



HAL
open science

La vaccination antitumorale dans le cancer du sein triple négatif

Claire Misi

► **To cite this version:**

Claire Misi. La vaccination antitumorale dans le cancer du sein triple négatif. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-03978361

HAL Id: dumas-03978361

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03978361v1>

Submitted on 8 Feb 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 23 Janvier 2023

PAR

Mme MISI Claire

Née le 28 janvier 1997 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LA VACCINATION ANTITUMORALE
DANS LE
CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF**

JURY

Président : Dr Aurélie Leroyer

Membres : Dr Raffi Agopian-Merdjimekian

Dr Françoise De Crozals

Dr Patrick Muller

Dr Pascal Prinderre



Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie –
27 bd Jean Moulin – CS 30064 -
13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Liste des enseignants



Màj : 13.12.2021

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

« Ma revendication en tant que femme, c'est que ma différence soit prise en compte, que je ne sois pas contrainte de m'adapter au modèle masculin. »

Simone Veil

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier vivement le Dr LEROYER, la Présidente et Directrice de thèse, pour tous les conseils judicieux qu'elle m'a prodigués tout au long de la préparation de ma thèse. Je la remercie pour sa bienveillance et sa patience.

Je souhaite remercier le Dr Pascal PRINDERRE de faire partie de mon jury de thèse. Je le remercie pour ses enseignements, sa gentillesse et de son aide tout au long de mon parcours en industrie.

Je souhaite remercier le Dr Raffi AGOPIAN-MERDJIMEKIAN de participer à mon jury et pour avoir toujours pris le temps d'échanger sur le métier de Pharmacien. Sa passion pour son métier, son sens de l'écoute et du conseil, m'inspirent pour mon avenir professionnel.

Je remercie le Dr Patrick MULLER de faire partie de mon jury de thèse. Le Dr Muller qui a souvent pris de son temps pour m'écouter et me prodiguer de précieux conseils. Vous m'avez vu grandir et encouragée dans mes études.

Je remercie le DR Françoise DE CROZALS pour avoir eu la gentillesse d'accepter de faire partie de mon jury et de montrer son intérêt pour le sujet de ma thèse.

Je remercie le Dr Véronique ANDRIEU, le Dr Philippe PICCERELLE et le Dr Jérémy MAGALON, pour m'avoir formée, préparée et prodigué de précieux conseils et pour éveiller en moi un intérêt pour le secteur de l'Industrie Pharmaceutique.

Je remercie tout particulièrement la Faculté de Pharmacie de Marseille. Je me remémore les mots de notre Doyen lors de mon intégration en 2^{ème} année : « L'Université est et restera votre maison ». Cette faculté qui m'a vu grandir, acquérir de nombreuses connaissances, une grande rigueur, afin de devenir une véritable Pharmacienne. Elle reste une belle tranche de vie.

Je suis très reconnaissante de la qualité de l'enseignement que j'ai pu recevoir durant ces 6 années. Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe enseignante, qui a pris le temps de faire de nous de futurs Pharmaciens.

Je remercie le Dr Mouna ABANE et le Dr Sofia BERRIGHIS de m'avoir accueillie dans le monde dans l'Industrie Pharmaceutique. Elles sont toujours de bons conseils et veillent toujours sur moi, pour que je puisse évoluer et faire les bons choix. Merci pour toutes vos recommandations.

Je remercie ma mère qui a toujours été présente à chaque étape de mes apprentissages. Ma mère qui m'a enseigné que la vie est loin d'être un chemin paisible et qu'il est nécessaire de profiter de chaque moment de bonheur.

Agatha Christie a écrit « L'amour d'une mère pour son enfant ne connaît ni loi, ni pitié, ni limite. Il pourrait anéantir impitoyablement tout ce qui se trouve en travers de son chemin ». Je trouve que cette citation reflète parfaitement ma maman, qui par son amour m'a poussée à ne jamais renoncer, à faire fi des commentaires négatifs de personnes malveillantes et à garder en tête mon chemin de vie, pour que je puisse m'épanouir et réussir.

Des jours, des nuits, des semaines, des mois et des années à me soutenir, durant toutes mes études. Par son exigence infinie, je suis arrivée à me surpasser. Merci Maman !

Je désire remercier mon père, si courageux qui a réinventé sa vie malgré les embuches que le destin a injustement semés sur son chemin. Il a mis toute son énergie pour me voir grandir.

Je comprends à présent que ma vocation de devenir pharmacienne, c'est aussi réaliser ce rêve fou de contribuer à prévenir, écouter, conseiller et aider à mieux vivre.

Mes remerciements et mes pensées vont à une famille qui se reconnaîtra, tout particulièrement à Hélène, qui m'a apporté un soutien sans relâche et m'a ouvert les portes de sa maison, quelle que soit l'heure, pour que je puisse réviser et travailler en toute tranquillité. Elle a ouvert mon esprit critique et m'a appris que la compassion est la plus grande des intelligences dans les métiers de la santé. Elle m'a accueillie comme sa propre fille. Elle est souvent décrite comme « ma deuxième maman », sa patience, sa force, son optimisme et ses encouragements m'ont été particulièrement précieux.

Je remercie également sa sœur, qui a pris le temps de me faire réciter. Nos fous rires en biologie cellulaire resteront mémorables. Je remercie aussi leurs parents Pierre et Gisèle pour m'avoir accueillie et m'avoir considérée comme leur petite-fille. A Gisèle, elle qui était si fière que je fasse des études de Pharmacie.

Je remercie Monsieur et Madame CONDEC. Ma nounou qui m'a élevée, accueillie dès l'âge de 2 mois. Elle a contribué à m'inculquer des valeurs comme le partage, la gentillesse et la bienveillance. Toujours des mots réconfortants. Vous avez contribué à la personne que je suis devenue et vous êtes toujours présents dans mes pensées et mon cœur.

Je remercie mes oncles Pierre et Michel qui ont toujours eu des mots pour m'encourager. Merci pour tous les témoignages d'affection qui me sont si chers. Merci Pierre de m'avoir considérée comme la fille que tu n'as pas eue, et de m'avoir amenées avec tes garçons lors des randonnées et vacances scolaires.

A Roland, qui a toujours été à l'écoute, qui a répondu à mes appels et qui a su me redonner confiance, me prodiguer de bons conseils sur les temps de travail et de détente, pour mieux apprendre.

A Marie Lou et à ma marraine Maguy, qui ont gardé la tête haute et affronté les traitements avec courage et détermination. Ce sujet de thèse est le témoignage de toute mon affection pour vous deux. Chez nous, les femmes ne lâchent rien.

Un grand merci à mon unique cousine Noémie, qui a été et qui est toujours là pour moi. Durant ma PACES elle a été d'un grand soutien en m'envoyant au quotidien des messages d'encouragements. Elle a vécu mon concours ainsi que tous mes examens comme les siens. Sa gentillesse et son soutien ont été d'une grande aide et je sais qu'elle sera toujours là pour moi, comme je le serai pour elle.

Je remercie la Famille RENUCCI et tout particulièrement Clara, pour qui nos chemins se sont croisés au Lycée. Elle est la définition même d'une véritable amie. Elle a su m'encourager et croire en moi durant toutes ces années. Tes appels téléphoniques ont toujours été les bienvenus, aux bons moments, comme si tu savais que je devais faire une petite pause pour parler d'autres choses.

Je remercie mes amis de la Faculté de Pharmacie, avec qui j'ai passé de très belles années de partage. Même si nos chemins se séparent, nous nous retrouverons à un rond-point de notre vie. Je suis certaine que nous garderons un lien. Ces années font partie d'une belle période universitaire.

Enfin mes remerciements vont aux ami(es) et voisins proches de mes parents, qui m'ont vue étudier toutes ces années.

Je n'oublie pas mes grands-parents et notamment mon arrière-grand-mère Margot, qui me disait dès mon plus jeune âge qu'une femme devait être indépendante, courageuse et instruite. Selon elle, faire des études était un gage de réussite pour une vie meilleure.

Je souhaite vous faire tous honneur de mon devenir.

Liste des illustrations

- Figure 1 : Anatomie du sein – Atlas d’anatomie humaine- 3^{ème} Édition- Masson-2004
- Figure 2 : Anatomie du sein
- Figure 3 : Les principaux ganglions lymphatiques ⁴
- Figure 4 : Le cancer du sein triple négatif en rafale – fondation du cancer du sein du Québec
- Figure 5 : Taux de survie spécifique du sein dans les cancers du sein triple-négatifs et autres – Clinical cancer research¹
- Figure 7 : Risque cumulé du cancer du sein chez les femmes portant des mutations sur les gènes BRCA1 ET BRCA2 ²
- Figure 8 : Physiopathologie du cancer du sein ³
- Figure 9 : Les étapes de la cancérisation⁴
- Figure 10 : Histological Subtypes ³
- Figure 11 : Identification des sous-types de cancer du sein triple négatif³³
- Figure 12 : BRCA mutations ³⁴
- Figure 13 : Perte de la fonctionnalité de BRCA héréditaire ³⁷
- Figure 14 : Perte de la fonctionnalité de BRCA NON héréditaire³⁷
- Figure 15 : Variant germlinal versus somatique³⁸
- Figure 16 : Rôle de BRCA dans la réparation de ADN ⁴¹
- Figure 17 : Inactivation de BRCA et cancer⁴²
- Figure 18 : Biomarqueur actuellement exploré dans le TNBC ⁴⁴
- Figure 19 : Gènes signature de l’immunité du TNBC⁵
- Figure 20 : Mammographie du sein⁴⁹
- Figure 21 : Dépistage du cancer du sein⁵³
- Figure 22 : Breast cancer histological types and molecular alterations ⁵⁴
- Figure 23 : Rappel de l’arbre décisionnel de prise en charge⁵⁹
- Figure 24 : Les anthracyclines ⁶⁴
- Figure 25 : Les Taxanes ⁶⁴
- Figure 26 : Les sels de platine ⁶⁴
- Figure 27 : Les anthracyclines et taxanes⁶⁴
- Figure 28 : Système de réparation de ADN⁶⁶
- Figure 29 : Mécanisme d’action ⁶⁶
- Figure 30 : Mécanisme d’action de KEYTRUDA^{®68}
- Figure 31 : Mécanisme d’action de TRODELVY^{®69}
- Figure 32 : les 3 phases de l’immunoediting ⁷¹
- Figure 33 : Les différences réponses immunitaires antitumorales ²⁸
- Figure 34 : Les différents types de vaccins développés⁷¹
- Figure 35 : Mécanismes d’action ⁷¹

Liste des tableaux

Tableau 1 -The most frequent inherited breast cancer syndromes¹⁷

Tableau 2 - Summary of Triple-Negative Breast Cancer Important Genetic Markers⁴³

Tableau 3 - Triple-Negative Breast Cancer Subtype Characterization⁴⁵

Tableau 4 : Classification ACR⁴⁶

Tableau 5 : Classification T ⁵⁷

Tableau 6 : Classification N et P⁵⁷

Tableau 7 : Les différents stades⁵⁷

Tableau 8 : Antigènes associés aux tumeurs mammaires⁹⁴

Listes des abréviations

AAT : Alpha-1-antitrypsine
ACR : American College of Radiology
BL1 : Basal-like 1
BL2: Basal-like 2
CAF : Fibroblastes associés au cancer
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CCIS : Carcinome canalaire in situ
CEA : Antigène carcino-embryonnaire
CLI : Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS : Carcinome lobulaire in situ
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellules présentatrices d'antigène
DC : Cellules Dendritiques
EI : Effet indésirable
ErbB2 : Gène plus connu sous le nom de HER2
FasL : Expression du Fas ligand
FDR : Facteurs de risques
HER2 : Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
HTERT : Human télomérase reverse transcriptase
IM : Immunomodulateur
LAR : Récepteur luminal des androgènes
M : Mésoenchymal-like (M)
MDSC : Cellules suppressives dérivées des myéloïdes
MSL: Mesenchymal/stem-like
MUC-1 : Mucine 1
NK : Cellules tueuses naturelles
NTBC : Cancer du sein triple négatif
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
RA : Risque Absolu
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE : Récepteur œstrogène
RP : Récepteur à la progestérone
RR : Risque Relatif
SBR : SCard-Bloom et Richardson
TAA : Antigènes associés aux tumeurs
TAM : Macrophages associés à la tumeur
TLR: Toll Like Receptor
TMB: Charge mutationnelle tumorale

TNBC: Triple-negative breast cancer

TNF : Facteur de nécrose tumorale

Treg : Cellules T régulatrices

TSA : Antigènes spécifiques des tumeurs

UTDL : Unité terminale ductulo-lobulaire

SOMMAIRE

Liste des enseignants	3
Remerciements.....	9
Liste des illustrations.....	12
Liste des tableaux.....	13
Listes des abréviations	14
Introduction.....	18
I. Le cancer du sein triple négatif	20
I.1 Anatomie du sein	20
I.2 Épidémiologie et Facteurs de risques du cancer du sein triple négatif.....	22
I.2.1 Incidence	22
I.2.2 Facteurs de risques.....	26
I.2.2.1 Généralités	26
I.2.2.2 Les mutations du cancer du sein les plus fréquentes.....	28
I.2.2.3 Les facteurs de risques selon l’HAS et le plan de prévention.....	29
I.3 Physiopathologie et cancérogenèse	29
I.3.1 Physiopathologie générale.....	29
I.3.2 Les étapes du mécanisme de cancérisation.....	31
I.3.3 Mécanismes moléculaires	32
I.3.3.1 Altérations moléculaires	32
I.3.3.2 Récepteurs hormonaux.....	34
I.3.3.3 Classification moléculaire du cancer du sein triple négatif.....	35
I.3.4 Histologie des différentes tumeurs : bénignes, précancéreuses et cancéreuses.	37
I.3.5 Physiopathologie du cancer du sein triple négatif.....	40
I.3.5.1 Marqueurs génétiques du TNBC.....	41
I.3.5.2 Biomarqueurs immunitaires du TNBC	45
I.3.5.3 Caractérisation des sous types du cancer du sein triple négatif.....	46
I.3.5.4 Caractérisation génétique immunitaire du TNBC.....	46
I.4 Le dépistage et diagnostic du cancer du sein triple négatif	47
I.4.1 Dépistage du cancer du sein.....	47
I.4.2 Diagnostic général du cancer du sein	52
I.4.2.1 Les signes cliniques.....	52
I.4.2.2 Histologie et biologie	52
I.4.2.3 Anatomico-pathologie	53
I.4.3 Diagnostic spécifique du TNBC.....	58
I.4.4 Pronostic.....	59

1.5	Prise en charge actuelle et traitements du cancer du sein triple négatif.....	60
1.5.1	Rappel	60
1.5.2	Prise en charge de la patiente.....	61
1.5.2.1	Prise en charge par l'équipe médicale	61
1.5.2.2	La chirurgie.....	61
1.5.2.3	La radiothérapie	61
1.5.2.4	La chimiothérapie.....	62
1.5.2.5	L'immunothérapie – thérapie ciblée.....	69
1.5.2.6	Bisphosphonates.....	71
2.	Compréhension du système immunitaire et de la vaccination antitumorale	72
2.1	Le système immunitaire.....	72
2.2	Définition de la vaccination antitumorale	74
2.3	Immunité antitumorale	74
2.3.1	Mécanisme du système immunitaire contre les cellules tumorales	74
2.3.2	Implication des cellules immunitaires dans la reconnaissance des antigènes tumoraux.....	76
2.4	Les différents vaccins anti tumoraux	80
2.4.1	Vaccin peptidique	81
2.4.2	Vaccin à ADN	82
2.4.3	Vaccin à ARN.....	83
2.4.4	Vaccin à base de protéines.....	84
2.4.5	Vaccin contre les antigènes glucidiques.....	84
2.4.6	Vaccin à base de cellules tumorales	84
2.4.7	Vaccin à base de cellules dendritiques.....	85
2.4.8	Vaccin par fusion de DC et de cellules tumorales.....	85
2.4.9	Vaccin par des néo-antigènes	86
2.4.10	Le rôle des adjuvants et leur importance	87
3.	Les perspectives de la vaccination anti tumorale.....	88
3.1	Généralités	88
3.2	Les essais cliniques.....	88
3.3	Les perspectives	89
	Conclusion.....	90
	Bibliographie.....	91

Introduction

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes. Les seins jouent un rôle important dans la féminité et dans l'image que la femme a de son corps. Il est donc important, au nom de toutes ces femmes courageuses et qui affrontent la maladie, de leur donner une nouvelle perspective d'espoir de traitement adapté.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, comportant différentes caractéristiques moléculaires. Il existe plusieurs types bien décrits, qui comprennent le cancer du sein HER2 surexprimé dû à l'activation du récepteur du facteur de croissance épidermique humain HER2, les cancers du sein hormonodépendant dus à l'activation des récepteurs des œstrogènes ou de la progestérone et le cancer du sein triple négatif (TNBC).

Le cancer du sein triple négatif touche majoritairement les jeunes femmes. 70% à 80% des tumeurs mammaires qui comprennent des mutations dans le gène BRCA1 et BRCA2 correspondent à un TNBC.

La prise en charge de ce cancer étant très complexe, il est important de se tourner vers la recherche et l'innovation, afin de mieux comprendre comment traiter ce type de cancer.

La vie humaine est caractérisée par des échanges permanents avec notre environnement extérieur. Le stress, la pollution, les pesticides, et les différents modes de vie imposent à notre organisme une adaptation perpétuelle. Selon Charles DARWIN, « les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent au mieux aux changements ».

Notre système immunitaire détecte et détruit des cellules normales devenues cancéreuses, en reconnaissant des changements subtils. En principe, le système immunitaire élimine ces cellules anormales grâce à l'activation des cellules immunes spécifiques, comme les lymphocytes T.

Toutefois il est possible que le système immunitaire ne détecte pas et n'élimine pas les cellules tumorales. Certaines cellules cancéreuses ont la capacité de développer des mécanismes pour échapper au système immunitaire. C'est par cette avancée de connaissances scientifiques, que l'on a mis en place des thérapies ciblées et l'immunothérapie comme les anti PD-1/anti PD-L1 qui vont activer la voie des lymphocytes T antitumoraux.

Le cancer du sein triple négatif est caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux et de la protéine HER2 à la surface des cellules cancéreuses. Il n'est donc pas éligible aux thérapies ciblant ces récepteurs. Le TNBC est donc peu répondant aux thérapies actuelles et la recherche d'une solution thérapeutique s'impose pour les patientes.

Cette dernière décennie a été marquée par le développement de nouvelles technologies et par une meilleure compréhension de l'étendue des antigènes associés aux tumeurs et de la réponse immunitaire antitumorale.

L'objectif des vaccins thérapeutiques contre le cancer, est d'induire la régression de la tumeur, d'éradiquer la maladie résiduelle minimale, d'établir une mémoire antitumorale durable et d'éviter les réactions non spécifiques ou indésirables. Cependant, l'immunosuppression et

l'immunorésistance induites par la tumeur, représentent des défis importants pour atteindre cet objectif.

Cette thèse a pour objectif de traiter la vaccination antitumorale dans le cancer du sein triple négatif.

Dans un premier temps, je vous apporterai une compréhension de la complexité du cancer triple négatif.

Dans un second temps, je vous exposerai le mécanisme du système immunitaire contre les cellules tumorales, afin d'avoir une meilleure compréhension de la stratégie d'utilisation de la vaccination antitumorale. Je décrirai les différents vaccins antitumoraux et leurs différents mécanismes d'action.

Je terminerai donc ma thèse en vous décrivant les perspectives de cette stratégie.

1. Le cancer du sein triple négatif

1.1 Anatomie du sein

Le sein est composé d'une glande mammaire. Chaque compartiment de cette glande mammaire est constitué :

- **De lobules**, qui ont pour but de produire du lait lors de l'allaitement
- **De canaux** qui transporteront le lait vers le mamelon

La glande mammaire est une glande exocrine, dont la fonction est la production de lait chez la femme. Elle s'étend du sternum jusqu'au creux axillaire et chaque sein repose sur le muscle pectoral, situé en avant des côtes.

Le sein est composé **d'un tissu de soutien**, qui va contenir **les vaisseaux, des fibres et de la graisse** (figure1).

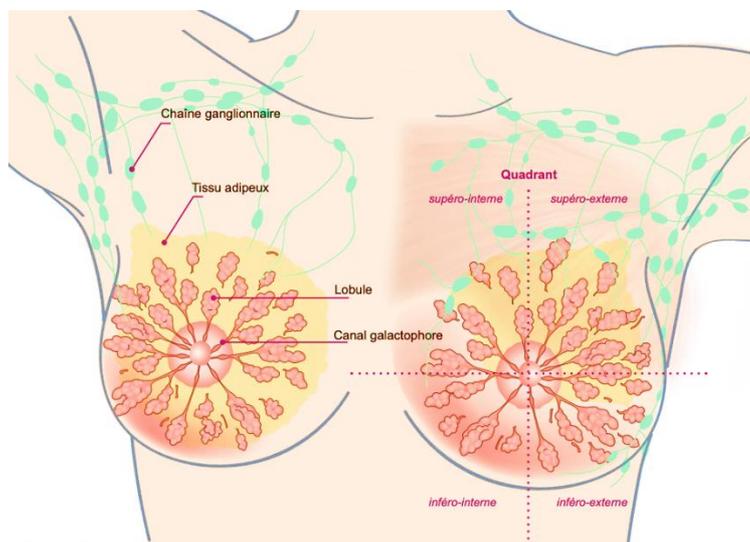


Figure 1 - Anatomie du sein ^{1bis}

Le sein est composé de plusieurs tissus : le tissu glandulaire et le tissu conjonctif

Le tissu glandulaire est organisé en 10-20 lobes mammaires, drainés par des canaux galactophores excréteurs. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules sécréteurs, eux-mêmes formés de 10 à 100 acini. ⁶

Le tissu conjonctif est composé de tissu palléal richement vascularisé, de tissu adipeux intimement lié au tissu glandulaire, de fibres élastiques de collagène, de fibroblastes et de cellules immunitaires comme les lymphocytes, les plasmocytes et les macrophages.

L'unité fonctionnelle du sein est l'**unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL)**.

Elle est composée de **lobules** et du **canal terminal**. Le tissu glandulaire est composé de plusieurs acinus, **les acini**, qui sont les alvéoles des cellules épithéliales s'ouvrant sur le ductule.

Le ductule est un canal aboutissant **aux canaux galactophores**, eux-mêmes se regroupant dans **le canal galactophore principal**. Une dilatation terminale nommée **sinus lactifère**, aboutit à un **pore** dans le mamelon, permettant de déverser le produit de sécrétion.

L'acinus est formé de 2 couches cellulaires ⁷ :

- **La couche interne**, composée de **cellules épithéliales luminales sécrétoires**
- **La couche externe**, renferme **les cellules myoépithéliales contractiles basales et les cellules souches**, permettant le développement des UTDL, lors de la grossesse et de la lactation, qui sont aussi le siège de la plupart des cancers du sein.⁸

Les cellules des tissus mammaires, fonctionnent grâce à des récepteurs cellulaires tels que :

- **Les récepteurs des hormones féminines** (les œstrogènes et la progestérone)
- **Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2)**, la protéine régulant la prolifération des cellules

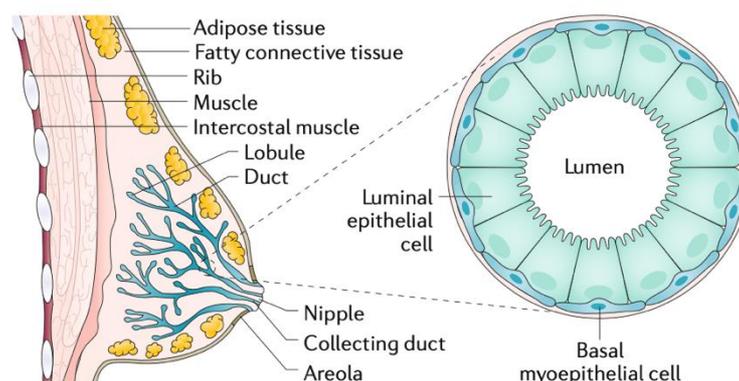


Figure 2 : Anatomie du sein³

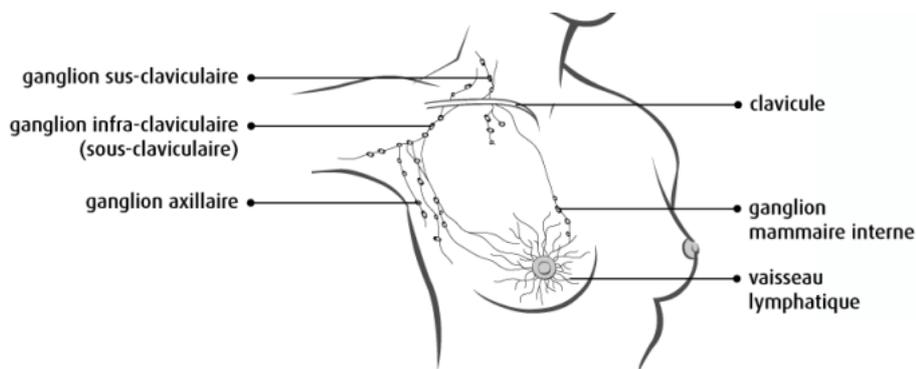


Figure 3- Les principaux ganglions lymphatiques ⁴

Nous retrouvons aussi des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui parcourent le sein.

