

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Alice JUSTINIEN

Née 21/10/1995 à EVREUX (27)

TITRE

Faisabilité d'un modèle AVATAR dans le cancer du sein triple négatif au stade précoce à l'aide de tumeurs xénogreffées

Présentée et soutenue publiquement le **19/10/2023** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER, Cancérologie, radiothérapie, Faculté de médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Mathilde CANCEL, Cancérologie, radiothérapie, PH, CHU – Tours

Docteur Thibault KERVARREC, Anatomie et cytologie pathologique, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Directrice de thèse : Docteur Florence COUSSY, Cancérologie, radiothérapie, PH, Institut Curie – Paris

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURLIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

Soins palliatifs

ROBERT Jean.....

Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....

Médecine interne

BISSON Arnaud

Cardiologie (CHRO)

BRUNAULT Paul

Psychiatrie d'adultes, addictologie

CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo

Rhumatologie (au 01/10/2021)

CLEMENTY Nicolas.....

Cardiologie

DOMELIER Anne-Sophie

Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

DUFOUR Diane

Biophysique et médecine nucléaire

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....

Anatomie et cytologie pathologiques

GARGOT Thomas

Physiologie

GOUILLEUX Valérie.....

Immunologie

HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVERREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS :

Au président du jury,

A Monsieur le **Professeur Claude LINASSIER**, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon plus profond respect.

A ma directrice de thèse,

A Madame le **Docteur Florence COUSSY**, je ne te remercierais jamais assez pour le précieux temps que tu m'as consacré en acceptant de diriger ce travail. Merci pour ta patience, ton encadrement irréprochable. Je suis très reconnaissante d'avoir pu exercer à tes côtés et heureuse que tu m'aies appris autant de choses en un temps très restreint.

Aux membres du jury,

A Madame le **Docteur Mathilde CANCEL**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury après tous ces rebondissements. Merci d'avoir eu confiance en moi malgré mes multiples changements de sujet de thèse. Je te remercie pour ton accueil chaleureux dans le service d'oncologie, tes messages d'encouragement réguliers et ton aide tant dans la clinique que l'administratif.

A Monsieur le **Docteur Thibault KERVARREC**, je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury et que vous me fassiez part de vos compétences en anatomie et cytologie pathologiques.

Aux personnes ayant contribué à ma formation,

A toute l'équipe d'Oncologie médicale du CHU de Tours : merci au Docteur NARCISO, de si bien nous encadrer et de le faire toujours dans la bonne humeur et avec autant de rigueur. Tu as conforté mon choix de faire de l'oncologie. Au Docteur VEGAS, merci pour ta jovialité quotidienne et de m'avoir encouragée à faire un interchu à l'Institut Curie. Merci aux Drs BY, STACOFFE, BARBE, TOURNET DOUARD pour votre accompagnement et votre apprentissage durant mon stage.

Merci également à toute l'équipe ; infirmières, (pensée particulière pour Justine avec qui je me suis souvent posée en HDJ au lieu d'avancer dans les formulaires), secrétaires.

A toute l'équipe d'oncologie de l'Institut Curie, merci pour votre accueil si bienveillant. Merci au Pr PIERGA d'avoir rendu possible cet interchu. Merci au Dr COTTU pour le temps consacré aux internes notamment pour la formation. Merci aux Drs FRANK et VAFLARD pour votre gentillesse, aux Drs LOIRAT, MAINGUENE, MEZIANI, SAINT GHISLAIN, BELLESOEUR, SEBAN, SALAUN pour votre apprentissage, au Dr BONNET de m'avoir appris à 1 mois de la thèse les spécificités de Zotero, et au Dr CABEL pour ses tirades sur l'ADN circulant.

A toute l'équipe d'oncologie médicale du CH de Blois, je vous remercie tous pour votre enseignement dans mes débuts d'internat. Merci au Dr ARSENE, au Dr. DOLLEANS, Dr EL YAMANI.

A toute l'équipe d'Hématologie du CHU de Tours, merci pour votre accueil.

A toute l'équipe de Gastro entérologie de Blois, merci pour votre accueil. Merci au Dr BARBIN pour ta gentillesse et ton compagnonnage.

A toute l'équipe de radiothérapie du CHU de Tours, merci pour votre accueil.

A toute l'équipe de la Polyclinique de Blois, merci pour votre accueil.

A toute l'équipe de Médecine Intensive Réanimation de Tours, merci pour votre accueil et votre patience.

A mes co-internes oncologues, Léandre et Florian, merci d'avoir su répondre à toutes mes questions de galérienne pendant l'internat. A mes cointernes rivaux, ceux qui ont choisi le côté obscur (radiothérapie), merci pour cet internat : **Laurène, Mathieu S., Sofia.**

A tous mes co-internes qui m'ont accompagnée durant mes différents stages ; merci pour tous les bons moments partagés : avec une attention plus particulière pour : **Yan Min, Romain R** ou plutôt Jean Paul Rouve pour les intimes, **Clément, Léandre, Aurélien** merci d'être aussi bon vivant et de me faire autant rire, ravie de te compter parmi mes amis depuis ce stage en oncologie, **Julien, Victor, Romaine, Théo** : qui m'a sauvé une bonne centaine de fois en réanimation, merci pour ta patience, ton accompagnement et ton dynamisme, **Dylan**, da one and only, thank you for being such a star, can't wait for our next Beyoncé's concert,

Mathieu, higeoooooot !!! Merci de nous avoir rendu tous aussi crétins à dire higeot toutes les 2 secondes.

A ma famille,

A mon **père**, la personne avec qui je me dispute le plus mais que j'aime aussi le plus. Tu m'as transmis beaucoup de valeurs dont la persévérance : « quand on veut on peut » et c'est grâce à toi que je suis ici aujourd'hui. Je sais que je peux compter sur toi à tout moment (panne de voiture, déclaration d'impôts, relecture de thèse, coup de pouce financier en fin de mois...) et pour ça je te remercie ! J'espère que tu es fier de moi.

A ma **mère**, merci de t'être si bien occupée de nous. Merci de m'avoir autant soutenue, merci pour les plats préparés pendant la Paces, les messages de réconfort en cas de doute pendant ce long parcours que sont les études de Médecine. Merci de m'avoir transmis ta rigueur. J'espère que tu te souviendras le plus longtemps possible de cette journée et de nous surtout.

A mon frère et ma sœur, je suis très reconnaissante d'avoir grandi avec vous. **Nicolas**, tu es et seras toujours l'un de mes modèles. Tu m'as toujours aidée, que ce soit dans le seigneur des agneaux à 10 ans sur la play station, à 17 ans quand je te disais que je ne comprenais pas la matrice ou bien à 27 ans quand je n'arrive pas à manier Excel... (je n'y arrive toujours pas d'ailleurs) !

A **Momo**, ma « sista », merci pour ton soutien inconditionnel. Je sais que je peux compter sur toi, merci pour ta patience, ta gentillesse et ton altruisme. Merci à **Emma**, ma nièce chérie, d'avoir apporté beaucoup de bonheur dans nos vies. J'attends toujours le statut de marraine...

Aux pièces rapportées, **Adrien et Marie**, je suis heureuse de vous compter dans ce cercle très intime qu'est la famille (vous-mêmes vous savez que c'est difficile d'y rentrer).

A **Vincent** mon oncle, merci de ta gentillesse mais surtout de tes blagues lourdes qui m'ont familiarisées avec l'humour carabin. A **Edith et Jean Luc**, merci pour tous ces bons moments passés à Saint Malo.

A mes amis :

Aux ébroïciennes, mes meilleures amies de longue date, mes wingirls, MERCI A VOUS !

Starting from Evx, now we here. **Chloé**, il s'en est passé des choses depuis le collège, des

voyages aux 4 coins de la terre, des disputes insensées, des messages de réconfort, des rires à n'en plus finir... Je suis reconnaissante de te compter parmi mes amies les plus proches.

A **Julie**, ma seconde maman, merci d'être cette personne organisée, optimiste, dynamique et rassurante qui a toujours les mots justes. Tu es une source d'énergie ! A **Julou**, merci pour ces soirées au couvent où on a refait le monde (et surtout renommé la fac entière) merci pour ta patience, ta douceur et surtout ta bienveillance. A **Mathou**, merci d'être cette amie généreuse et toujours à l'écoute. Merci de m'avoir autant encouragée pendant la D4. A **Marion**, ma Woooooo girl, merci pour toutes ces soirées jusqu'au bout de la nuit, mais merci aussi d'être sincère et de savoir me réconforter en cas de coup dur.

A **Manon**, la force tranquille, qui me fait toujours rire avec son humour piquant, je sais que je peux compter sur toi quand ça ne va pas.

A **Pauline** aka Crème, merci pour ton rire communicatif et ta good vibes quotidienne. T'façon jte kiffe.

A **Loréna**, ma « soulmate » depuis la fac. Tu as été l'un des plus gros soutiens dans chaque « étape » de ma vie (calmons nous, on dirait que j'ai vécu la guerre du Vietnam). Merci de m'avoir autant épaulée, et de m'avoir toujours aussi bien rassurée. Je suis extrêmement heureuse de te garder dans ma vie malgré la distance et nos décalages de life style... aha.

A **Laurène**, ma 3e maman (parce qu'il m'en faut une dans chaque groupe d'amie sinon je suis perdue...). You're my rock ! Tu as été un énorme soutien pour moi pendant cet internat. Sans toi je n'aurai même pas de date de thèse... Merci pour ces débriefs hebdomadaires. Je suis ravie de t'avoir rencontrée à Tours et je sais que je pourrais compter sur toi-même dans 20ans.

A **Naomi**, mon acolyte de soirée, de sport, de vacances ! Merci d'être aussi enthousiaste et dynamique et d'être le noyau dur de ce merveilleux groupe tourangeau. Il n'y en a pas 2 des amies comme toi ! Merci aussi pour l'aide que tu m'as apportée pendant cette thèse.

A **Lulu et Salem**, mes autres parents. Merci pour votre accueil toujours chaleureux à l'hôtel rue Marceau. Lulu, une découverte extraordinaire durant cet internat. Tu es sûrement mon meilleur public et pour ça, merci ! A Salem, je ne me souvenais pas avoir demandé un 2nd grand frère qui m'emmerde si souvent, mais qui aime bien charrie bien !

A **Pops**, merci pour ta folie et ta générosité, à **Marie**, merci pour ces danses endiablées et ces dimanches avachies dans ton canapé, à **Caroline**, merci pour tes tips mode/beauté mais aussi les soirées raclettes, à **Claire**, merci pour ton énergie débordante, à **Sarah** merci d'être la personne la + motivée pour tout.

A **Roxane**, merci de ramener le soleil du Sud à chaque fois qu'on t'entend, et d'être aussi joviale. A **Claire S**, merci d'être aussi folle et de rendre chaque vacances + mémorables. A **Fefe et Claire.D**, merci pour ces soirées en votre compagnie.

A **Victor et Julien**, mes autistes préférés. Victor merci de m'embarquer dans des sorties vélos, et de me donner l'envie de me surpasser juste pour faire mieux que toi. Julien, merci d'être cet ami si con et attachant. Vous êtes de belles personnes.

A **Léandre**, mon co interne, colocataire, rival (lol) mais surtout ami ! Tu es une belle personne, mais tu le sais déjà. Ne change pas.

