aspect de la glande mammaire va se modifier sous l'influence des hormones, on parle de mammogénèse. Les tissus adipeux et conjonctif vont alors se développer entraînant une augmentation de la taille et du volume des seins chez les adolescentes. En première partie de chaque cycle menstruel, l'œstrogène va stimuler le développement des canaux galactophores qui régresseront s'il n'y a pas de fécondation. Lors de la deuxième partie du cycle, la progestérone prendra le relais pour stimuler les alvéoles (2).

Au cours de la grossesse débute la lactogénèse qui va entraîner une augmentation de la vascularisation, la formation des alvéoles ainsi que la ramification des canaux rendant la glande mammaire fonctionnelle à la lactation à partir de la 16^{ème} semaine de grossesse. Les cellules lactifères vont sécréter le colostrum ou premier lait mais, malgré la capacité sécrétrice de la glande mammaire, les taux élevés de progestérone présents durant la grossesse vont bloquer l'éjection du lait (3). Les jours suivant l'accouchement le taux de progestérone va chuter favorisant l'action de la prolactine qui, combinée à d'autres hormones telles que l'ocytocine, les glucocorticoïdes, l'hormone de croissance, l'insuline et les hormones thyroïdiennes, est responsable de la synthèse des composants du lait. On parle communément de la montée de lait (Figure 4). La succion des mamelons lors des tétées

entraînera la sécrétion continue de prolactine permettant la sécrétion et le stockage du lait. La succion sera également à l'origine d'une sécrétion pulsatile d'ocytocine responsable de l'expulsion du lait. La suppression des tétées entraînera la chute du taux de prolactine. La production de lait va ainsi diminuer progressivement puis cesser. Le sevrage du nouveau-né entraînera l'involution de la glande mammaire et le cycle de lactation reprendra si la femme connaît une autre grossesse.

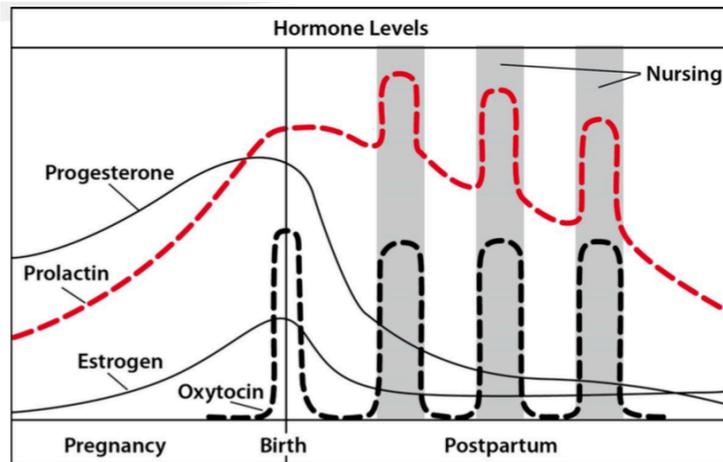


Figure 4 - Les hormones impliquées dans la lactation à la naissance

Au moment de la ménopause la glande mammaire va perdre en volume, on parle d'atrophie de la glande mammaire. Les tissus glandulaires et conjonctifs vont être progressivement remplacés par du tissu graisseux. De plus, il n'y aura plus de production d'œstrogène et de progestérone par les ovaires. Seul l'œstrogène sera sécrété par les glandes surrénales permettant la conservation des caractères sexuels féminins.

1. La cancérogénèse

1.1. Définitions et mécanisme de la cancérogénèse

La cancérogénèse, parfois appelée carcinogénèse ou encore oncogénèse, est un processus transformant une cellule normale en une cellule cancéreuse. Le cancer se caractérise par une prolifération incontrôlée de cellules qui vont échapper aux mécanismes de défense de l'organisme.

Il est classiquement admis que la cancérogénèse se déroule en trois étapes majeures (Figure 5) :

- **L'initiation** : les facteurs cancérogènes, décrits ci-dessous, vont altérer l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) des cellules. En cas d'absence de réparation de l'ADN, les cellules vont entrer irrévérablement dans une phase de transformation.
- **La promotion** : la cellule transformée va se multiplier de façon anarchique. Parallèlement, les mutations touchant l'ADN vont s'intensifier rendant les tumeurs très hétérogènes.
- **La progression** : correspond à l'apparition de métastases. Les métastases vont envahir les tissus avoisinants formant des tumeurs dites secondaires, on parle de dissémination tumorale. En effet, les cellules cancéreuses vont quitter le foyer tumoral initial pour passer dans la circulation sanguine ou lymphatique. Les cellules ayant survécu dans la circulation vont ensuite sortir des vaisseaux pour coloniser et proliférer au sein d'un site étranger (4).

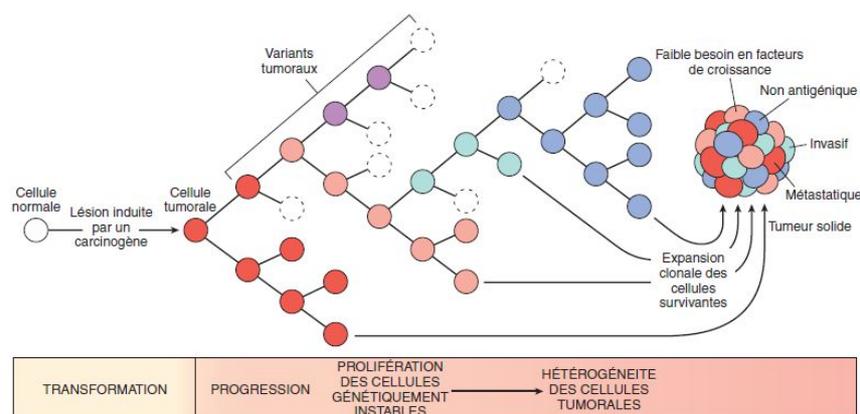


Figure 5 - Les différentes étapes de la cancérogénèse (4)

Il existe plusieurs facteurs pouvant être responsables de l'apparition de tumeurs tels que :

- Les **cancérogènes chimiques** comprennent deux types d'agents. On distingue les agents mutagènes, tels que le tabac ou l'amiante, qui vont endommager l'ADN et favoriser le développement de cancer par opposition aux agents promoteurs comme les œstrogènes qui vont stimuler la prolifération cellulaire.
- Les **cancérogènes physiques** tels que les radiations ionisantes ou les rayonnements UV (ultraviolets).
- Les **cancérogènes biologiques** tels que les parasites (schistosome) ou les virus (virus de l'hépatite B, papilloma virus ou les rétrovirus).

1.2. Caractéristiques des cellules tumorales

En 2000, Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg ont montré que la cellule cancéreuse possède six caractéristiques fondamentales (5) (Figure 6) :

- Maintien en continu des signaux de croissance cellulaire
- Perte de sensibilité aux messages suppresseurs de tumeurs
- Activation des capacités d'invasion et de migration (métastases)
- Capacité proliférative illimitée
- Activation de l'angiogénèse
- Résistance à la mort cellulaire

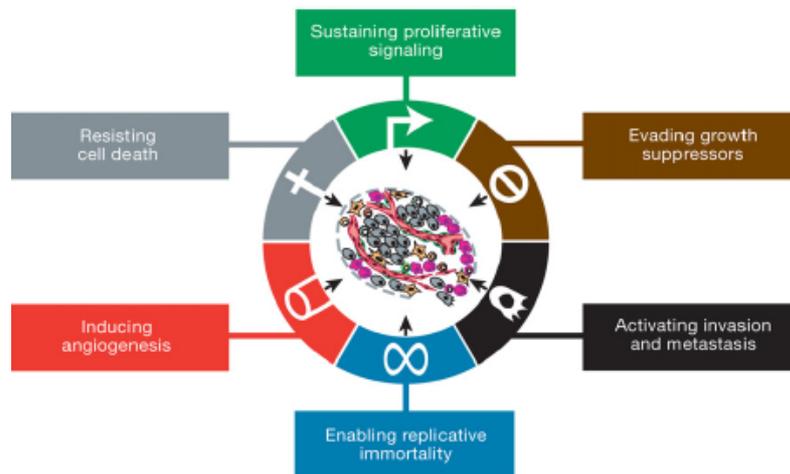


Figure 6 - Les six caractéristiques d'une cellule tumorale (5)

En 2011, Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg ajoutent quatre nouvelles caractéristiques à celles précédemment décrites (Figure 7) :

- Echappement à la destruction par le système immunitaire
- Induction de l'inflammation
- Survie en présence d'une instabilité chromosomique et de mutations

- Dérégulation du métabolisme énergétique

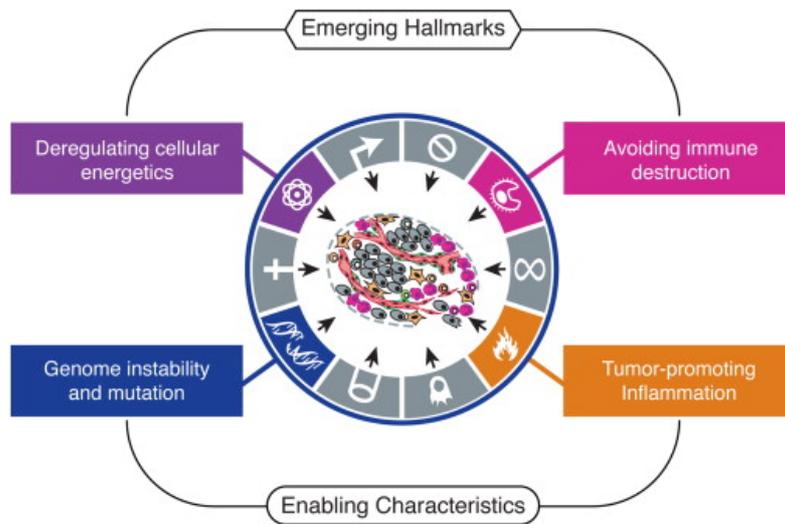


Figure 7 - Les quatre nouvelles caractéristiques d'une cellule tumorale (5)

1.3. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse survient suite aux altérations génétiques successives que subit la cellule. Nous distinguons deux familles de gènes en lien avec le développement de la cancérogénèse : les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes. A l'état normal, il existe un équilibre entre l'expression de ces deux familles. Au cours de la cancérogénèse, cet équilibre sera rompu. On retrouvera, de manière générale, une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ainsi qu'une activation des oncogènes.

- **Les gènes suppresseurs de tumeurs**, encore appelés anti-oncogènes, sont des gènes protecteurs du génome. Ils contrôlent et s'opposent à la croissance des cellules tumorales. Dans le cas du cancer du sein, on retrouve par exemple le gène p53 codant pour la protéine p53 ainsi que le gène BRCA1 (Breast Cancer 1) qui vont être inactivés empêchant respectivement l'induction de l'apoptose et la réparation de l'ADN.
- **Les oncogènes**, à l'opposé des gènes suppresseurs de tumeurs, sont responsables de l'induction des signaux de prolifération. Lors d'un cancer, les mutations visant les oncogènes rendent ces gènes hyperactifs favorisant la croissance tumorale.

Les oncogènes sont présents dans toutes les cellules normales, à l'état de proto-oncogènes. Des mécanismes génétiques et/ou épigénétiques transformeront les proto-oncogènes en oncogènes. L'épigénétique est définie comme « l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou méiose, mais ne découlent pas de modifications dans la séquence d'ADN ».

1.4. L'angiogenèse tumorale

L'angiogenèse tumorale est un processus indispensable à la croissance tumorale. Elle correspond à la création de nouveaux vaisseaux sanguins visant à répondre aux besoins métaboliques des tumeurs. L'angiogenèse tumorale se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi qu'une organisation anarchique des vaisseaux sanguins.

L'angiogenèse tumorale est induite directement ou indirectement par la tumeur elle-même. En effet, la tumeur peut libérer directement des facteurs de croissance qui vont stimuler l'angiogenèse.

2. Les types de cancers du sein

Il existe de nombreux types de cancers du sein, bien que certains soient assez rares. On les classe en deux grandes catégories :

- Les cancers du sein **non invasifs ou *in situ***, représentent 25 % des cas. Les cellules cancéreuses restent confinées au niveau des canaux ou des lobules et n'infiltrant pas les tissus avoisinants (6).
- Les cancers **infiltrants ou invasifs**, sont majoritaires et représentent 75 % des cas. Les cellules cancéreuses envahissent les tissus voisins en se propageant *via* les capillaires et les vaisseaux lymphatiques (6).

Dans 95 % des cas, les cancers sont des adénocarcinomes. Ils se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire (6).

La localisation des cellules cancéreuses au niveau canalaire ou lobulaire permet de définir le type de cancer. Tout d'abord, le **carcinome canalaire *in situ* (CCIS)**, situé uniquement dans les parois des canaux galactophores, est le cancer le plus courant. Il ne présente généralement aucun signe ni symptôme dû au fait qu'il ne s'étend pas aux ganglions lymphatiques (Figure 8). Le **carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)** est localisé au niveau des lobules et ne se propage pas à l'extérieur de ceux-ci. Il est le plus souvent observé chez des femmes âgées de 40 à 50 ans en préménopause (7). Le **carcinome canalaire infiltrant (CCI)** représente environ 80 % des cancers invasifs. Il envahit les tissus voisins et les cellules cancéreuses peuvent s'accumuler au niveau des ganglions lymphatiques générant des métastases (Figure 8). Enfin, le **carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** représente 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il peut apparaître à de multiples endroits dans un seul sein ou dans les deux.

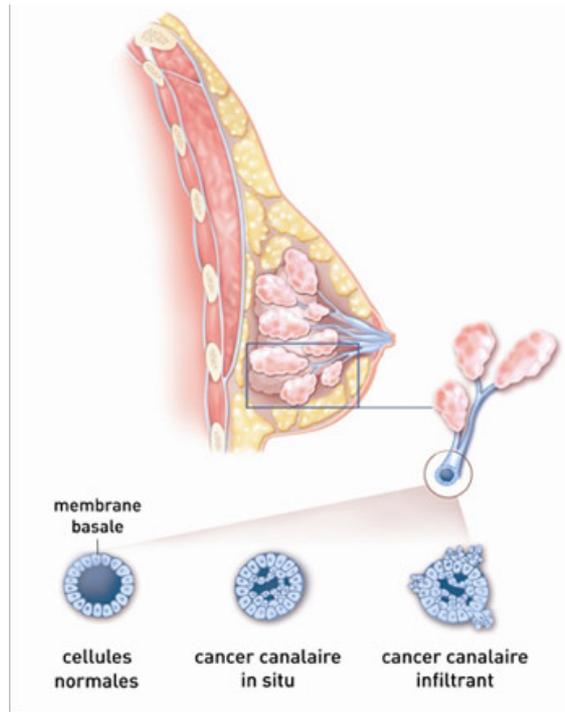


Figure 8 - Comparaison des cellules cancéreuses d'un cancer canalaire in situ et d'un cancer canalaire infiltrant (6)

Il existe également d'autres formes plus rares de carcinomes tels que (6) :

- **Le carcinome mucineux ou carcinome colloïde** : est rare et représente 2 % des cancers invasifs. Les cellules cancéreuses ont la particularité de sécréter du mucus. Il apparaît chez des femmes âgées de 60 à 70 ans. Il est de meilleur pronostic que les autres types de cancers du sein infiltrants.
- **Le carcinome tubuleux** : est peu commun et représente 1 à 2 % des cancers infiltrants. Il est défini par l'aspect des cellules cancéreuses au microscope. Il se manifeste souvent chez des femmes de plus de 55 ans. Il ne se propage que rarement et est de meilleur pronostic que le carcinome canalaire infiltrant ou le carcinome lobulaire infiltrant.
- **Le cancer du sein inflammatoire ou carcinome médullaire** : représente 1 à 3 % des cancers infiltrants. Une prédominance est observée chez les femmes jeunes ainsi que chez les femmes d'origine africaine. Il prend naissance dans les canaux galactophores et se propage aux vaisseaux lymphatiques. Ce type de cancer peut être plus agressif et difficile à traiter qu'un carcinome canalaire infiltrant ou qu'un carcinome lobulaire infiltrant.
- **Le carcinome papillaire** : est très rare et représente 0,5 à 1 % de l'ensemble des carcinomes mammaires. Il peut être infiltrant ou non infiltrant. Il se caractérise par une croissance lente avec un bon pronostic.

- **La maladie de Paget** : les cellules cancéreuses se développent au niveau du mamelon. Elle représente 5 % de tous les types de cancers du sein confondus. Cette maladie est plus commune chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Elle est très fréquemment associée à un autre type de cancer du sein tel que le carcinome canalaire *in situ*.

3. Epidémiologie

En France, la surveillance épidémiologique des cancers repose sur un partenariat entre l'Institut National des Cancers (INCa), le réseau français des registres de cancer et le service biostatistique des Hospices civils de Lyon. Ce partenariat a été initié dans le cadre du Plan cancer 2009-2013 et se poursuit aujourd'hui dans le troisième Plan cancer 2014-2019 (8). Le rapport « les cancers en France » permet de donner un aperçu global des données épidémiologiques dans le cancer du sein en France. Les données présentées ci-dessous sont issues de l'édition 2016 du rapport « les cancers en France » et fournies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

3.1. Incidence

En France métropolitaine, environ 56 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année le classant au 1^{er} rang des cancers en termes de fréquence. Premier cancer chez la femme avant le cancer du côlon-rectum et du poumon (Figure 9), on estime qu'une femme sur neuf sera concernée au cours de sa vie. Il représente 28,6 % de l'ensemble des cancers féminins et 14,1 % des cancers tous sexes confondus (8) (9).

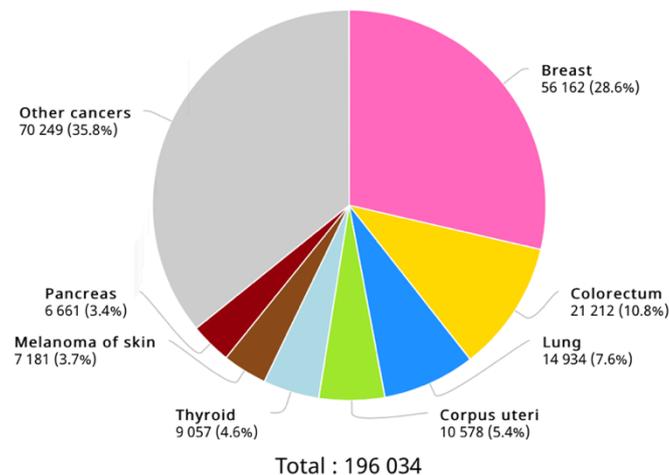


Figure 9 - Répartition des cancers chez la femme en France (9)

En 2012, l'âge médian au diagnostic est de 63 ans et plus d'un cas sur deux est diagnostiqué chez les 50-74 ans.

Entre les années 1980 et 2000, le taux d'incidence standardisé a augmenté d'environ 1,4 %. Cependant, depuis 2005 ce taux diminue d'environ 1,5 % par an en moyenne. En 2012, on estime 88 cas pour 100 000 personnes-années (Figure 10).

Plusieurs facteurs expliqueraient cette diminution, notamment la systématisation du dépistage ainsi que la diminution de la prescription des traitements hormonaux de la ménopause.

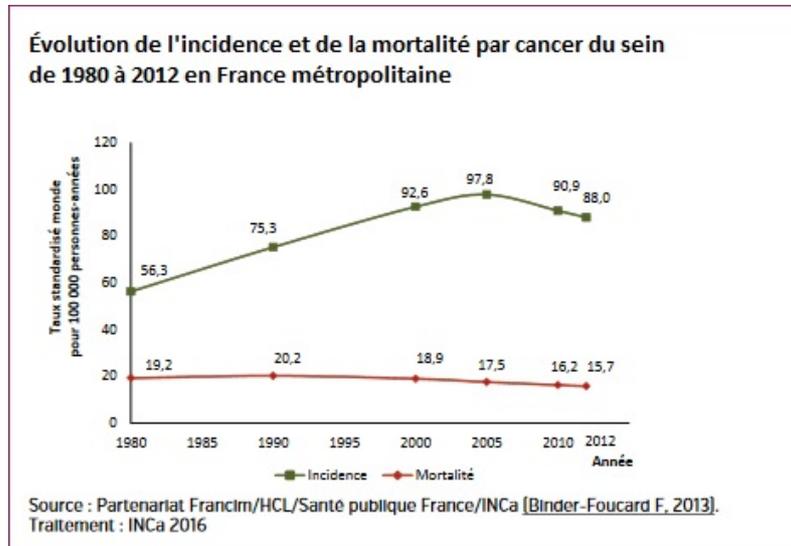


Figure 10 - Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (10)

Entre 2009 et 2012, l'incidence des cancers du sein diagnostiqués selon le stade était :

- 58 % à un stade local
- 29 % à un stade régional
- 13 % à un stade avancé

Les jeunes femmes présentaient le plus fréquemment un cancer à un stade régional. Grâce aux campagnes de dépistages organisés, les femmes entre 50 et 74 ans présentaient le plus fort taux de détection des cancers locaux.