Le système lymphatique, qui joue un rôle important dans les infections, est composé :

- **Des vaisseaux lymphatiques**
- **Des ganglions lymphatiques**, tels les ganglions axillaires, ganglions sus-claviculaires, les ganglions sous-claviculaires et les ganglions mammaires internes. (Figure 3).

1.2 Épidémiologie et Facteurs de risques du cancer du sein triple négatif

1.2.1 Incidence

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme, en incidence et en mortalité.

En 2018, le cancer du sein a touché environ 2,1 millions de femmes, soit un nouveau cas diagnostiqué toutes les 18 secondes ⁹.

L'incidence mondiale du cancer du sein est **en augmentation de 3,1% par an**. Cette tendance devrait se poursuivre. **En effet, le nombre de cancers du sein augmente en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population**. Notons que la population mondiale est composée de 49,5% de femmes, et elles représentent une plus grande proportion de la population des plus de 60 ans ¹⁰.

L'incidence varie dans le monde, **avec une incidence plus élevée** dans **les régions au revenu élevé**, soit 92 pour 100 000 en Amérique du Nord, contre 27 pour 100 000 pour les régions aux faibles revenus, en Afrique centrale et Asie de l'est ⁹.

Ces tendances reflètent à la fois **les facteurs de risque, la disponibilité des appareils de détection et l'utilité et l'usage de la mammographie**, ce qui explique que les cancers du sein

les plus détectés se trouvent en :

- ◆ Amérique du Nord
- ◆ Australie
- ◆ Nouvelle-Zélande
- ◆ Europe du Nord et de l'Ouest

Ceci expliquant également l'incidence qui est plus élevée dans ces pays.

De plus, dans les pays à revenu élevé, le cancer du sein est souvent diagnostiqué à un stade précoce et le pronostic est généralement bon.

Malheureusement, dans les pays à faible revenu ou intermédiaire, le cancer du sein est souvent diagnostiqué à un stade ultérieur et est par conséquent associé à une survie plus faible²².

Les statistiques confirment un taux de mortalité du cancer du sein plus important dans les pays à faible revenu.

En France, une femme sur huit développera un cancer du sein.

Il y a environ **54 000 nouveaux cas par an** et environ **12 000 décès par an**, d'après les données de l'institut national du cancer³.

Le taux de mortalité varie entre les sous-types de cancer du sein. Nous trouvons le sous type **HER2- positif** associé à un taux de mortalité plus élevé, suivi **des sous-types du TNBC.**

Parmi les cancers du sein, **le cancer du sein triple négatif (TNBC) touche 15 à 20% des femmes atteintes d'un cancer du sein.**

Le TNBC est caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux et de la protéine HER2, ce qui rend le traitement plus difficile.

En effet, les taux de survie à 5 ans chutent de 80% à environ 20%.²

Ce cancer du sein, associé à **une histologie plus agressive que les autres**, démontre dans une étude menée aux États-Unis et publiée dans « *Cancer* » (le 8 juillet 2019), que **les femmes de couleur Africaines et afro-américaines, en particulier les femmes non hispaniques et les jeunes femmes, auraient une prédisposition plus importante au développement d'un cancer du sein triple négatif.**

La survie spécifique à 5 ans des femmes blanches non hispaniques était plus élevée que celle des autres groupes ethniques, en particulier les femmes noires non hispaniques (19 à 37 % contre 16-26%)¹¹.

Ce modèle est multifactoriel et implique une prédisposition génétique, un mode de vie et d'autres facteurs environnementaux ¹.

Le cancer du sein triple négatif comporte un risque de rechute plus élevé que les cancers hormonaux dépendant et les cancers HER2 dépendant, malgré une sensibilité à la chimiothérapie.



Figure 4 - Le cancer du sein triple négatif en rafale – ¹²

Les analyses de survie, s'appuyant sur les caractéristiques

- Âge
- Grade
- Taille de la tumeur
- État ganglionnaire
- Chimiothérapie

montrent que les femmes atteintes de TNBC présentait une probabilité accrue de décès, dans les 5 ans suivant le diagnostic (figures 5 et 6).

Nous observons que parmi les TNBC, 70% des décès se sont produits dans les 5 premières années après le diagnostic.

Pour les autres cancers du sein, le taux est de 44 % sur la même période.

Notons que la **prévalence des mutations BRCA1 et BRCA2** retrouvée dans de nombreux TNBC, **varie selon les groupes ethniques**.

- Elle est plus faible dans le groupe asiatique (0,5%)
- Elle est plus élevée dans le groupe ashkénaze ¹³.

Plus de 2 000 altérations du gène BRCA ont été décrites telles que des mutations et grands réarrangements. Mais seules quelques-unes ont été retrouvées à plusieurs reprises dans des familles non apparentées, par exemple des mutations fondatrices dans les familles juives ashkénazes (*BRCA1 185delAG* ou *BRCA2 6174delT*) ou islandaises (*BRCA2 999del5*).

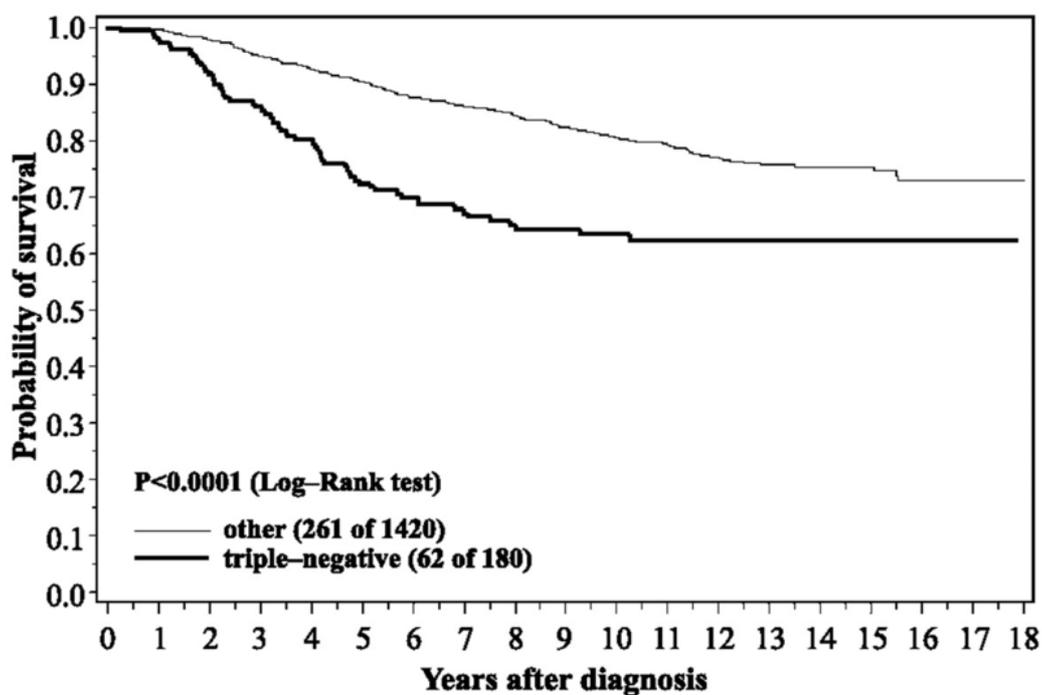


Figure 5- Taux de survie spécifique du sein dans les cancers du sein triple-négatifs et autres – *Clinical cancer research*¹

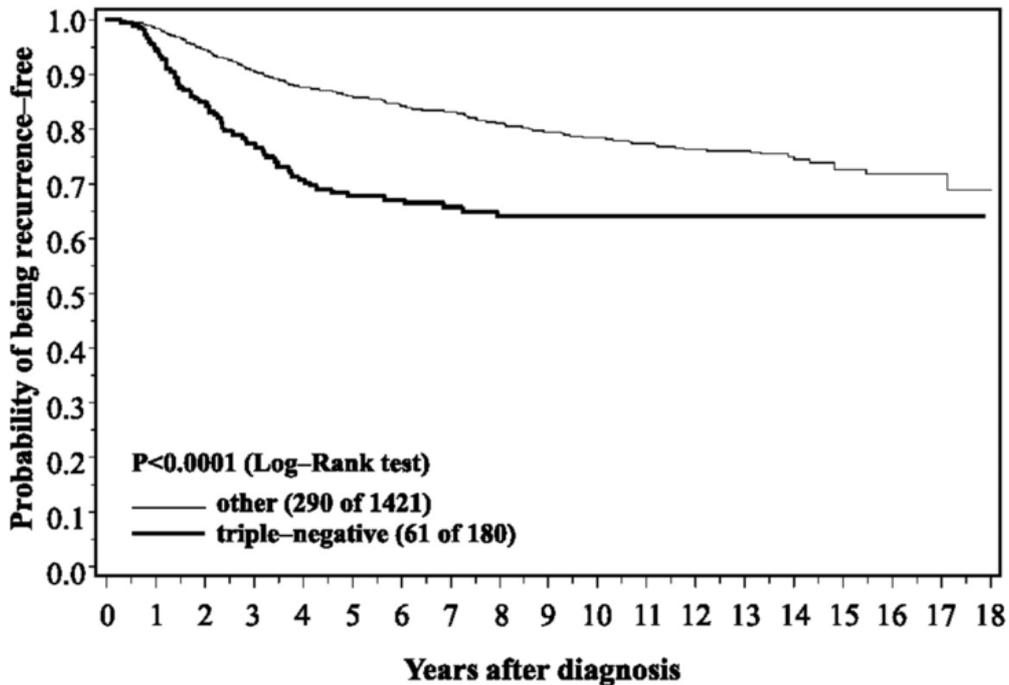


Figure 6- Taux de récurrences à distance dans les cancers du sein triple-négatifs et autres –¹

1.2.2 Facteurs de risques

1.2.2.1 Généralités

Le cancer du sein est multifactoriel, il est lié à des facteurs :

- Extrinsèques :

- L'âge, l'alcool, le tabagisme, le surpoids
- Mode de vie et autres facteurs environnementaux

- Intrinsèques :

- Les antécédents familiaux (predisposition génétique), les antécédents personnels du sein (carcinome in situ, hyperplasie atypique)
- Les antécédents de radiothérapie thoracique, par exemple pour le lymphome de hodgkin.

- Hormonaux (facteurs de risque faible dans le TNBC) :

- La durée d'exposition aux hormones entre l'âge précoce de la puberté (<12 ans) et l'âge tardif de la ménopause (>55 ans)
- L'âge tardif de la première grossesse (> 30 ans)
- L'absence d'allaitement
- L'utilisation de traitement hormonal

- **Facteurs génétiques :**

Environ 10 % des cancers du sein sont héréditaires et associés à des antécédents familiaux ¹⁴.

Toutefois, cela varie fréquemment selon l'origine ethnique et selon les pays dans le contexte d'un début précoce du TNBC.

Les personnes dont un parent au premier degré a été atteint d'un cancer du sein, aura un risque relatif (RR) élevé de 3. Ce risque relatif traduit une probable apparition précoce avant 35 ans d'un cancer du sein.

La HAS préconise **des modèles** tels que **le score d'histoire familiale**, pour **déterminer le risque de cancer du sein d'une famille**. Ce modèle permettra de mettre en place un suivi et un dépistage adapté pour les femmes. ¹⁵.

Les **2 gènes identifiés** comme facteurs de risques sont **BRCA1 et BRCA2** dont les protéines sont impliquées dans la réparation de l'ADN par réparation homologue.

Les mutations BRCA1 et BRCA2 sont à l'origine d'un défaut de réparation de l'ADN et sont associées à un risque cumulé moyen de développer un cancer du sein. ¹⁶.

Des mutations sur ces gènes sont retrouvées **dans 30% des cas, du cancer du sein « triple négatif »** (figure 7)

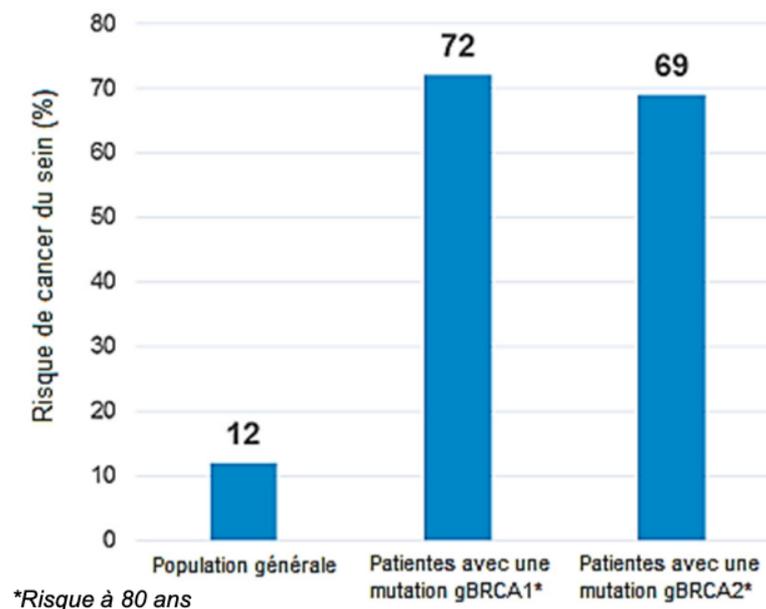


Figure 7 : Risque cumulé du cancer du sein chez les femmes portant des mutations sur les gènes BRCA1 ET BRCA2- . ²

1.2.2.2 Les mutations du cancer du sein les plus fréquentes

Il a été démontré que **plusieurs mutations germinales de gènes** impliqués dans la réparation de l'ADN et le maintien de l'intégrité génomique **sont liées au risque héréditaire de cancer du sein (Tableau 1).**

Le séquençage de nouvelle génération a permis à **des panels de gènes d'être criblés au-delà de BRCA1 et BRCA2**, pour déterminer le risque de cancer du sein héréditaire et **incluent ATM, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11 et TP53** ¹⁷.

Nous observons que **les mutations de BRCA1 et BRCA2 constituent le facteur de risque le plus important pour le TNBC.**

Syndrome or key gene*	Mutation characteristics	Penetrance	Prevalence	Breast cancer types
BRCA1 hereditary breast cancer syndrome, and BRCA1 breast and ovarian breast cancer syndrome	BRCA1; mutations: no hot spots; tumour suppressor; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer at age 70 years of 65%; very high penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant, 3 in 1,000 Rare Average relative risk 11.4 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma NST Medullary-like Metaplastic Triple-negative 80% basal-like Female and male
BRCA2 hereditary breast cancer syndrome, and BRCA2 breast and ovarian breast cancer syndrome	BRCA2; mutations: no hot spots; tumour suppressor; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer at age 70 years of 45%; high penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant, 7 in 1,000 Rare Average relative risk 11.7 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma No distinct phenotype Female and male
Li Fraumeni syndrome and Li Fraumeni-like syndrome	TP53; mutations: no hot spots; BRCA2, Fanconi genes, MMR also mutated; tumour suppressor, cell cycle control, DNA repair, apoptosis and DNA replication	Cumulative risk of breast cancer at age 60 years of 50%; very high penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant, 1 in 20,000–1 in 5,000 Very rare Average relative risk 10.5 	<ul style="list-style-type: none"> Phyllodes tumours Adenocarcinoma NST 80% HER2+ female
PALB2	PALB2 monoallelic germline mutations; if biallelic: Fanconi anaemia; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 33–58%; moderate to high penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant Average relative risk 5.3 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma NST No distinct class Pancreas, ovary
CHEK2	CHEK2 mutations (CHEK2*1100delC more frequent than 470C>T or I157Thr missense variants); cell cycle checkpoint kinase, DNA repair, activated BRCA1 and p53	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 20–30%; moderate to low penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant Average relative risk 2.26 for women and 3.13 for men Higher in cases of family history Missense variants confer lower risk¹²⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma NST ER positivity varies according to the type of mutations Female and male Colorectal cancer risk in CHEK2*1100delC mutation carriers
Ataxia telangiectasia	ATM; mutations: no hot spots; homozygotes more affected than heterozygotes; protein kinase DNA damage response through p53, BRCA1 and CHEK2 pathways	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 20%; low to moderate penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal recessive, 1–2.5 in 100,000 Common Average relative risk 2.8 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma NST No distinct class
Cowden syndrome	PTEN; germline mutations, variants and epimutations; tumour suppressor, PIK3CA pathway	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 85%; very high penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant, 1 in 250,000 Average relative risk of 25% Very rare 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma NST No distinct class Female and male Benign breast lesions
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	Germline CDH1; mutations: no hot spots; cell invasion suppressor and cell-cell adhesion	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 42–60%; high penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant, <0.1 in 100,000 Average relative risk of 6.6 	<ul style="list-style-type: none"> Invasive lobular carcinoma Female
Peutz–Jegher syndrome	STK11; mutations: no hot spots; tumour suppressor gene, cell-cycle regulation and apoptosis	Cumulative risk of breast cancer at age 60 years of 32–54%; high penetrance	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant Insufficient data to determine average relative risk 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma NST No distinct class
Neurofibromatosis	NF1 germline mutations; tumour suppressor and negative regulation of the RAS signalling pathway	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 17%; low to moderate penetrance ¹³⁰	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant, 1–5 in 10,000 Average relative risk of 2.6 	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma NST Higher prevalence of metaplastic carcinoma¹³¹ Female and male

+, positive; ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; NST, no special type (also known as invasive ductal carcinoma).

Tableau 1 : The most frequent inherited breast cancer syndromes¹⁸

1.2.2.3 Les facteurs de risques selon l'HAS et le plan de prévention

D'après l'HAS (*Référentiel « Dépistage et prévention du cancer du sein »*), les **Facteurs De Risques (FDR)** sont exprimés par la notion de **Risque Absolu (RA)** et **Risque Relatif (RR)**.¹⁹

Le risque relatif est la probabilité d'avoir la maladie chez les sujets exposés aux facteurs de risques considérés, rapporté à la probabilité d'avoir la maladie chez les sujets non exposés.

Un FDR est associé à une augmentation majeure du risque de cancer du sein.

Si le RR > 4, c'est le cas à partir de l'âge ≥ 50 ans, il y a donc un enjeu important de mettre en place un **dépistage organisé pour toutes les femmes de 50 ans à 74 ans**.

Un FDR est associé à une augmentation modérée du risque de cancer du sein.

Si le RR est compris entre 2 et 4, c'est le cas notamment pour les sujets ayant des antécédents familiaux et personnels de cancers du sein invasifs, des antécédents personnels de lésions mammaires avec atypie ou ayant reçu des irradiations thoraciques à haute dose. Il sera mis en place un **dépistage spécifique en plus du dépistage organisé, en fonction du risque élevé ou très élevé**.

Un FDR est associé à une augmentation modeste du risque de cancer du sein.

Si le RR est de 20%, pour les sujets avec des prédispositions génétiques qui ont un RA compris entre 40% et 85%, il sera proposé la **mise en place d'un dépistage spécifique, avec un suivi très régulier de ces patientes présentant de telles prédispositions génétiques**.

1.3 Physiopathologie et cancérogenèse

1.3.1 Physiopathologie générale

La physiopathologie générale du cancer du sein **naît d'une prolifération anormale des cellules de l'appareil sécrétoire du sein**, lui-même constitué de lobules et de canaux galactophores.

Dans une première étape, **l'évolution va être intra-épithéliale, sans franchissement de la membrane basale**. Les lésions sont nommées **cancers ou carcinomes in situ**.

Quand il n'existe pas d'invasion de la membrane basale, l'évolution est exclusivement mammaire et conditionne les modalités du traitement local.³

Le principal risque est l'évolution vers un **cancer invasif, après franchissement de la membrane basale. La diffusion des cellules néoplasiques devient possible par voie lymphatique ou vasculaire vers l'organisme** (Figure 8).

Les cellules cancéreuses ont des caractéristiques communes :

- Elles sont **indépendantes**
- Elles ont une capacité à **échapper au processus de mort cellulaire**
- Elles ont une capacité à **se diviser indéfiniment**

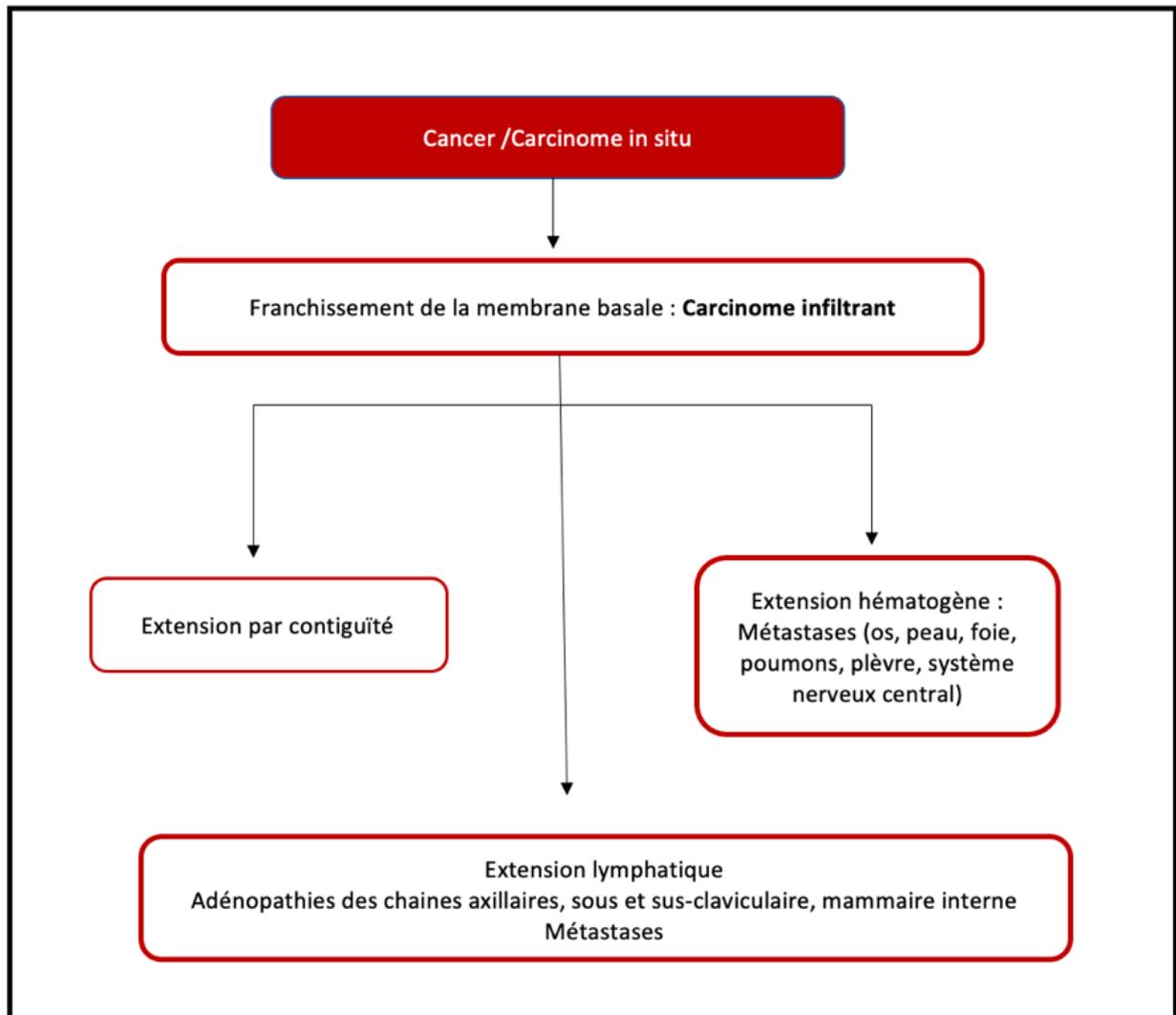


Figure 8 – Physiopathologie du cancer du sein³

1.3.2 Les étapes du mécanisme de cancérisation

Nous retrouvons 3 étapes dans le développement du cancer :

- **La phase d'initiation** : il se produit **une lésion importante au niveau de l'ADN** de la cellule. La cellule va se transformer
- **La phase de promotion** : la cellule qui est transformée va se développer et **proliférer en formant un amas de cellules**
- **La phase de progression** : la cellule va acquérir les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. **Elle va se multiplier de manière anarchique**

L'évolution se fait localement et va s'étendre par la suite via la circulation sanguine et la lymphe, afin de migrer dans d'autres organes et former des métastases.²⁰

Les cellules cancéreuses vont former une tumeur.