Aux amis qui ont rendu l'internat à Tours plus funkyyy, merci : **Hugo, Giami, Ludo** (pour ton big smile en toute circonstance), **Paul, Aurél.D, Baudoin** (pour ton énergie contagieuse), **Kim** (pour les kudos), **Laulan** (pour ta bêtise quotidienne), **Ariane, Clara**.

A **Jeanne**, ma colloc, mais bien plus encore ! Je te remercie de m'avoir accueillie à bras ouvert à Paris et d'avoir égayé ces 6 mois. Tu es sincèrement un rayon de soleil !

A **Louise et Salomé**, merci pour votre solidarité depuis les ateliers de P2. Louise merci d'être aussi attachante et drôle.

A **Aurélie**, merci pour ta joie de vivre permanente et ton humour, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi !

A **Marianne**, mon amie de plus longue date, merci de toujours répondre « préjennnt » quand j'ai besoin d'aide.

**FAISABILITE D'UN MODELE AVATAR DANS LE CANCER DU SEIN TRIPLE
NEGATIF AU STADE PRECOCE A L'AIDE DE TUMEURS XENOGREFFEES**

RESUME :

Introduction :

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente 10 à 15% des cancers du sein. Lors d'une prise en charge néoadjuvante, son pronostic dépend essentiellement de la réponse histologique, évaluée par le RCB (*Residual Tumor Burden*). Le CSTN est associé à une grande hétérogénéité tant phénotypique que génomique qui explique son pronostic sombre comparé aux autres sous types de cancer du sein. L'un des enjeux majeurs en sénologie est d'identifier de nouvelles cibles moléculaires et de développer de nouvelles thérapeutiques efficaces dans le CSTN.

Plusieurs études ont montré l'apport du modèle de Patient Derived Xenograft (PDX) qui permet de dupliquer une tumeur d'origine humaine sur un modèle murin. Ce modèle reste comparable à sa tumeur humaine d'origine tant sur le plan morphologique, génomique mais également pour la réponse aux traitements. Le modèle AVATAR permet de réaliser un modèle murin de la tumeur de la patiente et, de tester des thérapies ciblées voir des associations de traitements adaptés aux analyses génomiques effectuées sur la tumeur.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité temporelle du modèle AVATAR chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif en réponse histologique incomplète.

Matériel et méthodes :

Le projet AVATAR est une étude de cohorte prospective monocentrique menée à l'Institut Curie. Les résidus tumoraux de patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, au stade localisé, en réponse histologique incomplète après chimiothérapie néoadjuvante, ont été greffés sur des modèles murins. Des expériences ont été effectuées dans ces modèles après étude génomique à l'aide d'un panel NGS.

Résultats :

Entre mars 2019 et juillet 2021, 49 greffes de tumeur issues de patiente en réponse incomplète ont été réalisées. L'âge médian des patientes au diagnostic était de 50 ans. Vingt et une PDX ont pu être établies, soit un taux de prise de 51,2%. Nous avons mis en évidence une corrélation significative entre le taux de prise et la présence d'embolies, et un Ki 67 élevé sur le résidu tumoral. Avec un suivi moyen de 27 mois, la survie sans métastase était significativement moindre chez les patientes avec une prise de greffe versus celle dont la greffe n'a pas prise ($p=0,045$). Les analyses génomiques ont montré un taux élevé d'altération de *TP53* (95% des modèles) ainsi que d'autres altérations plus rare telles que des délétions de *PTEN* (14,3%).

Sur les 21 PDX, 17 ont été incluses dans l'étude de faisabilité (4 patientes métastatiques ont été exclues). Après un suivi moyen de 27 mois, 4 patientes ont rechuté. L'AVATAR aurait permis d'orienter la décision thérapeutique en 1^{ère} ligne métastatique pour 1 patiente.

Conclusion :

Notre étude a mis en évidence un taux de prise important ainsi que des facteurs associés à la prise. Le succès d'une prise de greffe pourrait également orienter vers une agressivité intrinsèque et être un marqueur pronostic significatif de récurrence précoce. Les PDX constituent un modèle intéressant d'AVATAR dans le cancer du sein triple négatif. Une meilleure sélection des patientes pouvant en bénéficier ainsi que l'amélioration des modèles expérimentaux permettraient de rendre l'AVATAR plus efficient.

Mots clé : cancer du sein triple négatif, réponse histologique incomplète, génomique, PDX, AVATAR, taux de prise

ABSTRACT:

Purpose:

Triple-negative breast cancer (TNBC) accounts for 10-15% of all breast cancers. When treated neoadjuvantly, its prognosis depends essentially on histological response, assessed by Residual Tumor Burden (RCB). CSTN is associated with considerable phenotypic and genomic heterogeneity, which explains its poor prognosis compared with other breast cancer subtypes. One of the major challenges in breast cancer research is to identify new molecular targets and develop new effective therapies for CSTN.

Several studies have demonstrated the contribution of the Patient Derived Xenograft (PDX) model, which enables a tumor of human origin to be duplicated in a mouse model. This model remains comparable to the original human tumor in terms of morphology, genomics and response to treatment. The AVATAR model makes it possible to create a murine model of the patient's tumor, and to test targeted therapies or combinations of treatments adapted to the genomic analyses carried out on the tumor.

The aim of this study is to assess the feasibility of the AVATAR model in triple-negative breast cancer patients with incomplete histological response.

Materials and methods:

The Avatar project is a prospective, single-center cohort study conducted at the Institut Curie. It included patients with localized triple-negative breast cancer in incomplete histological response after neoadjuvant chemotherapy. The genomic study was performed using NGS ("Dragon").

Results:

Between March 2019 and July 2021, 49 tumor transplants from patients with incomplete response were performed. The median age of patients at diagnosis was 50. Twenty-one PDX were established, representing a take rate of 51.2%. We found a significant correlation between uptake rate and the presence of emboli, and a high Ki 67 for tumor residue. With a mean follow-up of 27 months, metastasis-free survival was significantly lower in patients with engraftment than in those without ($p=0.045$). Genomic analysis showed a high rate of *TP53* alteration (95% of models), as well as other rarer alterations such as *PTEN* deletions (14.3%).

Of the 21 PDX, 17 were included in the feasibility study (4 metastatic patients were excluded). After a mean follow-up of 27 months, 4 patients relapsed. For 1 patient, AVATAR would have helped guide the therapeutic decision in 1st-line metastatic disease.

Conclusion:

Our study revealed a significant uptake rate, as well as factors associated with uptake. Successful engraftment could also point to intrinsic aggressiveness and be a significant prognostic marker of early recurrence. PDX constitute an interesting model for AVATAR in triple-negative breast cancer. Better selection of eligible patients and improved experimental models would make AVATAR more efficient.

Keywords: triple-negative breast cancer, incomplete histological response, genomics, PDX, AVATAR, uptake rate

TABLE DES MATIERES :

1. INTRODUCTION.....	18
1.1 : Épidémiologie cancer du sein	18
1.2 : Le cancer du sein triple négatif	18
1.2.1 : Définition CSTN.....	18
1.2.2. : Épidémiologie CSTN.....	18
1.2.3 : Caractéristiques anatomopathologiques.....	19
1.2.4 : Caractéristiques génomique.....	19
1.2.5 : Prise en charge thérapeutique.....	19
1.3 : Le modèle murin : PDX (<i>Patient Derived Xenograft</i>).....	22
1.4 : Le modèle Avatar.....	23
 2. OBJECTIF, MATERIELS ET METHODES.....	24
2.1 : Objectif de thèse.....	24
2.2 : Population d'étude.....	24
2.3 : <i>Flowchart</i> de l'étude.....	24
2.4 : Établissement de la PDX.....	25
2.5 : Analyses génomiques.....	25
2.6 : Design de l'étude.....	26
2.7 : Analyses statistiques.....	27
 3. RESULTATS.....	28
3.1 : Caractéristiques de la population.....	28
3.2 : Taux de prise et facteurs associés à la prise de la PDX.....	30
3.3 : Survie sans métastase et survie globale.....	31
3.4 : Description des altérations génomiques.....	31
3.3 : Temporalité de l'Avatar.....	32
 4. DISCUSSION.....	36
 5. CONCLUSION.....	41
 6. BIBLIOGRAPHIE.....	42
 7. ANNEXE.....	45

INDEX DES ABREVIATIONS

CA= Chimiothérapie Adjuvante

CNA = Copy number alteration

CAN = Chimiothérapie NéoAdjuvante

CSTN = Cancer du Sein Triple Négatif

DD = Dose Dense

FISH = Fluorescence In Situ Hybridation

HER 2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

NGS = Séquençage de nouvelle génération

OS = Overall Survival

PCR = Pathological Complete Response

PDX = Patient Derivated Xenograft

PDTC = PDTX derived tumor cells

PDTX = Patient derived tumor xenografts

PFS = Progression Free Survival

RCB = Residual Cancer Burden

RO = Récepteurs aux Œstrogènes

RH = Récepteurs hormonaux

RP = Récepteurs à la Progestérone

SNV = Single Nucleotide Alteration

TCGA = Cancer Genome Atlas Program

TMB = Tumor Mutational Burden

TNS = Tumeur Non Spécifique

SOMMAIRE DES TABLES ET DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Survie globale selon les caractéristiques immunohistochimiques des cancers du sein au stade métastatique (Cohorte ESME).....	19
<u>Figure 2</u> : Survie sans récurrence du TNBC selon la réponse histologique (F.Symmans JCO, 2017).....	21
<u>Figure 3</u> : Corrélation des différents types d'altérations entre tumeurs humaines et xénogreffes Expression, activation des voies de signalisation, mutations somatiques, nombres de copies d'ADN et méthylation de l'ADN (Bruna.A, Cell, 2016).....	23
<u>Figure 4</u> : Diagramme de flux	25
<u>Figure 5</u> : Design de l'étude.....	26
<u>Figure 6</u> : Survie globale et survie sans métastase à distance (<i>take</i> : prise de greffe ; <i>no take</i> : pas de prise de greffe).....	31
<u>Figure 7</u> : Répartition des altérations génomiques (en vert : les mutations ; en bleu les délétions homozygotes ; en rouge : les amplifications focales)	32
<u>Figure 8</u> : Délai Avatar.....	33
<u>Figure 9</u> : Détail chronologique de la rechute par patiente/PDX des couples A1-P1 à A4-P4.....	34
<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques de la population.....	28
<u>Tableau 2</u> : Traitements anti cancéreux selon les altérations génomiques mise en évidence sur la PDX par NGS ciblé.....	39

1. INTRODUCTION :

1.1 Épidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est la tumeur solide la plus fréquente chez la femme. On estime à 61 214 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqué en France en 2023 (1). C'est un problème majeur de santé publique puisqu'il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France. Le taux de guérison varie selon plusieurs facteurs bien identifiés notamment le stade, mais aussi le sous type histologique. Ainsi, la survie sans récurrence à 5 ans d'un cancer du sein localisé est de 65,4% pour le TNBC et de 89,9% pour les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux (SEER 2013-2019) (2,3).