3.2. Mortalité

Le cancer du sein étant le cancer le plus fréquent, il est également l'un des cancers le plus meurtrier. En 2018, on estime 13 353 décès liés au cancer du sein représentant 17,4 % des décès par cancer chez la femme et 7,3 % des décès tous sexes confondus (Figure 11) (9).

L'âge médian au décès est environ 73 ans. Il survient à plus de 71 % chez les femmes de 65 ans et plus et à 42,5 % chez les femmes entre 50 et 74 ans.

La mortalité est restée relativement stable jusqu'en 1995 oscillant autour de 20 %. Comme l'incidence, elle diminue d'environ 1,5 % par an depuis 2005 (8).

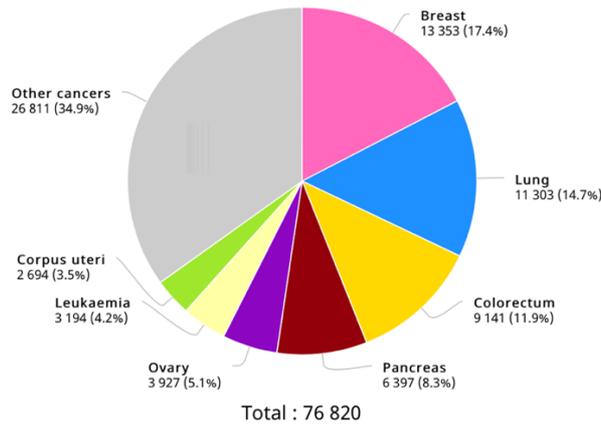


Figure 11 - Répartition des décès par cancer chez la femme en France (9)

3.3. Prévalence

Selon l'INCa, on dénombre 645 418 femmes qui ont eu un cancer du sein en 2008.

3.4. Survie

La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans s'améliore au cours du temps atteignant 87 % sur la période de 2005 à 2010 (10). De 1989 à 2010, la survie nette standardisée sur l'âge à 10 ans est de 76 %. La survie nette à 5 ans diffère en fonction des catégories d'âge. En effet, la survie à 5 ans est maximale atteignant 93 % pour la tranche d'âge 45-74 ans. La survie est légèrement inférieure chez les femmes de 15 à 44 ans (90 %) et diminue jusqu'à 76 % chez les femmes de plus de 75 ans (8).

4. Les facteurs de risque

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle. Une constante identification des facteurs de risque est nécessaire afin de mettre en œuvre des stratégies efficaces de prévention. Aujourd'hui, on dénombre environ une dizaine de facteurs de risques clairement identifiés tels que :

- **Les facteurs hormonaux endogènes**, comme l'âge des premières règles. En effet, l'apparition des règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de développer un cancer du sein. Cela est dû à une exposition précoce et donc prolongée aux hormones durant la période d'activité des ovaires. De plus, une ménopause tardive favorise l'apparition de cancer du sein. Le risque augmente de 3 % chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause (11).
- **Les facteurs hormonaux exogènes**, tels que la prise de contraceptifs oraux et d'un traitement hormonal substitutif. Le développement du cancer du sein est influencé par

l'imprégnation hormonale. Chez les femmes prenant couramment des contraceptifs oraux, le risque de développer un cancer du sein est augmenté de 25 %. Cependant, celui-ci chute dès l'arrêt de la consommation. Les résultats de la *Women's Health Initiative Study* publiés en 2002 ont démontré que le risque de cancer du sein augmentait de 8 % chaque année pour les femmes ayant bénéficié d'un traitement hormonal substitutif combiné (œstrogène et progestérone de synthèse) (11). Les progestatifs de synthèse seraient responsables de cette augmentation. Toutefois, le schéma classiquement utilisé en France est la combinaison de l'œstradiol (œstrogène présent naturellement chez la femme) administré par voie percutanée à la progestérone naturelle ou un dérivé proche. Une étude plus récente n'a pas conclu à une augmentation du risque de cancer du sein lorsque ce schéma est administré (12).

- **Les facteurs liés à la reproduction** : la maternité avant l'âge de 30 ans ainsi que la multiparité sembleraient avoir un effet protecteur, l'effet augmentant proportionnellement avec le nombre d'accouchements. L'allaitement naturel possède également un effet protecteur. Les femmes ayant allaité pendant au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 % par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (11).
- **Les facteurs génétiques**, comme l'histoire familiale est associée à un risque accru de cancer du sein. En effet, le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 soit presque le double. Le risque est encore plus marqué chez les femmes les plus jeunes et lorsque la maladie a touché une proche parente (mère, fille ou sœur) avant l'âge de 50 ans. De plus, les femmes qui ont déjà été atteintes d'un cancer du sein sont plus à risque d'en développer un nouveau notamment lorsqu'il s'agit d'un carcinome canalaire *in situ* ou d'un carcinome lobulaire *in situ*. Les mutations génétiques, notamment des gènes BRCA1 et BRCA2, augmentent aussi le risque de cancer. Les femmes porteuses de mutations héréditaires des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont jusqu'à 85 % de risque de développer un cancer du sein (11).
- **Les facteurs démographiques et sanitaires**, tels que l'âge et notamment entre 50 et 75 ans, les maladies bénignes du sein (kystes, ...) ainsi que la densité des tissus mammaires augmentent le risque de développer un cancer du sein.
- **Les facteurs environnementaux**, comme les radiations ionisantes. L'exposition aux radiations avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années qui suivent, celles-ci endommageant l'ADN et ses constituants.
- **Les facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition** : l'obésité après la ménopause due à une augmentation de la concentration sérique d'œstradiol libre, l'alcool et une

grande taille à l'âge adulte apparaissent comme des facteurs de risque dans le développement d'un cancer du sein. Cependant, une activité physique modérée de 30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées (11). Le rôle de la cigarette ne serait, quant à lui, pas clairement établi (11).

5. Dépistage

De nos jours, une femme sur neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie. Plus le cancer sera diagnostiqué tôt, plus la probabilité de guérison sera importante. En effet, il sera guéri dans près de neuf cas sur dix (13).

5.1. Un suivi régulier pour toutes les femmes

Un examen clinique des seins est recommandé pour toutes les femmes généralement à partir de 25 ans. La palpation peut être réalisée par le médecin généraliste, le gynécologue ou une sage-femme.

Les femmes sont invitées à consulter un professionnel de santé dès lors qu'un changement d'aspect du sein apparaît (13) :

- Grosseur au niveau du sein ou de l'aisselle
- Ecoulement anormal
- Rougeur et inflammation du sein
- Rétractation du mamelon
- Aspect « peau d'orange » du sein

L'autopalpation par la femme elle-même peut également être pratiquée bien que n'étant pas reconnue comme une méthode de dépistage efficace par les professionnels de santé (14).

5.2. Le dépistage organisé

Le dépistage organisé, mis en place en 2004, s'adresse aux femmes âgées de 50 à 74 ans car 80 % des cancers du sein apparaissent chez la femme de plus de 50 ans. L'objectif du dépistage organisé est de réduire la mortalité liée au cancer du sein en favorisant la détection précoce de la pathologie, avant l'apparition des symptômes. Il permettra également de limiter l'impact des thérapies anticancéreuses chez la femme. Selon les chiffres issus d'études internationales, le dépistage organisé permettrait de réduire de 15 à 21 % le nombre de décès par cancer du sein (13). Le dépistage organisé est intégralement pris en charge par l'Assurance Maladie pour les femmes de 50 à 74 ans. Tous les 2 ans, les femmes sont invitées

à faire une mammographie de dépistage auprès du radiologue agréé de leur choix. Les clichés de mammographies sont systématiquement revus par un deuxième radiologue expérimenté. Six % des cancers sont dépistés grâce à cette seconde lecture (15). Lorsque la mammographie n'est pas interprétable, par exemple quand la patiente présente un tissu mammaire dense, une échographie mammaire est recommandée. Celle-ci ne sera pas prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie mais selon les conditions habituelles de remboursement. Le dépistage organisé est proposé tous les 2 ans afin de limiter l'exposition aux rayons X, nécessaires pour la mammographie, et éviter l'apparition de cancer radio-induit (15).

Les images issues de la mammographie seront classées selon le système BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) de l'American College of Radiology. Le score permettra d'orienter la prise en charge de la patiente. Plus le score sera élevé, plus le suivi de la patiente sera rapproché (Figure 12).

Classification Bi-Rads	
ACR 0	Investigations complémentaires nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc...
ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
ACR 3	Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée . VPP de cancer (<5%)
ACR 4	Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique . VPP de cancer (5-50 %)
ACR 5	Anomalie évocatrice de cancer. VPP de cancer (>95%)
ACR 6	Cancer prouvé par biopsie
	<i>source : classification Bi-Rads de l'American College of Radiology, adaptée par l'ANAES (2002)</i>

Figure 12 - Classification BI-RADS de l'American College of Radiology. VPP : Valeur Prédictive Positive

5.3. Les femmes à haut risque

En 2014, dans le cadre du Plan Cancer 2009-2013, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque. Plusieurs facteurs de risque y sont listés tels que les antécédents personnels et familiaux de la patiente. En effet, les femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein invasif, de l'endomètre ou de l'utérus seront considérées à risque plus élevé que la moyenne de développer un cancer du sein. Certaines affections du sein comme l'hyperplasie atypique ainsi

qu'une irradiation à haute dose seront considérées également comme des facteurs de risque (16).

Antécédents familiaux	Cotations
Mutation BRCA1 ou 2 identifiée	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4

Tableau 1 - Score d'Eisinger (17)

Les cotations sont additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (17).

Si le score d'Eisinger est :

- < 3, et si la patiente a plus de 50 ans, elle sera éligible au dépistage organisé
- ≥ 3, la patiente sera orientée vers une consultation d'oncogénétique afin d'évaluer le risque en fonction de la présence ou non de mutations génétiques (BRCA1, BRCA2, ...)

Ces femmes présentant un risque élevé de développer un cancer du sein bénéficieront de modalités de dépistage adaptées à leur situation. Le suivi commencera à partir de 20 ans avec un examen clinique annuel puis une mammographie annuelle vers les 40 ans. A partir de 50 ans, les femmes pourront aussi bénéficier du dépistage organisé (18).

5.4. Les femmes présentant des mutations génétiques sur les gènes BRCA1 ou BRCA2

Les femmes porteuses d'une mutation génétique sur les gènes BRCA1 ou BRCA2 présentent un risque très élevé de développer un cancer du sein. On parle de prédisposition génétique. Cinq à 10 % des cancers du sein sont liés à une mutation génétique. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont majoritairement impliqués mais d'autres gènes tels que le gène TP53 (Tumor Protein 53) peuvent jouer un rôle (Figure 13).

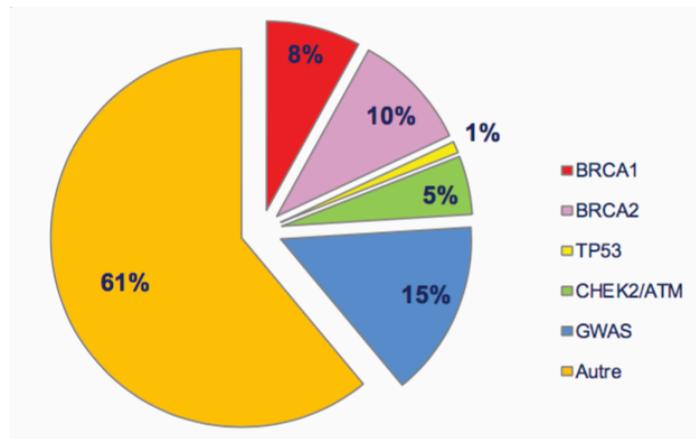


Figure 13 - Prédilection génétique au cancer du sein (19) (BRCA : BReast CAncer gene 1 et 2 ; TP53 : Tumor Protein 53 ; CHEK2 : Checkpoint Kinase 2 ; ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated ; GWAS : Gene-Wide Association Study)

La prise en charge des femmes à risque très élevé sera plus importante. En effet, une surveillance clinique aura lieu tous les 6 mois à partir de 20 ans, puis un suivi annuel par imagerie (mammographie et IRM) dès 30 ans. De plus, une surveillance mammaire sera recommandée à l'entourage familial des femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2. Il sera proposé à ces femmes de bénéficier d'une mastectomie prophylactique afin de réduire le risque d'apparition de cancer du sein (20). Les recommandations de la HAS proposent différentes modalités de dépistage selon le niveau de risque de la femme (Figure 14).

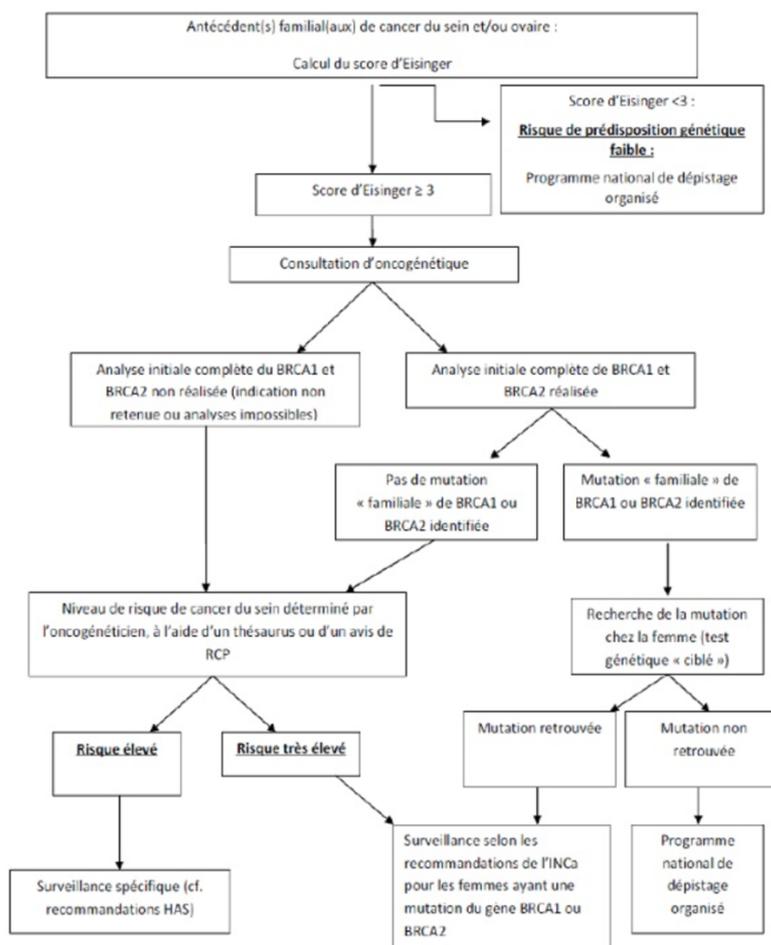


Figure 14 - Les différentes modalités de dépistage du cancer du sein (17)

6. Diagnostic

Si une anomalie est détectée lors de l'examen clinique ou de la mammographie, une biopsie sera réalisée chez la patiente afin d'étudier l'histologie de la tumeur permettant d'en définir son grade. Au-delà du diagnostic histologique, l'évaluation du statut hormonal et de l'expression d'HER2 seront également des facteurs importants et conditionneront la prise en charge de la patiente (18). L'examen global du corps par imagerie médicale n'est pas réalisé en routine, il ne sera recommandé que chez les femmes présentant des signes évocateurs de dissémination métastatique.

6.1. La classification TNM

La classification TNM (Tumors, Nodes, Metastasis) a été proposée pour la première fois dans les années 1950 par un chirurgien français, Pierre Denoix. En 1968, la première édition de la classification est publiée par l'Union Internationale Contre le Cancer. En 2016, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a publié la huitième édition de la classification TNM qui est actuellement l'ouvrage de référence pour les professionnels de santé en oncologie (21). Elle

permet à la communauté scientifique d'évaluer l'avancée de la maladie, le pronostic de survie ou encore la mise en place des traitements chez un patient.

Cette classification repose sur trois éléments :

- **T : tumeurs**, évalue la taille de la tumeur primitive et l'atteinte des tissus avoisinants (Tableau 2) (22)
- **N : ganglions lymphatiques** (nodes), évalue la taille et le nombre de ganglions lymphatiques atteints (Tableau 3) (22)
- **M : métastases**, évalue la présence ou non de métastases (Tableau 4)

Les lettres et chiffres suivants T, N et M permettent d'obtenir une classification plus précise des cancers. La classification TNM distingue le **stade clinique pré-thérapeutique (cTNM)** défini grâce à l'examen clinique et le **stade anatomopathologique post-chirurgical (pTNM)** défini grâce à l'analyse anatomopathologique de la tumeur.

T – Tumeur		
Catégories T	Catégories T	Critères T
Tx		Tumeur primaire non évaluable
T0		Pas de tumeur primaire
Tis (CCI)		Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)		Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse <i>in situ</i> ou infiltrante sous-jacente
T1		≤ 20 mm
	T1mi	≤ 1 mm
	T1a	> 1 mm mais ≤ 5 mm
	T1b	> 5 mm mais ≤ 10 mm
	T1c	> 10 mm but ≤ 20 mm
T2		> 20 mm mais ≤ 50 mm
T3		> 50 mm
T4		Tumeur de toute taille avec extension de la paroi thoracique et/ou de la peau (ulcération ou nodules macroscopiques)
	T4a	Extension à la paroi thoracique à l'exclusion de l'atteinte isolée du muscle pectoral
	T4b	Ulcération ou œdème ou peau d'orange ou nodule pariétal macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe inflammatoire
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Carcinome inflammatoire

Tableau 2 - Classification TNM – Tumeur primaire (T) (22)

N – Ganglions lymphatiques		
Catégories N	Catégories N	Critères N
NX		Évaluation ganglionnaire non réalisable
N0		Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
N1		Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
	N1mi	Micrométastases (environ 200 cellules soit > 0.2 mm et ≤ 2.0 mm)
N2		
	N2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2mm
	N2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen clinique
N3		
	N3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins > 2 mm ou métastases ganglionnaires sous-claviculaire (niveau III)
	N3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen clinique
	N3c	Métastases ganglionnaires sus-claviculaire homolatérale

Tableau 3 - Classification TNM – ganglions lymphatiques (N) (22)

M - Métastases		
Catégories M	Catégories M	Critères M
M0		Absence de métastase à distance
	cM0(i+)	Pas d'évidence clinique ou radiographique de métastases à distance
M1		Présence de métastase(s) à distance

Tableau 4 - Classification TNM - Métastases (M) (23)

L'association des différents stades T, N et M permet de classifier les cancers du sein et de déterminer les stades d'évolution du cancer (Tableau 5) (23).

Stades cancer du sein	Equivalence TNM
Stade 0	Tis + N0 + M0
Stade IA	T1 + N0 + M0
Stade IB	T0 + N1mi + M0 T1 + N1mi + M0
Stade IIA	T0 + N1 + M0 T1 + N1 + M0 T2 + N0 + M0
Stade IIB	T2 + N1 + M0 T3 + N0 + M0
Stade IIIA	T1 + N2 + M0 T2 + N2 + M0 T3 + N1 + M0 T3 + N2 + M0
Stade IIIB	T4 + N0 + M0 T4 + N1 + M0 T4 + N2 + M0
Stade IIIC	Tout T + N3 + M0
Stade IV	Tout T + Tout N + M1

Tableau 5 - Les différents stades du cancer du sein (23)

6.2. Les grades histopronostiques du cancer du sein

Bien que la classification TNM reste la base pour l'évaluation tumorale, le grade tumoral, le statut des récepteurs hormonaux ainsi que le statut HER2 jouent également un rôle déterminant dans la classification des tumeurs (23). La classification selon le grade histopronostique va permettre l'évaluation du degré d'agressivité d'une tumeur. Celle-ci sera étudiée au microscope par un anatomo-pathologiste. La classification originale est celle de Scarff Bloom et Richardson. Aujourd'hui, la classification recommandée en Europe est celle d'Elston et Ellis. Elle se base sur trois critères histologiques :

- L'architecture cellulaire
- La forme et la taille des noyaux
- L'activité mitotique. Un marqueur, appelé Ki67, sera également utilisé en complément du compte des mitoses afin d'évaluer l'activité proliférative.