Pour cela, les cellules cancéreuses vont mettre en place **la phase d'angiogenèse** qui va permettre d'induire **la formation de nouveaux vaisseaux sanguins**, qui vont **alimenter et irriguer la tumeur en oxygène et nutriments**.

De plus les cellules cancéreuses deviennent **capables de s'insinuer dans les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme** afin **de former des métastases**.

Une tumeur est composée **de cellules cancéreuses et de cellules saines** qui vont interagir entre elles.

Les cellules cancéreuses vont donc détourner les cellules saines à leur avantage.

Il est possible aussi que **les cellules cancéreuses perdent leur identité**, et **ne répondent plus aux caractéristiques propres aux cellules du tissu auquel elles appartenaient**.

Les anomalies génétiques multiples et répétées, sont à l'origine de la transformation des cellules, de sorte qu'elles perdent leurs caractéristiques d'origine.

Tous ces évènements sont à l'origine de la cancérisation des cellules.

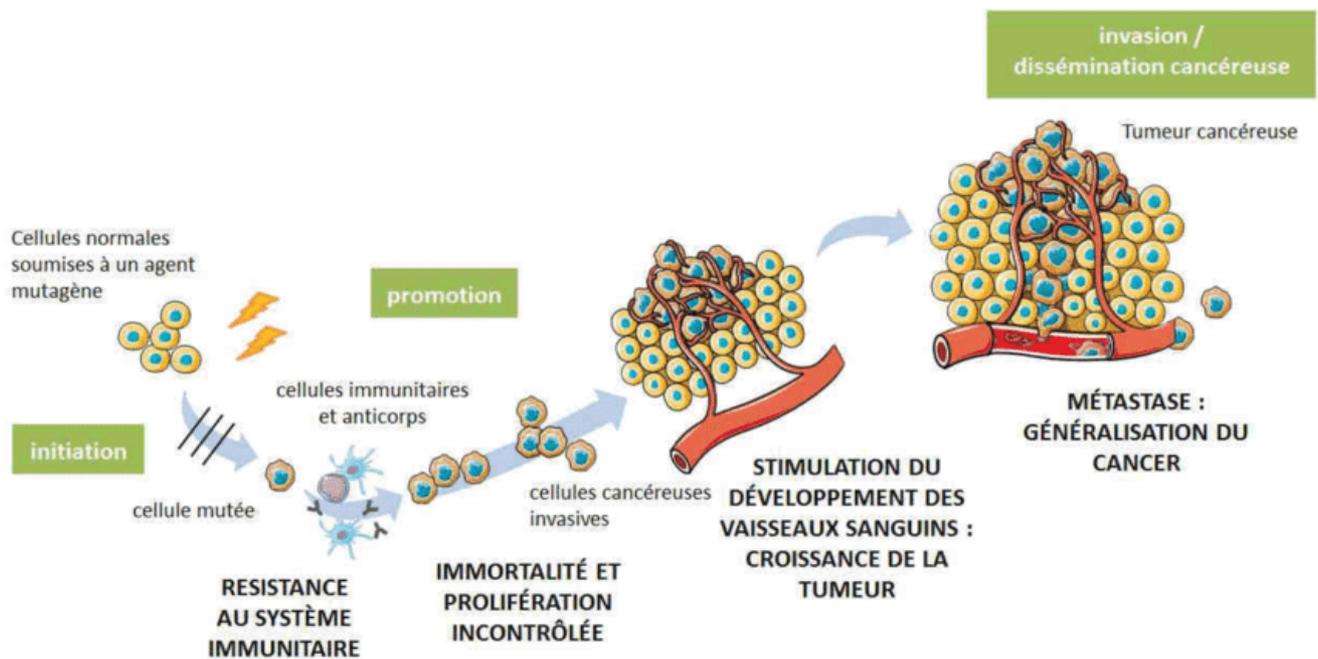


Figure 9 : Les étapes de la cancérisation⁴

1.3.3 Mécanismes moléculaires

Au niveau moléculaire, les altérations sont principalement liées à l'**expression du récepteur des œstrogènes (RE)**, ainsi qu'à des altérations génétiques sur des gènes codant pour des protéines liées à la **prolifération cellulaire**.

1.3.3.1 Altérations moléculaires

Le tableau 1, nous montre **les gènes les plus fréquemment mutés ou amplifiés** dans les cellules tumorales.

Nous retrouvons :

- **TP53** pour **41 %** des tumeurs
- **PIK3CA** pour **30 %** des tumeurs
- **MYC** pour **20 %** des tumeurs
- **PTEN** pour **16 %** des tumeurs
- **ERBB2** pour **13 %** des tumeurs

qui ont été signalés **dans une série de cancers du sein précoces** ²¹.

Ces gènes codent pour des modulateurs du cycle cellulaire qui sont :

- **Soit réprimés**, comme **p53** qui est un **gène suppresseur de tumeur**
- **Soit activés**, comme **les cyclines D**, qui entraînent **la prolifération des cellules**

Ces altérations moléculaires vont donc **activer la prolifération ou inhiber l'apoptose**.

La plupart des mutations sont causées par des multiples mutations à faible pénétration, qui agissent de manière cumulative.

Au stade métastatique, nous pouvons retrouver **des mutations de PIK3CA** qui **est un régulateur clé** de nombreuses fonctions cellulaires, comme **la croissance ou la prolifération**.

Dans le cancer du sein, **PIK3CA est le gène le plus fortement muté dans le sous type HR+/HER2-** (Test de détection des mutations COBAS® PIK3CA, s. d.)

Il existe des tests de dépistage de mutation de PIK3CA (COBAS®) proposés par le laboratoire Roche.

Il s'agit d'un **test PCR** en temps réel, **qui est capable d'identifier 17 mutations** dans les exons 2, 5, 8, 10 et 21, codant pour la sous unité catalytique de PIK3CA.

Les altérations épigénétiques sont impliquées dans la carcinogenèse et la progression du cancer du sein. **Dans le cancer du sein, les gènes peuvent être :**

- **hypométhylés**, entraînant l'activation des gènes, la régulation positive des oncogènes et l'instabilité chromosomique
- **hyperméthylés** conduisant à la répression des gènes et à l'instabilité génétique due au dysfonctionnement des gènes de réparation de l'ADN.

Il existe **de nombreux mécanismes épigénétiques impliqués dans l'altération moléculaire des gènes**, entraînant **une déstabilisation des mécanismes** d'apoptose ou de régulation du cycle de prolifération cellulaire.

Ces mutations peuvent se retrouver au niveau **du cytoplasme, du noyau ou au niveau des cellules germinales**.

1.3.3.2 Récepteurs hormonaux

Les principaux facteurs de risque **du cancer du sein sporadique** sont liés à l'exposition aux hormones.

Nous retrouvons 2 hormones prédominantes : les œstrogènes et la progestérone.

Ces deux hormones font partie du cycle de vie de la femme. Les hormones stimulent le développement des seins au cours de la puberté, des cycles menstruels et de la grossesse (la seule période où les œstrogènes sont présents).

Au cours des cycles menstruels, un déséquilibre peut se produire entre les œstrogènes et la progestérone favorisant la prolifération cellulaire.

Ce déséquilibre peut provoquer une accumulation de dommages à l'ADN.

Une accumulation de **dommages à l'ADN répétée** combinée à **un processus de réparation défectueux** entraînent **des mutations dans les cellules pré-malignes, puis malignes.**

Les œstrogènes sont identifiés comme **un promoteur du cancer du sein**, par leur liaison au récepteur des œstrogènes, le RE, qui est un récepteur nucléaire, codé par le gène ESR1. ESR1 est un facteur de transcription nucléaire qui se lie à l'ADN sous forme d'homodimère.

Les œstrogènes stimulent la croissance la prolifération des cellules stromales qui favorisent le développement du cancer. Lorsqu'il est activé par la liaison d'un ligand tel que les œstrogènes, **le RE peut moduler l'expression des gènes** en interagissant avec les éléments de réponse aux œstrogènes, situés dans la région promotrice de gènes spécifiques.

Des signaux extracellulaires peuvent également stimuler l'expression et l'activation du RE en l'absence d'œstrogènes. ²³

Le RE peut également interagir directement avec des protéines, telles que les récepteurs des facteurs de croissance, pour renforcer l'expression des gènes liés à la prolifération et à la survie des cellules ²⁴.

Ainsi, **les médicaments qui bloquent les effets des œstrogènes** sur la glande mammaire, **comme le tamoxifène**, ou les médicaments qui bloquent la production d'œstrogènes, **comme les inhibiteurs de l'aromatase, jouent un rôle majeur dans le traitement du cancer du sein hormono-sensible.**

Comme les œstrogènes interagissent avec les os, les inhibiteurs de l'aromatase peuvent également provoquer l'ostéoporose.

En revanche, le **tamoxifène** a des effets semblables à ceux des œstrogènes sur les os, **ce qui prévient l'ostéoporose** ²⁵.

En première intention, la HAS préconise l'utilisation de Tamoxifène pour le cancer du sein car il a en plus un effet protecteur contre l'ostéoporose.

HER2 est une protéine naturellement présente dans l'organisme, il s'agit d'un récepteur transmembranaire **impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire.**

La recherche du statut HER2 est aujourd'hui **systématique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.**

Ce test permet de savoir si elles peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER2.

La signalisation de HER2 active la prolifération, la survie cellulaire, les métastases et l'adhésion par l'intermédiaire de différentes voies, telles que la voie RAS et la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3K), protéine kinase B (AKT)-protéine kinase activée par le mitogène (MAPK).

Il est important de préciser que **les récepteurs hormonaux ne sont pas impliqués** dans le cancer **du sein triple négatif.**

1.3.3.3 Classification moléculaire du cancer du sein triple négatif

Les tests d'expression génétique ont permis d'identifier **six sous-types moléculaires différents** de cancer du sein triple négatif (TNBC) (*classification de Lehman*).

Il s'agit de :

- Basal-like 1 (**BL1**)
 - Basal-like 2 (**BL2**)
 - Mésoenchymal-like (**M**)
 - Mésoenchymal/stem-like (**MSL**)
 - Immunomodulateur (**IM**)
 - Récepteur luminal des androgènes (**LAR**)
-
- **BL1 présente un taux élevé (92 %) de mutation TP53**, qui est un facteur de transcription qui se lie à l'ADN pour réguler de nombreuses fonctions cellulaires importantes comme l'apoptose, l'autophagie et la régulation du cycle cellulaire. **Ces altérations des gènes sont impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN tels que BRCA1, BRCA2, TP53.**²⁶

- **BL2 présente une surexpression** des gènes de signalisation des facteurs de croissance et une surexpression des gènes de différenciation myoépithéliale.

- **Les sous-types M et MSL** sont enrichis en gènes codant pour les régulateurs de la motilité cellulaire, de l'invasion et de la différenciation mésenchymateuse. **Le sous-type MSL** est uniquement enrichi en gènes codant pour les régulateurs de la transition épithélio-mésenchymateuse.²⁷.

- **MSL** partage également de nombreux gènes impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire avec le sous-type **IM**.

- Enfin, le **LAR** est caractérisé par **une charge mutationnelle plus élevée avec**
 - ◆ **Une surexpression des gènes codant** pour la différenciation luminale mammaire

 - ◆ **Une surexpression des régulateurs** du système de régulation des androgènes (AR)

 - ◆ **Une augmentation des mutations** dans les gènes PI3KCA (55%), AKT1 (13%) et CDH1 (13%)²⁷.

Malgré ces multiples efforts de classification, **il n'existe pas encore de test diagnostique** établi pour la **classification du cancer du sein dans la pratique courante**.

1.3.4 Histologie des différentes tumeurs : bénignes, précancéreuses et cancéreuses.

Tous les cancers du sein surviennent dans les unités lobulaires du canal terminal (l'unité fonctionnelle du sein) du canal collecteur.

Les caractéristiques histologiques et moléculaires ont des implications importantes pour la **thérapie**, et plusieurs classifications sur la base des caractéristiques moléculaires et histologiques ont été développées.

Les sous-types histologiques décrits ici sont les sous-types de cancer du sein les plus fréquents ; **le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire** sont les lésions invasives. Leurs homologues pré-invasifs sont respectivement **le carcinome canalaire in situ** et **le carcinome lobulaire in situ** ²⁸.

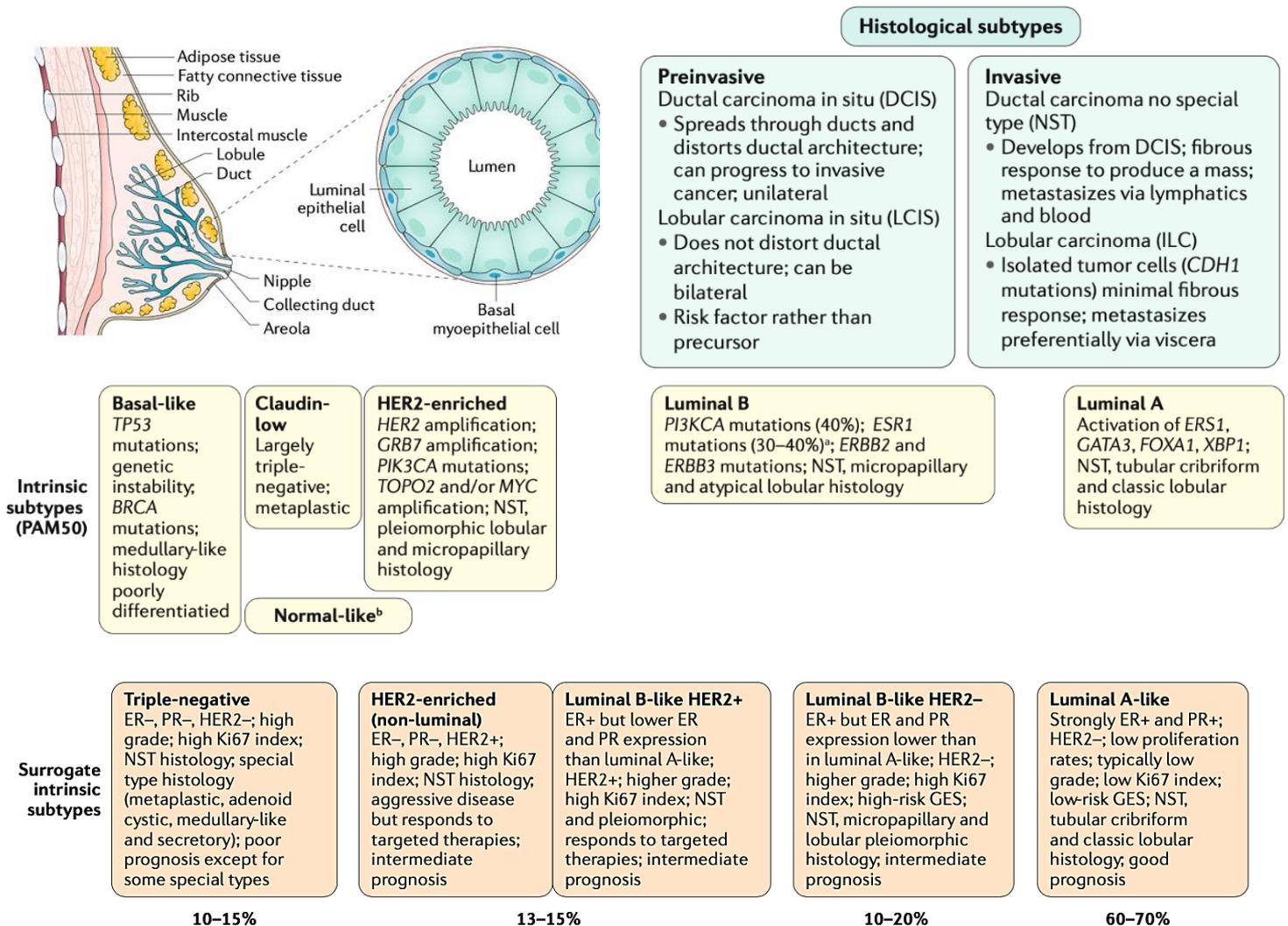


Figure 10 – Histological Subtypes ²⁹

Nous retrouvons les tumeurs bénignes les plus fréquentes⁹ qui sont :

- **L'adénofibrome du sein** : une tuméfaction de 3 à 4 cm, limitée, fermée, indolore, mobile, sans signe cutané, ni adénopathie suspecte, superficielle, unique et unilatérale dans 88% des cas. Cette double prolifération conjonctive et épithéliale, **constamment bénigne**, est découverte une fois sur deux entre 20 et 30 ans. 70% restent stables, 20% grossissent et 10% disparaissent spontanément.
La contraception orale n'influence pas leur évolution.
- **La mastose fibrokystique du sein** : une tuméfaction unique ou multiple, arrondie, lisse, bien limitée et mobile. C'est la pathologie **bénigne** la plus fréquente du sein, elle apparait entre l'âge de 40 et 50 ans et évolue sur plusieurs années. Ces lésions histologiques superficielles sont très variées : fibrose, kystes, hyperplasie.
- **Les lésions hyperplasiques** (augmentation du nombre de cellules et du volume du tissu épithélial mammaire) sont des mastopathies proliférantes, canalaire ou lobulaires qui **peuvent devenir** atypiques : c'est-à-dire **précancéreuses**. Les hyperplasies atypiques comportent des modifications du rapport **nucléocytoplasmique** (noyaux anormalement grands par rapport à la taille du cytoplasme) et constituent **un facteur de risque de cancer chez des femmes jeunes de moins de 45 ans**. En leur présence, la probabilité de survenue d'un cancer du sein est 4 à 6 fois plus importante que dans population générale. Ces hyperplasies, si elles deviennent cancéreuses, **se transformeront le plus souvent en carcinomes** :
 - **Carcinomes in situ**, quand ils restent **localisés**
 - **Carcinomes infiltrants**, quand ils franchissent la membrane basale et **envahissent le tissu conjonctif sous-jacent**.

Les carcinomes ou adénocarcinomes, tumeurs épithéliales développées à partir de l'épithélium glandulaire, **sont les plus fréquents**.

La majorité sont des carcinomes canaux (développés à partir des cellules des canaux galactophores) et plus rarement lobulaires (développés à partir des cellules des lobules.)

Par ailleurs ils peuvent être « **non invasifs** », on parle alors de **carcinomes in situ** : **le carcinome canalaire in situ (CCIS) et le carcinome lobulaire in situ (CLIS)**.

Si les carcinomes sont invasifs, on parle alors de **carcinomes infiltrants** (invasifs) : **le carcinome canalaire infiltrant (CCI) et le carcinome lobulaire infiltrant (CLI)**.

Il existe également **d'autres sous-types de carcinomes plus rares** :

- Carcinome médullaire
- Carcinome tubuleux
- Carcinome mucineux ou colloïde
- Carcinome papillaire, carcinome inflammatoire (ou cancer du sein inflammatoire)

Les tumeurs non épithéliales, beaucoup plus rares, comprennent¹⁵ :

- Les tumeurs du mamelon
- Les tumeurs du mésenchyme (sarcomes)
- Les lymphomes mammaires

Dans le cas des carcinomes in situ:³¹ les cellules tumorales ne prolifèrent que dans la lumière des canaux ou des lobules. (*Figure 11*).

Le carcinome in situ est la forme la plus localisée de croissance des cellules malignes, sans envahissement des tissus adjacents. La chirurgie permet en principe son exérèse ou ablation totale.

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) est une lésion maligne fréquente, précurseur d'un carcinome infiltrant (représente 90% des cancers).

Le comédocarcinome est un sous-type particulier de grade le plus élevé du CCIS. Il est associé à **un risque élevé de rechute locale** en cas de traitement.

L'aspect mammographique de plages de microcalcifications en bâtonnets, classé ACR5, est caractéristique.

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) n'est pas une lésion maligne reconnaissable par l'aspect dilaté en « sac de bille » des lobules des acini. C'est un facteur de risque de carcinome infiltrant, peu fréquent (représente 15% des cancers).

Dans le cas des carcinomes infiltrants (invasifs) : il y a **franchissement de la membrane basale et envahissement du tissu conjonctif.**

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est de loin le plus fréquent (40 à 75 % des cas). Il se présente le plus souvent sous un aspect stellaire, dur, parfois rétractile.

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) moins fréquent (5 à 15 %), est défini par l'absence d'architecture glandulaire tubulaire et par des cellules rondes et régulières. Ils conduisent souvent à **des localisations métastatiques particulières (ovaire, péritoine, méninges)**³².

1.3.5 Physiopathologie du cancer du sein triple négatif

Le cancer du sein triple négatif (classifié RE -, RP-, HER2 – d'où le terme triple négatif) est caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux (œstrogène RE et progestérone RP) et de la protéine HER2 à la surface des cellules.

Ce qui présente une cible thérapeutique difficile, en raison de leur nature hautement invasive et de leur réponse relativement faible aux traitements.

Le principal traitement pour HER2 est le trastuzumab (c'est une thérapie ciblée des récepteurs HER2) et pour RE+/RP+, nous trouvons le tamoxifène, les recommandations préconisant jusqu'à cinq ans d'hormonothérapie adjuvante pour le cancer du sein hormono-sensible.³³.

Les tumeurs TNBC sont sujettes à des récives précoces (dans les 2 à 3 ans suivant la première présentation) et ont tendance à former des métastases viscérales (poumons) et cérébrales.

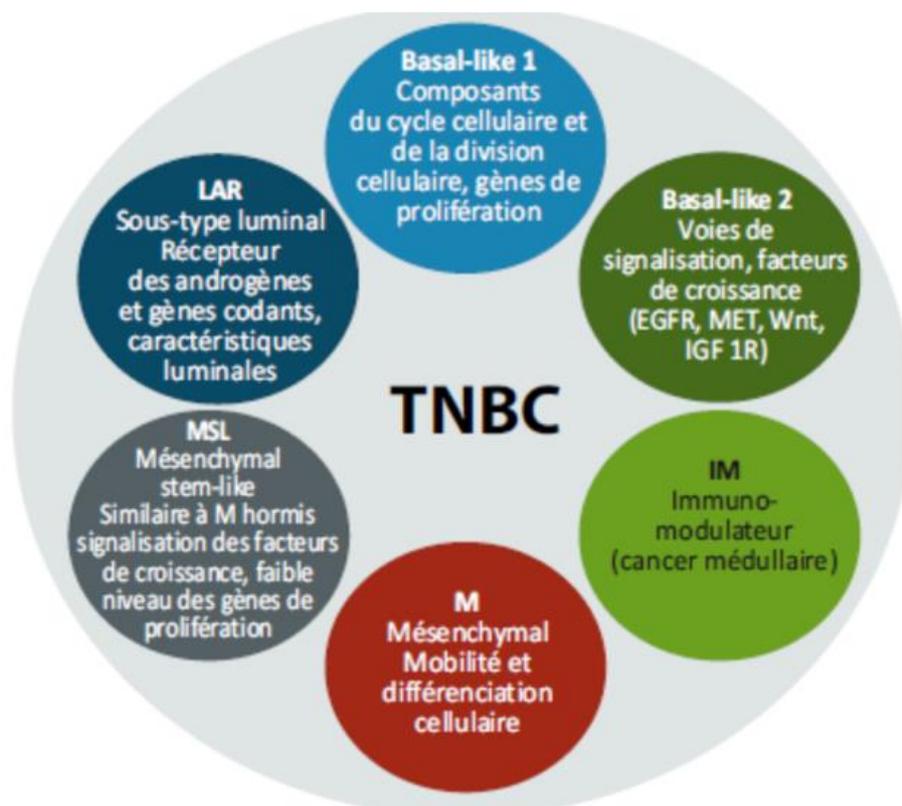


Figure 11 : Identification des sous-types de cancer du sein triple négatif³⁴

Lehmann et Coll³⁵ ont identifié **6 sous types moléculaire de TNBC** qui inclue les sous types :

- Basal-like 1 et 2 (**BL1/2**)
- Immunomodulateur (**IM**)
- Mésenchymateux (**M**)
- Mésenchymateux de type tige (**MSL**)
- Récepteur luminal des androgènes (**LAR**)

1.3.5.1 Marqueurs génétiques du TNBC

Le **TNBC** présente des mutations des gènes **BRCA1** et **BRCA2**.