1.2 Le cancer du sein triple négatif

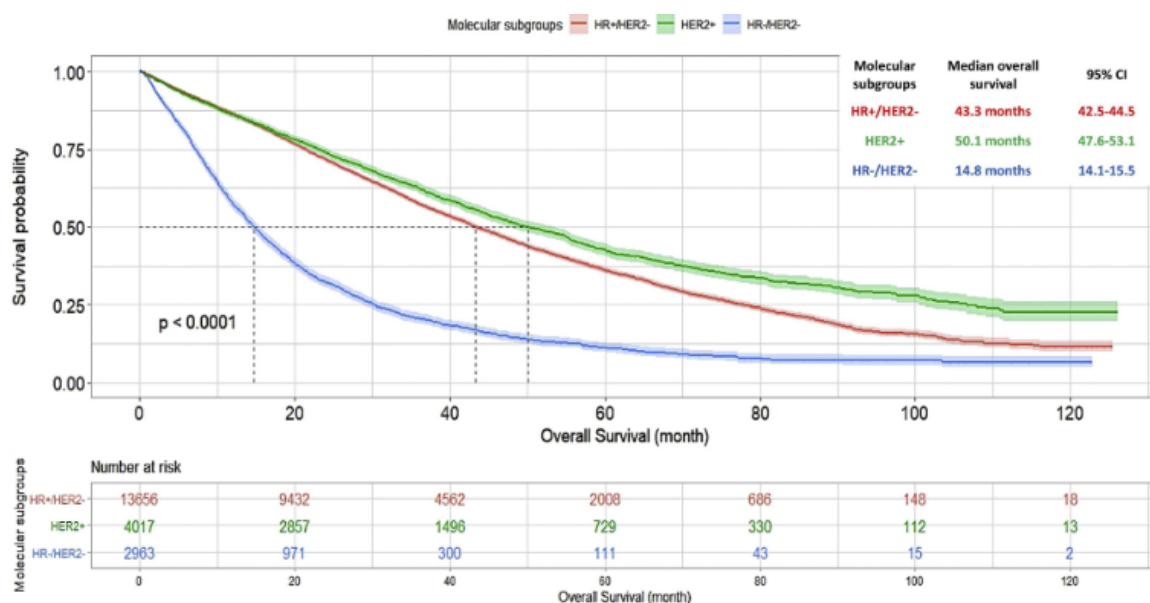
1.2.1 Définition

Les cancers du sein triple négatif (CSTN) sont définis par les critères immuno- histochimiques correspondant en France à : moins de 10% de cellules marquées pour les récepteurs hormonaux (RH), et d'HER2 de score 0 ou 1+ ou bien 2+ mais sans amplification en hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour le gène ERBB2 (4–7).

1.2.2. Épidémiologie

Il représente 10-15% environ des cancers du sein. Le CSTN survient plus souvent chez des femmes jeunes, non ménopausées et, est associé à un risque plus élevé de récurrence précoce, de métastases viscérales et de décès, plus particulièrement dans les 5 premières années du suivi. (8,9). Ainsi, bien que ne représentant que 10-15% des cancers du sein, les CSTN sont responsables d'une proportion élevée des décès par cancer du sein. Au stade métastatique, la médiane de survie est de 14,7 mois. La survie globale en phase métastatique restait jusqu'à présent stable et sombre (10) (Figure 1).

Figure 1 : Survie globale selon les caractéristiques immunohistochimiques des cancers du sein au stade métastatique (Cohorte ESME).



1.2.3 Caractéristiques anatomopathologiques :

Le CSTN est une maladie hétérogène. Au niveau morphologique, le sous type ‘ tumeur non spécifique’ (TNS) est le plus fréquent (95%)(5). On distingue également des formes plus rares comme les cancers médullaires, apocrines, métaplasiques etc...(11).

Ce sont principalement des tumeurs de grade 3, avec un KI67 élevé, témoignant d’une plus grande agressivité et à faible tropisme ganglionnaire axillaire (12,13).

1.2.4 Caractéristique génomique :

Lors de l’analyse du TCGA sein, seules les altérations de *TP53* sont retrouvées de manière majoritaire dans les CSTN (60-80%)(6,14). *PIK3CA* est le second gène le plus muté (10%). Des délétions potentiellement actionnables (*PTEN* ou *INPP4B*) ou des amplifications (*KRAS*, *EGFR*, *FGFR1*, *IGF1R*) ont été décrites à des fréquences variables (1-40%)(15). Des mutations sont retrouvées à des fréquences rares (1-5%) voir très rares (<1%) dont certaines peuvent avoir un intérêt théranostique telles que *BRAF* (V600E). Enfin, les mutations de *BRCA1* sont rares (<5%) dans les cancers du sein sporadiques mais sont retrouvées dans 10% des CSTN.

1.2.5 Prise en charge thérapeutique :

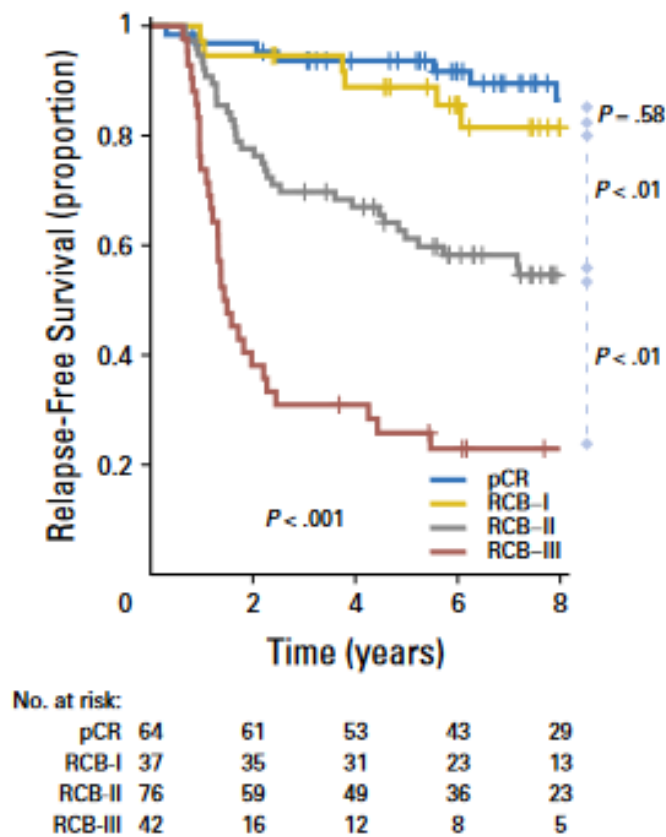
Le type de chirurgie mammaire, axillaire ainsi que la radiothérapie ne seront pas détaillés, leurs modalités prenant rarement en compte le type histologique.

- La chimiothérapie est la pierre maitresse du traitement du CSTN et le bénéfice a été montré en situation adjuvante à partir d'une taille tumorale de 5mm.

Les particularités de la chimiothérapie (hors phase métastatique) dans le cancer du sein triple négatif sont multiples :

- i. indication à partir d'une taille tumorale supérieure à 5 mm (discutée pour les plus petites tailles en fonction d'autres facteurs pronostiques tels que la prolifération, le grade et l'âge).
 - ii. type de chimiothérapie : si l'état général le permet, une chimiothérapie séquentielle est souvent préconisée (associant anthracycline puis taxane) de type de dose-dense (le schéma dose-dense correspond à une fréquence des cures de chimiothérapie plus rapprochées, par exemple toutes les deux semaines au lieu de toutes les trois semaines) (16,17)
 - iii. intérêt de la prise en charge néoadjuvante depuis la mise en évidence de l'intérêt de traitement complémentaire adjuvant.
- Une des caractéristiques majeures de la prise en charge du CSTN concerne en effet la chimiothérapie néoadjuvante. Dans ce sous-type, la réponse histologique est pronostique (18). Actuellement la réponse histologique est le plus souvent évaluée par le RCB (*Residual Cancer Burden*), un score composite prenant en compte la taille et la cellularité de la tumeur résiduelle ainsi que le nombre de ganglions envahis et la taille de la plus grande métastase ganglionnaire. Ce score de 0 à III est corrélé à la survie. En cas de RCB 3, la survie sans récurrence à 2 ans est d'environ 40% (18,19) (Figure 2) .

Figure 2 : Survie sans récidence du TNBC selon la réponse histologique (F.Symmans JCO, 2017)



- Le type de traitement systémique néoadjuvant a évolué ces dernières années : intérêt de la chimiothérapie dose-dense et ajout du carboplatine. L'intérêt du carboplatine est souligné par une amélioration du taux de réponse complète après chimiothérapie.(3,20).

Enfin, l'apport de l'immunothérapie avec l'ajout du pembrolizumab (anti PD1) a permis une augmentation du taux de pCR ainsi que du taux de survie (21).

Malgré les progrès, le CSTN à réponse histologique incomplète garde un pronostic sombre et sa prise en charge est un enjeu majeur de la recherche clinique et translationnelle.

1.3 Le modèle murin ; PDX (Patient derived xenograft) :

Le développement de nouvelles molécules en oncologie est soldé d'un échec de commercialisation dans 85% des cas. Il est donc nécessaire de trouver des modèles expérimentaux qui représentent au mieux la diversité tumorale dans un essai pré clinique (22). En oncologie, la sélection de nouvelles molécules repose entre autres, sur leur efficacité anti-tumorale dans les modèles de xénogreffes.

Les premiers modèles de CDX (Cell lines Derived Xenograft) correspondent à l'injection de lignées cellulaires cancéreuses dans des modèles murins immunodéprimés. Ce modèle présente certains désavantages :

- le biais de sélection lors de leur établissement. En effet, toutes les cellules de la tumeur originelle ne vont pas s'adapter au milieu de culture : une lignée cellulaire ne représente donc pas l'hétérogénéité de la tumeur
- une perte de l'aspect tridimensionnel de la tumeur
- une absence de signalisation entre le microenvironnement (vascularisation, infiltration immunitaire, tissus conjonctif...) et les cellules de ces lignées

Le modèle de PDX (patient derived xenograft) permet de pallier la majorité de ces inconvénients. Ce modèle résulte d'une implantation directe d'un fragment tumoral du patient fraîchement prélevé, sur des souris immunodéprimées. La PDX se stabilise et conserve dans la majorité des cas des caractéristiques génomiques et phénotypiques de la tumeur. Les PDX sont réalisées par greffe de fragments issus directement de tumeurs fraîches de patients.