Chaque critère se verra attribuer une note allant de 1 à 3.

Critères	Note = 1	Note = 3
Architecture cellulaire	Structures bien formées	Structures très peu ou pas formées
Forme et taille des noyaux	Noyaux petits et uniformes	Noyaux gros et irréguliers
Activité mitotique	Division lente (nombre de mitose faible)	Division rapide (nombre important de mitose)

Tableau 6 - Grille de calcul des critères histopronostiques (24)

Ensuite les notes pour chacun des critères seront additionnées permettant de définir le grade de la tumeur :

- **Grade I** : 3 à 5
- **Grade II** : 6-7
- **Grade III** : 8-9

Ainsi, plus le grade sera élevé plus la tumeur sera agressive et sa capacité de propagation sera importante.

6.3. Les récepteurs hormonaux

Le statut hormonal est déterminé par immunohistochimie sur un fragment de tissu tumoral. Ce test va permettre d'exprimer en pourcentage le nombre de cellules tumorales présentant des récepteurs hormonaux à l'œstrogène (RO) et/ou à la progestérone (RP). Le seuil de positivité était auparavant fixé à 10 % (1). Les guidelines actuelles considèrent une tumeur hormonosensible si elle exprime au moins 1 % de RO et/ou RP.

On parle de tumeurs :

- RO + pour récepteur à l'œstrogène positif
- RP + pour récepteur à la progestérone positif

La détermination du statut hormonal de la tumeur est primordiale car celui-ci permettra de construire la stratégie de prise en charge thérapeutique de la patiente.

6.4. Le statut HER2

HER2 est une protéine naturellement présente dans l'organisme. C'est un récepteur transmembranaire de la famille des tyrosine kinases qui intervient dans la prolifération, la survie, la migration et la différenciation cellulaire. Cette protéine est codée par le proto-oncogène HER2/neu situé sur le chromosome 17q21.

Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, elle peut augmenter l'expression du récepteur HER2. On parlera de cellule surexprimant HER2 ou HER2+. Cette surexpression se manifeste chez 12 à 20 % des patientes atteintes de cancer (25). La surexpression est corrélée avec la taille de la tumeur ainsi que l'envahissement ganglionnaire, elle est donc associée à un pronostic défavorable chez la patiente atteinte (1).

Le statut HER2 est défini par immunohistochimie sur une biopsie tumorale. Le résultat est exprimé selon une graduation de 0 à 3+ :

- 0 = HER2 négatif
- 1+ = HER2 négatif
- 2+ = résultat incertain
- 3+ : HER2 positif

Lorsque le résultat est incertain (2+), il doit être confirmé par FISH (Fluorescence *In situ* Hybridization). Cette technique, grâce à des sondes fluorescentes, va permettre de définir un ratio du nombre de copies du gène HER2 par rapport au centromère du chromosome 17. Un ratio supérieur à 2 est considéré comme positif (26).

Comme pour le statut hormonal, la détermination du statut HER2 est réalisée en routine afin de définir la stratégie thérapeutique, de nouveaux traitements tels que les thérapies ciblées ayant vu le jour dans les années 2000.

6.5. Vers de nouvelles classifications

Dans la 8^{ème} édition de l'AJCC sortie en 2016, de nouvelles classifications plus précises voient le jour suite aux récents progrès en matière de biologie, traitements et diagnostic dans la prise en charge du cancer du sein.

L'Université du Texas MD Anderson Cancer Center a mis au point un score, appelé Bioscore, prenant en compte à la fois le stade et le grade du cancer, le statut hormonal ainsi que le statut HER2 de la tumeur. Les experts de l'AJCC ont demandé une validation de ce score au sein d'une plus grande cohorte de patientes afin, d'éventuellement, l'intégrer dans leurs prochaines recommandations.

Les experts siégeant à l'AJCC ont également défini une classification intégrant le pronostic de la maladie basée sur des facteurs biologiques tels que le statut hormonal, le statut HER2 et le diagnostic moléculaire. Le diagnostic moléculaire est réalisé grâce à un test comme l'oncotype DX[®]. Ce test permet d'analyser la biologie d'une tumeur en évaluant l'activité de 21 gènes

présents dans le tissu tumoral. L'analyse fournit un score, le recurrence score[®], allant de 0 à 100 qui prédit la probabilité de récurrence du cancer du sein dans les 10 années suivant le premier diagnostic. Il est indiqué dans le cas de cancer invasif de stade précoce et RO+.

Cette nouvelle génération de tests promet une avancée majeure dans la prise en charge du cancer du sein, ceux-ci offrant des informations supplémentaires à l'oncologue pour la mise en place du traitement. En effet, si le risque de rechute s'avère faible, l'intérêt d'instaurer une chimiothérapie adjuvante en parallèle de l'hormonothérapie pourra être discutée (27). Dans un contexte de désescalade thérapeutique fortement recommandé aujourd'hui, il apparaît que l'instauration d'une chimiothérapie adjuvante n'est bénéfique que pour un peu moins de la moitié des patientes (23).

L'inclusion des résultats de biologie moléculaire permet également de rediscuter la classification TNM du cancer. Par exemple, un cancer du sein de grade 1 avec T3, N2, M0, HER2+, RO+ et RP+ serait classé en IIIA selon la classification TNM seule alors qu'il serait reclassé en IB si le résultat de l'oncotype DX était faible (<11) (Figure 15) (23).

T	N	M	G	HER2	ER	PR	SEVENTH EDITION ANATOMIC STAGE/ PROGNOSTIC GROUP	EIGHTH EDITION PROGNOSTIC STAGE GROUP
Biomarkers								
1	0	0	1	-	-	-	IA	IIA
1	0	0	3	-	+	-	IA	IIA
3	1-2	0	1	+	+	+	IIIA	IB
Oncotype DX recurrence score- < 11 for ER-positive tumors								
2	0	0	Any	-	+	Any	IIA	IB
1-2	1	0	Any	-	+	Any	IIA/IIB	IB
0-2	2	0	1-2	+	+	+	IIIA	IB

Abbreviations: -, negative; O+, positive; ER, estrogen receptor; G, grade; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; M, metastasis classification; N, lymph node classification; PR, progesterone receptor; T, tumor classification.

Figure 15 - Exemples de révision de la classification des cancers du sein utilisant les biomarqueurs et l'Oncotype DX (23)

Cependant, les experts de l'AJCC soulignent le fait que des disparités existent entre les différents tests de diagnostic moléculaire. De plus, ils ne sont pas utilisés par tous les oncologues, cela pouvant créer des disparités dans la classification des cancers notamment au sein des populations les plus précaires (23).

7. Traitements

Avant la mise en place d'un traitement, chaque cas sera discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La RCP comprend au minimum un représentant parmi les spécialistes suivants : chirurgiens (oncologues, gynécologues, plasticiens), oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, anatomopathologistes et spécialistes de l'imagerie médicale

(radiologues et/ou médecins nucléaires). La RCP développe un plan personnalisé de soins qui sera remis au patient (1).

On distingue deux grands types de traitements du cancer du sein : les traitements locorégionaux ainsi que les traitements systémiques. Les traitements auront différents objectifs en fonction de l'avancée de la maladie ou encore de l'état de santé de la patiente. Les traitements pourront supprimer la tumeur primitive et/ou les métastases, ralentir la progression de la maladie, réduire le risque de récurrence, ou encore améliorer la qualité de vie des patientes en jouant sur les symptômes.

7.1. Traitements locorégionaux

a. Chirurgie

Dans le cadre du cancer du sein, la chirurgie est généralement utilisée en premier lieu. Elle peut être précédée par une chimiothérapie néoadjuvante permettant de réduire la taille de la tumeur et d'augmenter le taux de réussite de la chirurgie.

Il existe deux types de chirurgie :

- ❖ **La chirurgie conservatrice**, permet de retirer la tumeur avec une petite partie de tissu sain avoisinant, appelé marge de sécurité (Figure 16). On distingue, à nouveau, deux types de chirurgie conservatrice en fonction du volume de la glande mammaire à retirer. La **tumorectomie** permet d'enlever les lésions les plus petites qui ne sont pas toujours palpables mais diagnostiquées lors des examens radiologiques. La **quadrantectomie** concerne les lésions plus étendues, avec un retrait plus important du tissu mammaire. Quel que soit le type de chirurgie conservatrice, elle s'accompagne toujours d'une radiothérapie (28).



Figure 16 - La chirurgie mammaire conservatrice (28)

❖ **La chirurgie non conservatrice** ou **mastectomie**, consiste à retirer l'intégralité du sein où se trouve la tumeur. Bien que la chirurgie conservatrice soit privilégiée aussi souvent que possible, la chirurgie non conservatrice est indiquée lorsqu'il existe plusieurs tumeurs dans le même sein, lorsque la taille de la tumeur est trop importante, lorsque celle-ci est située dans une zone ne permettant pas une chirurgie conservatrice sans déformer l'aspect du sein ainsi qu'en cas de contre-indication à la radiothérapie. L'opération est réalisée sous anesthésie générale (29). Il existe deux types de mastectomie :

- La **mastectomie totale** consiste à retirer l'intégralité du sein ainsi que le fascia pectoral. Cette technique étant indiquée lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade précoce, cela permet de ne pas toucher aux ganglions lymphatiques, nerfs et muscles du thorax (Figure 17).

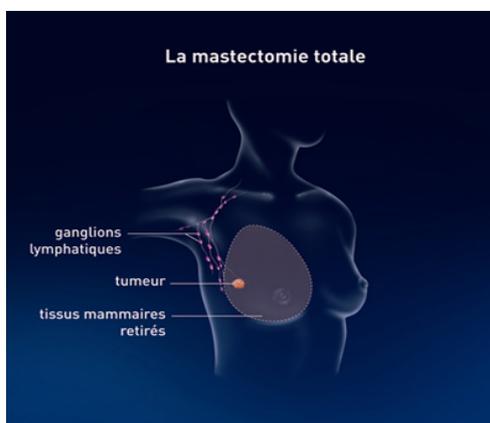


Figure 17 - La mastectomie totale (29)

- La **mastectomie radicale modifiée**, est sensiblement identique à la mastectomie totale. Ici, les ganglions axillaires seront retirés afin d'évaluer l'étendue de la maladie et de déterminer les traitements à mettre en place (Figure 18)

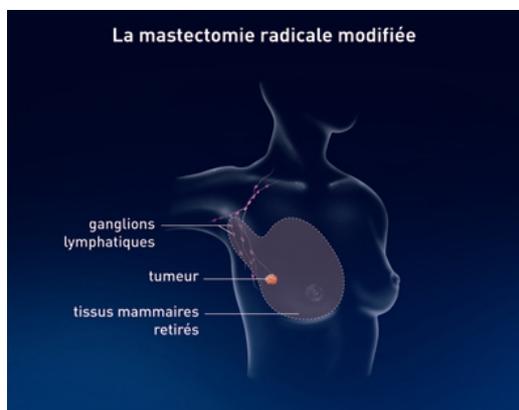


Figure 18 - La mastectomie radicale modifiée (29)

Il existe deux techniques permettant d'enlever les ganglions axillaires :

- **L'exérèse du ganglion sentinelle** permet de retirer les ganglions axillaires les plus proches de la tumeur. Une analyse anatomopathologique permettra de définir si la tumeur s'étend au réseau lymphatique, c'est-à-dire en dehors du sein. Un colorant et/ou un traceur radioactif seront injectés au niveau du sein et seront absorbés dans la circulation lymphatique révélant au chirurgien la position des ganglions sentinelles (30). Cette technique sera indiquée pour les tumeurs infiltrantes de petite taille sans adénopathies malignes (Figure 19) (30).
- **Le curage axillaire** est envisagé si des cellules cancéreuses sont retrouvées dans le ganglion sentinelle ou si l'exérèse n'est pas possible. Cette technique retire en moyenne 8 à 10 ganglions axillaires (31).

Qu'importe le type de chirurgie non conservatrice employée, une reconstruction mammaire sera proposée à la patiente. Elle pourra faire directement suite à la chirurgie, ou en différé si une radiothérapie ou une chimiothérapie sont indiquées. Les patientes ne souhaitant pas de reconstruction mammaire pourront bénéficier d'une prothèse mammaire externe (32).

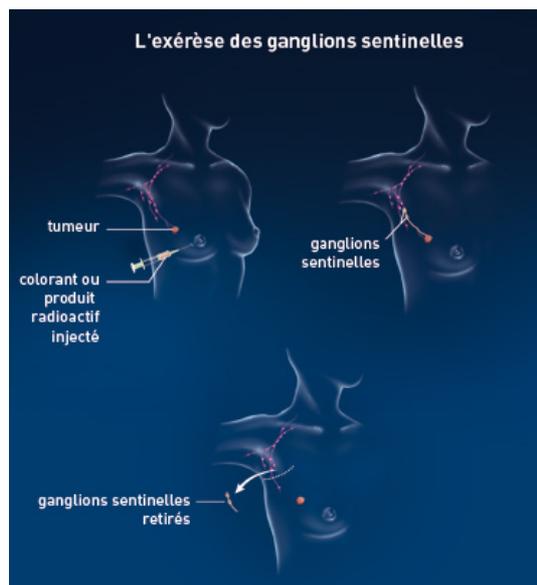


Figure 19 - L'exérèse des ganglions sentinelles (30)

b. Radiothérapie

La radiothérapie utilise des radiations ciblant la zone à traiter permettant de détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains avoisinants (33). La radiothérapie est généralement associée à la chirurgie car elle permet de détruire les cellules cancéreuses restantes et de réduire le risque de récurrence, on parle de radiothérapie adjuvante.

On distingue deux types de radiothérapie :

- ❖ **La radiothérapie externe**, comme son nom l'indique utilise une source externe de rayonnements dirigés vers la zone à traiter. Le schéma thérapeutique prévoit une dose de 50 Gy délivrée en 25 fractions, 5 jours par semaines pendant 5 semaines. Le fractionnement des doses permet d'obtenir un meilleur ratio efficacité anti-tumorale/tolérance des tissus sains (33).
- ❖ **La curiethérapie** utilise une source radioactive (Iridium 192) placée directement à l'intérieur du corps au contact de la zone à traiter. Elle est moins fréquemment utilisée que la radiothérapie externe (34).

Les indications de la radiothérapie varient en fonction du stade du cancer du sein :

- Pour les cancers du sein *in situ* et infiltrants, la radiothérapie adjuvante (en association avec la chirurgie) est indiquée car elle permet de se débarrasser des cellules cancéreuses résiduelles tout en diminuant le risque de récurrence.
- Pour les cancers du sein métastatiques, la radiothérapie est envisagée pour ralentir la progression de la maladie et détruire les métastases (35).

7.2. Traitements systémiques

L'objectif du traitement médicamenteux est d'inhiber la croissance tumorale en interférant avec la synthèse des acides nucléiques, en bloquant la division cellulaire, en inhibant la néo-vascularisation des tumeurs, en induisant ou restaurant l'apoptose ou encore en stimulant la réponse immunitaire.

a. La chimiothérapie

Les agents cytotoxiques sont des médicaments qui vont altérer les cellules en induisant la mort cellulaire. Ils sont également à l'origine de nombreux effets indésirables car ils ne sont pas toujours spécifiques des cellules cancéreuses.

On distingue quatre grandes familles de cytotoxiques : les antimétabolites, les alkylants et apparentés, les inhibiteurs des topoisomérases et les poisons du fuseau (Figure 20).

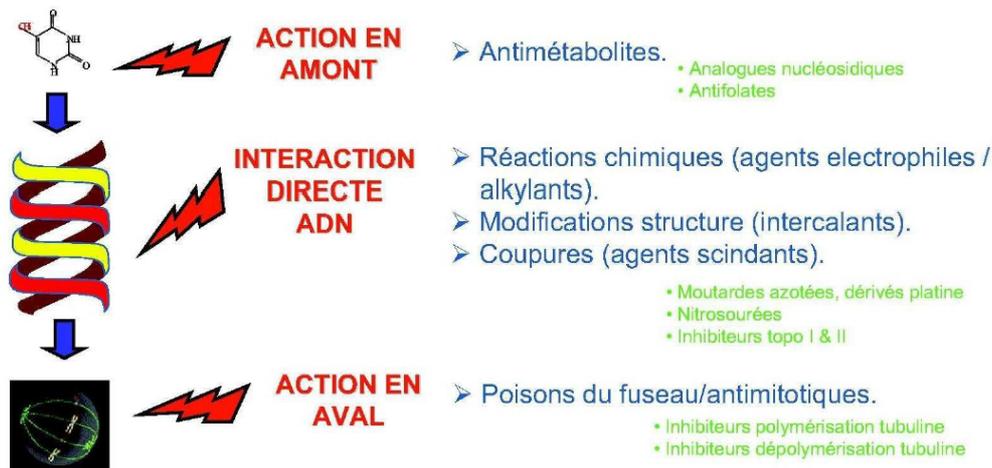


Figure 20 - Les grandes familles de chimiothérapies cytotoxiques

Il existe plusieurs types de chimiothérapies adaptés selon le schéma de prise en charge de la patiente :

- **Néo-adjuvante** : a pour objectif de réduire la taille de la tumeur et d'éliminer les micrométastases à distance avant une opération chirurgicale.
- **Adjuvante** : est administrée après une première dose de chimiothérapie afin d'éviter une rechute.
- **Curative** : détruit définitivement le cancer.
- **Palliative** : n'a pas pour objectif de guérir mais de ralentir la progression afin d'augmenter la durée de vie de la patiente tout en lui assurant une meilleure qualité de vie.
- **Expérimentale** : concerne les études cliniques en cours.

➤ Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des analogues structuraux des constituants de l'ADN. On parle de faux substrats. Ils vont s'incorporer dans l'ADN et/ou l'ARN (Acide Ribonucléique) et interrompre la synthèse des acides nucléiques entraînant la mort des cellules.

❖ **Les antipuriques et antiprimidiques :**

Ils vont interférer avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques nécessaires à la synthèse de l'ADN grâce à leur analogie de structure. Dans le traitement du cancer du sein, on retrouve trois analogues de la pyrimidine :

- **5-FU** : le 5-Fluorouracile est un analogue fluoré de l'uracile. Il a longtemps été l'anticancéreux le plus prescrit. Il est indiqué dans l'adénocarcinome mammaire après traitement locorégional ou lors des rechutes.
- **Capécitabine (Xélo[®])** : est un analogue de la cytidine. C'est un précurseur du 5-FU. Il est utilisé soit en association avec le docétaxel dans le traitement du cancer du sein

localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie par un agent cytotoxique (comportant une anthracycline), soit en monothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie par les taxanes et contenant une anthracycline, ou lorsqu'une chimiothérapie supplémentaire par anthracycline n'est pas indiquée.

- **Gemcitabine** (Gemzar[®]) : est un analogue fluoré de la cytidine. Il est indiqué, en association avec le paclitaxel, dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.

❖ **Les antifoliques :**

Les antifoliques vont inhiber la synthèse de l'acide folique (vitamine B9) impliquée dans la synthèse de l'ADN et l'ARN.

Dans le traitement du cancer du sein, on retrouve le **méthotrexate** (Imeth[®]) qui va inhiber une enzyme clé du métabolisme de l'acide folique : la dihydrofolate réductase. Le méthotrexate est indiqué dans les adénocarcinomes mammaires en traitement adjuvant ou après rechute.