Les gènes BRCA1 et BRCA2 (figure 12), participent à la réparation de l'ADN, lors des cassures double brin, via un mécanisme de réparation appelé recombinaison homologue (HR).

Ce sont des gènes supresseurs de tumeurs.

Les cellules BRCA mutées vont utiliser des voies « bis », pour réparer l'ADN, **mais moins efficaces** et entraînant des mutations et **favorisant l'apparition de cellules cancéreuses.**

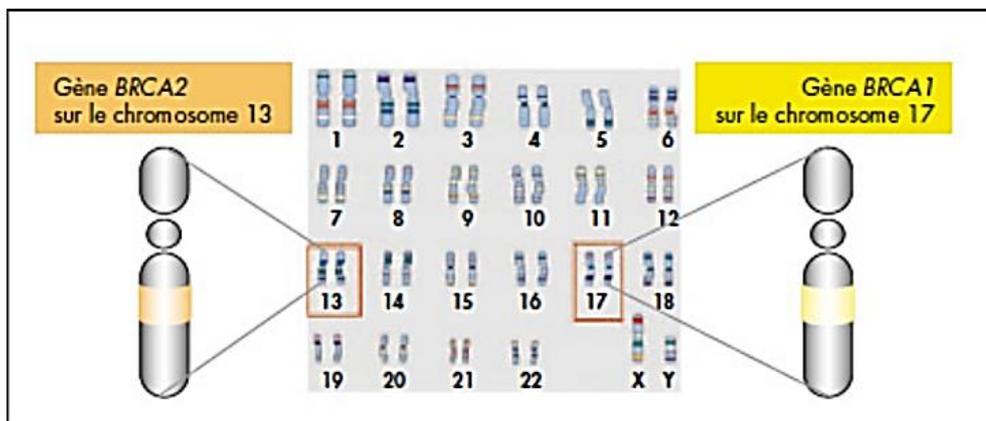


Figure 12 – BRCA mutations ³¹

Il existe **2 types de variant BRCA** selon le *National Institutes of Health* ³⁶ :

- **Le Variant Germinal** : C'est un variant **d'origine héréditaire**, qui est transmis des parents à l'enfant et **est présent tout au long de la vie, dans toutes les cellules du corps**. On le retrouve aussi **dans les ovules et spermatozoïdes des parents**, d'où l'appellation « germinale ». L'enfant hérite d'un chromosome portant le gène BRCA

muté d'un de ses parents. A la naissance, le gène BRCA ne sera fonctionnel que sur un seul chromosome. **Il suffira d'une seule mutation pour perdre la fonctionnalité du gène BRCA et conduire à un développement de tumeurs.** (figure 13)³⁷

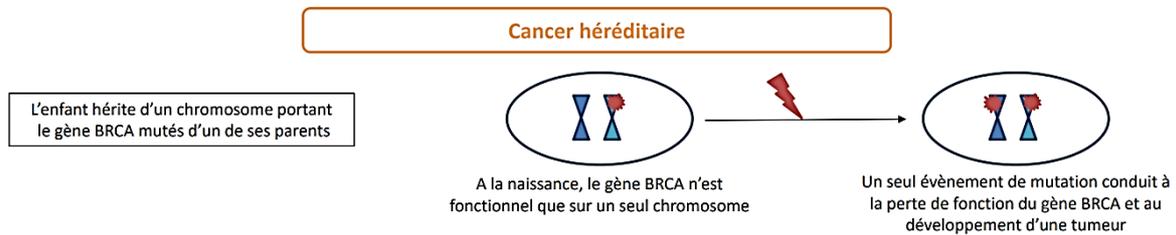


Figure 13 – Perte de la fonctionnalité de BRCA héréditaire³⁸

- **Le Variant Somatique** : Ce variant **non héréditaire** survient à un moment dans la vie de la personne et **ne sera présent que dans certaines cellules.**

Il se produit le plus souvent dans **les cellules somatiques, non transmissibles à la descendance**, d'où son appellation « somatique ».

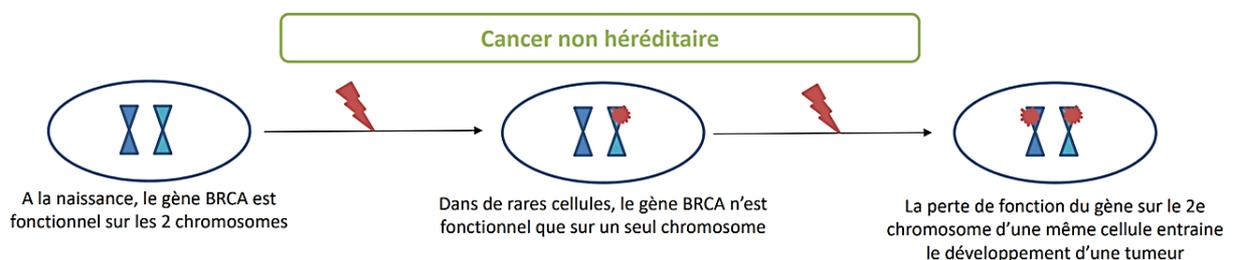


Figure 14 – Perte de la fonctionnalité de BRCA NON héréditaire³⁸

- **A la naissance, le gène BRCA est fonctionnel sur les 2 chromosomes**
- **Lors d'un évènement mutationnel dans de rares cellules, le gène ne sera fonctionnel que sur un seul chromosome**
- **S'il y a un nouvel évènement mutationnel sur cette cellule, cela entrainera la perte de la fonctionnalité du deuxième gène et conduira à un développement de tumeurs.**

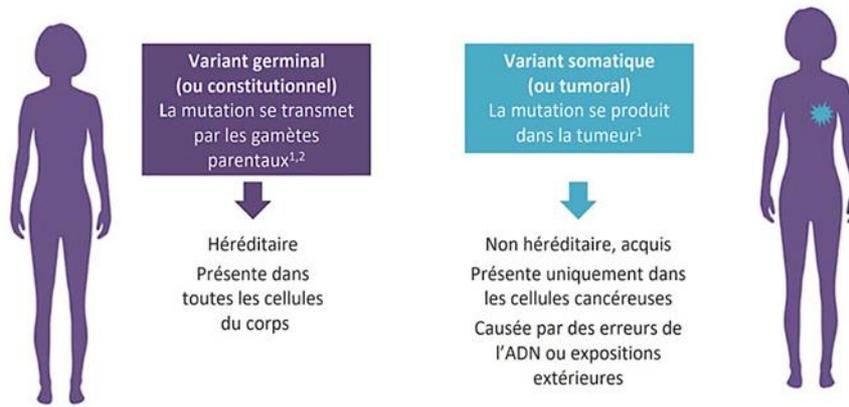


Figure 15 – Caractéristiques du variant somatique³⁹

BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Les protéines BRCA1 et BRCA2 régulent la réparation des cassures double-brin de l'ADN via une recombinaison homologue⁴⁰. BRCA va aller sur le site de lésion de l'ADN. **BRCA1 et BRCA2 vont créer un complexe permettant la réparation de l'ADN (figure 16)⁴¹**

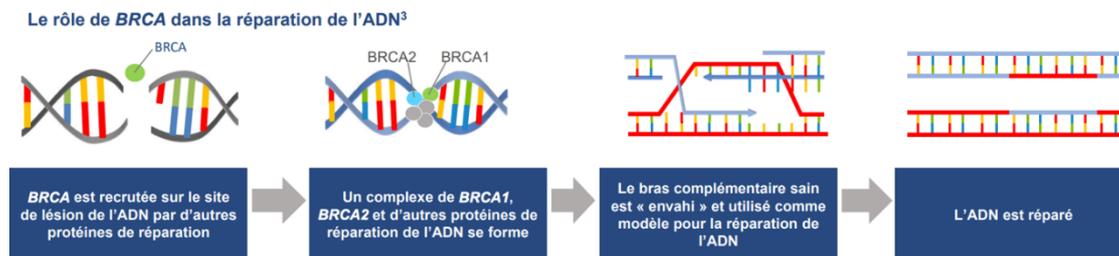


Figure 16 – Rôle de BRCA dans la réparation de ADN⁴²

Dans les cellules où BRCA1 et BRCA2 sont mutés, la recombinaison homologue ne peut plus se produire et la réparation de l'ADN va donc être effectuée par d'autres voies et mécanismes de réparation entraînant de nombreuses erreurs, **qui vont entraîner de nombreux cancers comme le TNBC (Figure 16).**

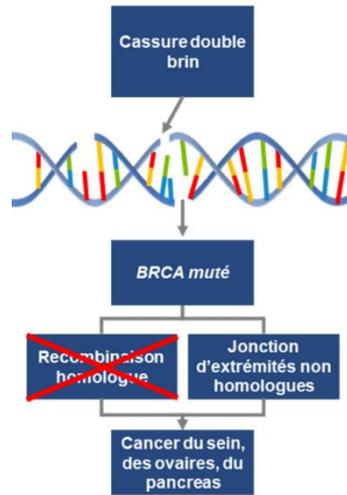


Figure 17 – Inactivation de BRCA et cancer⁴³

Nous retrouvons d'autres profils moléculaires et génétiques dans le TNBC, qui influencent le pronostic ou la prédiction du traitement (tableau 2)⁴⁴

Gene	Localization	Alteration Type	Main Function	Prognostic Significance	Predictive Significance
<i>TP53</i>	17p13.1	Inactivating mutation	Genome integrity, DNA repair and apoptosis	Poor prognostic factor, worse OS and increased metastatic risk	Poor response to chemotherapy
<i>BRCA1</i>	17q21.31	Inactivating mutation, epigenetic changes	DNA double-strand break repair	Poor prognostic factor	Higher response to neoadjuvant anthracycline and taxane therapy, response to platinum-based therapy, potential predictor for response to PARP inhibitors
<i>BRCA2</i>	13q13.1				
<i>PIK3CA</i>	3q26.32	Activating mutation	Survival, differentiation, proliferation	Poor prognostic factors	Potential predictors for response to PI3K/AKT/mTOR inhibitors
<i>PTEN</i>	10q23.31	Deletion, inactivating mutation			Higher sensitivity to combination therapy of PI3K and androgen receptor inhibitors
<i>INPP4B</i>	4q31.21	Deletion			
<i>EGFR</i>	7p11.2	Amplification, overexpression	Cell proliferation, metastasis	Poor prognostic factor	Potential predictor for response to anti-EGFR therapy

Tableau 2 - Summary of Triple-Negative Breast Cancer Important Genetic Markers⁴⁴

1.3.5.2 Biomarqueurs immunitaires du TNBC

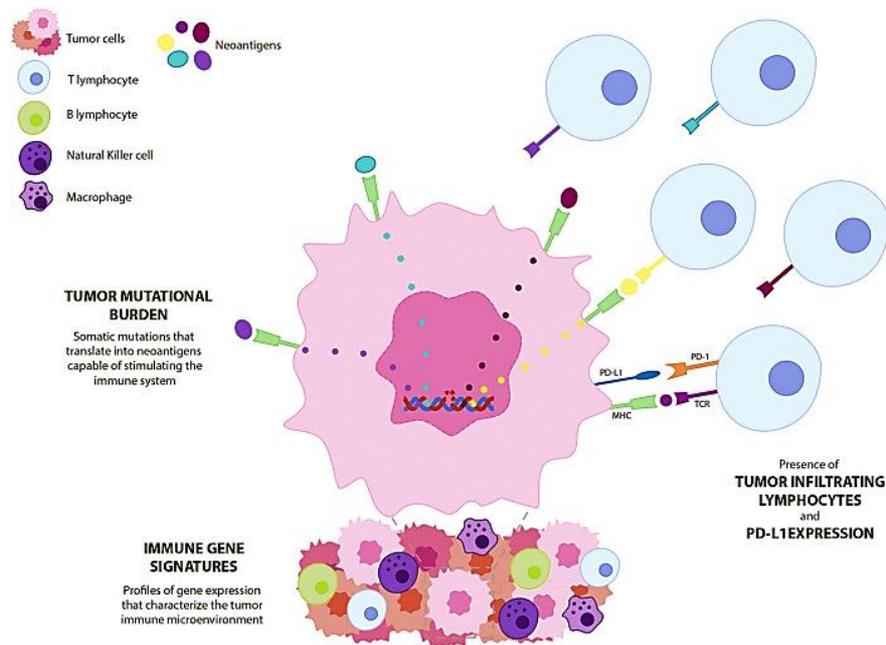


Figure 18 : Biomarqueurs actuellement explorés dans le TNBC⁵

Les mutations ponctuelles dans les cellules tumorales se traduisent par l'expression de néoantigènes spécifiques de la tumeur.

Les néoantigènes induisent une infiltration des lymphocytes T et une expression accrue des molécules de point de contrôle PD-1 et PD-L1.

Le profilage génétique des biopsies tumorales permet la caractérisation des composants immunitaires de la tumeur. Nous retrouvons PD-L1, PD-1 et TCR (récepteur des lymphocytes).

La détermination du nombre de mutations somatiques non synonymes, survenant dans une tumeur, c'est-à-dire la charge mutationnelle tumorale (TMB), a démontré que les néoantigènes générés par des mutations ponctuelles dans des gènes peuvent être spécifiques d'une tumeur.

Ceci est très important pour briser l'hétérogénéité tumorale et pour regrouper les patients ayant des signatures génétiques similaires

Il a été observé que les tumeurs hormono-négatives telles que TNBC et HER2+ avaient des TMB significativement plus élevées que les autres sous-types.

Pour améliorer la valeur de la TMB en tant que biomarqueur dans le traitement du cancer, des recherches supplémentaires sont nécessaires, notamment des études comportant des

échantillons plus importants, des traitements d'échantillons standardisés et des paramètres de séquençage, ainsi qu'une harmonisation des rapports sur les résultats cliniques.⁵

1.3.5.3 Caractérisation des sous types du cancer du sein triple négatif

Le TNBC est caractérisé (*tableau 3*) par une **forte hétérogénéité moléculaire**.

Des recherches ont permis de se concentrer sur **une classification des sous type TNBC**.

Subtype	Signaling Pathways	Important Markers	Chemosensitivity ²³	Potential Therapy
BL1	Cell cycle, proliferation, DNA damage pathways	<i>ATR, BRCA, MYC, NRAS, Ki-67</i>	Very good	Cisplatin, PARP inhibitors
BL2	Cell cycle, proliferation, growth factor signaling, glycolysis, gluconeogenesis	<i>EGFR, MET, EPHA2, TP53</i>	Very poor	Cisplatin; PARP and growth factor inhibitors
IM	Immune cell signaling processes	<i>JAK1/2, STAT1/4, IRF1/7/8, TNF</i>	Medium	—
M	EMT, cell motility, differentiation, proliferation	<i>Wnt, ALK, TGF-β</i>	Medium	PI3K/mTOR, Src inhibitors
MSL	EMT, cell motility, differentiation, growth factor signaling, angiogenesis	<i>EGFR, PDGFR, ERK1/2, VEGFR2</i>	Medium	PI3K/mTOR, Src inhibitors
LAR	Androgen/estrogen metabolism, steroid synthesis, porphyrin metabolism	<i>AR, FOXA1, KRT18, XBP1</i>	Poor	AR antagonist; PI3K, Hsp90 inhibitors

*Tableau 3 - Triple-Negative Breast Cancer Subtype Characterization*⁴⁵

1.3.5.4 Caractérisation génétique immunitaire du TNBC

Les signatures de gènes immunitaires sont les profils d'expression génique utilisés pour caractériser la réponse immunitaire dans les tumeurs.

Nous pouvons utiliser **des techniques transcriptomiques et des analyses statistiques approfondies** sont utilisées dans des lignées cellulaires cancéreuses ou des échantillons de tumeurs provenant de patients, **pour identifier des groupes de gènes dont l'expression est impliquée dans la réponse immunitaire au cancer**, ainsi que **pour caractériser la composition des cellules immunitaires des tumeurs**.

Néanmoins, les gènes impliqués dans la réponse immunitaire au cancer et la valeur pronostique sous-jacente ont été identifiés :

Four genes immune signature in TNBC	<i>CXCL13</i>	Chemokine ligand	Criscitiello et al. (2018)
	<i>GBP1</i>	Interferon-induced protein	
	<i>SULT1E1</i>	Immunogenic protein	
	<i>HLF</i>	Immunogenic cell death	

Figure 19 : Gènes signature de l'immunité du TNBC⁵

Pour les TNBC, ces signatures immunitaires peuvent avoir une importance particulière en raison de l'absence de caractéristiques moléculaires communes au cancer du sein.

Des chercheurs ont évalué les signatures immunitaires génétiques spécifiquement chez les patients TNBC, qui ont été précédemment traités avec un traitement néoadjuvant. **CXCL13** (chimiokine), **GBP1** (réponse à l'interféron), **SULT1E1** (homéostasie des œstrogènes, potentiellement immunogène) et **HLF** (mort cellulaire immunogène) **étaient corrélés** à la réponse immunitaire induite par la chimiothérapie et **à l'augmentation de la survie sans rechute à distance.**

Des recherches supplémentaires sont nécessaires, y compris de grands essais cliniques conçus pour identifier et valider les marqueurs génétiques, afin de faciliter la transition du laboratoire à la clinique.

1.4 Le dépistage et diagnostic du cancer du sein triple négatif

1.4.1 Dépistage du cancer du sein

Le dépistage de la population est défini comme **visant à détecter une maladie précoce**, à l'aide d'un test non invasif, précis et acceptable pour les utilisateurs finaux.

Le dépistage du cancer du sein dans la population se fait **par mammographie**, qui est une stratégie de prévention secondaire **visant à détecter la maladie à un stade précoce pour permettre un traitement efficace.**

Il est recommandé **d'effectuer la mammographie** pour les femmes **âgées de 50 à 74 ans, tous les 2 ans par mammographie bilatérale, avec deux incidences et avec double lecture.**¹⁵

Pour les femmes ayant un risque de déclarer un cancer dû aux antécédents familiaux ou à leurs facteurs de risque, un dépistage précoce sera proposé soit par :

- Échographie mammaire,
- Mammographie en fonction de l'âge et des risques de la patiente.

Les images mammographiques sont classées BI-RADS de l'ARC (breast imaging- reporting and data system de l'American college of radiology)

ACR	
ACR 0	L'évaluation mammographique est incomplète : ▶nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison.
ACR 1	Normal
ACR 2	Constatations bénignes
ACR 3*	Anomalie probablement bénigne (- de 2 % de risque de malignité) : ▶proposition d'une surveillance initiale à court terme
ACR 4	Anomalie suspecte : ▶une biopsie doit être envisagée
ACR 4A	Valeur Prédictive Positive Faible (2-10 %)
ACR 4B	Valeur Prédictive Positive Intermédiaire (10-50 %)
ACR 4C	Valeur Prédictive Positive Forte (>50 %)
ACR 5	Haute probabilité de malignité ≥ 95 % : ▶une action appropriée doit être entreprise (presque certainement malin)
ACR 6	Résultat de biopsie connu : ▶malignité prouvée : une action appropriée doit être entreprise.

* ACR 3 : la règle est de ne pas biopser, mais à discuter en fonction des antécédents et de l'histoire de la patiente.

- si nodule ou opacité : contrôle à 4 mois
- si micro calcifications : contrôle à 6 mois.

Tableau 4 : Classification ACR⁴⁶

- **ACR 0** : pas de conclusion possible, des investigations complémentaires seront nécessaires.
- **ACR 1** : mammographie normale
- **ACR 2** : imagerie bénigne ne nécessitant pas de surveillance ni examen complémentaire
- **ACR 3** : imagerie évoquant une lésion probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée
- **ACR 4** : imagerie évoquant une anomalie potentiellement suspecte qui nécessite une vérification histologique
- **ACR 5** : anomalie extrêmement évocatrice d'un cancer qui nécessite une vérification histologique

Le dépistage de la population **réduit** de manière significative **la mortalité** par cancer du sein **d'un risque relatif de 20 %** pour les personnes conviées au dépistage ⁴⁷.

L'efficacité du dépistage par mammographie **dépend de l'âge** et est **plus évidente chez les femmes de 50 à 69 ans**.

Toutefois pour les jeunes femmes, il a été montré que le bénéfice était moindre, dû à la photosensibilité des seins chez les femmes plus jeunes ⁴⁸.

Étant donné que le dépistage **améliore la détection précoce** du cancer du sein, il permet donc une réduction **des traitements intensifs, comme les mastectomies**.

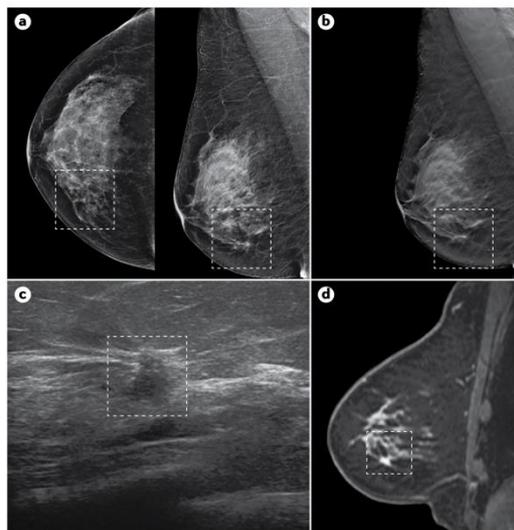


Figure 20 – Mammographie du sein⁴⁹

Le système de dépistage par mammographie a été mis en place dans notre système de santé.

L'HAS (HAS, référentiel dépistage et prévention du cancer du sein, 2015) recommande **pour les femmes de 25 à 49 ans et les femmes de plus de 74 ans de réaliser un examen clinique annuel par la palpation des 2 seins par un gynécologue**.

A partir de 50 ans, toutes les femmes peuvent bénéficier tous les deux ans d'une mammographie grâce au programme national de dépistage.

Les images suspectes à la mammographie peuvent être :

- Des opacités spiculées irrégulières
- Des amas de microcalcifications irrégulières.

Les macro-calcifications évoquent des lésions bénignes.

Il est généralement conseillé **aux femmes présentant un risque plus élevé de cancer du sein** que le risque moyen de la population (en raison de mutations génétiques, de prédispositions), de subir un dépistage adapté au risque. Il sera **proposé un dépistage plus fréquent** et l'utilisation de technologies autres que la mammographie, **comme l'échographie** par exemple avec **un suivi tous les 4 mois, 6 mois ou tous les ans.**

La HAS (HAS, Identification a haut risque et modalité de dépistages , 2015) rappelle **qu'en cas de mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 identifiée au sein d'une famille, mais non retrouvée chez une femme ayant accepté de réaliser un test familial ciblé, pour connaître son statut mutationnel, aucune surveillance spécifique n'est recommandée.**

La femme doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Notons que pour **les TNBC, l'ajout de l'IRM à la mammographie augmente la sensibilité du dépistage** chez les femmes présentant **des mutations BRCA1 et/ou BRCA2** et constitue l'approche de dépistage recommandée pour les porteuses **de mutations BRCA** ^{50 51}.

En effet, **l'IRM mammaire** n'est pas réalisée systématiquement et est réservée à des situations spécifiques notamment **les femmes portant le gène BRCA muté ou des seins denses non évaluables en mammographie et échographie.**

L'évolution des méthodes de dépistage a permis de **développer des technologies émergentes** telles que **la tomosynthèse, la mammographie à contraste amélioré** et **l'imagerie gamma** qui montrent **des taux de détection du cancer améliorés** dans les études d'observation lorsqu'elles sont ajoutées à la mammographie.