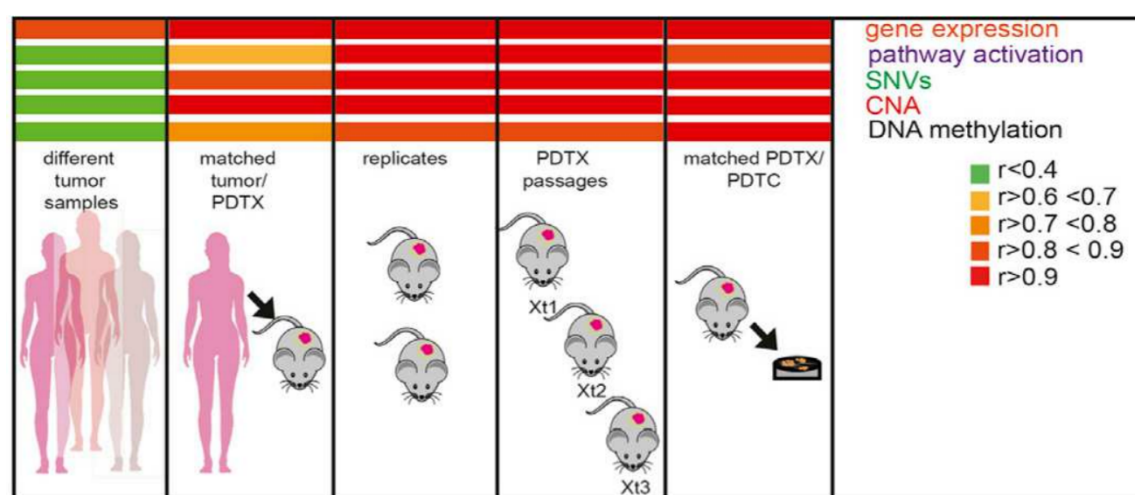
Au niveau technique, des fragments de tumeur non nécrotique de 30-60 mm³ sont greffés sur des souris immunodéprimées immédiatement après la chirurgie, dans des conditions stériles. Les tumeurs peuvent être implantées dans le coussinet adipeux inter-scapulaire, le coussinet adipeux mammaire ou dans le flanc. Les tumeurs apparaissent sur le site de la greffe 1-12 mois après la greffe. Elles sont ensuite transplantées d'une souris à une autre.

Après plusieurs passages successifs de souris en souris, le stroma humain disparaît et est remplacé par un stroma murin. Les tumeurs xénogreffées présentent alors l'intérêt d'être composées de cellules cancéreuses humaines et de cellules stromales murines. Cette différence d'espèce permet d'étudier séparément les acteurs murins et humains dans les interactions hôte/tumeur.

Les PDX retiennent les caractéristiques (histologiques, génotypiques mais aussi phénotypiques des tumeurs observées chez les patients dans un certain nombre de types de cancers dont le cancer du sein) (Figure 3) (23–25). L'avantage majeur des PDX est que leur profil de réponse

aux différents traitements reflète la réponse clinique chez les patients correspondants, ce qui a été reporté par plusieurs études robustes (26). Ainsi, les xénogreffes tumorales constituent aujourd'hui un modèle préclinique *in vivo* particulièrement intéressant dans l'étude de la réponse à la chimiothérapie anticancéreuse et dans la validation de nouvelles molécules thérapeutiques (27,28).

Figure 3 : Corrélations des différents types d'altérations entre tumeurs humaines et xénogreffes. Expression, activation des voies de signalisation, mutations somatiques, nombres de copies d'ADN et méthylation de l'ADN (Bruna.A, Cell, 2016)



Abréviations : PDX : Patient derived tumor xenografts, PDTC: PDX derived tumor cells
CNA : Copy number alteration , SNV: Single nucleotide alteration

1.4 Le modèle AVATAR :

Le modèle AVATAR consiste à établir une PDX à partir de fragments tumoraux de la pièce opératoire, puis de caractériser la tumeur sur le plan moléculaire à l'aide d'un panel NGS et enfin d'effectuer un screening des chimiothérapies et thérapies ciblées sur le modèle murin avant la rechute métastatique de la patiente. L'objectif est donc d'évaluer l'efficacité des différents traitements sur PDX selon le profil génomique et ainsi d'orienter le traitement proposé à la patiente lors d'une potentielle rechute métastatique. De plus, observer le comportement d'une tumeur chez une PDX peut permettre de prédire l'agressivité de la tumeur humaine.

2. MATERIELS ET METHODES :

2.1 Objectif :

L'objectif de ma thèse est d'évaluer la faisabilité temporelle d'un modèle AVATAR dans une population de TNBC sans réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante en s'intéressant au taux de prise et à l'analyse des facteurs de prise de la greffe.

2.2 Population :

Le projet AVATAR est une étude prospective, mono centrique menée à l'Institut Curie sur le site de Paris. Ce projet a reçu le financement institutionnel du PIC3i 2019. Entre mars 2019 et juillet 2021, le service d'anatomopathologie de l'Institut Curie a transféré du matériel frais de résidu tumoraux (RCB I, II ou III) de patientes ayant un cancer du sein triple négatif prises en charge en situation néoadjuvante et opérées à l'Institut Curie. Chacune de ces patientes avaient signé le consentement institutionnel de l'Institut Curie permettant l'utilisation de leurs données personnelles et des échantillons biologiques à visée de recherche.

2.3 Flowchart de l'étude :

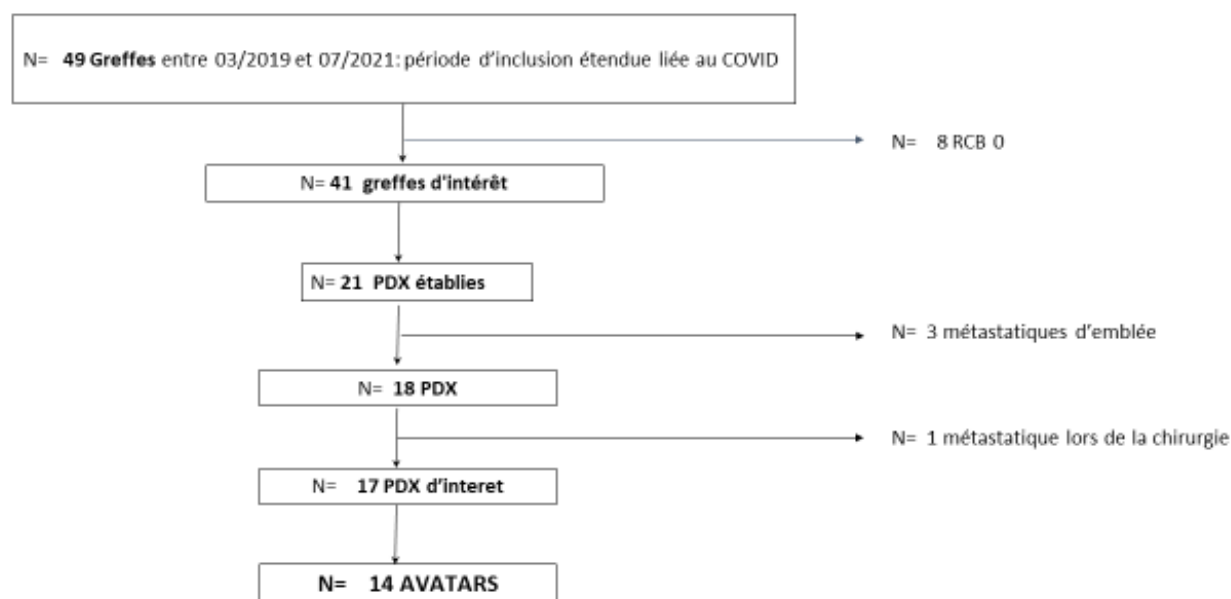
Entre mars 2019 et juillet 2021, 49 résidus de CSTN post CNA ont été greffés (Figure 4).

Sur ces 49 patientes, 8 étaient en réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante et ainsi exclues de notre analyse. Sur notre population d'intérêt de 41 patientes, 21 PDX ont pu être établies.

Trois patientes étaient métastatiques au diagnostic et une autre était métastatique lors de la chirurgie : ces quatre patientes ont été exclues de notre analyse concernant la faisabilité temporelle de l'AVATAR.

Au final : 17 PDX ont pu être établies mais 14 expériences ont pu être menées sur ces 17 modèles. Nous avons donc établi 14 AVATARS qui ont donc permis l'étude de faisabilité temporelle du projet (Figure 4).

Figure 4 – Diagramme de flux :



Abréviations : N= nombre de patient ; PDX : Patients derived xenograft

2.4 Établissement des PDX : Des PDX ont été établies à partir de ces résidus selon le protocole établi par le laboratoire d'investigation pré-clinique. En pratique, prélèvement d'un fragment tumoral (de 30 à 60mm³) d'une patiente à partir de la pièce opératoire injecté à l'état frais sur une souris immunodéprimée (de type nude). La tumeur était injectée au niveau du tissu adipeux inter scapulaire de la souris. La tumeur apparaissait dans un délai de 1 à plusieurs mois et pouvait ensuite être transplantée sur d'autres souris (= passage). Les expériences dont le but était d'évaluer l'efficacité de chimiothérapie ou thérapie ciblées ont été effectuées à partir du 3^{ème} passage.

2.5 Analyse génomique :

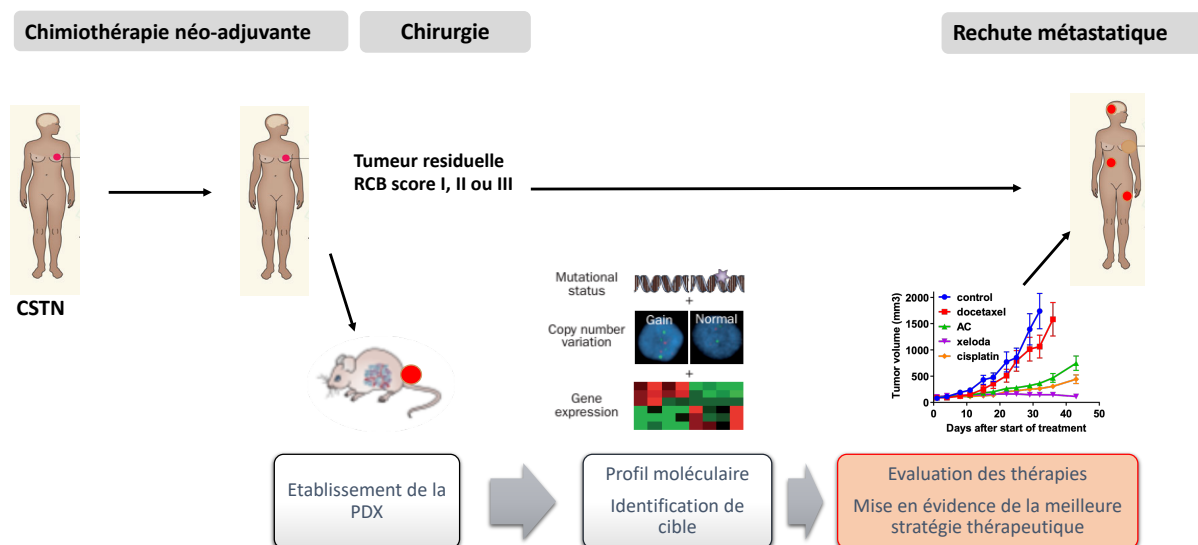
Ces PDX ont été caractérisées au niveau génomique dès le premier passage à l'aide d'un panel NGS développé par l'équipe de l'Unité de pharmaco-génomique de l'Institut Curie, permettant l'analyse de 571 gènes de cancer d'intérêt théranostique. Le design du panel NGS (dénommé *DRAGON*) a été développé sur mesure pour l'analyse moléculaire de tumeurs. Il est composé de 571 gènes d'intérêt en oncologie, à la fois diagnostique, pronostique et théranostique. La séquence nucléotidique (variants) ainsi que le nombre de copie (délétion, amplification focale)

sont explorées pour l'ensemble de ces 571 gènes (annexe 1). Le panel comporte, en particulier, 36 gènes impliqués dans la recombinaison homologue (incluant les « classiques » *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *FANCA*, *NBN*, *RAD51*, *RAD54L*) et plus généralement dans la réparation de l'ADN (incluant *POLE* et *POLD1*). 75 microsatellites sont également analysés par le panel pour accéder au statut MSI. Enfin, la taille de séquence codante du panel de 2,7 Mb excède 1,1 Mb et permet donc de mesurer la charge mutationnelle (TMB pour *Tumor Mutational Burden*) de façon aussi fiable qu'avec un séquençage d'exome complet (29). Ce NGS étant désigné spécifiquement pour l'Humain, nous avons mis en évidence que moins de 1% des reads totaux sont communs avec la souris.