➤ **Les alkylants et apparentés**

Les alkylants vont modifier chimiquement la structure de l'ADN. Il s'agit de la plus ancienne famille utilisée dans le traitement des cancers. Les agents alkylants vont créer des liaisons covalentes entre leurs propres groupements et les groupements de l'ADN. Il existe des agents alkylants monofonctionnels qui ne créent qu'une liaison covalente avec l'ADN ou bifonctionnels qui créent un pont sur l'ADN (36). La liaison à l'ADN rendra impossible la transcription ou la réplication de l'ADN. Il existe sept grandes familles d'agents alkylants (*i.e.* organoxines, moutardes azotées, oxazaphosphorines, éthylènes imines, esters sulfoniques, nitroso-urées et triazènes). Seules trois de ces familles sont utilisées dans le traitement du cancer du sein.

❖ **Les moutardes azotées** : sont les plus anciens agents alkylants. Le **melphalan** (Alkéran[®]) est indiqué dans le carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

❖ **Oxazaphosphorines** : On retrouve deux molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein :

- **Cyclophosphamide** (Endoxan[®]) : indiqué dans le cancer métastatique du sein.

- **Ifosfamide** (Holoxan[®]) : également utilisé pour le traitement du cancer du sein métastatique.

Ce sont des composés néphrotoxiques, très connus pour induire des cystites hémorragiques chez la femme notamment à cause de l'acroléine qui est libérée lors de la métabolisation du composé.

- ❖ **Ethylènes imines** : dans cette famille, on retrouve le **thiotépa (Tepadina[®])** indiqué dans le traitement du cancer du sein.

➤ Les inhibiteurs des topo-isomérases

Les topo-isomérases sont des enzymes ubiquistes et essentielles à la résolution des problèmes topologiques de l'ADN, c'est-à-dire les problèmes liés à la répartition spatiale de l'ADN. Il existe deux familles de topo-isomérases :

- **Les topo-isomérases de type I** : ne coupent qu'un des deux brins de l'ADN et diminuent le superenroulement en induisant des coupures monocaténaires transitoires.
- **Les topo-isomérases de type II** : coupent les deux brins alternativement et permettent de réduire le superenroulement.

Les inhibiteurs de topo-isomérases vont empêcher la ligation des brins d'ADN entraînant la mort cellulaire (Figure 21).

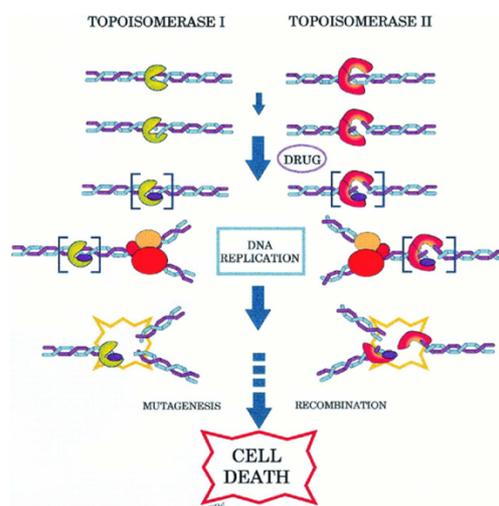


Figure 21 - Mécanisme d'action des inhibiteurs de topo-isomérases

- ❖ **Les inhibiteurs de topo-isomérases I** : sont des composés dérivés de l'écorce de *Camptotheca* que l'on retrouve en Asie. Ces molécules ne sont pas indiquées dans le cancer du sein.

❖ **Les inhibiteurs de topo-isomérases II** : il existe trois sous-familles parmi les inhibiteurs de topo-isomérases II.

- **Les anthracyclines**, font parties de la famille des antibiotiques car elles sont produites par fermentation. Elles vont s'intercaler au niveau de l'ADN, la topo-isomérase ne pourra plus reconnaître son substrat et répliquer l'ADN. Deux molécules sont utilisées dans le traitement du cancer du sein : **doxorubicine**, Myocet[®], Caelyx[®], Adriblastine[®]), autrefois appelée adriamycine est produite par *Streptomyces peucetius var. caesius*. L'**épirubicine** (Farmorubicine[®]) est un dérivé de la doxorubicine, développé pour limiter la toxicité cardiaque de cette dernière.
- **Mitoxantrone** (Novantrone[®]) fait partie de la famille des anthracènediones, qui sont des antibiotiques cytostatiques. Elle est indiquée dans le cancer du sein métastatique. L'association de la mitoxantrone à d'autres agents anticancéreux permet d'augmenter la réponse à ces traitements.
- **Les épipodophyllotoxines**, extraites du rhizome de la podophylle. L'**étoposide** (Celltop[®]) est indiqué dans le cancer du sein antérieurement traité. Cette molécule présente une forte toxicité hématologique, à surveiller.

➤ **Les poisons du fuseau**

Cette classe thérapeutique comprend trois sous-familles de molécules : les vinca-alcaloïdes, les taxanes et l'éribuline.

❖ **Les vinca-alcaloïdes** : sont majoritairement issus de la pervenche *Vinca rosea*. Ils vont empêcher la formation du fuseau mitotique, qui permet la séparation des chromosomes au cours de la mitose, en se fixant sur les sites β de la tubuline (Figure 22).

Quatre molécules sont utilisées dans le traitement du cancer du sein :

- **Vinblastine**(Velbe[®])
- **Vincristine** (Oncovin[®])
- **Vinorelbine** (Navelbine[®])
- **Vindésine** (Eldisine[®])

Ces molécules sont administrées par voie intraveineuse stricte du fait de leur caractère irritant. Seule la Navelbine[®] existe sous forme de capsules molles.

❖ **Eribuline** (Halaven[®]) : possède un mode d'action proche des vinca-alcaloïdes. L'éribuline est un analogue de l'halichondrine B isolé à partir d'une éponge marine appelée *Halichondria okadai*.

❖ **Les taxanes** : inhibent la dépolymérisation des microtubules entraînant le blocage de la mitose (Figure 22). Ils sont issus d'un conifère, l'If *Taxus baccata*. Parmi les molécules indiquées dans le cancer du sein nous pouvons citer :

- **Paclitaxel** (Taxol[®], Abraxane[®])
- **Docétaxel** (Taxotère[®]), découvert par une équipe française du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) dirigée par Pierre Potier dans les années 1980 (37).

Pour être efficaces ces molécules doivent être solubilisées dans des solvants, tels que le Crémophor[®], qui sont des substances très allergisantes. Afin d'éviter tout risque de choc anaphylactique, une prémédication avec des corticoïdes ou des antihistaminiques est obligatoire. L'Abraxane[®] est une association du paclitaxel avec l'albumine. Celle-ci facilite le transport du paclitaxel au sein des cellules cancéreuses.

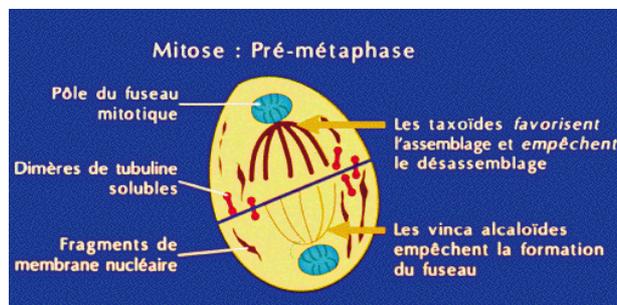


Figure 22 - Mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes

➤ Les protocoles de chimiothérapies dans le cancer du sein

La chimiothérapie est administrée par cycles avec, entre chaque cycle, une période de repos afin de récupérer une numération de formule sanguine normale. Il existe 5 principaux protocoles de chimiothérapie (38) :

- **CMF** : Cyclophosphamide + Méthotrexate + 5-FU
- **FEC 50 ou FEC100** : 5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide
- **FUN** : 5-FU + Navelbine[®]
- **EpiTax** : Epirubicine + Taxotère[®]
- **FT** : 5-FU + Taxotère[®]

b. L'hormonothérapie

Comme décrit précédemment, les glandes mammaires sont sous l'influence des hormones sexuelles telles que les œstrogènes ou la progestérone. Certaines tumeurs y sont également très sensibles, on parle de cancers hormono-sensibles ou hormono-dépendants.

L'hormonothérapie va permettre de lutter contre la croissance tumorale en réduisant ces hormones au silence. L'hormonothérapie est une forme de thérapie systémique, c'est-à-dire qu'elle va atteindre les cellules cancéreuses dans tout le corps et non cibler spécifiquement le sein. Un examen anatomopathologique sera réalisé sur une biopsie du sein afin de déterminer la présence ou non des récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses. Plus le taux de récepteurs présents à la surface des cellules cancéreuses sera élevé, plus l'hormonothérapie sera efficace et inversement. Ce diagnostic conditionne donc le succès ou l'échec de cette thérapie. On estime environ 80 % des cancers du sein comme hormono-sensibles (39).

Nous retrouvons plusieurs médicaments utilisés dans le cadre d'une hormonothérapie dans le cancer du sein. Les molécules vont agir à différents niveaux de la cascade de production des hormones naturelles (Figure 23) (40) :

- Les analogues de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone)
- Les progestatifs
- Les inhibiteurs de l'aromatase
- Les anti-œstrogènes

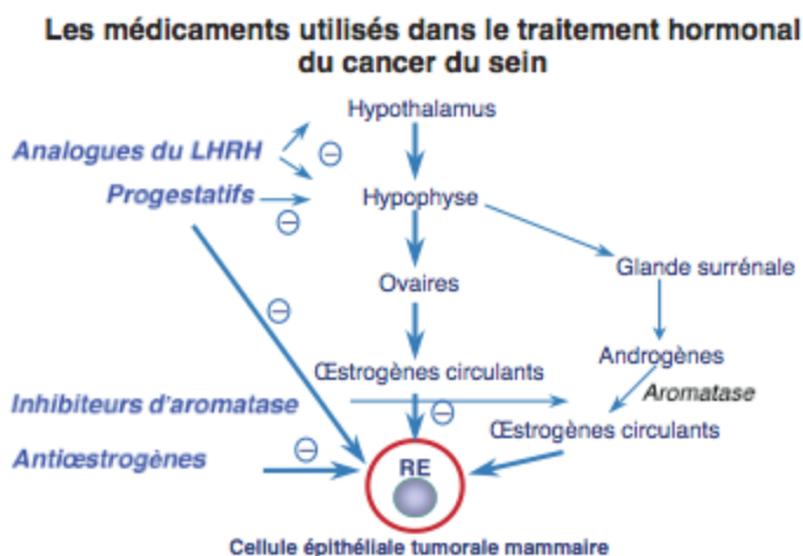


Figure 23 - Les médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein (40)

➤ Les analogues de la GnRH

La gonadoréline (GnRH), anciennement appelée LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) est une hormone sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus. Elle agit au niveau de la glande pituitaire qui va libérer la FSH (Hormone Folliculostimulante) et LH (Hormone Lutéinisante). Celles-ci vont stimuler les ovaires qui vont sécréter de l'œstrogène et de la

progestérone. Il existe un rétrocontrôle négatif activé selon la concentration en œstrogène et progestérone permettant de réguler cette cascade (Figure 24).

Les analogues de la GnRH, lorsqu'ils sont administrés de façon continue, entraînent une castration chimique diminuant la sécrétion des hormones.

Il existe plusieurs molécules dans cette famille telles que : **goséréline** (Zoladex[®]) et **leuproréline** (Enantone[®]). Elles sont indiquées dans le traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant chez la femme pré-ménopausée permettant une suppression de la fonction ovarienne.

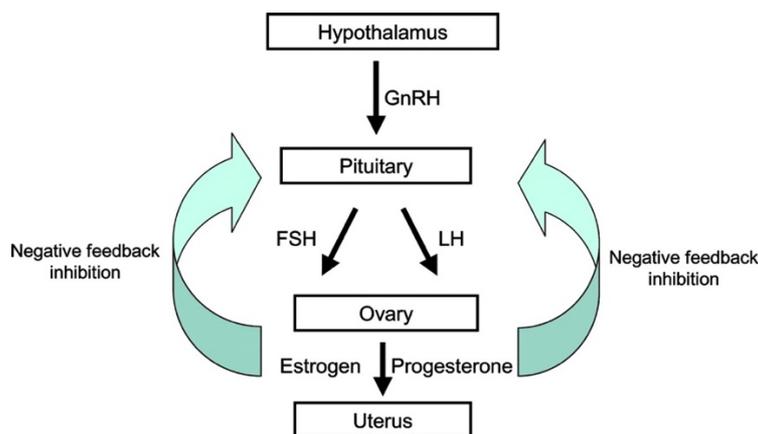


Figure 24 - Cascade d'activation des hormones sexuelles (41)

➤ Les progestatifs

Les progestatifs sont généralement utilisés dans un but contraceptif. Ils sont rarement utilisés dans le traitement du cancer du sein. Une seule molécule possède cette indication, il s'agit du **mégestrol** (Mégace[®]) (42).

➤ Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme qui permet la transformation des androgènes, produits par les glandes surrénales, en œstrogènes. Chez la femme ménopausée, la production d'œstrogène ne se fait plus par les ovaires, ces derniers ne fonctionnant plus. Une petite quantité d'œstrogène est toujours produite par la voie de l'aromatase.

Les inhibiteurs de l'aromatase vont entrer en compétition avec l'aromatase et la bloquer empêchant la synthèse des œstrogènes, ils seront donc indiqués seulement chez les femmes ménopausées. Ils peuvent être utilisés seuls en traitement adjuvant du cancer du sein pendant une durée de 5 ans ou pendant 2 ans suivis par un traitement par tamoxifène durant 3 ans (43). On retrouve trois molécules dans cette famille :

- **Anastrozole** (Arimidex[®]) indiqué dans trois types de cancers du sein :

- Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée
- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée
- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.
- **Létrozole** (Femara®) indiqué dans :
 - Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs
 - Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans
 - Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée
 - Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée ayant été préalablement traitée par des anti-œstrogènes
 - Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.
- **Exémestane** (Aromazine®) indiqué dans :
 - Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par le tamoxifène
 - Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par anti-œstrogènes.

➤ **Les anti-œstrogènes SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators)**

Les SERM entrent en compétition avec les récepteurs à l'œstrogène au niveau des cellules cancéreuses, bloquant l'action des œstrogènes. On parle de modulateurs car ces molécules ont un rôle anti-œstrogénique sur les cellules cancéreuses mais possèdent une action similaire à l'œstrogène sur certains tissus comme l'utérus ou les os (44). Les SERM utilisés dans le

cancer du sein, majoritairement chez les femmes préménopausées, sont au nombre de deux (45) :

- **Tamoxifène** (Nolvadex[®]) est l'hormonothérapie la plus connue. Elle est indiquée dans le carcinome mammaire en traitement adjuvant ou en traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.
- **Torémifène** (Fareston[®]) est moins fréquemment utilisé. Il est indiqué dans la prise en charge du cancer du sein métastatique.

➤ **Les anti-œstrogènes SERD (Selective Estrogen Receptor Degrador)**

Les SERD vont dégrader les récepteurs à l'œstrogène présents sur les cellules cancéreuses et vont empêcher l'action des œstrogènes. Ils sont utilisés en cas d'échec au tamoxifène (44). Il existe une molécule commercialisée, il s'agit du **fulvestrant** (Faslodex[®]) indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, positif pour les récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie ou avec une récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou une progression de la maladie sous traitement par un anti-œstrogène.

c. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées désignent les médicaments utilisés pour bloquer certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Ces thérapies reposent sur une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du cancer. Les thérapies ciblées possèdent une particularité importante vis-à-vis des traitements systémiques. En effet, elles vont cibler spécifiquement les cellules cancéreuses limitant ainsi l'atteinte des cellules normales. Cela limitera la toxicité de ces traitements sur les tissus sains et permettra de réduire le nombre d'effets indésirables.

Il existe plusieurs voies moléculaires impliquées dans le processus tumoral (Figure 25). Parmi les thérapies ciblées indiquées dans le cancer du sein, on retrouve :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase, avec notamment les anti-VEGF et les anti-EGF.
- Les inhibiteurs de sérine thréonine kinase tels que les inhibiteurs de mTOR.
- Les inhibiteurs de kinases cyclines-dépendantes qui sont les dernières thérapies mises sur le marché dans la prise en charge du cancer du sein.

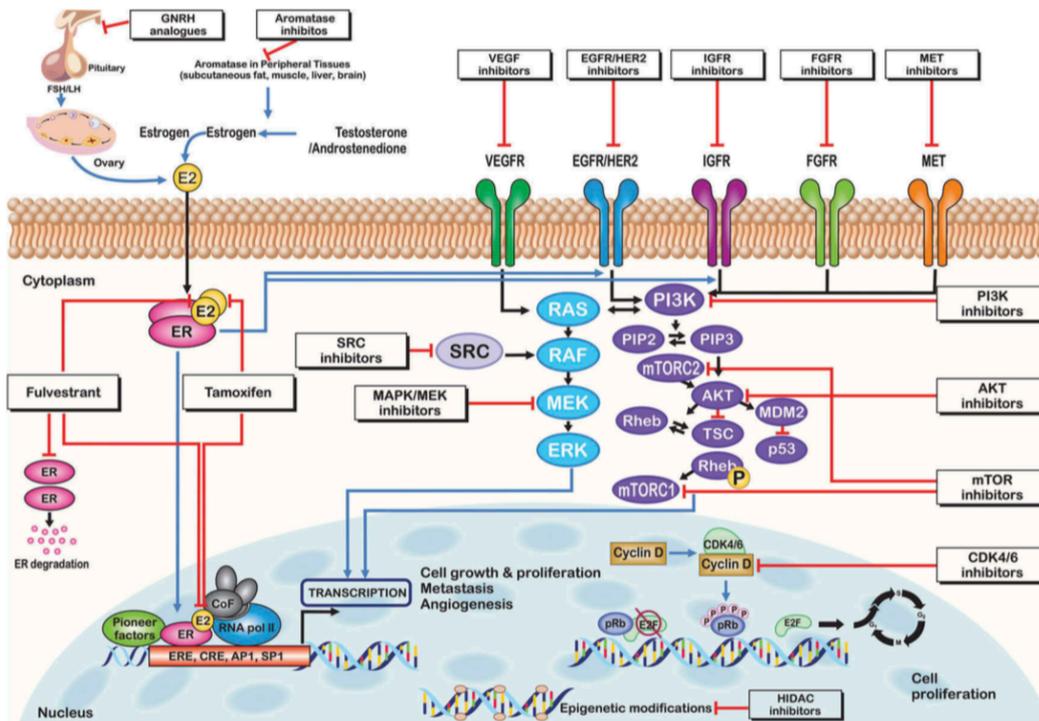


Figure 25 - Les voies de signalisation impliquées dans le développement du cancer du sein (46)

➤ Les anti-VEGF

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est un facteur clé de l'angiogenèse, qui correspond à la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins. Le **bévacizumab** (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé qui va se fixer au niveau du VEGF empêchant l'action de celui-ci sur son récepteur VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor). Cela va bloquer la croissance des vaisseaux sanguins inhibant ainsi la croissance tumorale. Disponible seulement à l'hôpital, il est indiqué en association au paclitaxel en traitement de première ligne des cancers du sein métastatique ou en association à la capécitabine en traitement de première ligne des cancers du sein métastatiques pour lesquels les autres options de chimiothérapie telles que les taxanes ou les anthracyclines ne sont pas appropriées (47).

➤ Les anti-EGF

L'EGF (Epidermal Growth Factor Receptor) est une famille de récepteurs tyrosine kinase transmembranaires qui vont réguler la prolifération cellulaire, la survie, la migration et la différenciation. Cette famille possède plusieurs dénominations telles que ErbB ou HER et contient quatre membres : HER1 (encore appelé EGFR), HER2, HER3 et HER4. Dans cette famille, on retrouve plusieurs molécules telles que :

- **Trastuzumab** (Herceptin[®]) est un anticorps monoclonal humanisé qui va se lier au niveau du domaine extracellulaire de HER2 empêchant la dimérisation du récepteur et conduisant à un blocage des voies de signalisation secondaires (Figure 26). Il va également activer le système immunitaire en stimulant la phagocytose. Il est indiqué dans le cancer du sein HER2 positif.
- **Trastuzumab Emtansine** (Kadcyla[®]) est un anticorps conjugué au DM1 (Mertansine) qui est un inhibiteur de microtubules. Il est indiqué chez les patientes HER2 positives souffrant d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé non résécable ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane.
- **Pertuzumab** (Perjeta[®]) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au domaine extracellulaire de HER2 et bloque l'hétérodimérisation de HER2 avec HER3 (Figure 26). Comme le trastuzumab, il va bloquer la cascade de signalisation. Il est indiqué en association au trastuzumab et docétaxel dans le traitement des patientes atteintes de cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif et n'ayant pas préalablement reçu de traitement anti-HER2 ou d'autres chimiothérapies.
- **Lapatinib** (Tyverb[®]) est un inhibiteur de tyrosine kinase. Il va agir au niveau de HER1 et HER2 (Figure 26). Il est indiqué dans le cancer du sein avec surexpression de HER2.