Il est donc important de mettre en place des campagnes de dépistage, telles que celle d'« **Octobre Rose** », afin de promouvoir **l'auto palpation des seins** entre les différents examens de dépistage qui permet de **réduire la mortalité** ⁵².

Dépistage des cancers

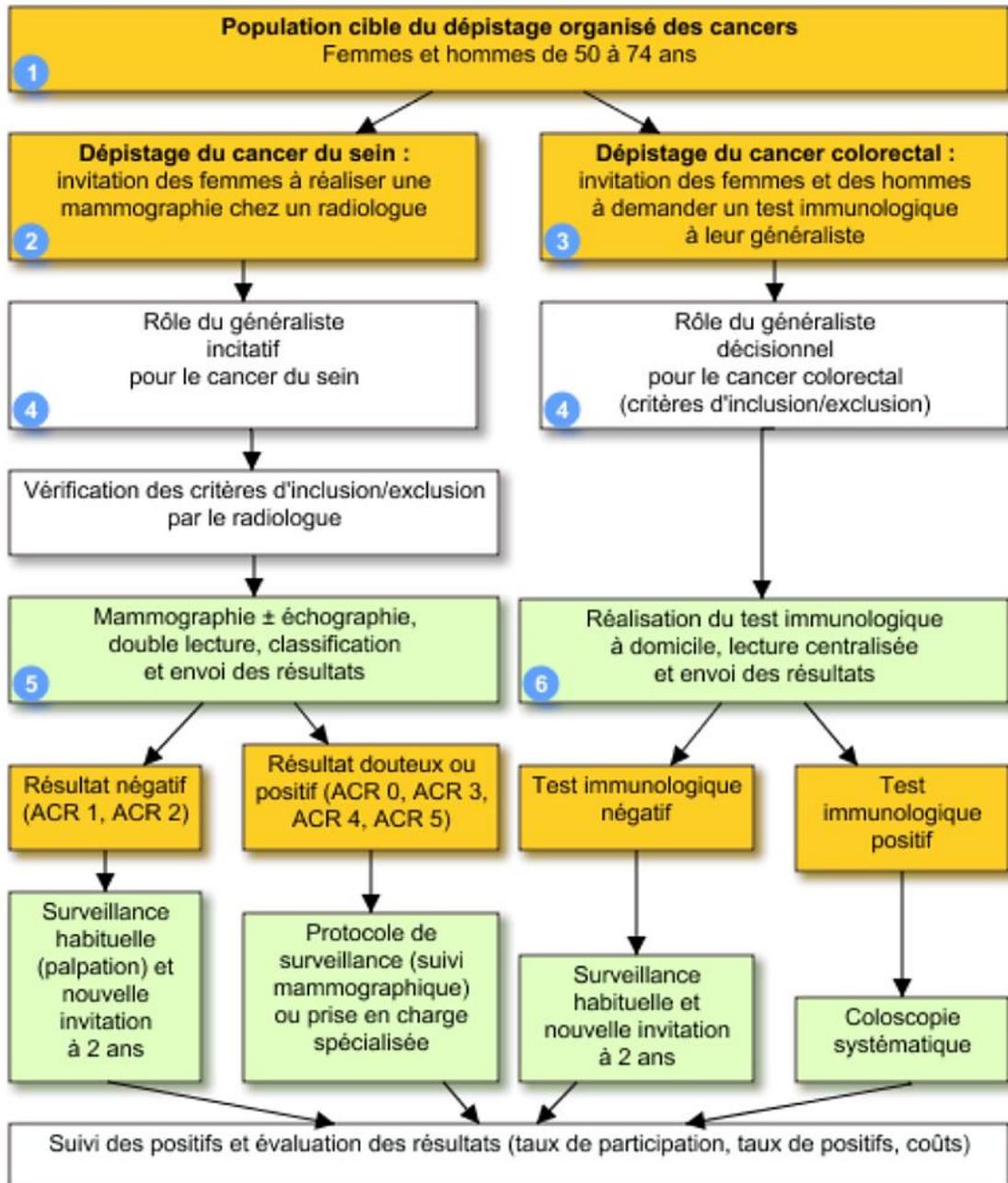


Figure 21 : Dépistage du cancer du sein⁵³

1.4.2 Diagnostic général du cancer du sein

1.4.2.1 Les signes cliniques

Le diagnostic clinique est important et va reposer sur la recherche de signes mammaires lors d'une palpation.

La patiente va être en position assise, puis en décubitus dorsal, le praticien va chercher s'il y a une déformation cutanée comme :

- Une masse
- Une anomalie cutanée à caractère inflammatoire
- Un aspect de peau d'orange
- Des ulcérations
- Un écoulement du mamelon, une réaction du mamelon

Cette première étape permet de poser un premier diagnostic et de prescrire des examens complémentaires à la patiente.

1.4.2.2 Histologie et biologie

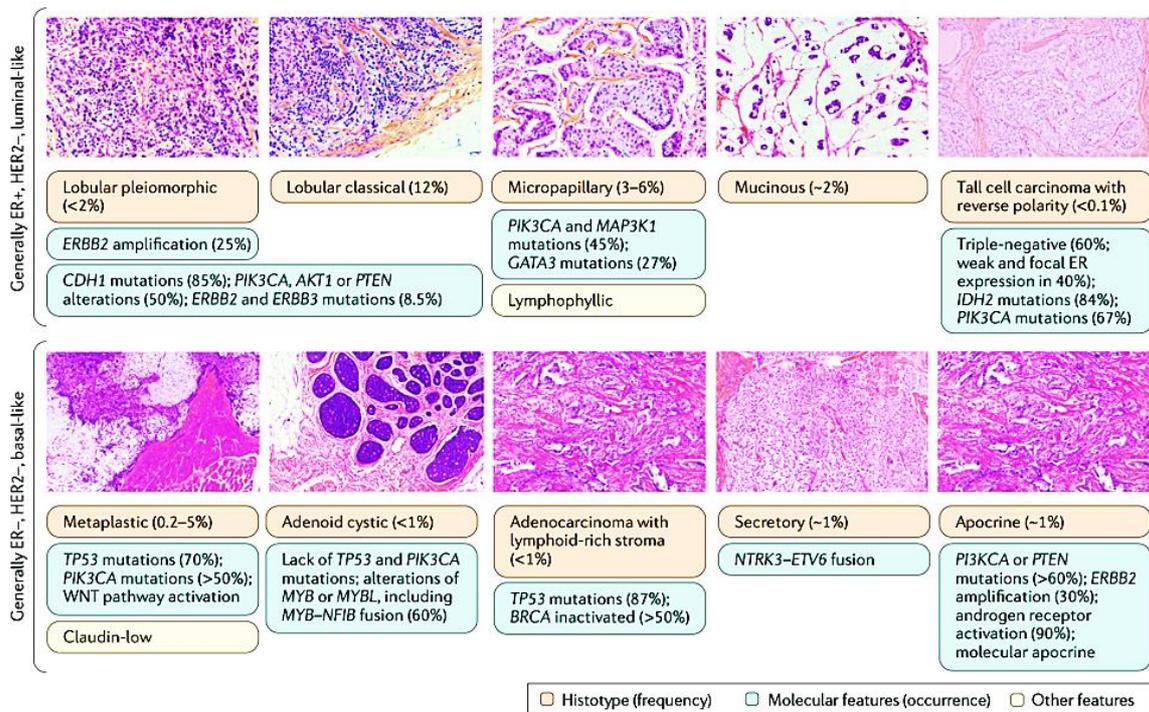


Figure 22 - Breast cancer histological types and molecular alterations ⁵⁴

Pour déterminer le statut du cancer du sein triple négatif, **une biopsie** est réalisée. Cela consiste à prélever un petit tissu de la tumeur. L'anatomopathologie du tissu prélevé va permettre de poser un diagnostic et **d'analyser**, après marquages immunohistologiques, au microscope, **les cellules cancéreuses** afin de déterminer **si elles possèdent des récepteurs hormonaux et des récepteurs à la protéine HER2**.⁵⁵.

En l'absence des récepteurs hormonaux et des récepteurs à la protéine HER2, le diagnostic de cancer du sein triple négatif est donc confirmé.

1.4.2.3 Anatomopathologie

C'est l'anatomo-pathologie qui affirme le diagnostic du cancer du sein : devant toute anomalie clinique et radiologique, un prélèvement pour diagnostiquer histologiquement est imposé.

Les prélèvements se font sous forme de biopsies percutanées mammaires guidées par la clinique ou l'échographie.

L'analyse anatomo-pathologique permet d'affirmer le diagnostic et de préciser le risque évolutif.

Des histologies rares sont possibles, comme des lymphomes, les sarcomes, les métastases intra mammaires, d'autre cancers primitifs.

Dans la majorité des cas, les cancers du sein sont des adénocarcinomes canauxaires ou lobulaires infiltrant.

1.4.2.3.1 L'analyse anatomo-pathologique sur la biopsie

L'analyse anatomo-pathologique précisera sur la biopsie :

- **Le type de cancer du sein**
- **Le grade histopronostique** : le grade Elston ou Ellis actuellement recommandé en Europe correspond au grade **SBR** modifié (*S*Cardd-*B*loom et *R*ichardson)

Il s'agit d'un score correspondant à la somme de trois critères :

- Architectural
- Nucléaire
- Compte mitotique, côté de 1 à 3

Le grade est pronostique

- Un score total de 3,4 ou 5 correspond à un grade Elston et Ellis 1
- Un score total de 6 ou 7 correspond à un grade Elston et Ellis 2
- Un score total de 8 ou 9 correspond à un grade Elston et Ellis 3

Notons que le système Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis ⁵⁶, est basé sur trois caractéristiques tumorales : la proportion de cellules cancéreuses qui sont en formation de tubule, l'anisocaryose, c'est à dire la variation de la taille et de la forme du noyau entre les cellules et le nombre de mitoses.

Chaque caractéristique est notée avec un système à trois niveaux, et la note finale G1, G2 ou G3 est déterminée en ajoutant les scores individuels.

Le grade tumoral reflète l'agressivité potentielle du cancer du sein et constitue un facteur pronostique important.

-L'expression immunohistochimique des récepteurs hormonaux, œstrogènes et progestérone.

Le seuil de positivité retenue en Europe est de 10 % d'expression.

Ces récepteurs sont l'outil de transmission, de la stimulation, de la prolifération entre les hormones stéroïdiennes circulantes et l'ADN de la cellule tumorale.

Leur présence représente un facteur pronostique et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie, qui est un traitement antitumoral.

-Le statut HER2 code pour une **protéine transmembranaire** de type de récepteurs tyrosine kinases, **impliquée dans la survie et la prolifération cellulaire**. La recherche d'une surexpression de la protéine HER2 est faite en immunohistochimie ; l'amplification du gène HER2 est aussi recherchée par des techniques d'hybridation in situ.

HER2 est un facteur à la fois pronostique et prédictif de la réponse au trastuzumab.

-Le statut Ki67 qui traduit la prolifération cellulaire. Il est également évalué en immunohistochimie.

1.4.2.3.2 L'analyse anatomo-pathologique sur la pièce opératoire

Une fois le diagnostic du type histologique confirmé, l'anatomopathologie précisera :

- Le nombre de tumeurs
- La taille
- La présence ou non de métastases ganglionnaires
- La présence d'un embole vasculaire
- La qualité de l'exérèse c'est-à-dire de l'envahissement

La démarche d'exérèse augmente le risque de récurrence locale et nécessite une reprise chirurgicale.

En cas de chimiothérapie néoadjuvante, l'examen anatomopathologique permettra d'évaluer l'efficacité du traitement.

L'ensemble de ces éléments permet d'établir la **classification TNM**.

- La lettre **T** est l'initiale de **tumeur** et correspond à **la taille de la tumeur**
- La lettre **N** est l'initiale de **node** qui signifie **ganglion** en anglais et indique **si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis**
- La lettre **M** est l'initiale de **métastase** et signale **la présence ou l'absence de métastases**.

Tumeur primaire T

Tx	Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée
T0	<p>Tumeur primitive non palpable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tis : carcinome <i>in situ</i> - Tis (CCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i> - Tis (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i> - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente <p>NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur</p>
T1	<p>Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1mic : micro-invasion⁽¹⁾ (3) ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension - T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension - T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension - T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	<p>Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)</p> <ul style="list-style-type: none"> - T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral - T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein - T4c : T4a + T4b - T4d : cancer inflammatoire⁽²⁾

Tableau 5 : Classification T ⁵⁷

Ganglions lymphatiques régionaux : pN	
pNx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
pN0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées - pN0 (i-) : et étude immunohistochimique négative (IHC) - pN0 (i+) : et IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) - pN0 (mol-) : et biologie moléculaire négative (RT-PCR : <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>) - pN0 (mol+) : et biologie moléculaire positive (RT-PCR)
pN1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
pN1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la chaîne ganglionnaire mammaire interne (CMI) détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique - pN1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires - pN1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique - pN1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI, détecté sur ganglion sentinelle, sans signe clinique (pN1a + pN1b)
pN2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire - pN2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm - pN2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
pN3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux - pN3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires - pN3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique - pN3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 6 : Classification N et P⁵⁷

Stades			
Stades	Tumeur	Ganglions régionaux	Métastases à distance
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1		
Stade IIA	T0	N1	
	T1		
	T2	N0	
Stade IIB	T2	N1	
	T3	N0	
Stade IIIA	T0	N2	
	T1		
	T2		
	T3	N1	
N2			
Stade IIIB	T4	N0	
		N1	
		N2	
Stade IIIC	Tout T	N3	
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau 7 : Les différents stades⁵⁷

La classification **TNM** par stades **UICC** (**U**nion **I**nternationale **C**ontre le **C**ancer) permet d'orienter la stratégie thérapeutique initiale basée sur **la distinction** entre **les stades précoces** où la maladie est localisée (stades I et II) et les stades étendus où la maladie est localement avancée (stade III) ou métastatique (stade IV).

1.4.3 Diagnostic spécifique du TNBC

Le diagnostic de TNBC repose sur **les données** combinées **de la pathologie** et de **l'immunohistochimie**.

Les techniques d'imagerie seules comprenant la mammographie et l'échographie ne suffisent pas à distinguer le TNBC des autres cancers du sein. Cependant, il a été démontré que **certaines caractéristiques morphologiques**, telles que **des marges circonscrites et l'absence de calcifications**, sont **communes aux tumeurs TNBC**, mais atypiques dans d'autres sous-types⁵⁸.

La taille de la tumeur, l'état de l'infiltrat lymphatique, et l'indice de prolifération et de nécrose sont bien documentés et permettent de **distinguer les tumeurs TNBC et non TNBC ainsi que les tumeurs de grade.**

Les TNBC sont caractérisés par **un important infiltrat lymphoplasmocytaire, une fibrose stromale et une nécrose tumorale, une invasion vasculaire et nerveuse et un taux élevé de prolifération** ⁵⁹.

L'immunohistochimie (IHC) fournit les données **les plus précises pour le diagnostic de TNBC**, car elle permet l'évaluation du statut ER, PR et HER2 dans les échantillons de patients. **Un conseil génétique et un test de statut de mutation BRCA** peuvent également être nécessaires au moment du diagnostic, **car ils peuvent influencer le choix du schéma thérapeutique.**

1.4.4 Pronostic

Les **facteurs pronostiques** classiques comprennent :

- L'âge
- Le stade
- Le grade tumoral
- Le type de tumeur
- L'état lymphovasculaire

Le cancer du sein avant 35 ans est rare (< 5 % des patientes), potentiellement **plus agressif** et plus **fréquemment** associé à **un cancer du sein héréditaire.**

Les patientes gériatriques atteintes d'un cancer du sein (**> 75 ans**) présentent une mortalité spécifique à la maladie, **17 % plus élevée que les patientes plus jeunes.**

Pour les cancers du sein **ER-négatifs, HER2-négatifs** et pour les cancers du sein **HER2-positifs**, la présence de **lymphocytes infiltrant la tumeur** est **associée à un bon pronostic.**

Les cancers du sein **HER2-positifs et les TNBC** étant **associés à un pronostic plus défavorable** sont généralement traités par **chimiothérapie avec ou sans thérapie ciblée.**

1.5 Prise en charge actuelle et traitements du cancer du sein triple négatif

La prise en charge et les traitements du TNBC vont dépendre de la détermination du statut triple négatif du cancer qui a été faite précédemment lors de l'examen anatomopathologique.

1.5.1 Rappel

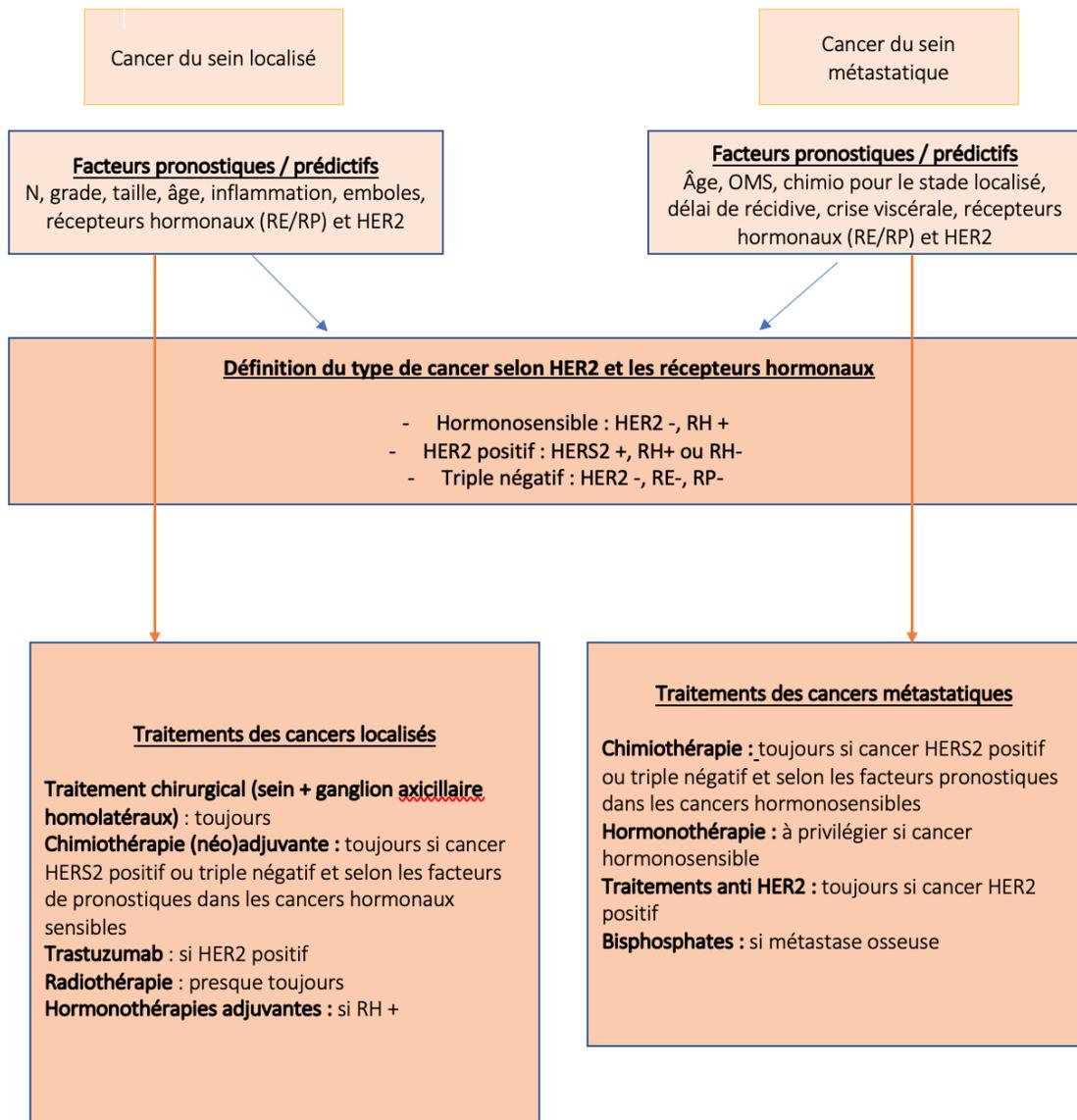


Figure 23 : Rappel de l'arbre décisionnel de prise en charge⁶⁰

1.5.2 Prise en charge de la patiente

1.5.2.1 Prise en charge par l'équipe médicale

La prise en charge du cancer triple négatif est définie lors d'une réunion regroupant **tout le corps médical suivant la patiente**. Cette réunion est appelée **RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire)**.

Un **protocole** thérapeutique sera alors mis en place, **adapté à la patiente**.

Il sera proposé à la patiente **un soutien psychologique**, et de rejoindre des associations de patientes et **des cellules anti-stress**, afin de permettre **une meilleure observance et adhérence du traitement**.

L'**oncologue** prendra le temps **d'expliquer** la situation, ainsi que les détails du protocole **avec un vocabulaire adapté**.

L'adhérence au traitement est un enjeu primordial pour optimiser l'efficacité du protocole thérapeutique.

1.5.2.2 La chirurgie

La **chirurgie** est très **fréquente dans les TNBC**.

Le chirurgien définira, en fonction **de la taille de la tumeur, et de sa propagation, le type de chirurgie** qu'il pratiquera.

L'**indication de mastectomie ou tumorectomie** dépend donc **des spécificités du cancer**.⁶¹

1.5.2.3 La radiothérapie

La **radiothérapie** peut être proposée **une fois la chirurgie effectuée**.

La **radiothérapie** consiste à utiliser des rayonnements **pour détruire les cellules cancéreuses** en **bloquant leur capacité à se multiplier**. On parle **d'un traitement locorégional des cancers**.

L'**irradiation** a pour but de détruire les cellules cancéreuses **tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants**.⁶²

1.5.2.4 La chimiothérapie

La chimiothérapie est **recommandée** pour traiter les patientes atteintes d'un **cancer du sein triple négatif**.

L'ESMO recommande pour les cancers du sein triple négatif **différentes thérapeutiques de chimiothérapie** :

1.5.2.4.1 Antinéoplasiques cytotoxiques - Les anthracyclines : inhibiteurs de topoisomérase.

Nous retrouvons **la doxorubicine** et ses 2 formes liposomales ainsi que **l'épirubicine**.

- **Mécanisme d'action** : Les anthracyclines agissent en s'intercalant dans l'ADN de la cellule cancéreuse. Elles perturbent ainsi la division cellulaire et entraînent la mort de la cellule. Ces molécules viennent se loger au niveau des brins d'ADN pour former un complexe avec l'ADN et la topoisomérase II. La formation de ce complexe aboutit au **bloquage de la transcription et limite la division des cellules cancéreuses et l'extension des tumeurs**. Les anthracyclines provoquent la formation de radicaux libres d'oxygène, à l'origine d'un pouvoir oxydant délétère pour les cellules cancéreuses (figure 20).⁶³
- **Posologie** : Les anthracyclines sont perfusées par voie IV stricte ou par voie veineuse centrale ; il est important de noter **qu'un risque de nécrose tissulaire est possible en cas d'extravasation**. La durée de perfusion peut être brève, de 3 à 5 minutes. Les posologies sont pour la doxorubicine comprises entre 40 et 75 mg/m² par cycle, sans dépasser 550 mg/m², qui est la dose cumulative maximale. Pour la doxorubicine liposomale, la 1^{re} injection d'anthracycline liposomale doit être perfusée à une vitesse inférieure à 1 mg/min. En l'absence de réaction anaphylactique, les perfusions suivantes peuvent être délivrées en 60 minutes.⁶⁴
- **Effet indésirables (EI)** : les plus fréquents sont **les vomissements, l'alopécie, la myélosuppression avec la neutropénie, les mucites et diarrhées**. La doxorubicine liposomale donne fréquemment **des syndromes main-pied**. Nous retrouvons aussi **la cardiotoxicité** qui est connue des anthracyclines. **Cette cardiotoxicité est moindre avec l'épirubicine ou les anthracyclines liposomales.** **Pour La dexrazoxane**, la fragmentation de la dose ou la prolongation de la durée de la perfusion **va réduire l'effet cardiotoxique**.