2.6 Design de l'étude :

En cas de tumeur résiduelle après CNA, des prélèvements de fragments tumoraux ont été injecté à l'état frais au niveau du tissu adipeux interscapulaire d'un modèle murin. Un NGS était réalisé dès le premier passage. Le screening thérapeutique pouvait être réalisé à partir du 3^{ème} passage. L'objectif d'inclusion était de greffer 50 résidus post néoadjuvant pour obtenir entre 20 et 25 AVATAR.

Figure 5 : Design de l'étude



2.7 Analyses statistiques :

Pour la description des caractéristiques de la population des 41 greffes, les variables continues ont été décrites à l'aide de la moyenne (écart type). Les variables catégorielles ont été décrites par leur fréquence (%). La comparaison des différentes caractéristiques cliniques et anatomopathologiques entre les 2 populations (prise et absence de prise) a été effectuée par le test du Chi2 ou le test de Fisher pour les valeurs catégorielles et par un t-test pour les variables continues. La survie sans métastase à distance était définie par l'intervalle entre le diagnostic et la détection de la 1ère métastase à distance. La survie globale était définie par l'intervalle entre le diagnostic et le décès de toute cause. Les patientes métastatiques d'emblée (n=3) ont été exclues des analyses de survie. La distribution des survies a été estimée par la méthode de Kaplan–Meier, et la différence des taux de survie par le test du log-rank.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel PRISM (v.10.0.2).

3. RESULTATS :

3.1 Caractéristiques de la population :

L'âge médian au diagnostic était de 52 ans ce qui correspond à l'âge de survenue du cancer du sein triple négatif dans la population générale. Le taux de mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2 était de 13%, semblable à ce qu'on retrouve habituellement. On observe une surreprésentation de tumeur T2 au diagnostic. L'atteinte axillaire était présente dans la moitié des cas. Il s'agissait d'une TNS dans 80% des cas, de tumeur métaplasique pour 15% des cas et de façon plus rare d'un cancer apocrine (2 patientes). Il s'agissait d'un grade 3 dans 2/3 des cas ce qui souligne l'agressivité habituelle des CSTN. Il n'y avait pas de grade 1 dans notre cohorte. Le taux de HER2 low (HER2 1+ ou 2+ FISH négative) était de 29%.

Le protocole néoadjuvant séquentiel dose dense était le schéma le plus réalisé (81% des patientes). 2 patientes ont reçu une immunothérapie en néoadjuvant. Aucune patiente n'avait reçu de carboplatine en néoadjuvant.

Au niveau chirurgical, une tumorectomie était réalisée dans 2/3 des cas.

76% des patientes étaient en RCB 2, et 17% des patientes étaient RCB 3. Il n'y avait pas d'embolies retrouvées sur la pièce opératoire dans la grande majorité des cas.

Un peu plus d'1/3 des patientes ont reçu une radiothérapie locale.

Vingt-trois patientes (56%) ont reçu de la capecitabine en adjuvant.

Deux patientes ont rechuté localement et 29% (11 patientes) ont présenté une rechute métastatique (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

		Overall, n=41 (%)	Take, n=21 (%)	no Take, n=20 (%)	p
Age at BC diagnosis	mean (min-max)	52 (31-81)	50 (31-81)	54 (31-74)	0.4
BRCaG	total of genomic analysis	31	17	14	0.6
	mutation	4 (13%)	1 (5%)	3 (21%)	
	no mutation	27 (87%)	16 (95%)	11 (79%)	
Clinical stage	T1	2 (5%)	0 (0%)	2 (10%)	0.1779
	T2	22 (53%)	10 (48%)	12 (60%)	
	T3	11 (27%)	6 (28%)	5 (25%)	
	T4	6 (15%)	5 (24%)	1 (5%)	

	N0	21 (51 %)	9 (43%)	12 (60%)	0,3543
	N1	20 (49%)	12 (57%)	8 (40%)	
	M0	38 (93%)	18 (86%)	20 (100 %)	0,2317
	M1	3 (7%)	3 (14%)	0 (0%)	
Histological type	No special type	33 (80%)	19 (90 %)	14 (70%)	0,1825
	metaplastic carcinoma	6 (15 %)	2 (10 %)	4 (20%)	
	apocrine	2 (5%)	0 (0 %)	2 (10%)	
Anatomopathological characteristics (biopsy)	Grade SBR 2	14 (34 %)	5 (24 %)	9 (45 %)	0,1971
	Grade SBR 3	27 (66%)	16 (76%)	11 (55%)	
	HER2: 0	29 (71%)	14 (67 %)	15 (75%)	0,7966
	HER2: 1	9 (22%)	5 (24%)	4 (20%)	
	HER2: 2 fish neg	3 (7%)	2 (9%)	1 (5%)	
	RA, (n=16 for take) and no take	7 (22%)	4 (25%)	3 (19%)	>0,9999
	TIL (%), (n=34), mean (min-max)	27 (0-100)	29 (1-100)	26 (0-90)	0,7391
	KI67 mean (min-max)	54 (15-95)	60 (20-95)	47 (15-95)	0,1073
Primary chemotherapy	sequential	5 (12 %)	2 (10 %)	3 (15 %)	0,2011
	dose dense	33 (81 %)	16 (76 %)	17 (85%)	
	taxane based	3 (7 %)	3 (14%)	0 (0%)	
	carboplatin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	immunotherapy	2 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	
Breast surgery	Lumpectomy	26 (63%)	13 (62%)	13 (65%)	>0,9999
	Mastectomy	15 (37%)	8 (38%)	7 (35%)	
Node surgery, n=20	sentinel lymph node biopsy	20 (50%)	7 (33%)	13 (65%)	0,1128
	axillary lymph node dissection	20 (50%)	13 (77 %)	7 (35%)	
Anatomopathological characteristics (surgery)	ypT0	1 (3%)	0 (0 %)	1 (5%)	0,7066
	ypT1	22 (53%)	10 (48%)	12 (60%)	
	ypT2	12 (30%)	7 (33%)	5 (25%)	
	ypT3	3 (7%)	2 (9.5%)	1 (5%)	
	ypT4	3 (7%)	2 (9.5%)	1 (5%)	
n=20 for take and non take	ypN0	31 (77.5%)	15 (75%)	16 (80%)	0,337
	ypN1	7 (17.5%)	3 (15%)	4 (20%)	
	ypN2	2 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	
	RCB 1	3 (7%)	1 (5%)	2 (10 %)	0,4431
	RCB 2	31 (76%)	15 (75%)	16 (80%)	
	RCB 3	7 (17%)	5 (20%)	2 (10%)	
	Emboles yes	6 (16%)	6 (30%)	0 (0%)	0,0208
	emboles no	32 (84%)	14 (70%)	18 (100%)	
	Ki67, mean (min-max)	41 (2-90)	54 (5-90)	25 (2-90)	0,0266

	TIL (%), mean (min-max)	13.3 (1-80)	13 (1-40)	13.6 (1-80)	0,9245
	score CPS				
Radiotherapy (breast)	yes	37 (90%)	17 (81%)	20 (100 %)	0,1069
	no	4 (10 %)	4 (19%)	0 (0%)	
Local relapse (n=38) ***	yes	2 (5 %)	1 (5%)	1 (5%)	>0,9999
	no	36 (95 %)	17 (95%)	19 (95%)	
Distant relapse (n=38)***	yes	11 (29%)	8 (40%)	3 (15%)	0,0741
	no	27 (71%)	10 (60 %)	17 (85%)	

*** : Stade IV au diagnostic, exclues de l'analyse

3.2 Taux de prise et facteurs associés à la prise de la PDX :

Sur notre population d'intérêt de 41 patientes greffées, 21 PDX ont pu être établies, soit un taux de prise de 51,2%.

Les patientes *BRCA* mutées n'étaient pas plus susceptibles d'avoir une prise de greffe. Aucun taux de prise n'a été observée en cas de tumeur T1. Au contraire, en cas de tumeur inflammatoire, le taux de greffe était cinq fois plus important. Nous avons observé plus d'atteinte axillaire dans le groupe ayant pris la greffe (57%) que dans le groupe n'ayant pas pris (40%) mais les résultats ne sont pas significatifs.

Sur le plan histologique, 2 patientes ayant un cancer métaplasique ont eu une prise de greffe. Aucune des 2 patientes ayant un sous type apocrine n'a conduit à une PDX. On note que 76% des patientes dans le groupe ayant pris la greffe avaient une tumeur de grade 3 contre 65% dans le groupe n'ayant pas pris. La moyenne du taux d'infiltration lymphocytaire était similaire dans les 2 groupes. Le taux moyen de Ki 67 sur la biopsie était de 60% dans le groupe ayant pris la greffe contre 47% dans le groupe n'ayant pas pris, mais le résultat n'était pas significatif. Les patientes ayant un ypT4 étaient plus représentées dans le groupe dont la greffe a pris. On note plus de patientes en RCB3 dans le groupe dont la greffe a pris (20%) que dans le groupe dont la greffe n'a pas pris (10%).

Les tumeurs ayant pris la greffe avaient significativement plus de présence d'embolies sur la pièce opératoire que les tumeurs n'ayant pas donnée de PDX ($p=0,0208$). De même, la valeur moyenne du Ki67 sur la pièce opératoire était significativement plus élevée dans le groupe ayant pris la greffe (54 % versus 25 % dans le groupe sans prise, $p=0,0266$).

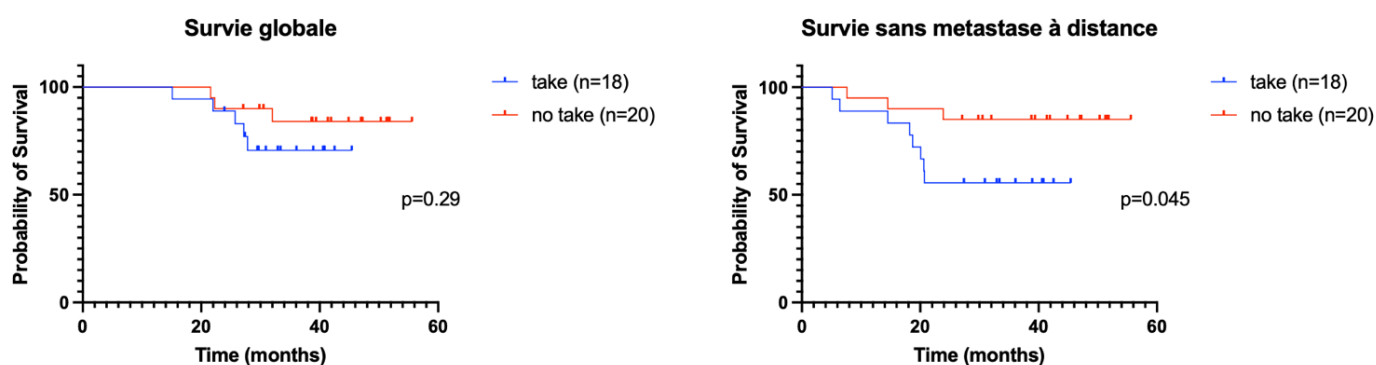
Parmi les 11 patientes ayant présenté une évolution métastatique, 8 avaient une prise de greffe. Parmi les 27 patientes sans rechute à distance, 17 patientes n'ont pas eu de prise de greffe (Tableau 1).