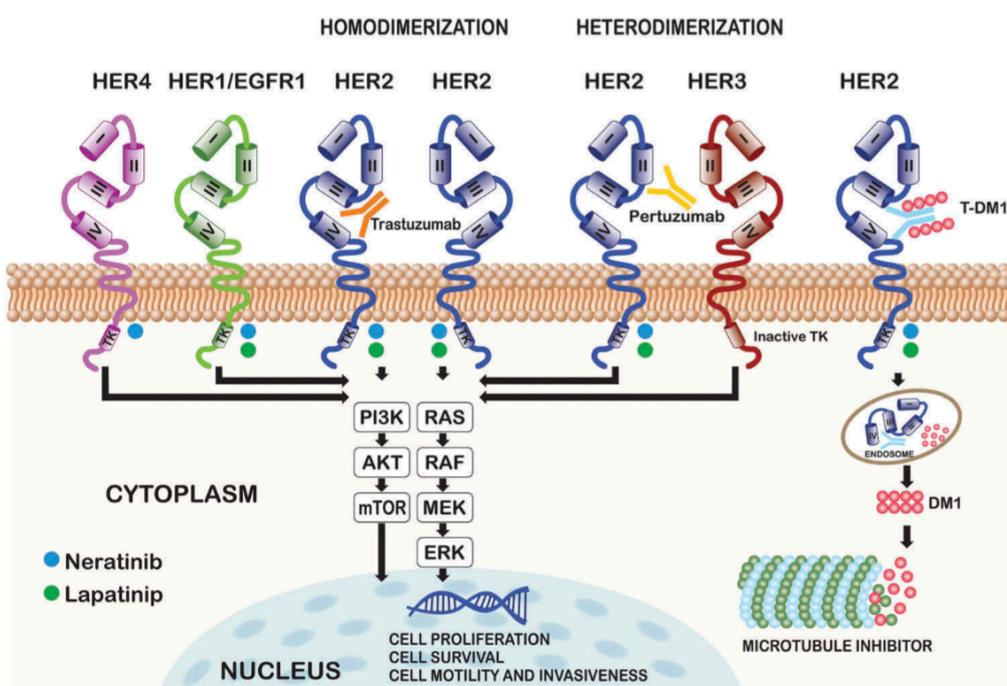


Figure 26 - Cascade de signalisation de l'EGFR (46)

➤ **Les inhibiteurs de mTOR**

mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) est une sérine-thréonine kinase. Il en existe deux types mTORC1 et mTORC2 qui ont un impact l'une sur l'autre. Une molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein avancé avec des récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, en association avec l'Exémestane. Il s'agit de l'**évérolimus** (Afinitor[®]).

➤ **Les inhibiteurs de kinases cyclines-dépendantes**

Les kinases cyclines-dépendantes sont des sérine thréonine kinases. Elles jouent un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire en interagissant avec les cyclines. La CDK4/6 (Cyclin Dependent Kinase), associée à la cycline D, représente un point de contrôle au niveau de la phase G1 du cycle cellulaire. Récemment, de nouveaux inhibiteurs CDK4/6 ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Il s'agit du **palbociclib** (Ibrance[®]) indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (48). En juin 2017, l'Agence Européenne des médicaments (EMA) a octroyé l'AMM au **ribociclib** (Kisqali[®]) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique (49).

PARTIE 3 : LE CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF

1. Les tumeurs triple négatives

1.1. Définition

Le terme « Triple Negative Breast Cancer » (TNBC) ou cancer du sein triple négatif en français a été initialement publié en 2005 (50). Le cancer du sein triple négatif se caractérise par l'absence d'expression des trois types de récepteurs : les récepteurs hormonaux à l'œstrogène, à la progestérone et l'absence de surexpression du facteur de croissance HER2. Il désigne un ensemble hétérogène de tumeurs dites de mauvais pronostic du fait de leur agressivité et du taux plus important de récurrence (51) (52).

La majorité des cancers du sein triple négatif sont des cancers canaux infiltrants de grade III présentant une activité mitotique élevée, des noyaux irréguliers ainsi qu'une architecture peu différenciée (1) (53).

De plus, l'apparition de métastases dans le cancer du sein triple négatif est très fréquente. Celles-ci sont majoritairement localisées dans les poumons, les viscères ou encore le cerveau (53).

1.2. Epidémiologie

Le cancer du sein triple négatif représente 15 à 20 % des cancers du sein, soit environ 1,7 million des cancers du sein diagnostiqués chaque année à travers le monde (54).

Les populations afro-américaines et hispaniques ainsi que les femmes en pré-ménopause, généralement âgées de moins de 40 ans, seraient plus susceptibles de développer un cancer du sein triple négatif (51). En effet, une étude datant de 2006 montre que les femmes afro-américaines développent deux fois plus de cancer du sein triple négatif que les femmes blanches européennes. Lorsqu'on y associe des facteurs comme l'âge et un stade avancé lors du diagnostic du cancer, la prévalence est multipliée par trois (54). Cependant, d'autres explications viennent contrebalancer cette observation car ces populations rencontrent également une plus grande difficulté d'accès aux soins de santé et aux couvertures santé et donc des différences dans leur prise en charge (55).

Selon Trivers *et al.*, il existe une association statistiquement significative entre l'obésité et l'apparition de cancer du sein triple négatif (56). Par ailleurs, une longue période d'allaitement aurait un effet protecteur contre les cancers triple négatif (57).

1.3. Survie

Le cancer du sein triple négatif étant très agressif, un pic de rechute est souvent observé à 3 ans après l'annonce du diagnostic puis le décès apparaît en général au bout de 5 ans. Bauer et ses collègues ont observé une survie relative à 5 ans de seulement 14 % des femmes atteintes de cancer du sein triple négatif (55). Celle-ci est également estimée à 70 % inférieure à celle des femmes ayant un cancer du sein plus classique (54).

Le risque de rechute connaît une augmentation au cours des deux premières années suivant le cancer puis diminue les années suivantes. On estime qu'environ 50 % des femmes feront une rechute (58). Lors d'une récurrence d'un cancer triple négatif, la médiane de survie est évaluée à environ 9 mois, soit 11 mois de moins que pour les autres types de cancer du sein (Figure 27) (59).

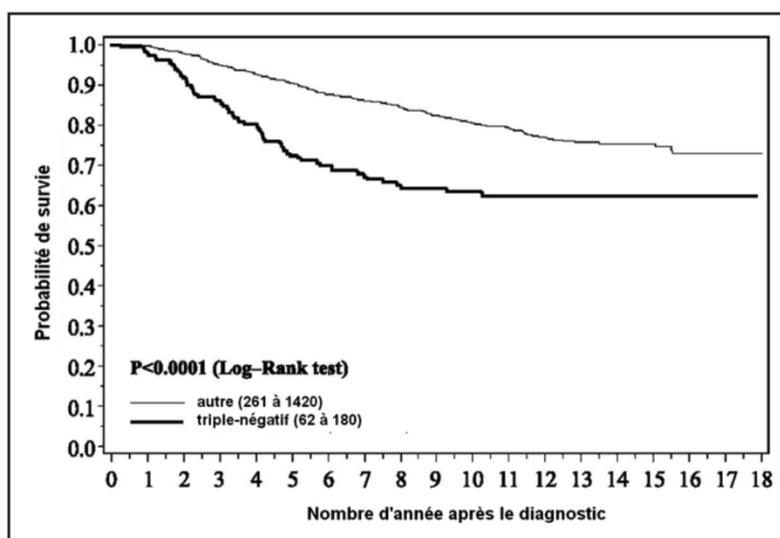


Figure 27 - Probabilité de survie dans le cancer du sein triple négatif en comparaison avec les autres types de cancers du sein (59)

2. Diagnostic

Le cancer du sein triple négatif représente un groupe de tumeurs très hétérogènes aussi bien d'un point de vue clinique, biologique que moléculaire. Différentes catégories ont été identifiées en se basant sur les différentes expressions protéiques ou encore les altérations génomiques de ces tumeurs (60).

2.1. La classification standard par immunohistochimie

L'expression des RO et RP se mesure par immunohistochimie. L'expression du gène HER2 est mesurée par immunohistochimie ainsi que par FISH (58).

Les guidelines actuelles, rédigées par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), considèrent le test par immunohistochimie positif si les tumeurs expriment au moins 1 % de récepteurs à l'œstrogène ou à la progestérone (61). Ce seuil de 1 % était initialement fixé à 10 % selon les données historiques. La diminution du seuil d'expression risque de réduire le nombre de patientes diagnostiquées avec une tumeur triple négative et donc de réduire également le nombre de patientes éligibles aux nouvelles thérapies actuellement en développement clinique (60).

2.2. La classification histologique

La classification histologique du cancer du sein triple négatif se caractérise par un taux de mutation élevé ainsi que la présence d'infiltrats inflammatoires et nécrosants (60). Cependant, cette caractérisation histologique n'est en rien spécifique à ce cancer et est également mise en évidence sur des tumeurs du sein dites plus classiques. Par conséquent, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de diagnostiquer un cancer du sein triple négatif par la présence de marqueurs histologiques spécifiques. On parle alors de diagnostic d'exclusion, le diagnostic se faisant par la mise en évidence de l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et HER2 (60).

2.3. La classification moléculaire

En 2000, Pérou et Sorlie décrivent pour la première fois la classification phénotypique des cancers selon leur profil d'expression génétique grâce à des techniques de biologie moléculaire de type microarray. Cinq sous-groupes sont définis dans cette classification :

- Luminal A : RO+ et/ou RP+ et HER2 -
- Luminal B : RO+ et/ou RP+ et HER2 +
- HER2 « enrichi » : RO, RP – et HER2 +
- Basal-like : RO, RP et HER2 -
- Normal-like : pour les tumeurs ne correspondant à aucune catégorie définie ci-dessus.

Les phénotypes des tumeurs triple négatives et basal-like sont souvent confondus. Bien qu'étant très proches ils diffèrent, toutefois, sur certains points. En effet, les tumeurs basal-like peuvent parfois être RO+ et/ou RP+ ainsi que HER2+ contrairement aux tumeurs triple-négatives. On estime que 75 à 80 % des tumeurs triple-négatives sont de phénotype basal-like mais, à l'inverse, environ 54 % des tumeurs basal-like ne peuvent être classifiées comme triple-négatives (53). Le profil basal-like représente environ 15 % des carcinomes canalaire. Il est très souvent associé à un grade histopronostique élevé (59).

Avec le développement du séquençage génomique, Burstein et ses collègues ont récemment redéfinis les différents phénotypes en 4 nouveaux sous-types (62) :

- Mesenchymal (MES)
- Luminal androgen receptor (LAR)
- Basal-like/immune-suppressed (BLIS)
- Basal-like/immune-activated (BLIA)

Le sous-type LAR, qui représente environ 16 % des TNBC, semble être un bon candidat pour les thérapies anti-androgènes (60). De plus, il présenterait un taux élevé de mutation de gènes associés à la voie PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase), expliquant l'association d'un anti-androgène à un inhibiteur de PI3K actuellement en développement clinique (50).

Ces nouveaux phénotypes présentent de nombreuses différences aussi bien dans la réponse aux thérapies que dans leur pronostic de survie. Par exemple, le sous-type BLIA semble présenter le meilleur pronostic contrairement au phénotype BLIS qui s'attaque à la réponse immunitaire en régulant négativement la voie de signalisation des lymphocytes B et T (62). La communauté scientifique mentionne l'importance de valider des biomarqueurs spécifiques qui permettront de définir de façon plus précise la stratégie thérapeutique à mettre en place.

2.4. Les biomarqueurs prédictifs

Les récents travaux de recherche s'accordent à dire que la présence de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs) est reconnue comme un facteur prédictif de la réponse aux thérapies anti-cancéreuses. En effet, les tumeurs possédant un nombre élevé de TILs présenteraient un meilleur pronostic (63). De plus, un fort taux de lymphocytes infiltrant les tumeurs serait également corrélé à une meilleure réponse aux chimiothérapies adjuvante ou néo-adjuvante (60) (64).

Masuda et ses collègues ont démontré que les sous-types moléculaires seraient prédictifs de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante à l'anthracycline, au cyclophosphamide et aux taxanes. En effet, le phénotype LAR présente une résistance relative aux chimiothérapies conventionnelles avec un taux de réponse complète plus faible que les autres sous-types (65) (64). Cette observation interroge donc sur l'intérêt d'associer un anti-androgénique avec une chimiothérapie conventionnelle (66).

Les mutations BRCA1/BRCA2 ont également été étudiées en tant que potentiels biomarqueurs. Les gènes BRCA1/2 sont impliqués dans la réparation des cassures de l'ADN

double brin *via* le mécanisme de réparation homologue. Le manque d'expression de BRCA1/2 conduirait à un risque plus élevé d'erreur de réparation de l'ADN représentant donc un facteur prédisposant au cancer du sein et de l'ovaire (51). La prévalence des mutations BRCA1/2 dans les tumeurs du sein triple négatives est estimée entre 10 et 20 % (53). Plusieurs études ont observé de bons résultats lors d'une prise en charge par les sels de platine des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif avec mutations du gène BRCA, validant la mutation du gène BRCA comme marqueur prédictif de la réponse à une chimiothérapie (58).

3. La prise en charge actuelle du cancer du sein triple négatif

3.1. La chimiothérapie standard

L'absence de récepteurs caractérisant le cancer du sein triple négatif ne le rend pas éligible ni à l'hormonothérapie classique ni aux thérapies ciblées actuellement sur le marché. De ce fait, les thérapies couramment utilisées dans le cancer du sein telles que le tamoxifène ou le trastuzumab sont inactives sur les cancers du sein triple négatif.

Les chimiothérapies cytotoxiques classiques restent, aujourd'hui, la seule option possible. Le schéma thérapeutique standard comprend l'association de plusieurs chimiothérapies à base d'anthracycline et de taxanes associés à un agent alkylant (67). Cependant, la prise en charge est définie en fonction de la patiente et de l'oncologue car aucune chimiothérapie n'a pour l'instant démontré de supériorité par rapport à une autre. Taxanes, anthracyclines, agents alkylants, anti-métabolites et vinca-alkaloïdes sont classiquement utilisés (58).

Un traitement loco-régional associant une chirurgie (conservatrice ou mastectomie) à une radiothérapie peut être envisagée chez les patientes présentant un cancer triple négatif (58) (68).

Par ailleurs, l'éribuline est un poison du fuseau mitotique qui va bloquer les cellules en phase G2-M du cycle cellulaire. Aux Etats-Unis, cette molécule est indiquée en 3^{ème} ligne de traitement des cancers du sein métastatiques après une prise en charge par taxane et anthracycline. Une étude publiée en 2014 a démontré une augmentation de la survie globale (OS) de 4,7 mois chez les patientes ayant reçu l'éribuline en comparaison au bras contrôle (capécitabine ou thérapie selon le choix du médecin) (69). Cette molécule semble également présenter un certain intérêt dans le traitement du cancer du sein triple négatif. En effet, dans une récente étude de phase II conduite chez 30 sujets, le taux de bénéfice clinique (CBR) était de 80 % dont 43 % de réponse complète (CR) (70).

3.2. L'intérêt des chimiothérapies néo-adjuvantes

La thérapie néoadjuvante est conventionnellement utilisée afin de réduire la taille de la tumeur. Dans le cas du cancer triple négatif, celle-ci sert également de facteur pronostic et permettra de définir si la tumeur y est sensible (58). Au vu des données de certaines méta-analyses récemment publiées, une thérapie néo-adjuvante serait fortement recommandée dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif (60). En effet, le taux de réponse complète après une thérapie néo-adjuvante est plus important dans les tumeurs du sein triple négatives que les tumeurs RO+ (30 à 40 % *versus* 10 à 25 %). Les patientes avec une réponse complète (pCR) après la chimiothérapie néoadjuvante ont les mêmes chances de survie que les femmes ayant un cancer du sein « classique ». Cependant, les tumeurs triple négatives présentent un taux de rechute plus important. On parle de paradoxe triple négatif (71). Malheureusement, on estime que 69 % des patientes avec un cancer du sein triple négatif ne présenteront pas une réponse complète et verront donc leur pronostic significativement impacté (72) (53).

La capécitabine et les sels de platines sembleraient être de bons candidats (58). En effet, les résultats de l'étude GeparSixto décrivent une augmentation de la réponse complète (pCR) chez les patientes recevant du carboplatine en thérapie néo-adjuvante (60) (73). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution car d'autres essais ont montré une augmentation du pourcentage de réponse complète mais sans augmentation de la survie globale des patientes (60). Une proportion non négligeable d'effets indésirables a également été rapportée au cours de ces études. A ce jour, l'incorporation de sels de platine comme thérapie adjuvante ou néo-adjuvante dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif reste controversée et non recommandée par le National Comprehensive Cancer Network au vu de la toxicité rencontrée et l'incertitude des résultats à long terme (53).

4. Les perspectives thérapeutiques dans le cancer du sein triple négatif

4.1. Rappels sur les études cliniques

Avant qu'une nouvelle thérapie obtienne l'autorisation des autorités de santé et soit mise sur le marché, elle doit démontrer un ratio bénéfice/risque positif lors de son développement clinique. D'après l'article R. 1121-1 du Code de la santé publique, une recherche clinique portant sur le médicament est « tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier

l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité » (74). Ces études sont toujours précédées d'études précliniques sur des modèles animaux ou cellulaires afin de s'assurer de l'innocuité du produit avant son passage en clinique.

En France, les études cliniques sont encadrées par la loi Jardé qui est une transposition de la directive européenne 2001/20/CE en droit français. Elles doivent également être conduites dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques. Ces réglementations définissent les conditions de réalisation des essais cliniques, les responsabilités des acteurs impliqués et surtout assure la protection des personnes prenant part à un essai clinique.

Le développement clinique d'un médicament se déroule en plusieurs étapes, appelées phases. Les études de phase I ont pour objectif d'étudier la tolérance du médicament chez un nombre limité de volontaires sains. Ensuite, les études de phase II vont évaluer l'efficacité du traitement chez des sujets malades et permettre de déterminer la dose efficace. Elles concernent généralement une centaine de participants. Les études de phase III vont étudier l'efficacité et la tolérance du médicament en comparaison avec les thérapies de référence ou un placebo sur une très grande population de patients (plusieurs centaines voire plusieurs milliers de patients). Enfin, les études de phase IV sont menées après la mise sur le marché du médicament, cela permettant de préciser les connaissances sur le produit dans des conditions réelles d'utilisation.

4.2. Les spécificités en oncologie

Les essais cliniques en oncologie présentent quelques particularités. En effet, à cause de la toxicité des thérapies, les études de phase I sont réalisées directement chez des patients et non chez des sujets sains.

La recherche clinique en oncologie a beaucoup évolué ces dernières années grâce à une meilleure compréhension des mécanismes cancérigènes et l'avènement des thérapies ciblées. Les autorités de santé défient de plus en plus les industries pharmaceutiques afin de réduire la durée des essais et de permettre aux patients de bénéficier d'un traitement le plus tôt possible.