● Inhibent les topo-isomérases II

- Formation de coupures double brin non réparés

DCI molécule (sigle)	Spécialité (laboratoire)	Voie	AMM sein
épirubicine (E)	Farmorubicine® (Pfizer, générique)	IV lente	Adjuvant et métastatique
doxorubicine = adriamycine (A)	Adriblastine® (Pfizer, générique)	IV lente	Adjuvant et métastatique
doxorubicine liposomale	Myocet® (Teva)	IV	Métastatique en L1 en association à cyclophosphamide
doxorubicine liposomale pégylée	Caelyx® (Schering Plough)	IV	Métastatique

● Toxicités

- hématologiques
- vomissements / alopecie
- cardiotoxicité chronique +++ → dose totale maximale selon produit
- nécrose sous-cutanée en cas d'extravasation

Figure 24 : Les anthracyclines ⁶⁵

1.5.2.4.2 Antinéoplasiques cytotoxiques - Les taxanes : poisons du fuseau.

Nous retrouvons le docetaxel, le paclitaxel et les nab paclitaxel

- **Mécanisme d'action :** Leur principal mécanisme d'action est l'**inhibition de la fonction des microtubules du cytosquelette**. Les microtubules sont essentiels pour la division cellulaire, et **les taxanes bloquent la division normale des cellules**. Les taxanes jouent donc le rôle de poison du fuseau (mitotique).
- **Posologie :** l'administration de docétaxel doit être précédée d'une **prémédication par corticoïde comme la dexaméthasone**, 16 mg par jour par voie orale pendant 3 jours, en commençant la veille de la perfusion. L'objectif est de réduire **la rétention hydrique ainsi que les réactions d'hypersensibilité**. Les doses de docétaxel sont comprises entre 50 et 100 mg/m² en perfusion IV sur 1 heure.⁶⁴
- **EI :** Le docétaxel provoque fréquemment des effets hématologiques, cutanés comme **des éruptions maculopapuleuses, érythémateuses et prurigineuses**. L'utilisation de corticoïde en prémédication permet de les atténuer. Nous retrouvons **l'alopecie, des neurotoxicités périphériques et des toxicités unguéales, avec des œdèmes**.
Les patients traités par docétaxel doivent s'abstenir de consommer du pamplemousse (fruit et jus), qui majore le risque d'effets indésirables.

- Inhibent la dépolymérisation de la tubuline durant la phase M du cycle cellulaire

DCI molécule (sigle)	Spécialité (laboratoire)	Voie	AMM sein
paclitaxel (P ou TXL)	Taxol® (BMS, générique)	IV	Adjuvant et métastatique
docetaxel (T ou TXT)	Taxotère® (sanofi, générique)	IV	Adjuvant et métastatique
nab-paclitaxel*	Abraxane® (Celgene)	IV	Métastatique

* Paclitaxel lié à de l'albumine d'origine humaine pour permettre une solubilité de la molécule sans présence de solvant

- Toxicités

- hématologiques
- mucites, vomissements, diarrhées
- alopecie
- neurotoxicité périphérique
- réactions d'hypersensibilité (Taxol®+++)
- toxicité uniguéale, oedèmes (Taxotère®)

Figure 25 : Les Taxanes ⁶⁵

1.5.2.4.3 Agent alkylant et apparenté

Dans **les agents alkylants** nous retrouvons **Le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, la mitomycine et le thiotépa**, appartenant au **groupe des moutardes azotées**.

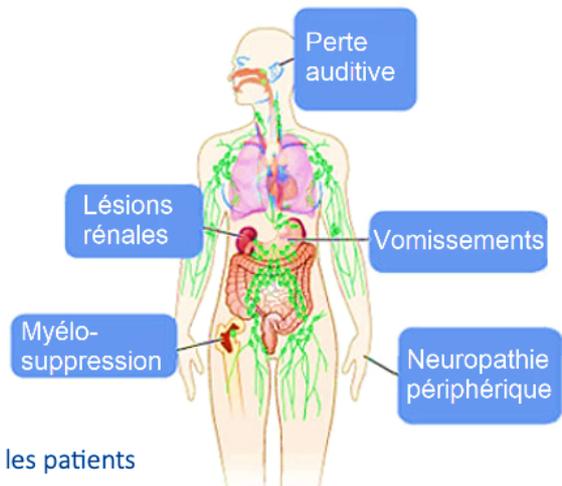
- **Mécanisme d'action** : Ce sont **des agents alkylants** de l'ADN, qui inhibent la réplication cellulaire et **induisent la mort cellulaire préférentielle des cellules cancéreuses**.
- **Posologie** : Le cyclophosphamide est habituellement utilisée à des doses allant **de 500 à 4 000 mg/m²** toutes les **3 à 4 semaines**.
- **EI** : Les effets indésirables **des agents alkylants** sont **la myélosuppression, l'alopecie**, Le cyclophosphamide entraîne fréquemment **une ménopause**. **La toxicité vésicale** est spécifique du cyclophosphamide et de l'ifosfamide, **la toxicité digestive** se traduit par des ulcérations.

Les sels de platine sont des apparentés **des agents alkylants** qui regroupent trois molécules couramment utilisées : **le cisplatine, l'oxaliplatine, et le carboplatine.**

- **Mécanisme d'action** : est un antinéoplasique cytostatique, se lie avec l'ADN **dont il inhibe la synthèse des ponts inter et intracaténaux**. L'inhibition des synthèses de l'ARN) et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement.
- **Posologie** : La posologie est **strictement individuelle** ; pour l'établir, le médecin tient compte des antécédents (notamment de l'état des reins et de l'audition), du type de tumeur, de sa localisation, de l'atteinte ou non de plusieurs organes, de l'association éventuelle avec un autre traitement (radiothérapie notamment).
- **EI** : **hépatotoxicité, vomissement, lésion rénale, myélosuppression**

● Dosage et administration

- Administration par intraveineuse (IV), perfusion entre 6 et 8 heures, toutes les 3/4 semaines pendant plusieurs cycles¹⁻³
- Dosage dépendant de facteurs incluant une indication spécifique et les traitements concomitants
- Les sels de platine sont associés à des toxicités à court terme et à long terme (cf. schéma ci-contre)^{1,4}



→ Un suivi fréquent de la NFS doit être effectué chez tous les patients recevant une chimiothérapie à base de sels de platine¹

1. Accord Healthcare Limited. Carboplatin 10 mg/mL concentrate for solution for infusion [summary of product characteristics].: SmPC. September 2012. Middlesex, UK: Accord Healthcare Limited; 2012. 2. Accord Healthcare Limited. Cisplatin 1 mg/mL concentrate for solution for infusion [summary of product characteristics].: SmPC. January 2015. Accord Healthcare Limited; 2015. 3. Teva Pharmaceuticals USA, Inc. Cisplatin Injection, solution [package insert]. December 2017. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc; 2017. 4. Siddik ZH. Alkylating agents and platinum antitumor compounds. In: Bast RC Jr, Croce CM, Hait WN, et al. eds., editors. Holland-Frei Cancer Medicine.: Ch 58. 9th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017. p. 649-664.

Figure 26 : Les sels de platine ⁶⁵

1.5.2.4.4 Les autres chimiothérapies

Anthracyclines et taxanes incontournables

Agents alkylants et apparentés

agissent à toutes les phases du cycle en liant entre eux les brins d'ADN
→ Lésions DIRECTES DE L'ADN

Cyclophosphamide Endoxan®

Sels de platines

Inhibiteurs des topo-isomérase II

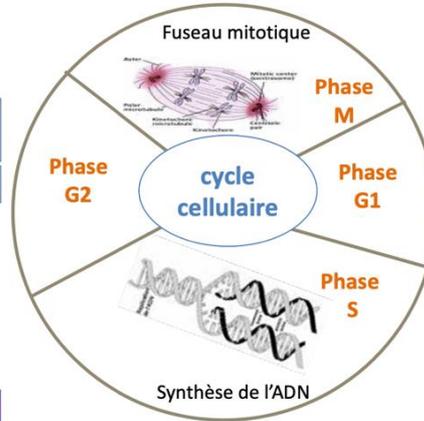
empêchent le bon déroulement de la synthèse de l'ADN en phase S, et de la synthèse des protéines en phases G1 et G2

Familles des anthracyclines

Doxorubicine

Epirubicine

Doxorubicine liposomale



Poisons du fuseau

agissent en phase M en empêchant le bon déroulement de la division cellulaire

Famille des taxanes

Paclitaxel Taxol®

Docétaxel Taxotère®

Vinca-alcaloïdes

Vinorelbine Navelbine®

Halichondrine

Eribuline Halaven®

Antimétabolites

agissent en phase S au niveau des constituants de la molécule d'ADN

5FU et capécitabine Xeloda®

Gemcitabine Gemzar®

Méthotrexate

Figure 27 : Les anthracyclines et taxanes65

Nous pouvons retrouver les antimétabolites avec le 5 FU et la capecitabine, la gemcitabine et le methotrexate.

➤ Pour les 5 FU ce sont des ANTIPYRIMIDIQUES

- **Mécanisme d'action** : Les antipyrimidiques interrompent la synthèse des acides nucléiques. Leur chef de file, le 5-fluoro-uracile ou 5-FU.
- **Posologie** : Il s'administre en perfusion IV à une dose allant de 400 à 600 mg/m² par jour, 3 à 6 jours par mois en monothérapie, et de 300 à 600 mg/m² par jour, 2 à 5 jours par cycle de 3 ou 4 semaines en association avec d'autres cytotoxiques
- **EI** : La toxicité hématologique, les nausées et les vomissements sont immédiats et fréquents, la photosensibilisation et la cardiotoxicité nécessitent l'arrêt du traitement.
Des toxicités sévères, parfois d'évolution fatale, ont été rapportées en lien avec une surexposition aux médicaments anticancéreux de la classe des fluoropyrimidines, chez des patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), un génotypage peut être réalisé.

➤ **CAPECITABINE**

- **Mécanisme d'action** : prodrogue du 5-FU
- **Posologie** : Elle s'administre par voie orale à la posologie initiale de 1 250 mg/m² matin et soir, pendant 14 jours consécutifs, suivis d'une semaine de repos (cycles de 3 semaines), tant en monothérapie qu'en association au docétaxel.
- **EI** : La toxicité de la capécitabine est **similaire à celle du 5-FU** avec une **fréquence supérieure de diarrhées et de syndromes main-pied**

➤ **GEMCITABINE**

- **Mécanisme d'action** : les antiprimidiques **interrompent la synthèse des acides nucléiques.**
- **Posologie** : Elle s'administre en perfusion IV à la posologie de 1 250 mg/m² aux J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours.
- **EI** : La gemcitabine est **très radio sensibilisante, nausée vomissement, syndrome grippal et une toxicité hématologique qui est modérée.**

➤ **METHOTREXATE**

- **Mécanisme d'action** : Le méthotrexate est **un agent antifolique** disposant d'une AMM dans les adénocarcinomes mammaires en traitement adjuvant ou après rechute.
- **Posologie** : Le méthotrexate s'administre en IV à des doses allant de 30 à 50 mg/m² par cure, les intervalles entre les cures variant de 1 semaine à 1 mois.
- **EI** : **La myélosuppression, les mucites orales, syndrome gastro-intestinale et toxicité hépatique.**

Nous pouvons retrouver aussi **les alcaloïdes de la pervenche ou vinca-alcaloïdes** qui appartiennent au groupe des poisons du fuseau.

Parmi eux, **la vinorelbine, la vinblastine, la vindésine et la vincristine.**

➤ VINBLASTINE

- **Mécanisme d'action** : poison du fuseau mitotique inhibant la polymérisation de la tubuline et bloquant la division cellulaire.
- **Posologie** : La posologie est :
 - pour la vinorelbine, de 25 à 30 mg/m² par semaine par voie IV et de 60 à 80 mg/m² en 1 prise hebdomadaire unique par voie orale
 - Pour la vinblastine, de 4 à 18,5 mg/m² par semaine
 - Pour la vincristine, de 1,4 mg/m² par semaine
 - Pour la vindésine, de 3 mg/m² tous les 7 à 15 jours.⁶⁴
- **EI** : neurotoxicité, neutropénie, irritants pour les parois vasculaires et à l'origine de nécroses cutanées sévères en cas d'extravasation.

1.5.2.4.5 Les inhibiteurs de PARP

L'ESMO recommande un inhibiteur de PARP, comme par exemple olaparib ou talazaparib. Il s'agit d'une option de traitement raisonnable pour les patients atteints d'un cancer du sein avancé BRCA muté, triple négatif préalablement traité par une anthracycline avec/sans taxane en adjuvant et/ou en métastatique.

Son utilisation est associée à une amélioration de la qualité de vie et à un profil de toxicité favorable.⁶⁶

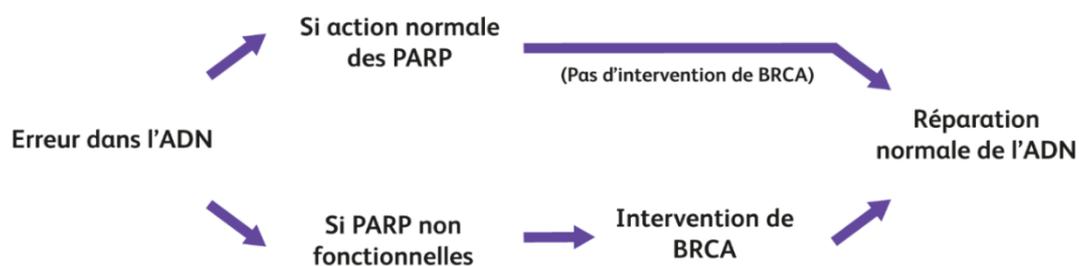


Figure 28 : Système de réparation de ADN⁶⁷

Un traitement médicamenteux à base d'un inhibiteur de PARP (PARP pour Poly-ADP-Riboses-Polymérase) permet de détruire les cellules cancéreuses en empêchant la réparation de l'ADN. Ce type de thérapie ciblée est indiqué dans le traitement d'un cancer du sein triple négatif métastatique, lié à la mutation des gènes BRCA.

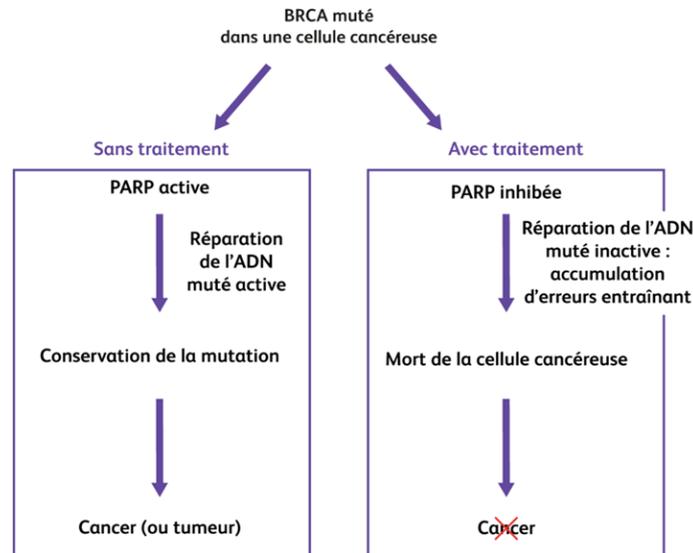


Figure 29 : Mécanisme d'action 66

1.5.2.5 L'immunothérapie – thérapie ciblée

Nous pouvons avoir recours à l'**immunothérapie** pour **traiter le cancer du sein triple négatif de stade précoce, localement avancé ou métastatique.**

L'immunothérapie aide à renforcer ou à rétablir la capacité du système immunitaire afin de combattre le cancer.

Nous pouvons retrouver différentes molécules :

- **Pembrolizumab**, est un **anticorps monoclonal** dirigé contre la protéine PD-1 et utilisé comme médicament anticancéreux. Il va permettre **de rétablir la réponse immunitaire**. En effet, lorsque le système immunitaire fonctionne normalement, les lymphocytes T sont activés et peuvent attaquer les cellules tumorales. Mais certaines tumeurs peuvent échapper au système immunitaire par la liaison de leurs ligands PD-L1 /PD-L2 aux récepteurs PD-1 des cellules T.

On parle alors d'évasion tumorale et désactivation des cellules T.

Pembrolizumab se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de rétablir la réponse immunitaire.⁶⁸

Toutefois cette méthode pourrait également affecter les cellules saines normales.

La HAS autorise l'accès précoce pour les personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif au stade métastatique ou localement avancé. Cette autorisation permet d'apporter une nouvelle option thérapeutique aux femmes concernées, dès à présent.

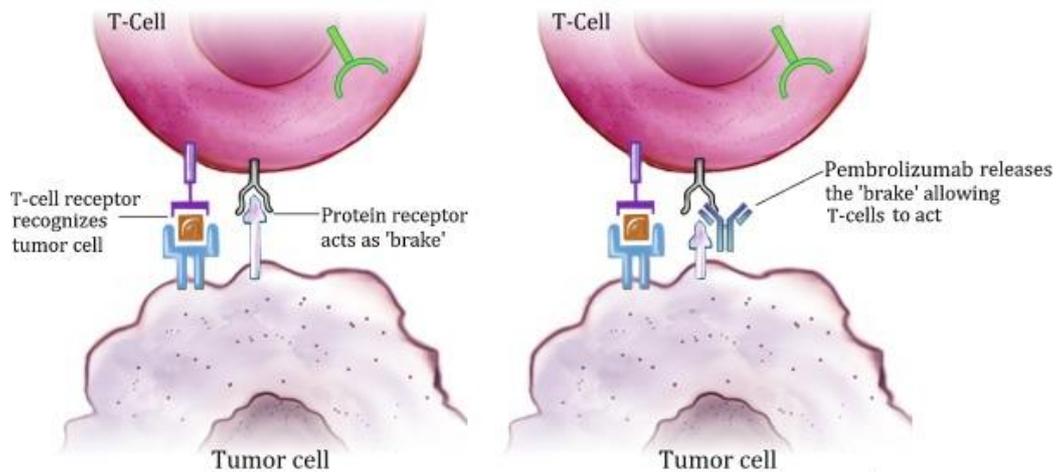


Figure 30 : Mécanisme d'action de **KEYTRUDA**^{®69}

- **Trodelvy[®] (sacituzumab govitecan-hziy)** est un conjugué d'anticorps dirigé contre **Trop-2** (transducteur de signal calcique associé aux tumeurs 2).

Les conjugués anticorps-médicaments sont une classe de médicaments biopharmaceutiques **conçus comme une thérapie ciblée**. Ils sont composés de molécules complexes, **composées d'un anticorps lié à une charge utile ou à un médicament cytotoxique**.

Trop-2 est une protéine de surface fréquemment exprimée par de nombreux cancers, dont environ 90 % des tumeurs TNBC, le test du biomarqueur Trop-2 n'est donc pas nécessaire pour une utilisation avec Trodelvy[®]. **Trodelvy** est un anticorps dirigé contre Trop-2 et un médicament conjugué à un inhibiteur de la topoisomérase.

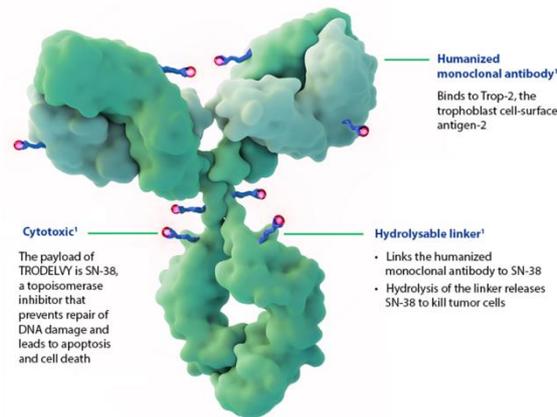
Son mécanisme d'action a pour but de cibler l'antigène **Trop-2**, un anticorps monoclonal humanisé, exprimé sur diverses cellules tumorales et **délivre directement le SN-38, un inhibiteur de la topoisomérase I**, aux tumeurs, **provoquant la mort cellulaire**.

Il est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique non résecable, qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, au moins l'un d'entre eux pour la maladie métastatique.⁷⁰

Trodelvy® est le seul anticorps-médicament approuvé pour le traitement du cancer du sein triple négatif avancé (TNBC) chez les patients adultes.

TRODELVY se lie à l'antigène Trop-2 et délivre et concentre un puissant cytotoxique dans le tissu tumoral³

Le mécanisme d'action proposé est basé sur des données précliniques, qui peuvent ne pas être en corrélation avec les résultats cliniques.



TRODELVY a un rapport médicament/anticorps élevé, avec une moyenne de 7 à 8 molécules de SN-38 par molécule d'anticorps.¹

Figure 31 : Mécanisme d'action de TRODELVY®⁷⁰

1.5.2.6 Bisphosphonates

Ils sont systématiquement indiqués en cas de métastases osseuses et ont pour objectif de diminuer les complications induites par des métastases

- **Mécanisme d'action** : ils **inhibent l'activation des ostéoclastes**, cellules qui participent physiologiquement à la résorption osseuse et dans les conditions métastatiques à l'ostéolyse métastatique
- **EI** : les 2 principaux effets secondaires **sont le risque d'ostéonécrose de la mâchoire et le risque d'hypercalcémie.**

2. Compréhension du système immunitaire et de la vaccination antitumorale

2.1 Le système immunitaire

Pour bien comprendre **le rôle de la vaccination antitumorale**, il est nécessaire de **bien comprendre le système immunitaire**.

Le système immunitaire protège en permanence notre corps des virus, bactéries et parasites.

Il existe 2 types d'immunités :

- **L'immunité innée**, qui est la **première ligne de défense**, elle est composée **des cellules sentinelles telles que les cellules phagocytaires** qui circulent **dans le sang, la lymphe**, et résident **dans les tissus**.

Ces cellules possèdent à la surface membranaire **des récepteurs capables de reconnaître un corps étranger via les motifs antigéniques**.

Cette identification va initier la réaction inflammatoire.

Après le contact avec le corps étranger, la cellule sentinelle va libérer des médiateurs chimiques, qui entraînent un signal d'alerte pour le système immunitaire

Les cellules sentinelles vont donc phagocyter les antigènes (Ag) et les présenter aux lymphocytes, ce qui déclenche la réponse immunitaire adaptative.

- **L'immunité adaptative fait appel aux lymphocytes. Ce sont des cellules qui ont des récepteurs spécifiques.**

Nous retrouvons 2 types de réponse adaptative :

- **La réponse adaptative à médiation cellulaire. Les cellules dendritiques** vont migrer vers les ganglions lymphatiques et présenter l'Ag soit à des lymphocytes T4, soit à des T8 (en fonction de la nature de l'Ag).

La reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes va entraîner leur activation et leur expansion clonale.

Les LT4 deviennent soit **des « LT4 mémoire »** soit des **« LT helper »** ou **« auxiliaire »**, qui sont **capables de synthétiser et de sécréter des médiateurs chimiques, des cytokines** appelées :

- **Interleukines**
- **Lymphokines**

et qui augmentent le pouvoir bactéricide des cellules phagocytaires.

Les LT8 deviennent soit des **« LT8 mémoire »** qui **seront conservés soit des des cellules tueuses**, appelées **« LT Cytotoxiques »**. **Ils vont détruire les cellules infectées ou anormales.**

La réponse adaptative à médiation humorale. **La formation des anticorps** se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires et passe par **3 étapes**⁷¹ :

- **La sélection clonale** pendant laquelle le lymphocyte B est activé par la reconnaissance d'un antigène spécifique,
- **La multiplication** clonale du lymphocyte B par mitose
- **La différenciation clonale** du lymphocyte B en cellule mémoire ou en plasmocyte.

La formation de plasmocytes par différenciation des lymphocytes B permet la production **d'anticorps circulants identiques** aux anticorps des lymphocytes B dont ils sont issus, et donc spécifiques à l'antigène.

Les anticorps produits par les plasmocytes vont former des complexes immuns avec les antigènes, pour neutraliser ces derniers.

Les complexes immuns seront ensuite détruits par **les cellules phagocytaires de l'immunité innée.**

La compréhension de l'immunité lors de l'infection par un virus ou une bactérie permet de mieux comprendre le rôle de notre immunité dans le cas de cellules cancéreuses. De la même manière, notre système immunitaire va reconnaître la cellule cancéreuse comme « anormale » et va mettre en place un système de défense et d'élimination.