3.3 Survie sans métastase et survie globale :

Après un suivi moyen de 27 mois, 11 patientes ont rechuté : 8 dans le groupe prise de greffe (« *take* »), 3 dans le groupe sans prise de greffe (« *no take* »).

La survie sans métastase à distance est significativement moins bonne dans le groupe ayant une prise de greffe. Il n'y a pas de différence en termes de survie globale entre ces 2 groupes (Figure 6).

Figure 6 : Survie globale et survie sans métastase à distance (*take* : prise de greffe ; *no take* : pas de prise de greffe)



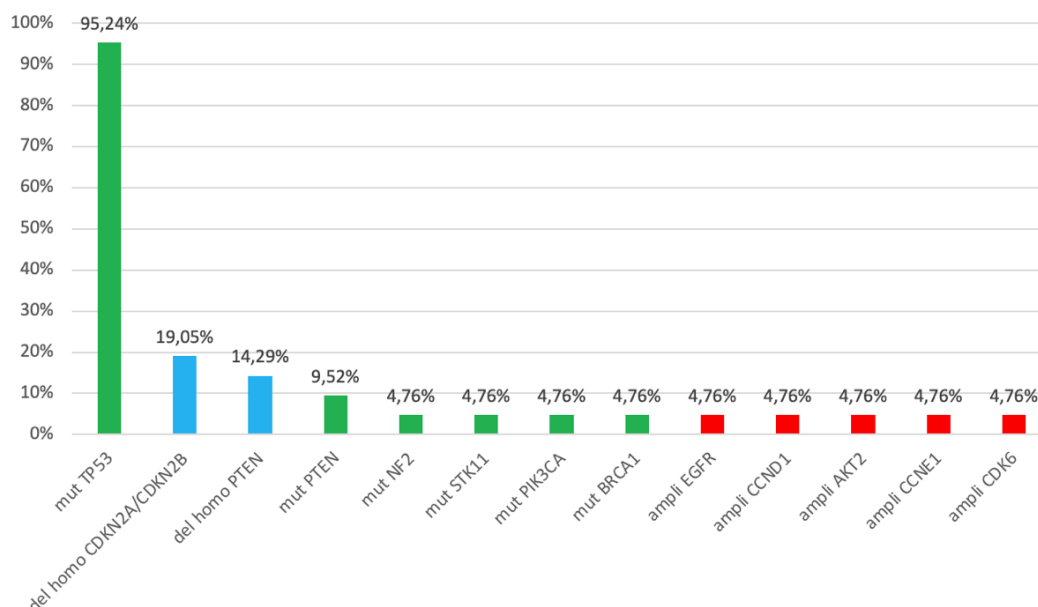
3.4 Description des altérations génomiques :

21 PDX ont été analysées par séquençage de nouvelle génération (NGS). Comme attendu, la mutation de *TP53* est la plus fréquente. 95% (n= 20/21) des PDX présentent une mutation du gène *TP53*. Au second plan, avec une prévalence de 19% on retrouve la délétion homozygote de *CDKN2/1/CDKN2B*. On compte près de 15% de délétion homozygote de *PTEN*. La mutation *PIK3CA* est retrouvée chez une patiente.

Enfin, nous avons retrouvé une mutation *BRCA1* chez une patiente sur 21 (Figure 7).

Figure 7 : Répartition des altérations génomiques

(en vert : les mutations ; en bleu les délétions homozygotes ; en rouge : les amplifications focales)



3.5 Temporalité de l'AVATAR :

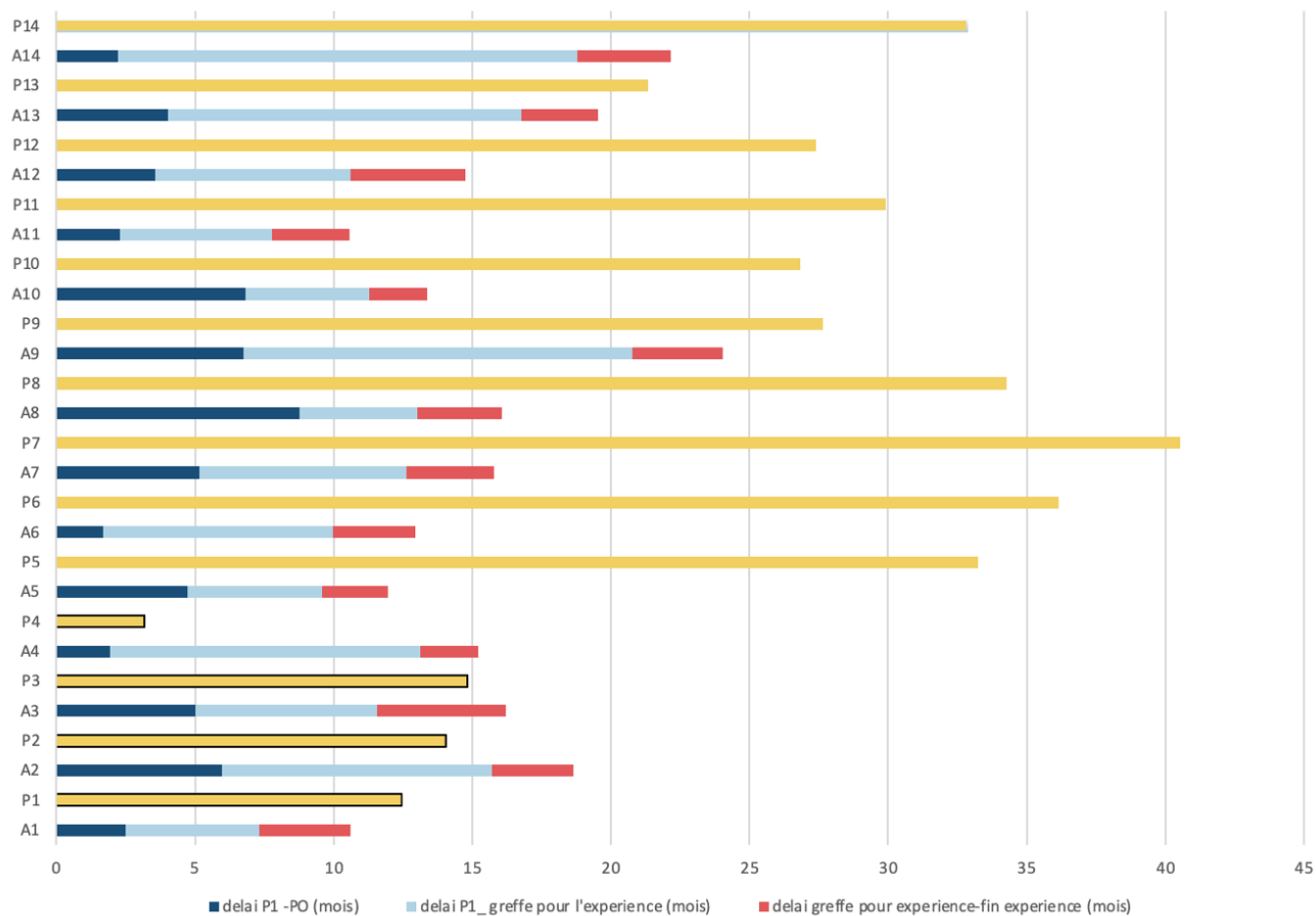
Le temps moyen de latence (prise de greffe) était de 4,5 mois ce qui est court, et attendu dans les cancers du sein triple négatif. On constate un délai moyen entre la greffe de la tumeur sur modèle murin et la fin des expériences (temps de latence, analyse génomique, test thérapeutique) de 16 mois environ.

Après un suivi moyen de 27 mois, sur les 14 patientes ayant donné un AVATAR, 4 patientes ont présenté une rechute métastatique (et ce dans un délai moyen de 11mois). Cela représente 28% des patientes.

Un seul modèle (A1) sur ces 4 modèles aurait pu être utilisé, afin de guider la stratégie thérapeutique. Pour les 3 dernières patientes, les expériences n'étaient pas encore finalisées lors de la rechute.

Nous disposons donc, en cas de rechute, pour 10 patientes, d'une batterie de test thérapeutiques adaptée aux caractéristiques génomiques du modèle murin et par conséquent de la patiente. Le temps moyen de suivi des patientes n'ayant pas rechuté est de 31 mois (Figure 8).

Figure 8 : Délai AVATAR. Le suivi temporel (en mois) des couples AVATAR (A) et patiente (P) dont provient l'AVATAR ont été représentés.



A : Avatar ; P : Patiente



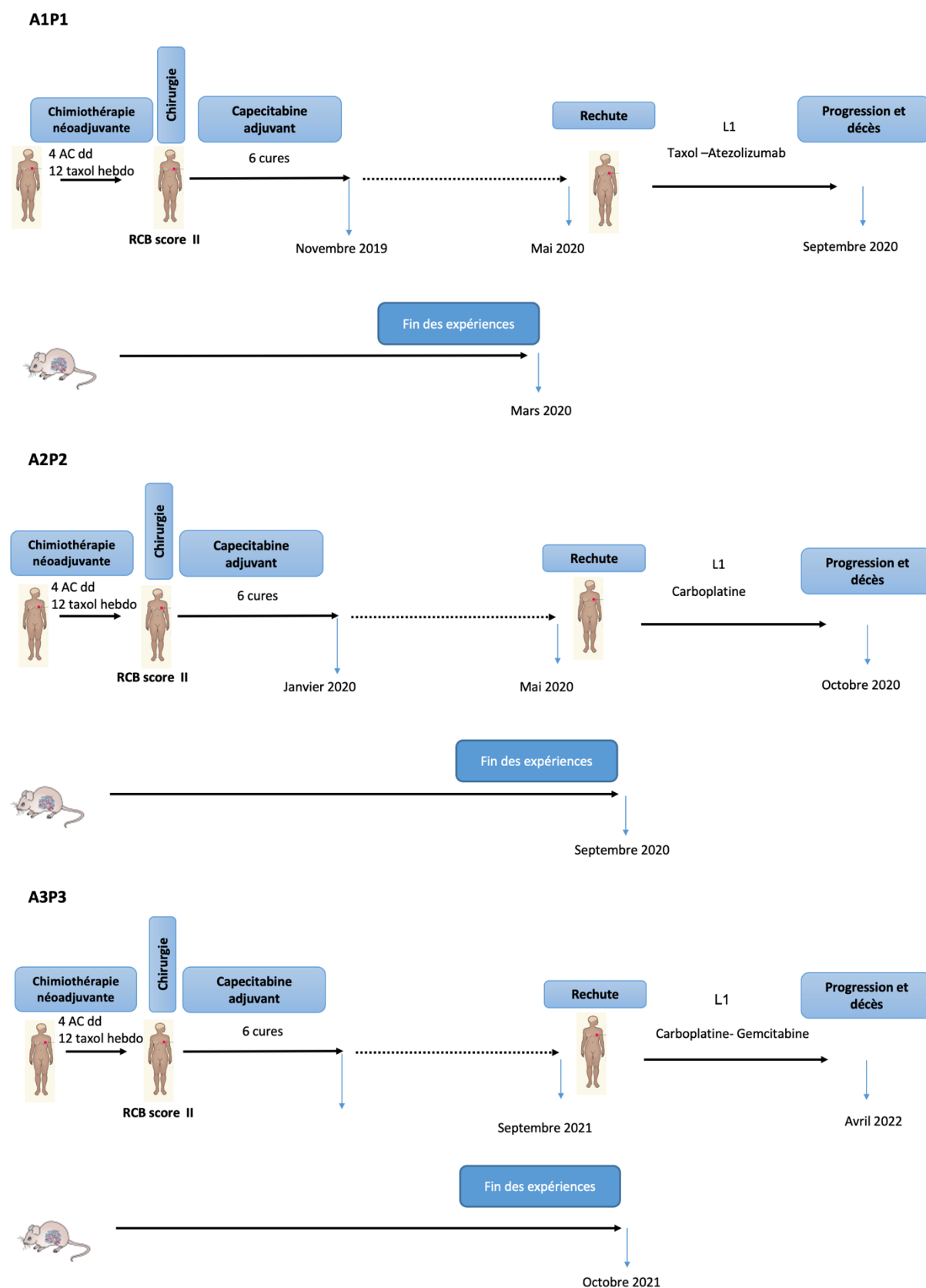
Absence de rechute. Délai chirurgie -date de dernière nouvelle