Le rapport bénéfice/risque des thérapies en oncologie est évalué selon des paramètres cliniques répondant à des définitions bien précises (75). Les principales définitions sont regroupées dans le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Paramètres	Définitions
Survie globale (OS)	Durée entre la randomisation et le décès (toutes causes)
Survie sans progression (PFS)	Durée entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès
Taux de réponse objectif (ORR)	Proportion de patients avec une réduction de la charge tumorale selon un niveau prédéfini
Survie sans maladie (DFS)	Durée entre la randomisation et la rechute ou le décès
Taux de bénéfice clinique (CBR)	Pourcentage de patients qui présentent une réponse complète (CR), une réponse partielle (PR) ou une maladie stable (SD)

Tableau 7 - Définitions des paramètres cliniques en oncologie (75)

4.3. Les thérapies actuellement en développement clinique

a. L'hormonothérapie

Les récepteurs à l'androgène font partie de la même famille que les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone. Ils sont responsables de la différenciation sexuelle et de la reproduction chez l'homme (50). La communauté scientifique s'accorde à confirmer l'implication des récepteurs androgéniques dans le développement du cancer du sein (66). Une récente méta-analyse incluant plus de 2000 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif a démontré la présence de récepteurs à l'androgène dans 24.4 % des cas (60).

Qu et Wang ont montré dans une méta-analyse réalisée auprès de 4000 patientes, une amélioration de la survie globale (OS) et de la survie sans maladie (DFS) chez les patientes triple négatives avec un sous-type RA+ (Récepteur Androgénique) (76). Toutefois, de nombreuses autres études n'ont pas démontré de différence significative chez cette sous-population. Actuellement, il n'existe pas de méthode standardisée permettant de définir les taux de récepteurs androgéniques. De plus, le dosage du taux de récepteur n'est à ce jour pas réalisé en routine dans les cancers du sein. Les résultats des différents essais cliniques étudiant les anti-androgènes sont donc très attendus et permettront de statuer sur l'efficacité de ces traitements dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif (Tableau 8) (Tableau 9) (66).

Molécules	Indications
Bicalutamide (Astra Zeneca)	Anti-androgène indiqué dans le traitement du cancer de la prostate (77)
Enzalutamide (Astellas Pharma)	Anti-androgène 2 ^{ème} génération indiqué dans le traitement du cancer de la prostate (66)
Acétate d'abiratérone (Janssen-Cilag)	Inhibiteur de 17a-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique en association avec de la prednisone ou prednisolone (78)
Sévitéronel (Innocrin Pharmaceuticals)	Inhibiteur de 17a-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) et anti-androgène. Pas d'AMM.

Tableau 8 - L'hormonothérapie étudiée dans le cancer du sein triple négatif

Molécules	Phases	Résultats obtenus	Effets indésirables
Bicalutamide	Phase II (NCT00468715) 400 patientes présentant un cancer du sein métastatique AR+ (60) (79)	PFS : 12 semaines CBR : 19 % (60) (79) Résultats encourageants, étude de phase III en cours en Chine.	Fatigue, Bouffées de chaleur, augmentation des transaminases et œdèmes des membres (79)
Enzalutamide	Phase II (NCT01889238) 118 patientes dont 75 présentaient une réponse clinique évaluable (60) (50) (66)	CBR (à 16 semaines) : 35 % PFS : 14,7 semaines (60) (50) (66)	Fatigue, nausées, baisse de l'appétit (60) (50) (66)
Acétate d'abiratérone	Phase II 30 patientes (60) (80)	CBR (à 6 mois) : 20 % ORR : 6,7 % Résultats décevants car attendus à plus de 25 % (60) (80)	Fatigue, nausées, hypertension et hypokaliémie (60) (80)
Sévitéronel	Phase II (NCT02130700) (50) (66)	Pas de résultats disponibles	

Tableau 9 – Les résultats des essais cliniques étudiant l'hormonothérapie dans le cancer du sein triple négatif

Le bicalutamide est également étudié dans un essai de phase II (NCT02605486) en association avec le palbociclib. Ce dernier est un inhibiteur de CDK4/6 qui va bloquer la cellule en phase G1 du cycle cellulaire empêchant son passage en phase S et conduira à la mort de la cellule (Figure 28) (50).

Les kinases cyclines-dépendantes 4 et 6 sont responsables de la prolifération cellulaire en bloquant l'expression de la protéine du rétinoblastome qui possède un rôle de rétrocontrôle négatif sur la prolifération cellulaire. Il semblerait que cette protéine soit exprimée de façon importante dans les cancers triple négatifs avec un sous-type RA+. Par conséquent, l'association d'anti-androgènes avec un inhibiteur de CDK4/6 s'avère intéressante et les résultats de l'étude permettront de conclure si cette double inhibition sera efficace sur ces tumeurs (66) (50).

L'activation de la cascade PI3K/AKT/mTOR est notamment responsable de la prolifération des cellules tumorales (Figure 28). Cette cascade serait activée à hauteur de 40 % dans les tumeurs du sein triple négatives présentant des récepteurs à l'androgène RA+ contre 4 % dans les tumeurs TNBC RA-. Une étude de phase I/II (NCT02457910) associant l'enzalutamide avec un inhibiteur de PI3K, le taselisib, est actuellement en cours sur des patientes RA+. Les résultats seront comparés à ceux de l'enzalutamide utilisé en monothérapie (81). Les premiers résultats de cette étude sont attendus pour Décembre 2019 et permettront de confirmer l'intérêt de l'association d'un anti-androgène à inhibiteur de PI3K (82).

Astra Zeneca étudie actuellement la combinaison de l'abiratérone avec leurs molécules AZD8186 et AZD2014 qui sont respectivement un inhibiteur de PI3K et un inhibiteur de mTOR dans une étude de phase I chez des patients avec des tumeurs solides (cancer du sein triple négatif, cancer de la prostate et cancer du poumon non à petites cellules). L'association de l'abiratérone avec des inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR pourrait potentialiser l'activité anti-tumorale sur les tumeurs TNBC RA+ (66).

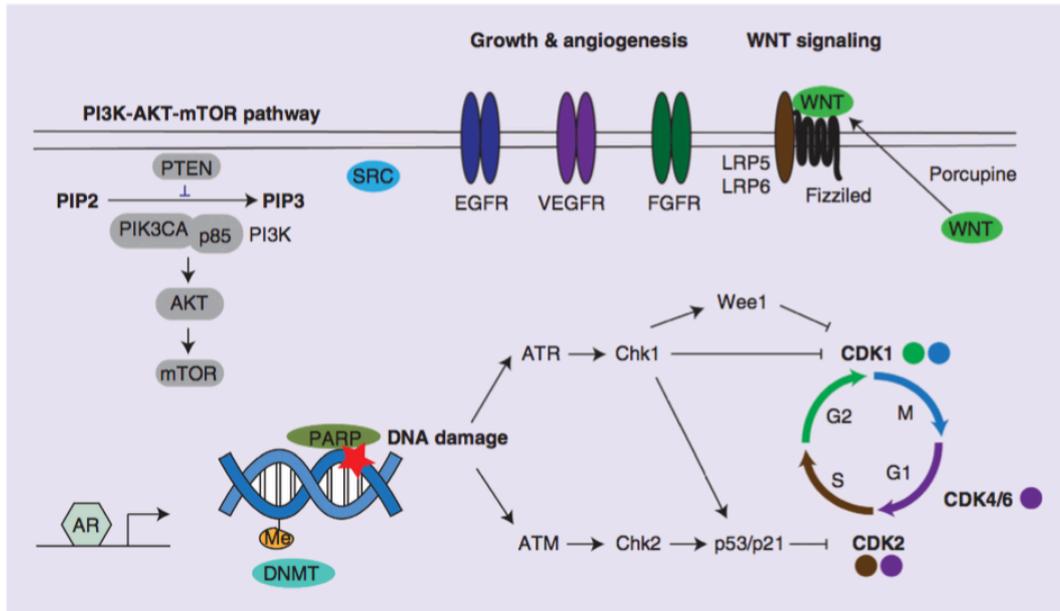


Figure 28 - La cascade PI3K - AKT - mTOR et le rôle des inhibiteurs de kinases cyclines-dépendantes (52)

A l'image des SERM, les SARM (Selective Androgen Receptor Modulator) sont actuellement étudiés dans le cancer de la prostate. Ces molécules présentent une très forte spécificité pour les récepteurs à l'androgène mais une faible sélectivité pour les tissus mammaires sains. Un essai de phase II (NCT02368691) étudiait l'efficacité et la tolérance de l'enobosarm (GTx024) chez les femmes présentant des récepteurs à l'androgène RA+, cependant l'étude a été stoppée en 2017 pour manque d'efficacité. Il n'y a, à ce jour, pas d'autres SARM en développement dans le cancer du sein triple négatif (50) (83).

b. L'immunothérapie

Le cancer du sein classique n'est pas considéré comme un cancer immunogénique. Cependant, le cancer du sein triple négatif se caractérise par une instabilité génomique et un fort taux de mutations génétiques entraînant la mise en place d'une réponse immunitaire (71). Par ailleurs, ce type de cancer se caractérise par un fort taux de TILs qui vont faciliter la réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales (84). Le cancer du sein triple négatif présente un taux plus important de TILs en comparaison aux cancers hormono-dépendants. On estime que 80 % de ces tumeurs expriment environ 10 % de TILs et que le risque de décès et de rechute diminue lorsqu'ils sont présents en forte quantité (85) (53). Grâce au profil immunogénique du cancer du sein triple négatif, l'immunothérapie devrait conduire à de très bonnes réponses anti-tumorales. Néanmoins, l'immunothérapie utilisée en monothérapie a montré des résultats plutôt décevants jusqu'ici. Comme les tumeurs triple négatives se développent très rapidement, la tendance actuelle est d'associer l'immunothérapie à une

chimiothérapie. En effet, cela réduit la charge tumorale et laisse le temps à l'immunité anti-tumorale de se mettre en place et donc permet de potentialiser l'effet du traitement (86).

➤ **Les anticorps anti-PD1 et anti-PDL1**

La molécule PD-1 (programmed cell death) est présente à la surface des lymphocytes T. Son ligand est la molécule PD-L1 qui est, elle, présente sur les cellules tumorales et les TILs (Figure 29). A l'état normal, la liaison de PD-L1 à son récepteur PD-1 entraîne la mise en veille des lymphocytes T. Ce processus est appelé la tolérance immunitaire et permet de contrôler les lymphocytes auto-réactifs (71). Cependant dans le cas d'un cancer, la cellule tumorale pourra sur-exprimer PD-L1 et échappera donc au système immunitaire en inhibant l'activation lymphocytaire (87). Plusieurs recherches ont montré que PD1 et PD-L1 étaient plus fréquemment exprimés dans le cancer du sein triple négatif en comparaison aux autres types de cancer du sein. La présence de PD-L1 est retrouvée dans 20 à 30 % des tumeurs triple négatives et est généralement associée à un taux de prolifération tumoral élevé (53) (84).

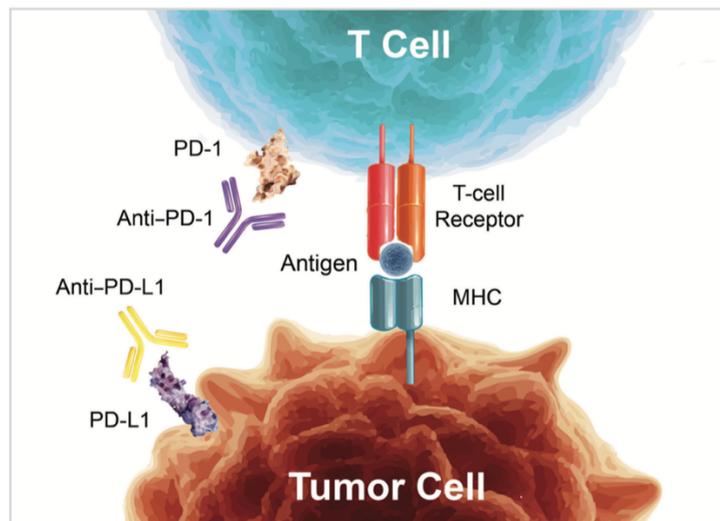


Figure 29 - PD-1 et PD-L1 (71)

Les anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1 permettent de bloquer la liaison de PD-L1 à PD-1 et ainsi d'induire l'activation des lymphocytes T qui vont lutter contre les cellules tumorales (Tableau 10) (Tableau 11).

Molécules		Indications
Anti-PD1	Pembrolizumab (Merck)	indiqué dans les traitements du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules ainsi que du lymphome hodgkinien (88).
	Nivolumab (Bristol-Myers Squibb)	indiqué dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome à cellules rénales, le lymphome de Hodgkin classique, le cancer épidermoïde de la tête et du cou et le carcinome urothélial (89).
Anti-PDL1	Atézolizumab (Roche)	indiqué dans les cancers urothéliaux et les cancers bronchiques non à petites cellules (90).
	Durvalumab (Astra Zeneca)	indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Tableau 10 - Les anti PD1/PDL1 étudiés dans le cancer du sein

Molécules	Phases	Résultats obtenus	Effets indésirables
Pembrolizumab	Phase II Keynote 086 170 patientes recevant pembrolizumab en monothérapie (91)	ORR chez les patientes non précédemment traitées : 23,1 % dont 4 % de CR (91)	Insuffisance surrénalienne, neutropénies, arthralgies, fatigue, myalgies, nausées et diarrhées (71) (91)
	I-SPY2 : pembrolizumab en combinaison avec chimiothérapie (91)	CR : 60 % chez les femmes traitées par pembrolizumab associé à une chimiothérapie <i>versus</i> 20 % chez celles recevant une chimiothérapie classique (91)	
	Phase III Keynote 119 600 patientes recevant	Résultats attendus pour mi-2019	

	pembrolizumab ou chimiothérapie choisie par l'oncologue (71)		
Nivolumab	Phase II TONIC Thérapies d'induction (doxorubicine à faible dose, cyclophosphamide, radiothérapie ou cisplatine) suivie par nivolumab.	Résultats préliminaires : ORR bras doxorubicine : 35 % ORR bras cisplatine : 23 % (92) Grâce à ces résultats encourageants, BMS a annoncé que la cohorte doxorubicine était actuellement en cours dans la 2 ^{ème} partie de l'essai de phase II et que la cohorte cisplatine pourrait également être développée dans un futur proche.	
Atézolizumab	Phase III IMPassion 130 902 patientes recevant nab-paclitaxel + atézolizumab ou nab-paclitaxel + placebo	Bras nab-paclitaxel + atézolizumab : PFS : 7,2 mois ORR : 56 % Bras nab-paclitaxel + placebo : PFS : 5,5 mois ORR : 46 % Diminution de 38 % de la mortalité dans la population PDL1+ (93)	Nausées, fatigue, fièvre, diminution de l'appétit (84). Plusieurs cas d'hypothyroïdismes probablement causés par l'atézolizumab du fait de de son activité sur le système immunitaire (93).
Durvalumab	Phase II GeparNuevo Activité néoadjuvante de durvalumab en	Taux de CR 19,6 % plus important en comparaison aux patientes ne recevant	

	association avec taxane et anthracycline	qu'une chimiothérapie (94). Efficacité intéressante chez les patientes de moins de 40 ans avec un stade avancé de la maladie ainsi que chez celles n'ayant pas encore reçu de chimiothérapies.	
--	--	---	--

Tableau 11 - Les résultats des essais cliniques étudiant les anti-PD1/PDL1 dans le cancer du sein triple négatif

Pembrolizumab est également étudié en association avec Niraparib, un inhibiteur de PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymérase), dans une étude de phase I/II Keynote 162 (NCT02657889). Des résultats préliminaires ont été récemment publiés mais il est encore trop tôt pour statuer sur l'activité de cette association dans le cancer du sein triple négatif (95).

Une étude de phase III (NeoTRIPaPDL1) est en cours associant carboplatine, nab-paclitaxel et atézolizumab en thérapie néo-adjuvante chez des femmes avec un cancer du sein triple négatif localement avancé (71). Les résultats de cette étude permettront de définir l'intérêt des inhibiteurs de PDL1 comme chimiothérapies néo-adjuvantes.

Les inhibiteurs de PD1/PDL1 semblent être des molécules très prometteuses dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif. Différentes stratégies sont actuellement étudiées telles que l'utilisation de ces molécules en thérapies néo-adjuvantes, en monothérapie ou encore en association avec des chimiothérapies (70). A l'heure actuelle, Merck avec Keytruda® semble le plus avancé dans la course à la mise sur le marché grâce à l'étude de phase III Keynote dont les résultats sont très attendus. Cependant, les résultats d'autres études comme l'étude IMPassion de Roche sont également suivis de près par la communauté scientifique (96).

➤ Les inhibiteurs de CTLA-4

CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) joue un rôle crucial dans la régulation négative des cellules T. Il est situé à la surface des lymphocytes T tout comme le CD28 (Cluster of Differentiation 28) qui lui est impliqué dans l'activation des cellules T. CTLA-4 et CD28 partagent les mêmes ligands (CD80/86) mais lorsque CTLA-4 se fixe sur CD80/86 cela bloque l'activation des cellules T et la réponse immunitaire (Figure 30) (97).

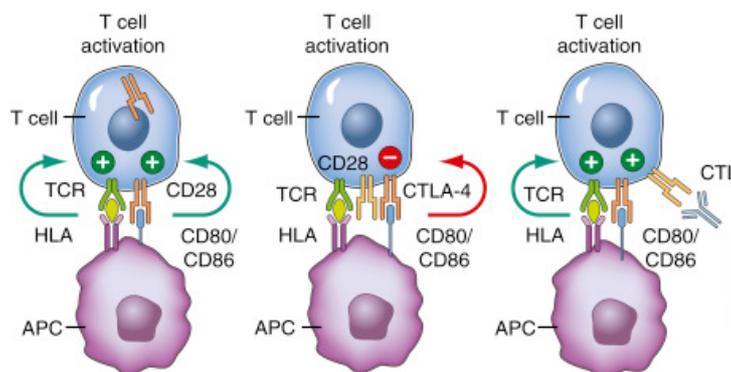


Figure 30 - Rôle de CTLA-4 dans la régulation des cellules T (97)

❖ Tremelimumab (AstraZeneca)

Tremelimumab est un anticorps IgG2 (Immunoglobuline) dirigé spécifiquement contre le CTLA-4. En se fixant sur le CTLA-4 il va lever l'inhibition des cellules T et permettre la mise en place de la réponse immunitaire (Figure 31) (98).

Une étude de phase II (NCT02527434) a étudié l'activité de tremelimumab en monothérapie ou en association avec un autre anticorps anti-PDL1 sur des tumeurs solides, dont le cancer du sein triple négatif. Les résultats étaient attendus pour les dernier trimestre 2018 mais n'ont pas encore été rendus public (98).

❖ Ipilimumab (Bristol-Myers Squibb)

Ipilimumab (Yervoy®) est un anticorps IgG1 anti-CTLA-4 indiqué dans le traitement du mélanome avancé (Figure 31) (99). Il est actuellement à l'étude dans un essai de phase I (NCT02381314) en combinaison avec un autre anticorps sur des tumeurs solides réfractaire (100).

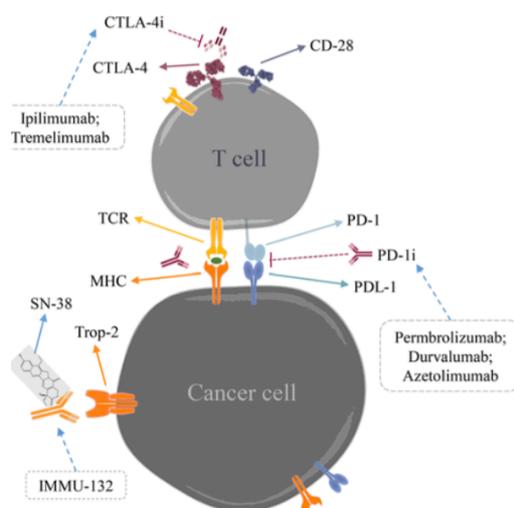


Figure 31 - Mécanisme d'action des inhibiteurs de CTLA-4 (54)

c. Les thérapies ciblant les mécanismes épigénétiques

Romidepsine (Istodax®) possède une autorisation temporaire d'utilisation en France dans la prise en charge du lymphome cutané (101). Romidepsine est un inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC) développé par Celgène. Cette enzyme joue un rôle dans la régulation de l'expression génétique. Des travaux de recherche ont montré qu'en bloquant cette enzyme, romidepsine est responsable de son accumulation dans les cellules cancéreuses entraînant leur apoptose (102).