2.2 Définition de la vaccination antitumorale

La vaccination antitumorale a pour objectif **de renforcer ou d'induire une réponse immunitaire contre une tumeur (antitumorale)**.

Elle a pour finalité d'induire **une régression de la tumeur** tout en **établissant une mémoire antitumorale à long terme**.

2.3 Immunité antitumorale

2.3.1 Mécanisme du système immunitaire contre les cellules tumorales

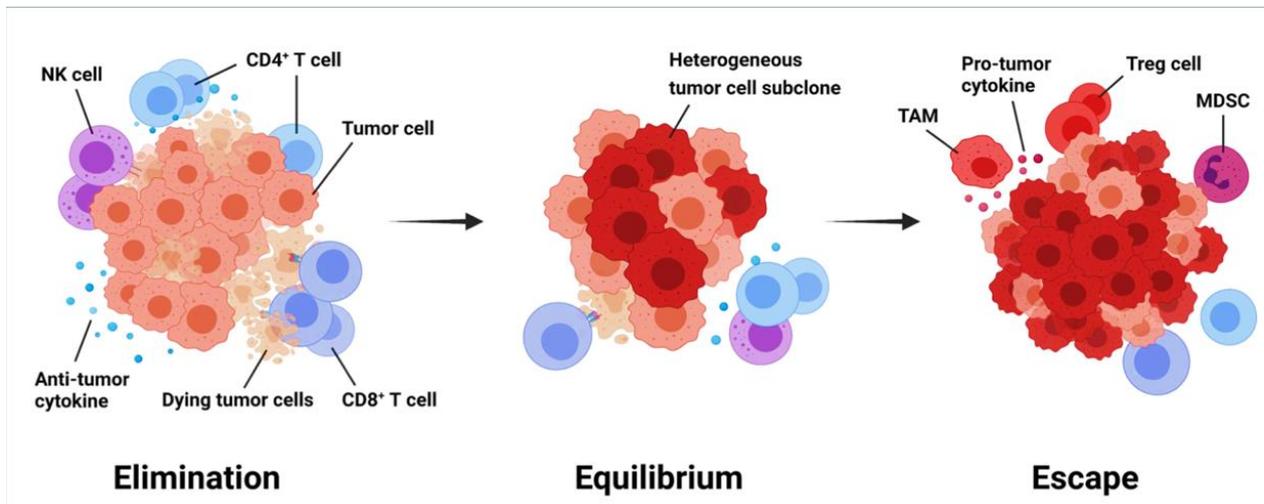


Figure 32 : Les 3 phases de l'immunoediting ⁷²

Le système immunitaire joue différents rôles dans la progression du cancer du sein, à différents stades du développement de la tumeur.

L'interaction entre la tumeur et le système immunitaire est désignée sous le nom immunoediting (d'immunomodification), qui évolue en trois phases :

- **Élimination :** lors de la phase d'élimination, les cellules tumorales naissantes peuvent activer l'immunité innée, c'est la première ligne de défense, elle va permettre une élimination du pathogène et une réponse adaptative. **L'immunité innée est immédiate et naturelle**, elle fait intervenir **des mécanismes non spécifiques** et elle initie la réponse immunitaire adaptative qui reconnaît **spécifiquement des antigènes**. Cette première étape permettra la maturation des

macrophages, des cellules tueuses naturelles (NK) et des cellules dendritiques (DC). Ces cellules contribuent à activer **la production de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de la tumeur.**

Au cours de la phase d'élimination, les cellules tumorales activeront donc les cellules T CD8+, les cellules T CD4+ et les cellules tueuses naturelles qui assurent la réponse immunitaire antitumorale.

Il y a donc **une coopération entre la réponse immunitaire adaptative et l'immunité innée** pour reconnaître et éradiquer ces premières cellules tumorales

- **Équilibre** : La phase d'équilibre commence si un sous-clone tumoral survit aux mécanismes de reconnaissance et d'éradication de l'immunité de l'hôte. En effet, **il est difficile d'éliminer complètement les cellules tumorales**, toutefois **leur progression est limitée** ou **même interrompue avec le système immunitaire.**

On parle d'un équilibre entre la croissance tumorale et la défense du système immunitaire.

- **Echappement** : des sous-clones tumoraux moins immunogènes parviennent à éviter la reconnaissance et l'attaque des cellules immunitaires antitumorales grâce à de multiples mécanismes.⁷³ **Ces sous-clones peuvent échapper à la reconnaissance et à la destruction immunitaire**, grâce à de multiples solutions telle que la régulation négative des molécules présentatrices d'antigènes. (Figure 29)

Cet échappement peut être expliqué par un microenvironnement tumoral immunosuppresseur qui se crée progressivement **pour atténuer l'immunité antitumorale et favoriser la progression de la tumeur.** Nous retrouvons les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC), les natural killer (NK), les macrophages associés à la tumeur (TAM), et les cellules T régulatrices (Treg).

2.3.2 Implication des cellules immunitaires dans la reconnaissance des antigènes tumoraux

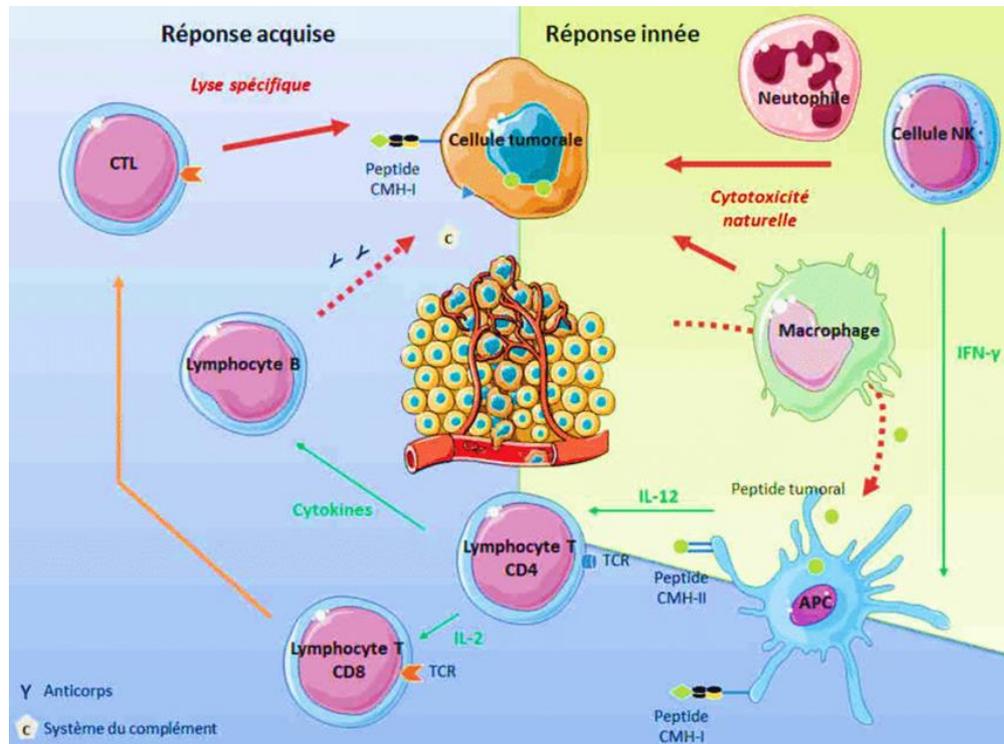


Figure 33 – Les différences réponses immunitaires antitumorales ²⁸

Nous parlons d'**immunité antitumorale** lorsque nous avons **une interaction efficace** de tous les composants de **la réponse immunitaire du microenvironnement tumoral**.

Nous retrouvons différents acteurs :

- Les cellules natural killer (NK)
- Les neutrophiles
- Les macrophages
- Les lymphocytes
- Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) : cellules dendritiques (CD)
- Le complexe d'histocompatibilité

Pour mettre en place **une réponse immunitaire antitumorale**, il faut **que les cellules immunitaires effectrices reconnaissent les antigènes tumoraux présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface de ces cellules.**

En effet, **les cellules tumorales** libèrent **des antigènes tumoraux** et **des éléments moléculaires** lors de leur mort **qui vont être associés à un danger**. Ces éléments entraînent la maturation des cellules dendritiques **qui vont capter l'antigène**.

Les antigènes tumoraux peuvent être divisés en antigènes spécifiques des tumeurs (TSA) et en antigènes associés aux tumeurs (AAT) ⁷⁴:

- **Les TSA** sont exprimés **uniquement par les cellules tumorales** et non par les cellules normales.
- **Les AAT** comprennent **les antigènes oncoviraux** dérivés de virus tumoraux et **les néoantigènes** dérivés de mutations somatiques dans les cellules tumorales. Par conséquent, **il n'existe généralement pas de tolérance immunitaire vis-à-vis des AAT chez l'homme** ⁷⁵.

Les AAT sont des **autoprotéines** couramment exprimées à la fois dans les tumeurs et les tissus normaux, alors que **leur profil d'expression dans les cellules tumorales est anormal** ⁷⁶. Cette catégorie comprend :

- **Des antigènes surexprimés** comme **la mucine-1 (MUC-1)**
- **Des antigènes de différenciation tissulaire** **comme l'antigène carcino-embryonnaire (CEA)**
- **Des antigènes germinaux tumoraux** comme **l'antigène associé au mélanome** ⁷⁷

Les CD vont aller vers les organes lymphoïdes secondaires (les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales, ...) où elles vont interagir avec les LT CD4+ et les LT CD8+.

Les cellules dendritiques sont un messager important entre les cellules T auxiliaires CD4+ et les cellules T CD8+

Les LT reconnaissent l'Ag présenté par les CPA. Les LT s'activent et donnent les LT CD4+ qui vont se différencier en LT CD4 mémoire et en LT helper.

Les LT helpers vont sécréter des cytokines qui vont permettre l'activation des LB et des LT CD8+ qui avaient déjà commencé à s'activer via le contact des CPA.

En réponse, les LT CD8+ vont se multiplier et se diviser en LT CD8+ mémoire et LT cytotoxique (CTL) (*figure33*). Les CTL vont reconnaître les épitopes tumoraux via le CMH I et vont entraîner la lyse cellulaire.

Les lymphocytes T CD8+ et CD4+, jouent un rôle essentiel dans le processus d'immunisation.

Ils vont reconnaître les auto-épitopes des cellules tumorales présentées respectivement par les molécules du CMH de classe I et de classe II à la surface des CPA⁷⁸.

En effet **les LT CD4+** vont exercer **une fonction antitumorale** grâce à l'activation des macrophages associés à des tumeurs. ⁷⁹

L'activation des LT CD8+ permet d'avoir :

- **Une fonction cytotoxique directe** sur les cellules tumorales
- **Une fonction de mémoire.**

Les cellules T CD8+ sont les principales cellules effectrices de la réponse immunitaire antitumorale.

Leur activation par le biais du récepteur des cellules T (TCR), entraîne **la libération des molécules cytolytiques perforine et granzyme B** qui induisent directement **la lyse des cellules tumorales.**

L'action antitumorale des cellules T CD8+ est amplifiée par les cytokines sécrétées par les cellules T CD4+, à savoir l'IFN γ et le facteur de nécrose tumorale (TNF).

Les cellules T CD8+ activées régulent également à la hausse **l'expression du Fas ligand (FasL) et du TNF-related apoptosis-inducing ligand** sur leur membrane, ce qui induit **des voies apoptotiques pour tuer les cellules tumorales.**

Les cellules T apparaissent comme un régulateur critique de l'immunité tumorale et un facteur déterminant de la réponse à l'immunothérapie.

Les cellules malignes peuvent supprimer la réponse immunitaire en induisant une surexpression des régulateurs de points de contrôle immunitaires tels que La protéine 4, associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1) (Figure10), qui sont responsables de de la suppression de l'activité immunitaire.

Par conséquent, le système immunitaire est **soit un promoteur, soit un supprimeur** de la croissance tumorale, **en fonction de l'équilibre des cellules immunitaires et des cytokines existantes.**

La réponse immunitaire antitumorale établit un microenvironnement pro-tumoral, qui est encore enrichi par le recrutement de cellules immunosuppressives :

- Les cellules T régulatrices (Treg)
- Les cellules stromales dérivées des myéloïdes (MDSC)

Les cellules Treg, **qui inhibent l'activation des cellules T CD4+ et CD8+**, sont induites par :

- Les tumeurs
- Les macrophages associés aux tumeurs (TAM)
- Des facteurs sécrétés par les tumeurs
- Les fibroblastes associés au cancer (CAF), tels que le facteur de croissance transformant- β (TGF β).

Le sécrétome du microenvironnement pro-tumoral, contenant des facteurs qui stimulent l'angiogenèse et l'invasion tels que le facteur de croissance vasculaire-endothélial (VEGF) et les métalloprotéinases matricielles (MMP), **contribue également à l'échappement immunitaire et à la propagation des tumeurs**. (Figure 9).

L'immunogénicité du cancer du sein varie selon les sous-types moléculaires, elle est **plus élevée dans les tumeurs TNBC et HER2-positives**.

La réponse au traitement néoadjuvant du cancer du sein **est positivement influencée par la quantité de lymphocytes infiltrant la tumeur**, ce qui reflète l'intensité de la réponse immunitaire.²⁹

Le microenvironnement immunitaire influence le développement et la progression du cancer du sein :

- **Dans la phase précoce** de la carcinogenèse, le microenvironnement immunitaire exerce principalement **une action antitumorale, par les cytokines qui proviennent des cellules T CD8+ et CD4+ activées**.
- **Une fois que la tumeur devient invasive**, nous observons que la composition cellulaire du microenvironnement avec **les fibroblastes et les cytokines, favorise l'évolution de la tumeur**.⁸⁰

2.4 Les différents vaccins anti tumoraux

L'objectif principal va être que l'Ag soit reconnu par le système immunitaire afin d'avoir une réponse immunitaire contre la cellule tumorale et donc induire un effet thérapeutique optimal.

Les voies d'administration ainsi que l'adjuvant vont jouer un rôle important afin de renforcer l'immunogénicité de l'Ag et d'avoir une réponse immunitaire efficace.

Nous allons voir les différents techniques mises en place pour développer les vaccins.

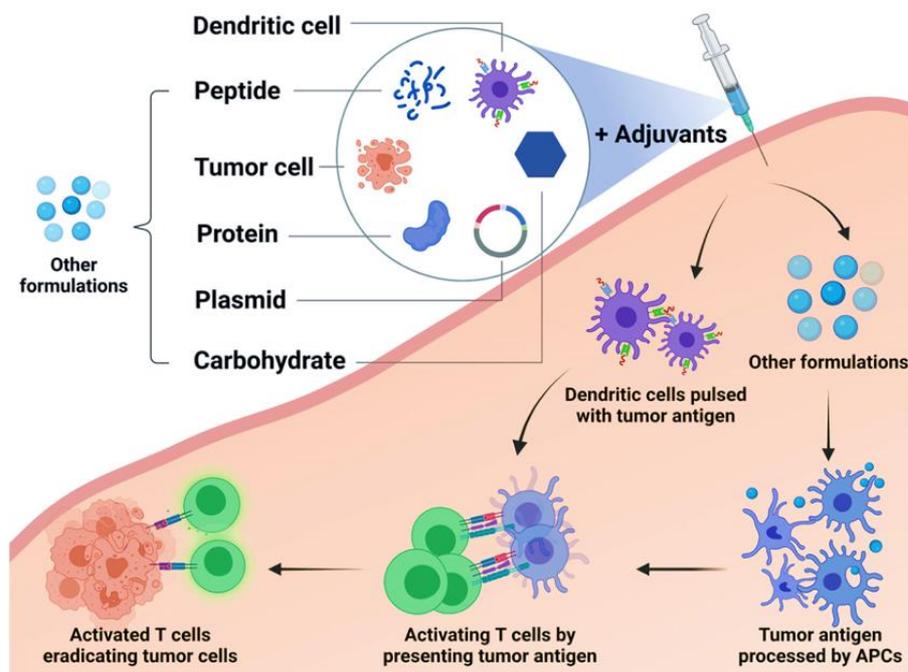


Figure 34 : Les différents types de vaccins développés⁷²

Nous retrouvons donc dans cette figure les différents vaccins et mécanismes qui sont développés. Nous retrouvons les vaccins suivants :

- Vaccins **peptidiques**
- Vaccins à **base de protéines**
- Vaccins à **antigène glucidique**
- Vaccins à **base d'ADN**
- Vaccins à **base de cellules dendritiques (DC)**
- Vaccins à **cellules tumorales**

À l'exception des cellules dendritiques, **les autres formulations utilisées dans les vaccins**, notamment les peptides, les protéines, les glucides et les cellules tumorales, **doivent stimuler les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) autologues**.

Ensuite, **les CPA autologues activeront les cellules immunitaires effectrices pour stimuler une réaction antitumorale**.

2.4.1 Vaccin peptidique

L'administration **des vaccins peptidiques** va se faire **en voie sous-cutanée ou IM**.

Le vaccin peptidique est caractérisé par **l'administration des épitopes peptidiques restreints au CMH de classe I et CMH de classe II** ce qui va permettre d'activer les réponses immunitaires contre l'Ag tumoral spécifique. C'est une **des stratégies courantes** appliquées pour **le cancer du sein**.

Le principe consiste à injecter des peptides qui seront traités et seront présentés par **les CPA autologues, pour activer les cellules effectrices du système immunitaire**. Ces dernières vont chercher et éradiquer **les cellules cancéreuses exprimant l'antigène partagé** ⁸¹.

En revanche, nous retrouvons **quelques limites au niveau des vaccins peptidiques**. En effet, les peptides de liaison au CMH de classe I n'ont pas une forte capacité à activer les cellules T auxiliaires, ce qui peut **entraîner une activation limitée et des réponses immunitaires transitoires** ⁸².

Ce problème pourrait être partiellement résolu en utilisant **des peptides synthétiques suffisamment longs**, pour inclure plusieurs épitopes du CMH de classe I et de classe II.

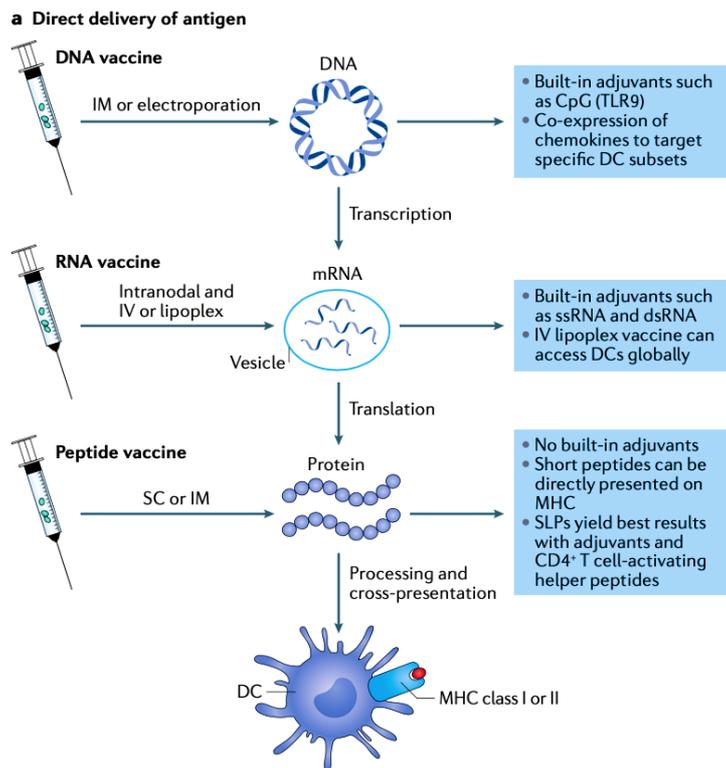


Figure 35 : Mécanismes d'action ⁷²

2.4.2 Vaccin à ADN

Le vaccin à ADN utilise **la séquence d'ADN codant pour les antigènes tumoraux**, qui sont présentés **sous forme de plasmides ou de vecteurs**. Le vaccin à ADN va être **administré** soit par **IM** ou par **électroporation**. L'électroporation (EP) est une méthode pour introduire des macromolécules telles que **des acides nucléiques dans des cellules** via l'application de brèves **impulsions électriques**, pour induire **une perméabilisation transitoire et réversible** de la membrane cellulaire.⁸³

Une fois administré, le vaccin à ADN nécessite plus d'étapes que le vaccin à ARN, avant d'être présenté aux CD (figure35).

La séquence d'ADN sera incorporée par les CPA et traduite en antigène tumoral, qui sera ensuite traité pour être présenté aux cellules immunitaires, afin de **stimuler une immunité spécifique à l'antigène** ⁸⁴.

Les vaccins à base d'ADN sont faciles à construire en grande quantité et à stocker à faible coût.

Les vaccins à ADN sont plus efficaces pour induire une maturation et une présentation suffisantes de l'antigène, afin de déclencher des réponses des lymphocytes T CD4+ et CD8+ lorsqu'ils sont administrés à des doses relativement élevées par injection intramusculaire en combinaison avec l'électroporation⁸⁵.

Cependant, l'immunogénicité n'est pas assez forte en raison de la faible efficacité de l'absorption des plasmides et de l'expression de l'antigène.

2.4.3 Vaccin à ARN

Les vaccins à ARN sont injectés directement dans les ganglions lymphatiques et par voie IM ou intraveineuse⁸⁶ à l'aide de nanoparticules⁸⁷ récemment développées, telles que les lipoplexes⁸⁸, qui facilitent l'administration du vaccin aux CD, résidant dans les ganglions lymphatiques.

Les particules chargées d'ARN Lipoplex, lors d'une injection intraveineuse, ont la propriété intéressante de pénétrer sélectivement, dans les CD de la rate et dans les ganglions lymphatiques de tout le corps, induisant une réponse immunitaire plus puissante

Les premiers résultats de cette méthode chez des patients en essais clinique, a montré que l'utilisation d'un vaccin lipoplex a base ARN, administré par IV induisait de fortes réponses des LT en combinaison avec des Anti -PD1⁸⁹.

Cependant, contrairement aux vaccins à ADN, les vaccins à ARN ne nécessitent pas de transcription. Ils nécessitent moins d'étapes que le vaccin à ADN. L'expression des antigènes protéiques, et leur présentation sur les molécules du CMH se fera plus rapidement.

Les vaccins à ADN et à ARN conviennent mieux que les vaccins peptidiques pour délivrer l'antigène, en vue d'une présentation au CMH.

Le bénéfice clinique doit maintenant être confirmé dans des essais cliniques randomisés.

2.4.4 Vaccin à base de protéines

Le vaccin à base de protéines est développé avec la protéine entière ou un fragment raccourci de l'antigène tumoral, dont la séquence d'acides aminés est beaucoup plus longue que celle des peptides.

Il va permettre l'absorption, le traitement et la présentation de multiples épitopes peptidiques du CMH de classe I et de classe II du CMH et n'est pas limité par le HLA.

Toutefois le processus peut être moins efficace, et la réponse à ce type de vaccin est difficile à mesurer en raison de l'absence d'un marqueur spécifique ⁹⁰.

2.4.5 Vaccin contre les antigènes glucidiques

Les antigènes glucidiques anormalement exprimés par les cellules tumorales, peuvent être des cibles pour les cellules immunitaires et peuvent être reconnus par ces dernières.

Il est donc intéressant d'utiliser ces antigènes glucidiques pour développer un vaccin contre le cancer.

Par exemple, le Sialy-Tn ⁹¹(STn), un hydrate de carbone disaccharide associé à MUC-1, est exprimé de manière unique à la surface cellulaire de diverses cellules cancéreuses, y compris le cancer du sein ⁹².

L'immunisation avec STn a démontré une régression tumorale et une survie prolongée dans les études animales, et le vaccin anticancéreux contre STn a été développé en conséquence. ⁹¹

2.4.6 Vaccin à base de cellules tumorales

L'une des premières approches du vaccin anticancéreux consiste à utiliser des cellules tumorales entières ou des produits de la lyse des cellules tumorales pour stimuler une réponse immunitaire.

Il est basé sur un pool d'antigènes inconnus dérivés de cellules tumorales autologues ou allogéniques, ce qui déclenche une réponse immunitaire polyvalente.

Dans certains vaccins, les cellules tumorales sont modifiées pour sécréter des cytokines ou exprimer des molécules de co-stimulation, afin d'améliorer la capacité de présentation de l'antigène.