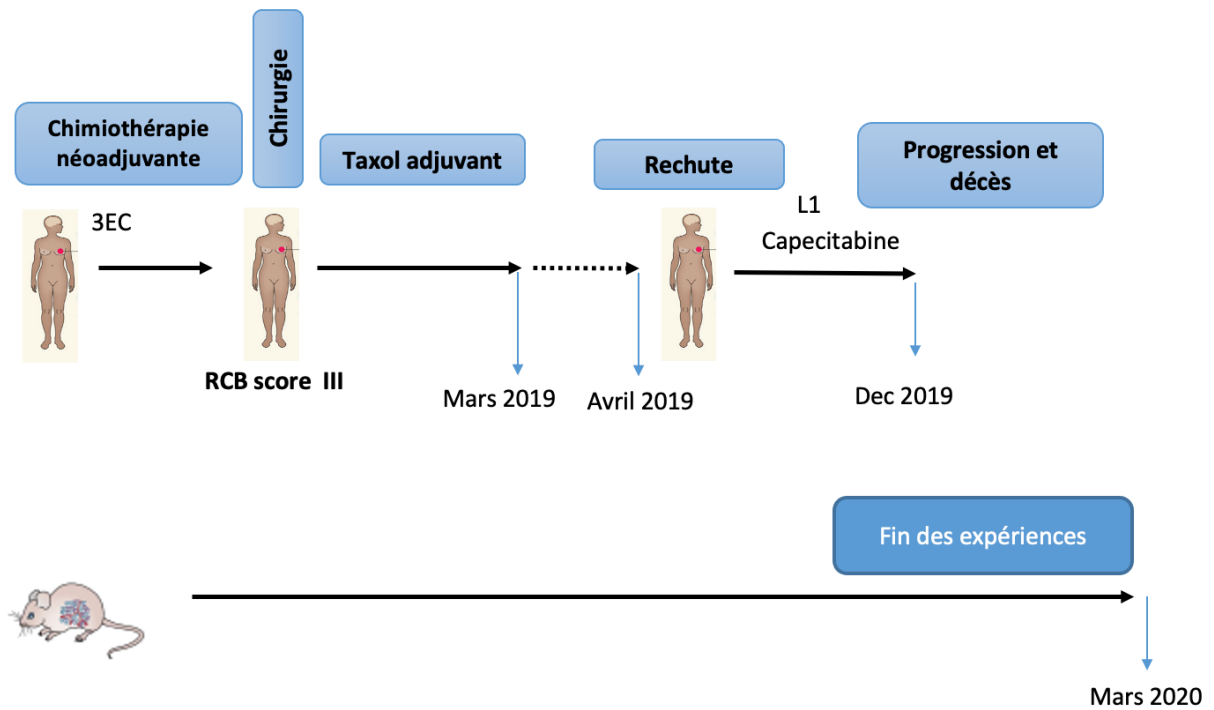
Rechute. Délai chirurgie -date de rechute métastatique

Nous avons détaillé pour les 4 couples AVATAR-patientes qui ont rechutés, la temporalité de la rechute par rapport à la fin des expériences (Figure 9).

Figure 9 : Détail chronologique de la rechute par patiente/PDX des couples A1-P1 à A4-P4



A4P4



4. DISCUSSION :

- Notre étude a mis en évidence un **taux de prise des PDX de 51,2%**.

Le taux de prise d'une PDX est dépendant de différents facteurs tels que les caractéristiques de la tumeur primaire : l'agressivité de la tumeur, le type histologique et le pourcentage de cellules tumorales dans le tissu, sont considérées comme importantes (30). Les cancers du côlon et du pancréas présentent un taux de prise élevé entre 60 et 89% contrairement aux cancers rénaux qui présentent un taux de prise extrêmement bas (9% environ). Le taux de prise dans le cancer du sein est assez faible (10%) mais est variable selon le sous type : le cancer du sein triple négatif présente un taux de réussite plus élevé que d'autres types histologiques en particulier le cancer exprimant les récepteurs aux œstrogène (25% versus 2%) (31). Une étude menée par *Yam.et al*, sur des patientes atteintes d'un CSTN, issues du protocole ARTEMIS, a réalisé des PDX à partir de fragments tumoraux avant chimiothérapie néoadjuvante (avant anthracyclines), pendant la CNA (avant taxanes) et après CNA. Le taux de prise de greffe était de 23% (32).

- Concernant les **critères associés à la prise de greffe dans le cancer du sein**, différents facteurs sont retrouvés dans la littérature (en addition du sous type évoqué plus haut) : le grade SBR (le grade 3 est associé à un meilleur taux de prise que le grade 1 : 15% versus 1%) et le site de la prise : meilleure prise si la tumeur provient d'une métastase (31,33). Dans le contexte de CSTN post néoadjuvant, nous avons mis en évidence que :

- (i) le Ki 67% élevé sur pièce opératoire était significativement associé à une prise de greffe. Cela a également été retrouvé dans le cancer pancréatique et des voies biliaires (34). L'idée que l'index de prolifération est associé à un meilleur taux de greffe dans le CSTN a également été retrouvé par *Echeverria. et al* (32).

- (ii) La présence d'embolies était également significativement associée à un meilleur taux de prise de greffe. Il s'agit de la première étude ayant mis en évidence ce facteur de prise. Il a été montré que la présence d'embolies vasculaires sur pièce opératoire après chimiothérapie néo adjuvante est un facteur pronostic, associé à une moins bonne survie sans progression et survie globale (35).

Nous avons mis en évidence que les patientes chez qui la tumeur a pris, ont une moins bonne survie que celles dont la tumeur n'a pas pris. Cela avait déjà été montré par différentes équipes (34).

D'autres critères **peuvent améliorer la prise tumorale** dans un modèle murin :

- (i) La greffe de tumeur fraîche (versus tumeur congelée) : ce qui est réalisé au laboratoire d'investigation pré-clinique (LIP), Institut Curie.
- (ii) L'utilisation de souris plus immunodéprimées que la souris NUDE (modèle habituellement utilisé dans le laboratoire d'investigation pré-clinique) permet des taux de prise plus élevés. Ils sont moins utilisés au LIP pour des raisons de coût et de fragilité de souris.

- **Les altérations génomiques** décrites dans les PDX de notre cohorte étaient semblables à celles retrouvées dans la littérature. La mutation *TP53* était la plus fréquemment retrouvée. Le gène *TP53* intervient dans l'intégrité génomique et la réparation de l'ADN. Cette mutation est associée à un pronostic péjoratif et un risque de métastase augmenté.

Nous avons également observé des mutations de *CDKN*, un gène suppresseur de tumeur, qui aboutit à la formation de la protéine p16. En situation physiologique, cette protéine se lie et inactive la cycline *CDK4/6* ce qui induit l'arrêt du cycle cellulaire. Cette dysfonction est principalement retrouvée dans les cancers non luminaux (36).

- Notre étude est la seule étude évaluant la **faisabilité temporelle prospective d'un modèle AVATAR dans le cancer du sein triple négatif**. En effet, seules 3 études (dont une seule incluant des cancers du sein) ont évalué ce modèle avec certaines limites rendant difficile des conclusions robustes.

Anthony Goncalves et Al. ont mené une étude prospective chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (38% des patientes avaient un CSTN) (37). Vingt-deux tumeurs ont été greffées et 10 PDX établies. Le taux de prise de greffe était de 45%, mais plus important dans le sous-groupe CSTN avec un taux de réussite de 75%. Le temps médian pour établir la PDX était de 176 jours. Les auteurs concluent à des résultats encourageant pour utiliser ce modèle pré-clinique de type AVATAR car le temps de latence apparaît inférieur au temps moyen de progression en 1^{ère} ligne métastatique d'un cancer du sein. Toutefois, dans cette étude, les greffes ont été réalisées en majorité à partir de métastases et nous ne disposons pas de la temporalité nécessaire à la réalisation des différents passages pour établir le modèle murin ni des expérimentations.

Lynch et al. ont développé des PDX dans le cancer du pancréas et des voies biliaires au stade avancé. Le taux de prise de greffe était de 41%. Le temps de latence médian pour établir une PDX était de 4,7 mois (34). Aucune analyse génomique n'a été réalisée, ni expériences afin de

tester la sensibilité des PDX à différentes thérapeutiques mais les auteurs ont conclu à la faisabilité du modèle AVATAR car la PDX était établie environ 4,3 mois avant le temps médian de rechute des patients.

Enfin, *Gaberra et al*, ont réalisé une étude rétrospective sur des cancers multiples (pancréas, poumon, glioblastome...). Vingt -cinq patients ont été inclus, 14 greffes ont été réalisées avec 10 succès soit un taux de prise à 71%. Sept patients ont reçu une thérapeutique adaptée grâce au modèle AVATAR. Aucun détail sur la temporalité n'est donné.

- **Concernant notre projet, 17 PDX d'intérêt ont été réalisées mais seulement 14 AVATARS ont été réalisées.** En effet, des expériences ont été réalisées pour seulement 14 modèles qui nous ont permis de répondre à notre objectif de faisabilité temporelle.

Concernant les 14 AVATARS : Après un suivi moyen de ces 14 patientes de 27 mois, 4 patientes (soit 28.6%) ont rechuté dans un délai moyen de 11 mois. La majorité des patientes-AVATAR (85,7%) avaient reçu de la capecitabine en post néoadjuvant. Le taux de rechute dans cette cohorte de 14 AVATARS (représentée par les patientes ayant un résidu RCB 1, 2, 3) est concordant avec celui de l'étude CreatX (intérêt de la capecitabine en post néoadjuvant du cancer du sein) avec une survie sans rechute à 24 mois d'environ 76% après capecitabine chez les TNBC (38).