Romidepsine est évalué dans une étude de phase I/II (NCT02393794) en association avec le cisplatine. Son mécanisme d'action étant, à ce jour, mal connu la publication des résultats est fortement attendue par la communauté scientifique (103).

d. Les thérapies ciblées

➤ Les anticorps conjugués (ADC)

❖ **Le Sacituzumab Govitecan : IMMU-132**

Sacituzumab Govitecan, appelé IMMU-132 est un anticorps monoclonal conjugué développé par Immunomedics. Cet anticorps conjugué associe 8 molécules de SN38 à un anticorps humanisé anti-Trop-2 (trophoblastic antigen-2) (Figure 32) (53).

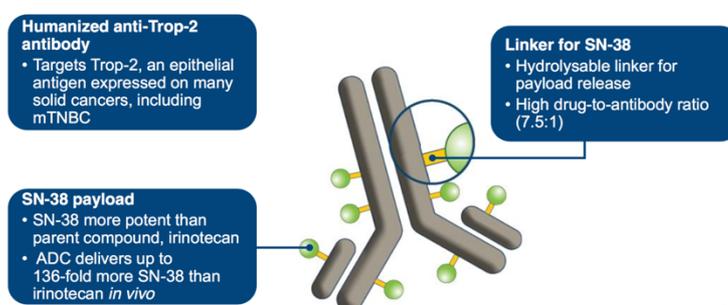


Figure 32 - Composition de la molécule IMMU-132

SN38 est un métabolite actif de l'irinotécan faisant lui-même partie de la famille des inhibiteurs de topo-isomérases de type I. SN38 est responsable de l'activité cytotoxique d'IMMU-132.

A l'état normal, Trop-2 est une glycoprotéine transmembranaire présente dans de nombreux tissus et impliquée dans plusieurs voies de signalisation responsables de la prolifération, l'invasion et la survie cellulaire. Cependant, Trop-2 est aussi fortement présente dans de nombreux cancers et sa présence pourrait être corrélée à la résistance aux thérapies anti-cancéreuses classiques (104). La combinaison de SN38 à l'anticorps anti-Trop-2 va permettre

de cibler plus spécifiquement les cellules cancéreuses et d'ainsi libérer le produit cytotoxique (SN38) sur celles-ci.

Une étude de phase I/II a été menée sur des cancers épithéliaux (cancers bronchiques non à petites cellules, pancréatiques, cervicaux ...) et notamment chez des patientes triple-négatives ayant déjà reçu 2 thérapies antérieures. Les résultats de l'analyse préliminaire ont démontré un taux de réponse objectif (ORR) de 30 %, une survie sans progression (PFS) de 6 mois et une survie globale (OS) de 16,6 mois. Les principaux événements indésirables rencontrés étaient : neutropénies, anémies, diarrhées, fatigue, nausées et vomissements (46).

Une étude de phase III ASCENT randomisée (IMMU-132 *versus* une thérapie selon le choix du médecin) est actuellement en cours sur des tumeurs triple négatives métastatiques en 3^{ème} ligne de traitement. L'étude devrait être complétée en Décembre 2019 et les résultats sont vivement attendus, la FDA (Food and Drug Administration) ayant considéré IMMU-132 comme une thérapie révolutionnaire (53).

❖ **Glebatumumab vedotin**

Cet anticorps combine un anticorps dirigé contre la glycoprotéine NMB avec un agent cytotoxique, appelé monométhylauristatine E (MMAE). La glycoprotéine NMB promeut l'angiogenèse, l'invasion cellulaire ainsi que la dissémination métastatique tout en réduisant l'apoptose des cellules cancéreuses. Elle est fortement retrouvée dans les cancers triple négatifs. Une fois l'anticorps fixé sur la glycoprotéine NMB, il y aura libération de MMAE qui sera responsable de la mort cellulaire par inhibition de microtubules (46).

Une étude de phase II a montré une efficacité supérieure sur les tumeurs triple négatives avec une survie sans progression (PFS) de 17,9 semaines en comparaison aux autres tumeurs qui présentaient une survie sans progression (PFS) de 6,1 semaines. Cependant, l'étude de phase II EMERGE qui évaluait le glebatumumab *versus* une chimiothérapie selon le choix du médecin n'a pas été concluante car le taux de réponse objectif (ORR) était plus important dans le bras chimiothérapie. Enfin, les résultats de l'étude de phase II METRIC réalisée chez des femmes avec des tumeurs triple négatives métastatiques recevant soit glebatumumab ou capécitabine dans une proportion 2 :1 permettra de définir l'intérêt du glebatumumab vedotin dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif (46).

➤ Les inhibiteurs de PARP

Les PARP sont des enzymes impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN simple brin (105). L'inhibition de cette enzyme empêchera donc la réparation de la cassure simple brin. De plus, la recombinaison homologique qui est un mécanisme de réparation de l'ADN double brin ne peut avoir lieu au sein des cellules présentant une mutation des gènes BRCA1/2. Plusieurs études ont démontré une synergie d'action entre les inhibiteurs de PARP et la perte de fonction des gènes BRCA1/2. En effet, l'absence de réparation de l'ADN sera responsable d'une instabilité génétique si importante qu'elle conduira à la mort des cellules. On parle de létalité synthétique. Ce concept décrit que la perte de fonction simultanée de deux gènes, *i.e.* la mutation de BRCA et l'inhibition de PARP, serait responsable de la mort cellulaire tandis que la perte de fonction d'un seul gène n'aurait aucun effet sur la viabilité de la cellule (Figure 33) (60) (106).

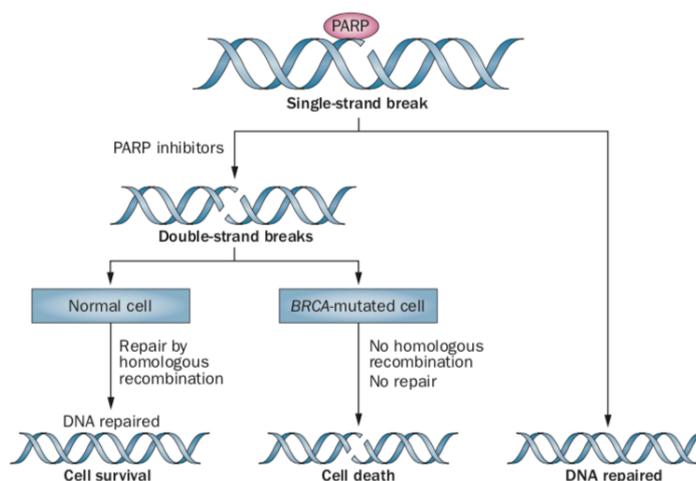


Figure 33 - Le rôle des enzymes PARP dans la réparation de l'ADN (72)

Les cancers du sein triple négatifs et les cancers du sein avec mutation sur les gènes BRCA1/2 présentent des similitudes. On estime qu'environ 70 % des cancers du sein présentant une mutation BRCA1 et 20 % des cancers du sein avec une mutation BRCA2 s'avèrent être des cancers triple négatifs (72).

Iniparib a été le premier inhibiteur de PARP étudié dans le cancer du sein triple négatif. Bien que les données préliminaires aient été accueillies avec un grand enthousiasme, les résultats d'une étude de phase III se sont avérés très décevants conduisant Sanofi à arrêter le développement de ce produit. Des études complémentaires ont par la suite montré qu'iniparib n'avait que très peu d'activité sur les enzymes PARP (72). Des inhibiteurs de PARP nouvelle génération font actuellement l'objet d'études cliniques (Tableau 12) (Tableau 13) (107).

Molécules	Indications
Olaparib (Astra Zeneca)	indiqué dans le cancer de l’ovaire et des trompes de Fallope
Véliparib (AbbVie)	Pas d’AMM
Rucaparib (Clovis Oncology)	indiqué dans le traitement du cancer de l’ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine (108)
Talazoparib (Pfizer)	Pas d’AMM. Inhibiteur de PARP nouvelle génération car il inhibe les enzymes PARP et les bloquent également sur l’ADN.

Tableau 12 - Les inhibiteurs de PARP étudiés dans le cancer du sein

Molécules	Phases	Résultats obtenus
Olaparib	Phase II ICEBERG I 54 patientes avec une mutation du gène BRCA ont reçu Olaparib 400 mg ou 100 mg	ORR bras 400 mg : 41 % ORR bras 100 mg : 22 % (110)
	Phase III OlympiA 1800 patientes recevant Olaparib en thérapie adjuvante <i>versus</i> placebo dans le cancer du sein HER2 négatif avec mutation germinale du gène BRCA (109).	Aucun résultat communiqué à ce jour
	Phase III OlympiAD 302 patientes recevant Olaparib en monothérapie <i>versus</i> une chimiothérapie selon le choix du médecin (capécitabine, éribuline ou vinorelbine) dans le cancer du sein métastatique avec mutation germinale BRCA.	Diminution de la masse tumorale de 60 % dans le bras olaparib <i>versus</i> 29 % dans le bras chimiothérapie. Amélioration de la qualité de vie grâce à une toxicité modérée (114) (112)
Véliparib	Phase III Brightness	Taux de CR bras A : 53 % Taux de CR bras B : 58 %

	624 patientes avec mutation BRCA randomisées en 3 cohortes : véliparib, carboplatine et paclitaxel (A) placebo, carboplatine et paclitaxel (B) placebo, placebo et paclitaxel (C) suivi par chimiothérapie standard (doxorubicine et cyclophosphamide)	Taux de CR bras C : 31 %
Rucaparib	Phase II (NCT01074970) 135 patientes recevant rucaparib associé au cisplatine ou cisplatine en monothérapie	DFS similaires dans les 2 cohortes (76 %) (81) (113)
Talazoparib	Phase III EMBRACA 431 patientes avec un cancer du sein avancé et/ou métastatique avec une mutation du gène BRCA. Talazoparib ou une chimiothérapie selon le choix du médecin (capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine) (114).	PFS bras talazoparib : 8,6 mois <i>versus</i> 5,6 mois bras chimiothérapie. ORR bras talazoparib : 62,7 % <i>versus</i> 27,2 % bras chimiothérapie. Malgré une incidence des effets indésirables plus importante dans le bras talazoparib, les questionnaires de qualité de vie ont montré que l'état de santé général des patientes a décliné moins vite dans cette cohorte (73).

Tableau 13 - Les résultats des essais cliniques étudiant les inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein triple négatif

Suite à la publication des résultats de l'étude OlympiAD, l'agence de santé américaine FDA a approuvé l'utilisation de l'olaparib dans le cancer du sein HER2 négatif avec mutation BRCA. La demande d'autorisation de mise sur le marché est actuellement en revue par l'agence de santé européenne (EMA). Si l'EMA approuve le dossier, olaparib serait le 1^{er} inhibiteur de PARP indiqué dans le traitement des cancers du sein en Europe (115). De plus, grâce aux résultats de l'étude EMBRACA, la FDA a octroyé une revue prioritaire du talazoparib en vue d'une future autorisation de mise sur le marché américain (73).

Les inhibiteurs de PARP tels que l'olaparib ont démontré de bons résultats lors d'une utilisation en monothérapie. Cependant, lorsqu'ils sont associés aux sels de platine les résultats se sont avérés décevants. Les résultats de l'étude Brightness prouvent le bénéfice du carboplatine lorsqu'utilisé dans le cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA mais ne permettent pas

de prouver l'intérêt du véliparib en association avec le carboplatine (taux de CR bras B supérieur au bras A) (116). De plus, l'étude ABRAZO (NCT02034916) qui évalue le talazoparib sur des cancers du sein avec mutation BRCA ayant été traités précédemment ou non avec des sels de platine, a montré que les taux de réponse étaient plus importants chez les sujets n'ayant pas reçu de sels de platine (73). Ces résultats remettent fortement en question l'intérêt d'associer des inhibiteurs de PARP avec des sels de platine.

Concernant le profil de tolérance, les inhibiteurs de PARP présentent des effets indésirables assez communs et de faible intensité (nausées et vomissement, fatigue et anémie) (110). Toutefois, la communauté scientifique s'accorde à dire qu'il faudra surveiller de près le développement de nouvelles tumeurs malignes à cause du mécanisme d'action ciblant la réparation de l'ADN (90). De plus, différents mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP ont été récemment décrits tels que des mutations sur le gène BRCA qui restaurerait l'activité de la protéine BRCA et de la recombinaison homologue rendant donc la synergie d'action entre les inhibiteurs de PARP et la mutation du gène BRCA inactive (72).

➤ Les récepteurs ciblant l'angiogenèse et la croissance cellulaire

Il existe de nombreux récepteurs impliqués dans l'angiogenèse et la croissance cellulaire (Figure 34). Ceux-ci sont également souvent impliqués dans divers cancers et font l'objet de nombreux projets de recherche.

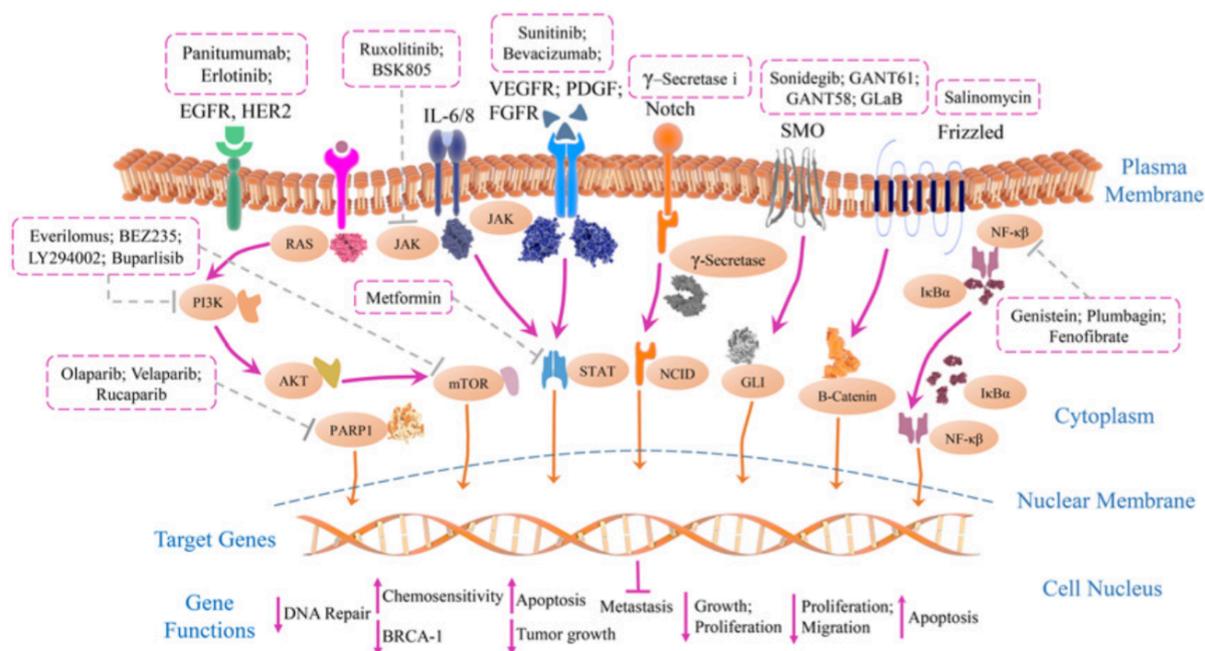


Figure 34 - Les récepteurs impliqués dans l'angiogenèse et la croissance cellulaire (54)

❖ Les anti-VEGF

Le VEGF est un facteur de croissance fortement surexprimé dans le cancer du sein triple négatif entraînant la prolifération cellulaire et la dissémination des métastases. Certains anti-VEGF comme le bévacicumab, déjà indiqué dans la prise en charge du cancer du sein métastatique en association avec le paclitaxel, sont étudiés comme potentiels traitements dans le cancer du sein triple négatif.

– **Bévacicumab** (Roche)

Dans une méta-analyse combinant les données de 3 études de phase III, 621 sujets présentant une tumeur métastatique du sein triple négative ont reçu du bévacicumab. Les résultats ont montré des résultats significatifs avec une diminution de 35 % du risque de rechute ou de décès. Cependant, aucune amélioration n'a été notée concernant la survie globale (117). Plusieurs études de phase III, telles que GeparQuinto (NCT00567554) ou encore ARTemis (NCT01093235), conduites sur un grand nombre de patientes ont fourni des résultats intéressants avec un fort taux de réponse complète lorsque bévacicumab était suivi par une chimiothérapie standard (53) (70).

A contrario, d'autres études de phase III comme BEATRICE (NCT00528567), n'ont montré aucun changement de la survie globale ou de la survie sans progression chez les patientes recevant du bévacicumab (53).

A la suite de la publication de ces résultats, l'autorisation de mise sur le marché accordée par la FDA dans la prise en charge du cancer du sein a été retirée au bévacicumab à cause du manque d'efficacité et de la toxicité du produit. Toutefois, le bévacicumab possède toujours cette indication en Europe (57). Il est important de noter que ces études ont utilisé différentes définitions du taux de réponse complète (CR) rendant difficile l'interprétation des résultats. A ce jour, nous ne pouvons donc pas statuer sur l'avantage de l'utilisation du bévacicumab comme thérapie néo-adjuvante dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif (60).

– D'autres anti-VEGF, **Sorafénib** et **Sunitinib** des inhibiteurs de tyrosine-kinases, ont été testés dans plusieurs études cliniques mais les résultats de celles-ci se sont avérés négatifs (53).

– **Ramucirumab** (Eli Lilly)

A la différence de bévacicumab qui se fixe uniquement sur le ligand VEGF-A, ramucirumab est un anti-VEGF de nouvelle génération qui cible directement le récepteur et empêche tous les ligands (VEGF-A VEGF-B et VEGF-C) de se fixer sur le récepteur VEGF. Ce mécanisme

inhibera potentiellement l'angiogenèse de façon plus importance. Cette molécule est actuellement évaluée dans une étude de phase III (NCT00703326) dont les résultats sont attendus pour 2019 et permettront d'éclaircir l'activité des anti-VEGF dans le cancer du sein triple négatif (57).

❖ Les anti-EGFR

L'EGFR est surexprimé dans plus de 50 % des cancers du sein triple négatif (53). Plusieurs molécules ont été testées en clinique comme le **cétuximab** (Merck) dans une étude de phase II BALI-1 (NCT00463788) en combinaison avec du cisplatine. Les résultats ont montré un taux de réponse objectif de 20 % dans le bras kétuximab et cisplatine contre 10 % dans l'autre bras. Les effets indésirables rencontrés étaient toutefois non-négligeables avec l'apparition de sévères neutropénies (53) (67). Des résultats similaires à ceux précédemment décrits ont été reportés avec le **panitumumab** (Amgen) dans une étude de phase II (NCT00894504) ainsi que dans l'étude combinant l'**erlotinib** avec bendamustine (NCT00834678). Le développement de cette association a été stoppé à cause de la forte toxicité causée (lymphopénie, ...) (118).

Les résultats des différentes études suggèrent un manque de corrélation entre la surexpression des récepteurs à l'EGF et l'activité des inhibiteurs de l'EGFR (53).

❖ Les anti-FGFR

On estime que 9 % et 4 % des cancers du sein triple négatifs ont, respectivement, une amplification de FGFR1 et FGFR2. Ces deux molécules ont un rôle dans la différenciation, la prolifération cellulaire et la résistance au mécanisme de mort cellulaire (60).

Après des résultats prometteurs dans une étude de phase I/II, **lucitanib** (Clovis Oncology) un puissant inhibiteur de VEGFR, PDGFR et FGFR est actuellement étudié dans un essai de phase II (NCT02202746) dont les résultats n'ont pas encore été rendus publics (53).

❖ La voie de signalisation NOTCH

La voie de signalisation NOTCH est impliquée dans la régulation du renouvellement des cellules souches ainsi que dans l'apoptose et semblerait être altérée dans le cancer du sein triple négatif (53).

Les résultats des études précliniques soulignaient la prometteuse activité des inhibiteurs de gamma-sécrétase dans la voie NOTCH. Plusieurs études ont été conduites en clinique avec le produit PF-03084014 mais le développement de celui-ci a été arrêté en 2015 suite à un

changement de stratégie du laboratoire Pfizer (119). Aucun autre développement de gamma-sécrétase n'est actuellement en cours.