L'inconvénient du vaccin à base de cellules tumorales, réside dans le fait que ces vaccins contiennent **des antigènes cellulaires endogènes** et peuvent **provoquer une réaction auto-immune**.

Il n'existe **pas** non plus **de méthode standardisée** pour préparer les vaccins à base de cellules tumorales ⁶³.

2.4.7 Vaccin à base de cellules dendritiques

Les DC sont une population hétérogène de CPA, qui absorbent efficacement les antigènes, puis les traitent et les présentent aux cellules T CD4+ et CD8+, après avoir migré vers les ganglions lymphatiques.

Les cellules NK et les **cellules B** peuvent également **être stimulées par les DC**.

Les vaccins à base de DCs utilisent généralement la génération ex vivo de DCs chargés d'antigènes tumoraux ou transfectés pour exprimer des antigènes tumoraux.

Certains vaccins nécessitent **une inoculation dans les ganglions lymphatiques** et les DC délivrés, peuvent **activer directement** les cellules immunitaires.

La production de vaccins à base de DC, peut être techniquement exigeante, en raison du processus ex vivo individualisé pour la maturation des DC.

Il est donc difficile de comparer des essais avec un seul bras d'essai clinique et des schémas de vaccination individualisés.

2.4.8 Vaccin par fusion de DC et de cellules tumorales

L'un des efforts pour améliorer la stratégie de **vaccination à base de DC** est **la fusion des DC avec des cellules tumorales**.

Des hybrides DC-cellules tumorales peuvent être créés, en exposant les DC et les cellules tumorales dans du polyéthylène glycol ⁷⁶.

Les cellules tumorales peuvent également être **transfectées** avec une glycoprotéine de membrane virale et fusionnées avec des DCs, pour **obtenir un hybride DC-tumeur**.

En outre, **la technique d'électrofusion** a été appliquée dans cette stratégie ⁹³

Par rapport aux DCs pulsées avec des antigènes uniques, la fusion DC-cellule tumorale est capable de présenter **le répertoire complet des antigènes tumoraux de la cellule tumorale parentale**, pour activer les voies du CMH de classe I et de classe II.

Néanmoins, ce type de vaccin est encore **plus difficile à produire** que le vaccin à base de DC pulsé avec des peptides.

2.4.9 Vaccin par des néo-antigènes

Des nouvelles perspectives se sont ouvertes ces dernières années. Il s'agit des **vaccins antitumoraux** liée aux **néo antigènes**. Les néo antigènes sont issus de la néomutation. C'est une stratégie qui consiste à **réaliser des vaccins personnalisés à base de néo-épitopes**. **Chaque cellule tumorale** a des mutations propres caractéristiques de la tumeur. Les cellules tumorales vont produire des **Ag spécifiques**, qui pourraient être présentés au système immunitaire **via le CMH et produire des Ac spécifiques afin de neutraliser et éliminer la tumeur**. On est dans une stratégie de production de vaccin personnel.

Le tableau 8 nous montre les différents antigènes associés aux tumeurs mammaires.

Antigène	Spécificité	Type de vaccin
HER2	Famille des récepteurs EGF Surexprimé par 10 à 20 % des cancers du sein	Peptide Protéine ADN Viral
MUC1	Glycoprotéine avec glycosylation altérée sur les cellules tumorales Commun à de nombreux types de cancers (pancréas, poumon, digestif, sein)	ADN
CEA	Surexprimé par les cellules tumorales mais exprimé par les cellules normales Communs à plusieurs types de cancers (colorectal, pancréatique, sein, etc.)	Viral
hTERT	Impliqué dans l'immortalisation cellulaire Exprimé par de nombreux types de cancers	Peptide/DC ADN
Sialyl Tn	Issu de la glycosylation incomplète de la sérine et thréonine Exprimé par de nombreux cancers d'origine épithéliale (estomac, poumon, côlon, sein, œsophage, prostate, endomètre)	Glycoprotéine
Mammaglobuline-A	Exprimé par 40 à 80% des tumeurs mammaires Non exprimé par les cellules normales	ADN

Tableau 8 : Antigènes associés aux tumeurs mammaires ⁹⁴

Nous retrouvons notamment **hTERT (human Telomerase Reverse Transcriptase [hTERT])** qui est souvent associé au TNBC. **Elle est impliquée dans le maintien de l'intégrité des chromosomes.**

hTERT est un antigène exprimé par environ **85 % des tumeurs tous types confondus.**

Un vaccin à base de cellules dendritiques et de peptide dérivé de hTERT, a démontré son immunogénicité en phase précoce.⁹⁵

Ces antigènes identifiés peuvent être des solutions de stratégie thérapeutique.

2.4.10 Le rôle des adjuvants et leur importance

Les adjuvants sont des substances **qui renforcent l'immunogénicité des antigènes** et **provoquent une réponse immunitaire** lors de l'inoculation des antigènes⁹⁶.

Les mécanismes de la plupart des adjuvants comprennent :

- Le ralentissement de la libération des antigènes
- La promotion de la captation et de la présentation des antigènes par les CPA
- La stimulation de la prolifération des CD et des macrophages

Dans les vaccins prophylactiques pour les maladies infectieuses, les adjuvants comme l'alun, **induisent principalement l'immunité humorale, qui détruit directement les cellules tumorales**⁸⁰.

Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) est une cytokine sécrétée, qui a été utilisée comme **adjuvant** dans les vaccins contre le **cancer du sein**. Il va **déclencher la maturation des cellules myéloïdes**, telles que les granulocytes et les macrophages et **favorise la prolifération et l'activation des CD**⁹⁷.

Nous pouvons retrouver aussi, les agonistes TLR (Toll-Like Receptor) qui sont capables de **renforcer l'activation** des cellules T CD8+ .

Néanmoins, il est difficile de comparer les différentes stratégies d'adjuvants pour les vaccins contre le cancer, car **les effets des adjuvants peuvent varier en fonction** :

- Des formulations des vaccins
- Des antigènes tumoraux ciblés
- De la voie d'administration

Il est donc urgent de mener des études pertinentes sur l'optimisation des adjuvants pour les vaccins contre le cancer du sein.

3. Les perspectives de la vaccination anti tumorale

3.1 Généralités

Le TNBC est un cancer agressif, l'utilisation de l'immunothérapie via la vaccination antitumorale peut s'avérer être **un espoir pour les patientes**. De nombreuses études ont été mises en place pour l'utilisation de la vaccination antitumorale dans le cancer du sein triple négatif.

3.2 Les essais cliniques

Les différents essais cliniques montrent **tous leurs limites dans l'utilisation de la vaccination antitumorale** dans le cancer du sein triple négatif. En effet, les résultats de l'étude GLORIA visant à évaluer de manière prospective **l'efficacité et l'innocuité** de l'**Adagloxad Simolenin (OBI-822)/OBI-821, un vaccin contre les Ag glucidiques (GLOBO H)**, dans le traitement adjuvant des patients **présentant un risque élevé de TNBC à un stade précoce**, montrent **que le principal critère d'efficacité n'a pas été atteint**. En effet pour l'essai GLORIA :

- La durée médiane du suivi était de **22,3 mois** dans **le groupe AdaSim/OBI-821**
- La durée médiane du suivi était de **21,2 mois** dans **le groupe placebo**.

Aucune différence de survie n'a été observée en fonction du sous-type de cancer du sein.

Toutefois, **les patients qui ont présenté une réponse immunitaire supérieure à la médiane** (titre d'immunoglobuline G [IgG] anti-Globo H $\geq 1 : 160$ à tout moment) **ont bénéficié d'une meilleure survie sans progression** (11,1 mois [IC 95 % : 9,3-17. 6]) par rapport à ceux dont le titre était $< 1 : 160$ (5,5 mois ; HR = 0,52 [IC 95 % : 3,7-5,6] ; $p < 0,0001$) et au placebo (9,2 mois ; HR = 0,69 [IC 95 % : 7,3-11,3] ; $p = 0,02$) [30].

Une analyse à posteriori a également montré que **les patients ayant reçu les 9 injections prévues d'AdaSim/OBI-821** ($n = 104$), **avaient une tendance à une SSP supérieure à celle des patients du groupe placebo** ayant reçu les 9 doses prévues ($n = 64$) (20,7 mois contre 16,7 mois, respectivement ; HR = 0,66 [IC 95 % : 0,42-1,01] ; $p = 0,06$).

Cette étude met en évidence que l'utilisation seule de la vaccination antitumorale n'est pas assez suffisante en monothérapie.

L'essai GLORIA illustre bien **les limites de la vaccination antitumorale** à ce jour en monothérapie. La vaccination antitumorale en monothérapie montre ses limites au niveau de l'efficacité dans tous les essais cliniques en cours. Toutefois, il a été observé **une faible toxicité et une immunogénicité des vaccins étudiés**.

Les mécanismes d'immunosuppression développés par la tumeur et son microenvironnement, sont probablement **responsables de l'absence d'efficacité** de ces vaccins.

3.3 Les perspectives

Les perspectives actuelles se tournent vers **des thérapies combinées alliant la vaccination antitumorale à des thérapies ciblées**, telles que les anticorps monoclonaux ciblant les immunomodulateurs.

En effet, l'utilisation **des anticorps anti PD1/PL1**⁹⁸ semble être **une stratégie efficace** dans le TNBC selon les essais précoces.⁹⁹

L'association de thérapies ciblées ou d'immunothérapie avec les vaccins antitumoraux, permettrait **une induction efficace contre les antigènes spécifiques des cancers du sein, en levant les mécanismes de résistance à l'immunité antitumorale**.

En effet, l'association de ces immune checkpoints inhibiteurs avec des vaccins antigènes spécifiques des tumeurs mammaires, permettrait de lever les mécanismes tumoraux d'échappement au système immunitaire et d'induire **une réponse immunitaire spécifique, forte et durable**⁹⁴.

Conclusion

Cette thèse illustre la complexité de notre système immunitaire et **des cellules cancéreuses qui arrivent à détourner notre immunité à leur avantage**. La compréhension de ce mécanisme demeure un atout central dans la mise en place de thérapies contre le cancer du sein. **Le TNBC présente le taux le plus important de métastases et la survie globale la plus faible** parmi les sous-types de cancer du sein. Pour les patientes atteintes de ce cancer, les thérapies actuelles ne permettent pas une rémission et un allongement de la survie globale des patientes.

L'étude et la compréhension d'une stratégie de **vaccination antitumorale porte un espoir pour ces femmes dépourvues de traitements efficaces**. Notre immunité s'avère être notre **alliée** dans le combat contre le cancer. Une compréhension plus poussée demeure importante, afin de comprendre les failles des échecs des essais cliniques de l'utilisation des vaccins antitumoraux en monothérapie.

Aujourd'hui, l'espoir s'ouvre sur des thérapies combinées avec de l'immunothérapie, des thérapies ciblées ou des chimiothérapies avec le vaccin antitumoral.

Cette thèse illustre aussi le courage de ces femmes qui se battent tous les jours pour trouver un traitement qui leur permettrait de retrouver une vie normale.

Un vieil adage dit que « lorsqu'on cherche, on trouve », alors on trouvera et nos courageuses grands-mères, mères et filles bénéficieront de ces formidables thérapies pour notre plus grand bonheur et leurs plus grands espoirs, car les femmes sont fortes, battantes et donneuses de vie.

Bibliographie

1. DeSantis, C. E., Ma, J., Goding Sauer, A., Newman, L. A. & Jemal, A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state: Breast Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* (2017).
- 1.bis Atlas d'anatomie humaine-3 -eme Edition-Masson-2004
2. National Institutes of Health (NIH). Genetics home reference: breast cancer. In: Genetics home reference: breast cancer. (2018).
3. Collège de Médecine Oncologie. in (2020).
4. Figure 3 : Les différentes réponses immunitaires antitumorales. *ResearchGate* https://www.researchgate.net/figure/Les-differentes-reponses-immunitaires-antitumorales_fig2_323334601.
5. Rita Ribeir, Maria João Carvalho , João Goncalves , et João Nuno Moreira. Immunothérapie dans le cancer du sein triple négatif : aperçu du paysage immunitaire des tumeurs et des opportunités thérapeutiques. (2022).
6. Basset C. *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater*. (2014).
7. Lecomte,Lansac,Marret. Gynécologie pour le praticien. 7ème Édition Masson (2007).
8. (Wheater, p. Histologie fonctionnelle).
9. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence | Clinical Cancer Research. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/15/4429>.
10. Bray, F. et al. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. (2018).
11. (CA Cancer J. Clin. (2016)., s. d.).
12. Journée mondiale du cancer du sein triple négatif | Nouvelle | Fondation cancer du sein du Québec. <https://rubanrose.org/blogue/journee-mondiale-du-cancer-du-sein-triple-negatif/>.
13. Rebecca Dent , Maureen Trudeau , Kathleen I. Pritchard , Wedad M. Hanna , Harriet K. Kahn , Carol A. Sawka , Lavina A. Lickley , Ellen Rawlinson , Ping Sun et Steven A. Narod. Cancer du sein triple négatif : caractéristiques cliniques et modèles de récurrence. (2007).
14. Shiovitz, S. & Korde, L. A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann. Onco.* (2015).
15. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage.
16. Kuchenbaecker, K. B. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. (2017).
17. Taylor, A. et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J. Med. Genet.* (2018).
18. Bareche, Y. et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann. Oncol.* 29, 895–902 (2018. breast cancer. (2018).
19. Dépistage et prévention du cancer du sein. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein.
20. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>.
21. Nik-Zainal, S. et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature* 534, 47–54 (2016). Breast Cancer.
22. Test de détection des mutations cobas® PIK3CA. *Diagnostics* <https://diagnostics.roche.com/fr/fr/products/params/cobas-pik3ca-mutation-test.html>.

23. Williams, C. & Lin, C.-Y. Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedicalscience* (2013).
24. Levin, E. R. & Pietras, R. J. Estrogen receptors outside the nucleus in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* (2008).
25. Santen, R. J. Clinical review: effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2011).
26. Bareche, Y. et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann. Oncol.* 29, 895–902, 2018.
27. Lehmann, B. D. & Pietenpol, J. A. Clinical implications of molecular heterogeneity in triple negative breast cancer. *Breast* 24, S36–S40 (2015). *breast cancer*.
28. BREAST CANCER.
29. Ediriweera, M. K., Tennekoon, K. H. & Samarakoon, S. R. Emerging role of histone deacetylase inhibitors as anti-breast-cancer agents. *Drug Discov. Today* 24, 685–702 (2019). *Breast cancer.* (2019).
30. Saglier J, 2009, p. cancer du.
31. National Cancer Institute (NCI). BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing. In: BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing. Accessed April 20, 2018. National Cancer Institute (NCI).
32. HAS, 2015, p. référentiel dépistage et prevention du cancer du sein).
33. Quelques chiffres - Cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>.
34. Lehmann, B. D. & Pietenpol, J. A. Clinical implications of molecular heterogeneity in triple negative breast cancer. *Breast* 24, S36–S40 (2015). *identification des sous types de cvancers triple nefatif*.
35. Hammouda, S. B. *et al.* Cancer du sein triple négatif: particularités anatomo-cliniques et moléculaires. *Pan Afr. Med. J.* 42, 30 (2022).
36. Genetics home reference: breast cancer. In: Genetics home reference: breast cancer. (2018).
37. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.
38. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971 ; 68 : 820-3. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.
39. What is a gene variant and how do variants occur?: MedlinePlus Genetics. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/mutationsanddisorders/genemutation/>.
40. Lord CJ, et al. . *Nature*.
41. Yoshida K, et al. *Cancer Sci*.
42. Annunziata CM, et al. *F1000 Biol Rep.* 2010; BRCA.
43. Walsh C. *Gynecol Oncol.* 2015. Walsh C. *Gynecol Oncol.* 2015.
44. 4th ESO-ESMO International Consensus guidelines for advanced breast cancer . *Annals of Oncology* 2018;
45. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN® Guidelines): Breast Cancer. Version 1.2018.
46. Classification TNM Cancer du sein. *Centre de Coordination en Cancérologie Guillaume* <http://3cguillaume.docvitae.fr/7/post/2020/07/classification-tnm-cancer-du-sein.html>.
47. Independent, U. K. Panel on breast cancer screening. the benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet. The Lancet* (2012).
48. Nelson, H. D. et al. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. P. (2009).
49. Illustration Nadia Harbeck, Frédérique Penault-Llorca, Javier Cortes, Michael Gnant, Nehmat Houssami, Philip Poortmans, Kathryn Ruddy, Janice Tsang and Fatima Cardoso, 2019.

50. Saslow, D. et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J. Clin.* (2007).
51. ardanelli, F. et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer.* (2010).
52. Houssami, N. & Lee, C. I. The impact of legislation mandating breast density notification — review of the evidence. (2018).
53. Recommandations Cancer du sein. *VIDAL*
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-sein-4034.html>.
54. Image of tall cell carcinoma with reverse polarity courtesy of G. MacGrogan, Institut Bergognié, France. & Molecular features (occurrence) Other features. *breast cancer.*
55. Cancer du sein triple négatifs - Diagnostic & traitement.
<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/cancer-du-sein-triple-negatifs.html>.
56. Elston, C. W. & Ellis, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* (1991).
57. Prise en charge du cancer épidermoïde du canal anal. *FMC-HGE*
<https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/prise-en-charge-du-cancer-epidermoide-du-canal-anal/> (2011).
58. Dogan BE, Turnbull LW. Imagerie du cancer du sein triple négatif . *Ann. Oncol.* (2012).
59. Rapoport et al., 2014 ; Abdollahi et Etemadi, 2016.
60. Pr Philippe Gireud et Pr Jean Trédaniel. *Cancerologie 2^{ème} édition, Collège National des Enseignants en Cancerologie.*
61. Cancer du sein triple négatif : diagnostic et traitements. *Fluoptics*
<https://fluoptics.com/comprendre-le-cancer-du-sein-triple-negatif-diagnostic-et-traitements/> (2022).
62. Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>.
63. Delemasure, S., Vergely, C., Zeller, M., Cottin, Y. & Rochette, L. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques. *Ann. Cardiol. Angéiologie* **55**, 104–112 (2006).
64. Recommandations Cancer du sein. *VIDAL*
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-sein-4034.html>.
65. Pfizer. Pfizer. (2019).
66. Lee J-M, et al. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol.* 2014; pfiser parp.
67. Les inhibiteurs de PARP : qu'est-ce que c'est ? <https://www.pactonco.fr/les-inhibiteurs-de-parp-qu-estce-que-c-est>.
68. Mechanism of Action of KEYTRUDA® (pembrolizumab) | Health Care Professionals. <https://www.keytrudahcp.com/resources/mechanism-of-action/>.
69. Wahid, M. *et al.* Pembrolizumab's non-cross resistance mechanism of action successfully overthrown ipilimumab. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **111**, 1–6 (2017).
70. Mechanism of Action for TRODELVY® (sacituzumab govitecan-hziy).
<https://www.trodelvyhcp.com/hcp/mtnbc/moa>.
71. La réponse immunitaire à médiation humorale. *MAXICOURS*
<https://www.maxicours.com/se/cours/la-reponse-immunitaire-a-mediation-humorale/>.
72. Si-Yuan Zhu and Ke-Da Yu. Breast Cancer Vaccines: Disappointing or Promising? (2022).
73. Riaz N, Havel JJ, Makarov V, Desrichard A, Urba WJ, Sims JS, et al. Et Al.; Tumor and Microenvironment Evolution During Immunotherapy With, & Nivolumab. *Cell* (2017). 3

etapes de l'immuno-modification. (2017).

74. Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the Corner on Therapeutic Cancer Vaccines. *NPJ Vaccines* (2019). Turning the Corner on Therapeutic Cancer Vaccines. *NPJ Vaccines* (2019). (2019).

75. Lee CH, Yelensky R, Jooss K, Chan TA. Update on Tumor Neoantigens and Their Utility: Why It Is Good to Be Different. *Trends Immunol* (2018). *Trends Immunol* (2018). (2018).

76. Iyas S, Yang JC. Landscape of Tumor Antigens in T Cell Immunotherapy. *J Immunol* (2015). Landscape of Tumor Antigens in T Cell Immunotherapy. *J Immunol* (2015). (2015).

77. Benvenuto M, Focaccetti C, Izzi V, Masuelli L, Modesti A, Bei R. Tumor Antigens Heterogeneity and Immune Response-Targeting Neoantigens in Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* (2019). Tumor Antigens Heterogeneity and Immune Response-Targeting Neoantigens in Breast Cancer. *Semin Cancer Biol*. (2019).

78. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, et al. Cancer Exome Analysis Reveals a T-Cell-Dependent Mechanism of Cancer Immunoediting. *Nature* (2012). Cancer Exome Analysis Reveals a T-Cell-Dependent Mechanism of Cancer Immunoediting. *Nature* (2012). (2012).

79. Quezada, S. A. et al. Tumor-reactive CD4+ T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. *J. Exp. Med.* 2. Quezada, S. A. et al. Tumor-reactive CD4+ T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. *J. Exp. Med.* 2. (2010).

80. Schreiber, R. D., Old, L. J. & Smyth, M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331, 1565–1570 (2011). breast im.

81. Ladjemi MZ, Jacot W, Chardes T, Pelegrin A, Navarro-Teulon I. Anti-HER2 Vaccines: New Prospects for Breast Cancer Therapy. *Cancer Immunol Immunother* (2010). . Anti-HER2 Vaccines: New Prospects for Breast Cancer Therapy. *Cancer Immunol Immunother* (2010). (2010).

82. Al-Awadhi A, Lee Murray J, Ibrahim NK. Developing Anti-HER2 Vaccines: Breast Cancer Experience. *Int J Cancer* (2018). Vaccines: Breast Cancer Experience. *Int J Cancer* (2018).

83. Sardesai, N. Y. & Weiner, D. B. Electroporation Delivery of DNA Vaccines: Prospects for Success. *Curr. Opin. Immunol.* 23, 421–429 (2011).

84. Yang B, Jeang J, Yang A, Wu TC, Hung CF. DNA Vaccine for Cancer Immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* (2014). DNA Vaccine for Cancer Immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* (2014). (2014).

85. Massarelli, E. et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*, 2019.

86. Kranz, L. M. et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature* 534, 396–401 (2016).

87. Sahin, U. et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 547, 222–226 (2017).

88. Vormehr, M., Tureci, O. & Sahin, U. Harnessing tumor mutations for truly individualized cancer vaccines. *Annu. Rev. Med.* 70, 395–407 (2019).

89. Sahin, U. et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* 585, 107–112 (2020).

90. Milani A, Sangiolo D, Montemurro F, Aglietta M, Valabrega G. Active Immunotherapy in HER2 Overexpressing Breast Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Ann Oncol* (2013). Active Immunotherapy in HER2 Overexpressing Breast Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Ann Oncol* (2013).

91. Reddish MA, Jackson L, Koganty RR, Qiu D, Hong W, Longenecker BM. Specificities of Anti-Sialyl-Tn and Anti-Tn Monoclonal Antibodies Generated Using Novel Clustered Synthetic Glycopeptide Epitopes. *Glycoconj J* (1997) 14:549–60. doi: 10.1023/A:1018576224062.
92. Reddish MA, Jackson L, Koganty RR, Qiu D, Hong W, Longenecker BM. Specificities of Anti-Sialyl-Tn and Anti-Tn Monoclonal Antibodies Generated Using Novel Clustered Synthetic Glycopeptide Epitopes. *Glycoconj J* (1997). Specificities of Anti-Sialyl-Tn and Anti-Tn Monoclonal Antibodies Generated Using Novel Clustered Synthetic Glycopeptide Epitopes. *Glycoconj J* (1997).
93. Kanduser M, Usaj M. Cell Electrofusion: Past and Future Perspectives for Antibody Production and Cancer Cell Vaccines. *Expert Opin Drug Delivery* (2014).
94. Loirat, D. Therapeutic cancer vaccines. 5.
95. Loirat, D. Therapeutic cancer vaccines. 5.
96. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, et al. Therapeutic Vaccines for Cancer: An Overview of Clinical Trials. *Nat Rev Clin Oncol* (2014).
97. Yan WL, Shen KY, Tien CY, Chen YA, Liu SJ. Recent Progress in GM-CSF- Based Cancer Immunotherapy. *Immunotherapy* (2017).
98. Nanda R, Chow LQ, Dees EC et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *SABCS 2014*: abstr. S1-09.
99. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *AACR 2014*: abstr. 2859.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.