❖ Les inhibiteurs de la voie JAK2/STAT3

Ruxolitinib (Novartis) est un inhibiteur sélectif des JAK kinases (Janus Kinases) qui sont impliquées dans l'hématopoïèse. Il est indiqué dans le traitement de la maladie de Vaquez et des myélofibroses (Figure 34) (120). Comme la voie JAK serait surexprimée dans le cancer du sein triple négatif, ruxolitinib est actuellement étudié en association avec paclitaxel (NCT02041429) dans le cancer du sein triple négatif inflammatoire (121) (54).

❖ La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR joue un rôle important dans la prolifération, la croissance et la survie des cellules tumorales (Figure 28). Elle serait hyperactivée dans environ 10 % des cancers du sein triple négatif (122).

L'étude de phase II LOTUS a étudié la combinaison de l'**ipatasertib**, un inhibiteur de AKT, avec paclitaxel versus placebo en association avec paclitaxel en première ligne de traitement chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif métastatique. La survie sans progression (PFS) mesurée dans le bras ipatasertib était de 6,2 mois contre 4,9 mois dans le bras placebo. Les effets indésirables principalement rencontrés étaient diarrhées et neutropénies (122).

Toutefois, un essai de phase II a étudié la combinaison d'un inhibiteur de PI3K, le **GDC-40941**, associé au cisplatine. Cet essai a été arrêté du fait du fort taux de toxicité rencontré (123). Une autre étude combinant l'**éverolimus** (inhibiteur de mTOR) au cisplatine n'a, quant à elle, pas démontré un taux plus important de réponse complète (CR) (52).

Il semblerait que l'inhibition de la voie PI3K interagisse avec le complexe de recombinaison homologue et créerait un état semblable à une mutation du gène BRCA au sein d'une cellule tumorale. La similarité d'action entre les inhibiteurs de PI3K et les inhibiteurs de PARP a conduit à la mise en place d'un essai de phase I (NCT01623349) étudiant la combinaison d'un inhibiteur de PI3K avec olaparib chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif (53) (124) (81).

Par conséquent, la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR s'avère être une cible thérapeutique intéressante mais requiert une analyse plus approfondie afin de déterminer sa place dans la stratégie de prise en charge des tumeurs triple négatives.

Dans un organisme sain, différents mécanismes de régulation vont permettre de contrôler le cycle cellulaire. Cependant, si l'organisme est exposé à des facteurs cancérigènes tels que le tabac ou encore les rayonnements UV, l'équilibre sera rompu entraînant l'apparition de cellules cancéreuses. La prolifération incontrôlée et anarchique des cellules cancéreuses conduira au développement de tumeurs malignes dont le sein pourra en être le siège.

Bien qu'étant le cancer le plus diagnostiqué tous sexes confondus, le nombre de décès par cancer du sein diminue progressivement tous les ans. Cette observation peut s'expliquer par un dépistage de plus en plus précoce des tumeurs grâce aux campagnes de dépistage organisé ainsi qu'à un large choix de thérapies indiquées dans le cancer du sein. En effet, les traitements ont beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Les premières chimiothérapies ont vu le jour dans les années 1950 puis de nouvelles molécules ont été développées dans les années 1970 pour être ensuite améliorées. Depuis 20 ans environ, la chimiothérapie laisse place à de nouveaux traitements plus efficaces et moins toxiques : les thérapies ciblées. Aujourd'hui, l'avènement de la biologie moléculaire a permis la découverte de nouveaux tests de diagnostic qui évaluent l'activité génétique des tumeurs. Ils conduisent à une connaissance plus précise de celle-ci et remettent en cause les classifications tumorales actuelles.

Cependant, les femmes développant un cancer du sein triple négatif ne possèdent pas les mêmes chances de survie que celles avec un cancer du sein hormono-dépendant. En effet, malgré l'essor des thérapies ciblées dans le cancer du sein classique, il n'existe à ce jour aucune thérapie indiquée dans le cancer du sein triple négatif. Les tumeurs ne répondant pas à l'hormonothérapie, la prise en charge se fait majoritairement par chimiothérapie. Toutefois, le cancer du sein triple négatif fait l'objet de nombreux travaux de recherches. Plusieurs thérapies, telles que les inhibiteurs de PARP ou encore IMMU-132, ont montré des résultats encourageants dans les essais cliniques et sont considérées comme des thérapies prometteuses par l'EMA et la FDA. Déjà indiquée dans d'autres types de cancers, l'immunothérapie semble également être une voie intéressante dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif. Enfin, la tendance actuelle se tourne vers la combinaison de ces différentes thérapies entre elles ou en association aux chimiothérapies conventionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Samain B, Augustin M, Nantes U de, Médicales U de NU de F et de R de M et des T. Cancer du sein triple négatif étude rétrospective monocentrique chez 465 patientes prises en charge au centre René Gauducheau [Thèse]. 2016.
2. Anatomie | beautiful A.B.C. [Internet]. [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.beautifulabc.com/fr/anatomie>
3. Histologie : organes, systèmes et appareils [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.6.3.2.html>
4. UMFV. Histoire naturelle du cancer - Collège Français des pathologistes [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_9/site/html/3.html
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 4 mars 2011;144(5):646-74.
6. Cancers du sein - Les maladies du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
7. Les types de cancer du sein [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cbcf.org/fr-fr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/BreastCancerTypes.aspx>
8. Épidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
9. Cancer today [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
10. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
11. Facteurs de risque du cancer du sein - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=qc>
12. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. janv 2008;107(1):103-11.
13. Dépistage gratuit du cancer du sein pour les femmes entre 50 et 74 ans [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans>
14. Prévention et dépistage [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.depistagesein.ca/moyen-de-depistage-2/>
15. De 50 à 74 ans - Dépistage du cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28

janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/De-50-a-74-ans>

16. Niveaux de risque : quel dépistage, pour quelle femme ? Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-niveaux-de-risque>

17. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage

18. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>

19. Gènes de prédisposition au cancer du sein [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf

20. Traitements - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>

21. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 8 juill 2017;67(4):290-303.

22. Vincent-Salomon A. 8ème classification pTNM des cancers du sein & Expérience Endopredict de l'Institut Curie. 2017.

23. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 8 juill 2017;67(4):290-303.

24. Les grades du cancer du sein - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>

25. Diagnostic cancer du sein : le statut HER2 [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/her2.html>

26. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 1 nov 2013;31(31):3997-4013.

27. A propos du test Oncotype DX Breast Recurrence Score® [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.oncotypeiq.com/fr-FR/cancer-du-sein/patientes/stage-i-iiia-invasive/a->

propos-du-test

28. Tumorectomie et quadrantectomie - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie>
29. Mastectomie et chirurgie - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>
30. Exérèse du ganglion sentinelle - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>
31. Curage axillaire - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Curage-axillaire>
32. Reconstruction mammaire - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire>
33. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/1-principes-radiotherapie.aspx#.WkU1CiN7Rok>
34. Curiothérapie - Radiothérapie | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Curietherapie>
35. Radiothérapie - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
36. Les alkylants simples [Internet]. [cité 3 déc 2017]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct05.php
37. La Navelbine® et le Taxotère®, histoires de sciences [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: <http://www2.cnrs.fr/presse/communique/5133.htm>
38. La chimiothérapie [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chimiotherapie.html>
39. Hormonothérapie - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
40. Cancer du sein [Internet]. [cité 16 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.europadonna.fr/4.aspx?page=2&sr=9>
41. Feinberg EC, Bromer JG, Catherino WH. The Evolution of in Vitro Fertilization: Integration of Pharmacology, Technology, and Clinical Care. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 juin 2005;313(3):935-42.

42. VIDAL - Mégestrol [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/11600/megestrol/>
43. Anti-aromatases - Hormonothérapie | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>
44. Hormone Therapy for Breast Cancer [Internet]. [cité 16 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>
45. Rahel Odermatt,A. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets aduerses. Rev Médicale Suisse [Internet]. [cité 8 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-aduerses>
46. Anampa J, Sparano JA. New agents for the management of resistant metastatic breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 22 nov 2017;18(17):1815-31.
47. VIDAL - Bévacicumab [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22676/bevacizumab/>
48. IBRANCE® (palbociclib) [Internet]. [cité 17 déc 2017]. Disponible sur: <http://kdc.pm/2KY>
49. Ribociclib [Internet]. [cité 17 déc 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-8-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-juin-2017-du-CHMP-Point-d-Information>
50. Gucalp A, Traina TA. Targeting the androgen receptor in triple negative breast cancer. *Curr Probl Cancer.* 2016;40(2-4):141-50.
51. Kandula M, Ch KK, YS AR. Molecular Mechanism and Targeted Therapy Options of Triple-Negative (ER, PgR, HER-2/neu) Breast Cancer: Review. *World J Oncol.* juin 2013;4(3):137-41.
52. Jhan J-R, Andrechek ER. Triple-negative breast cancer and the potential for targeted therapy. *Pharmacogenomics.* nov 2017;18(17):1595-609.
53. Oualla K, El-Zawahry HM, Arun B, Reuben JM, Woodward WA, Gamal El-Din H, et al. Novel therapeutic strategies in the treatment of triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* juill 2017;9(7):493-511.
54. Chalakur-Ramireddy NKR, Pakala SB. Combined drug therapeutic strategies for the effective treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Biosci Rep.* 28 févr 2018;38(1):BSR20171357.
55. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer.* 1 mai 2007;109(9):1721-8.
56. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* sept 2009;20(7):1071-82.

57. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* févr 2016;293(2):247-69.
58. Practical Approach to Triple-Negative Breast Cancer: *Journal of Oncology Practice*: Vol 13, No 5 [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.2017.022632>
59. Freres P, Collignon J, Gennigens C, Scagnol I, Rorive A, Barbeaux A, et al. Le cancer du sein « triple négatif ». *Rev Médicale Liège* [Internet]. mars 2010 [cité 20 janv 2018];65(3). Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/73651>
60. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. *Lancet Lond Engl.* 17 juin 2017;389(10087):2430-42.
61. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1 juin 2010;28(16):2784-95.
62. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 avr 2015;21(7):1688-98.
63. Les lymphocytes infiltrant les tumeurs dans le cancer du sein [Internet]. [cité 29 déc 2018]. Disponible sur: http://www.jle.com/download/ito-306101-les_lymphocytes_infiltrant_les_tumeurs_dans_le_cancer_du_sein--XCeD8X8AAQEAAADo-USwAAAAD-a.pdf
64. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* [Internet]. 16 juin 2016;11(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911051/>
65. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* [Internet]. 1 oct 2013;19(19). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813597/>
66. Mina A, Yoder R, Sharma P. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer: current perspectives. *OncoTargets Ther.* 20 sept 2017;10:4675-85.
67. Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract.* 1 mai 2017;13(5):301-3.
68. Triple Negative Breast Cancer Surgery [Internet]. Moffitt Cancer Center. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://moffitt.org/cancers/triple-negative-breast-cancer/treatment/surgery/>
69. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.*

2014;148:553-61.

70. Omarini C, Guaitoli G, Pipitone S, Moscetti L, Cortesi L, Cascinu S, et al. Neoadjuvant treatments in triple-negative breast cancer patients: where we are now and where we are going. *Cancer Manag Res.* 15 janv 2018;10:91-103.

71. Dua I. Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Focus on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Hematol Oncol* [Internet]. 19 mai 2017 [cité 19 avr 2019];13(5). Disponible sur: <https://www.gotoper.com/publications/ajho/2017/2017may/immunotherapy-for-triple-negative-breast-cancer-a-focus-on-immuno-checkpoint-inhibitors>

72. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim H, Piccart M. An update on PARP inhibitors - Moving to the adjuvant setting. Vol. 12. 2014.

73. Advances in the use of PARP inhibitor therapy for breast cancer [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089618/>

74. Qu'est ce qu'un essai clinique? [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/2)

75. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [Internet]. 2018 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf>

76. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 21 juin 2016;7(29):46482-91.

77. VIDAL - Bicalutamide [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/12118/bicalutamide/>

78. Haute Autorité de Santé - ZYTIGA (acétate d'abiratéron), inhibiteur de la synthèse des androgènes [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857377/fr/zytiga-acetate-d-abiraterone-inhibiteur-de-la-synthese-des-androgenes

79. Gucaip A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Phase II Trial of Bicalutamide in Patients with Androgen Receptor–Positive, Estrogen Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 oct 2013;19(19):5505-12.

80. Phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1) | *Annals of Oncology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/article/27/5/812/2769830>

81. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* nov 2016;13(11):674-90.

82. Taselisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Triple-

- Negative Metastatic Breast Cancer [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02457910>
83. Efficacy and Safety of GTx-024 in Patients With Androgen Receptor-Positive Triple Negative Breast Cancer (AR+ TNBC) [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02368691>
84. Anti-PD-L1 Agent Shows Activity in Early Study of Triple-Negative Breast Cancer [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/june-10-2015/anti-pd-l1-agent-shows-activity-in-early-study-of-triple-negative-breast-cancer/>
85. Anampa J, Sparano JA. New agents for the management of resistant metastatic breast cancer: Expert Opinion on Pharmacotherapy: Vol 18, No 17 [Internet]. [cité 17 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2017.1409206>
86. Carey LA, Loi S. IMpassion 130 in TNBC [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/videos/esmo-2018-congress/lisa-carey-and-sherene-loi-on-impassion-130-in-tnbc/>
87. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2455-65.
88. VIDAL - Pembrolizumab [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/24415/pembrolizumab/>
89. OPDIVO® (nivolumab) | Information for Healthcare Professionals [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.opdivohcp.com/>
90. VIDAL - Atézolizumab [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/25032/atezolizumab/>
91. Pembrolizumab Moving Forward in Triple-Negative Breast Cancer [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/july-10-2017/pembrolizumab-moving-forward-in-triple-negative-breast-cancer/>
92. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. ASCO 2018 highlights: metastatic breast cancer. *Memo.* 2018;11(4):276-9.
93. IMpassion130 atezolizumab triple negative | ESMO [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/IMpassion130-atezolizumab-nab-pac-triple-negative-breast-cancer-Schmid>
94. Neoadjuvant Durvalumab Plus Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/june-25-2018/neoadjuvant-durvalumab-plus-chemotherapy-in-triple-negative-breast-cancer/>
95. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial.: *Journal of Clinical Oncology: Vol 36, No 15_suppl* [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1011

96. Esmo 2018 – Roche misses the bullseye in triple-negative breast cancer [Internet]. 2018 [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.evaluate.com/vantage/articles/events/conferences/esmo-2018-roche-misses-bullseye-triple-negative-breast-cancer>
97. CTLA-4 - an overview [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/ctla-4>
98. Study of Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumors [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02527434>
99. Haute Autorité de Santé - YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal - Mélanome 1ère et 2ème ligne [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2769366/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal-melanome-1ere-et-2eme-ligne
100. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02381314>
101. ISTODAX, 10 mg, poudre pour solution pour perfusion [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/ISTODAX-10-mg-poudre-pour-solution-pour-perfusion>
102. Robertson FM, Chu K, Boley KM, Ye Z, Liu H, Wright MC, et al. The class I HDAC inhibitor Romidepsin targets inflammatory breast cancer tumor emboli and synergizes with paclitaxel to inhibit metastasis. *J Exp Ther Oncol.* 2013;10(3):219-33.
103. Cisplatin Plus Romidepsin & Nivolumab in Locally Recurrent or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393794>
104. Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. *Genes Cancer.* mars 2015;6(3-4):84-105.
105. Bodmer A, Castiglione M, Mercier-Vogel L. Inhibiteurs de la PARP: nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l’ovaire [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-296/Inhibiteurs-de-la-PARP-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>
106. Nijman SMB. Synthetic lethality: General principles, utility and detection using genetic screens in human cells. *Febs Lett.* 3 janv 2011;585(1):1-6.
107. Iniparib: The Fairy Tale Dream Comes to an End [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/february-25-2015/iniparib-the-fairy-tale-dream-comes-to-an-end/>
108. Rucaparib [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://clovisoncology.com/pipeline/rucaparib/>
109. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823>

110. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet*. 24 juill 2010;376(9737):235-44.

111. ASCO 2017: OlympiAD Trial: Olaparib Slows Growth of BRCA -Related Metastatic Breast Cancer [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/55706>

112. Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622>

113. PARP Inhibition for Triple Negative Breast Cancer (ER-/PR-/HER2-)With BRCA1/2 Mutations [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074970>

114. A Study Evaluating Talazoparib (BMN 673), a PARP Inhibitor, in Advanced and/or Metastatic Breast Cancer Patients With BRCA Mutation (EMBRACA Study) [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945775>

115. The European Medicines Agency accepts regulatory submission for Lynparza in BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/the-european-medicines-agency-accepts-regulatory-submission-for-lynparza-in-brca-mutated-her2-negative-metastatic-breast-cancer-03042018.html>

116. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 avr 2018;19(4):497-509.

117. O'Shaughnessy J, Romieu G, Diéras V, Byrtek M, Duenne A-A, Miles D. Abstract P6-12-03: Meta-Analysis of Patients with Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) from Three Randomized Trials of First-Line Bevacizumab (BV) and Chemotherapy Treatment for Metastatic Breast Cancer (MBC). *Cancer Res*. 15 déc 2010;70(24 Supplement):P6-12-03-P6-12-03.

118. Layman RM, Ruppert AS, Lynn M, Mrozek E, Ramaswamy B, Lustberg MB, et al. Severe and prolonged lymphopenia observed in patients treated with bendamustine and erlotinib for metastatic triple negative breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. mai 2013;71(5):1183-90.

119. A Study Evaluating PF-03084014 In Patients With Advanced Breast Cancer With Or Without Notch Alterations [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299635>

120. VIDAL - Ruxolitinib [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/substances/23487/ruxolitinib/>

121. Ruxolitinib With Preop Chemo For Triple Negative Inflammatory Brca [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02041429>

122. Kim S-B, Dent R, Im S-A, Espié M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 oct 2017;18(10):1360-72.

123. GDC-0941 and Cisplatin in Treating Patients With Androgen Receptor-Negative Triple Negative Metastatic Breast Cancer [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01918306>

124. Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623349>

THOMAS, Gabrielle – Cancer du sein triple négatif : état des connaissances actuelles et perspectives thérapeutiques.

93 feuilles., 34 illustrations., 13 tableaux. 30 cm.- Thèse : Pharmacie; Rennes 1; 2019 ; N° .

Aujourd'hui le cancer du sein hormono-dépendant fait partie des cancers ayant un bon pronostic vital grâce aux campagnes de dépistage ainsi que la présence d'un arsenal thérapeutique développé. Cependant, cette observation ne s'applique pas au cancer du sein triple négatif. Défini pour la première fois en 2005, il représente 15 à 20 % des cancers du sein. Le cancer du sein triple négatif progresse très vite et réduit fortement les chances de survie des femmes atteintes. Malgré l'essor des thérapies ciblées dans le cancer du sein hormono-dépendant, il n'existe à ce jour aucune thérapie indiquée dans le cancer du sein triple négatif. Toutefois, l'amélioration des techniques de biologie moléculaire permet de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les processus cancérogènes ouvrant la voie à de nombreux travaux de recherche. Différentes thérapies telles que les anti-androgènes, l'immunothérapie ou encore les thérapies ciblées font actuellement l'objet d'essais cliniques dans le cancer du sein triple négatif.

Hormone-receptor-positive breast cancer has a good survival rate thanks to the screening campaigns and a wide range of therapeutic options. However, this statement does not apply to triple-negative breast cancer. The term triple-negative breast cancer was used for the first time in 2005, and represents 15 to 20 % of breast cancers. Triple-negative breast cancers show quick progression leading to low survival rate. Despite the increased number of targeted therapies in hormone-receptor positive breast cancers, there is currently no marketed products for triple-negative breast cancers. However, improvement of molecular biology analyses is leading to a better understanding of carcinogenesis and to new research areas. As a result, several therapies such as anti-androgens, immunotherapy or targeted therapies are currently investigated in clinical trials in triple-negative breast cancer.

Rubrique de classement : Recherche clinique

Mots-clés :

Recherche clinique, oncologie, cancer du sein, cancer du sein triple négatif

Mots-clés anglais MeSH :

Clinical research, oncology, breast cancer, triple negative breast cancer

Président : Madame le Professeur Lydie SPARFEL-BERLIVET (directrice de thèse)

JURY : Assesseurs : Madame le Docteur Michèle DAVID (membre du jury)
Madame le Docteur Camille GUEGUEN (membre du jury)