- **Concernant la faisabilité temporelle de l'AVATAR : le taux de réussite actuel est de 25% (1/4 patientes).** En effet, 3 patientes ont rechuté avant la fin de nos expériences et donc sans possibilité d'anticiper le traitement à la récurrence.

Le taux de réussite est faible. Les patientes ont rechuté dans un **délai moyen de 11 mois** et le temps nécessaire à la greffe jusqu'aux expériences étaient en moyenne de 16 mois (10,6-24).

Notre étude s'étant déroulée durant le COVID, certaines expériences ont dû être décalées mais cela n'a pas concerné les 4 patientes d'intérêt ayant rechutés, qui ont donc eu une temporalité optimale.

La poursuite du suivi est importante et nous disposons pour 10 de nos patientes dont la greffe a réussi, d'expériences, permettant d'adapter leur traitement de façon individualisée en cas de rechute.

Limites :

- Bien que notre cohorte soit récente, très peu de patientes (5%) ont reçues de l'immunothérapie. En effet, depuis l'étude Keynote 522, les patientes présentant une tumeur > ou égale à T2, N+, bénéficient du Pembrolizumab associé à la chimiothérapie néoadjuvante. L'étude Keynote 522 a montré que la survie sans progression était de 84% à 3ans, toutes réponses histologiques confondues, de 94% en cas de pCR et de 60% en cas de réponse histologique incomplète. L'efficacité du Pembrolizumab est d'ailleurs plus évidente en cas de RCB 2 ou 3 (21). Ces nouvelles pratiques modifient d'une part la survie sans progression et d'une autre part l'évaluation thérapeutique par le biais d'une PDX.
- Nos études de faisabilité temporelle n'ont pu être réalisées que sur 4 patientes, ce qui représente un faible échantillon de notre cohorte initiale. L'objectif d'inclusion était de greffer 50 résidus post néoadjuvant pour obtenir entre 20 et 25 AVATAR. La différence avec nos 14 AVATAR obtenues s'explique par la greffe de 8 RCB 0, et de patientes métastatiques d'emblée.

Perspectives :

- Lors du projet AVATAR, nous avons également tester différentes thérapeutiques sur les 14 modèles AVATAR : 5 chimiothérapies (AC, carboplatine, capecitabine, paclitaxel et irinotecan) dans tous les modèles et des thérapies ciblées en fonction des altérations génomiques mise en évidence (Tableau 2).

La suite du travail du projet AVATAR va consister à comparer les réponses des traitements reçu par les patientes avec ceux testés par la PDX et d'évaluer les réponses aux différentes TC novatrices utilisées et de recherche des marqueurs de sensibilité aux différentes thérapeutiques.

Tableau 2 : Traitements anti cancéreux selon les altérations génomiques mise en évidence sur la PDX par NGS ciblé

Molecular alterations Class of agents	
AKT1 mutation PTEN inactivation	Capivasertib (AZD5363)
PIK3CA mutation	Alpelisib
K/H/NRAS mutation BRAF mutation MAP2K4/MAP3K1 inactivation NF1 inactivation MAP2K1/MAP2K2 mutation	Trametinib
BRCA1, BRCA2, PALB2 inactivation BRCA1 methylation	Talazoparib and TOP1 inhibitor
FGFR1, FRFR2, FRFR3 amplification	Erdafitinib
AR overexpression (IHC)	Abiraterone

- Enfin, bien que la PDX soit un modèle robuste tant par ses caractéristiques morphologiques et génomiques semblables à la tumeur dont elle est issue, que la réponse aux traitements, le délai de greffe et d'expérience dans le CSTN nous amène à réfléchir sur l'intérêt d'autres modèles pré-cliniques. Les « organoïdes » sont des lignées cellulaires, en culture in vitro, en 3 dimensions (39). Ces structures sont obtenues à partir de cellules souches développées sur un milieu de culture composé de facteurs de croissance et de différenciation. Une tumeur est mise en culture et permet d'avoir 10 à 1000 modèles organoïdes. L'analyse génomique est conservée d'un organoïde à l'autre (40). La sensibilité à un traitement peut également être testée à l'aide d'un organoïde (41). L'avantage est de pouvoir créer des banques de matériel pouvant servir aux tests thérapeutiques. Le taux de greffe est habituellement bon, 60 à 90%, variant tout comme les PDX selon le primitif. Il a même été décrit des prises de greffe à partir de biopsie liquide (42). Leur coût est moins important que les PDX, et le temps de latence habituellement de 2 à 3 mois pouvant être réduit à 1 mois si suffisamment de matériel tumoral.

5. CONCLUSION :

Notre étude témoigne une fois de plus de l'apport des PDX en cancérologie notamment dans le cancer du sein triple négatif. Elle représente une étude de poids dans la littérature des AVATAR puisque notre taux de greffe était satisfaisant, le temps de latence commun à ce qui est décrit, et nous avons pu mettre en évidence des facteurs prédictif de prise de greffe jusqu'alors non décrit comme la présence d'emboles post chimiothérapie néoadjuvante. Nous sommes les premiers à avoir analysé la faisabilité temporelle du modèle AVATAR dans le CSTN en néoadjuvant. L'arrivée de l'immunothérapie au stade néo adjuvant est une limite du modèle de PDX. Enfin, la faisabilité modeste de l'AVATAR dans le contexte de résidu TNBC nous conduit à discuter une meilleure sélection des tumeurs à greffer, ou l'aide d'autres modèles vitro complémentaires.

6. BIBLIOGRAPHIE :

1. Incidence nationale des cancers en 2023 - Incidence et mortalité des cancers [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023>
2. SEER [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
3. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 1 nov 2015;24:S26-35.
4. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Res Int*. 18 avr 2022;2022:9605439.
5. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res BCR*. 2007;9(5):R65.
6. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol*. 24 janv 2022;17:181-204.
7. Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, Hajduch M. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 1 oct 2018;18(5):e841-50.
8. Bergin ART, Loi S. Triple-negative breast cancer: recent treatment advances. *F1000Research*. 2 août 2019;8:F1000 Faculty Rev-1342.
9. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res BCR*. 2020;22:61.
10. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. avr 2020;129:60-70.
11. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N, Cancelli G, Iorfida M, Balduzzi A, et al. Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer: Histologic Subtyping to Inform the Outcome. *Clin Breast Cancer*. 1 févr 2013;13(1):31-9.
12. Triple negative tumours: a critical review - Reis-Filho - 2008 - Histopathology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x>
13. An overview of triple-negative breast cancer | SpringerLink [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-015-3859-y>
14. Pareja F, Geyer FC, Marchiò C, Burke KA, Weigelt B, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer: the importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. *NPJ Breast Cancer*. 16 nov 2016;2:16036.
15. Cocco S, Piezzo M, Calabrese A, Cianniello D, Caputo R, Di Lauro V, et al. Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 27 juin 2020;21(13):4579.
16. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet*. 6 avr 2019;393(10179):1440-52.
17. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 22 sept 2023].

- Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.09.081?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
18. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol.* avr 2017;35(10):1049-60.
 19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet.* 12 juill 2014;384(9938):164-72.
 20. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, Valle GL, Mastro LD, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 1 juill 2018;29(7):1497-508.
 21. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 févr 2020;382(9):810-21.
 22. Gao H, Korn JM, Ferretti S, Monahan JE, Wang Y, Singh M, et al. High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response. *Nat Med.* nov 2015;21(11):1318-25.
 23. Reyat F, Guyader C, Decraene C, Lucchesi C, Auger N, Assayag F, et al. Molecular profiling of patient-derived breast cancer xenografts. *Breast Cancer Res BCR.* 2012;14(1):R11.
 24. Dangles-Marie V, Pocard M, Richon S, Weiswald LB, Assayag F, Saulnier P, et al. Establishment of human colon cancer cell lines from fresh tumors versus xenografts: comparison of success rate and cell line features. *Cancer Res.* 1 janv 2007;67(1):398-407.
 25. Bruna A, Rueda OM, Greenwood W, Batra AS, Callari M, Batra RN, et al. A Biobank of Breast Cancer Explants with Preserved Intra-tumor Heterogeneity to Screen Anticancer Compounds. *Cell.* 22 sept 2016;167(1):260-274.e22.
 26. Marangoni E, Vincent-Salomon A, Auger N, Degeorges A, Assayag F, de Cremoux P, et al. A new model of patient tumor-derived breast cancer xenografts for preclinical assays. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2007;13(13):3989-98.
 27. Vargas R, Gopal P, Kuzmishin GB, DeBernardo R, Koyfman SA, Jha BK, et al. Case study: patient-derived clear cell adenocarcinoma xenograft model longitudinally predicts treatment response. *NPJ Precis Oncol.* 11 juill 2018;2:14.
 28. 50 Years of Preclinical Anticancer Drug Screening: Empirical to Target-Driven Approaches | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/11/3/971/186795/50-Years-of-Preclinical-Anticancer-Drug-Screening>
 29. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 19 avr 2017;9(1):34.
 30. Abdolahi S, Ghazvinian Z, Muhammadnejad S, Saleh M, Asadzadeh Aghdaei H, Baghaei K. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research. *J Transl Med.* 10 mai 2022;20(1):206.
 31. Marangoni E, Poupon MF. Patient-derived tumour xenografts as models for breast cancer drug development. *Curr Opin Oncol.* nov 2014;26(6):556-61.
 32. Echeverria GV, Cai S, Tu Y, Shao J, Powell E, Redwood AB, et al. Predictors of success in establishing orthotopic patient-derived xenograft models of triple negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 10 janv 2023;9:2.
 33. Moon HG, Oh K, Lee J, Lee M, Kim JY, Yoo TK, et al. Prognostic and functional importance of the engraftment-associated genes in the patient-derived xenograft models of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 1 nov 2015;154(1):13-22.

34. Lynch IT, Abdelrahman AM, Alva-Ruiz R, Fogliati A, Graham RP, Smoot R, et al. Cancer “Avatars”: Patient-Derived Xenograft Growth Correlation with Postoperative Recurrence and Survival in Pancreaticobiliary Cancer. *J Am Coll Surg.* sept 2023;237(3):483-500.
35. Hamy AS, Lam GT, Laas E, Darrigues L, Balezeau T, Guerin J, et al. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 1 juin 2018;169(2):295-304.
36. Geradts J, Wilson PA. High frequency of aberrant p16(INK4A) expression in human breast cancer. *Am J Pathol.* juill 1996;149(1):15-20.
37. Gonçalves A, Bertucci F, Guille A, Garnier S, Adelaide J, Carbuccia N, et al. Targeted NGS, array-CGH, and patient-derived tumor xenografts for precision medicine in advanced breast cancer: a single-center prospective study. *Oncotarget.* 18 oct 2016;7(48):79428-41.
38. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 20 juill 2017;3:27.
39. Li M, Izpisua Belmonte JC. Organoids — Preclinical Models of Human Disease. *N Engl J Med.* 7 févr 2019;380(6):569-79.
40. Bhatia S, Kramer M, Russo S, Naik P, Arun G, Brophy K, et al. Patient-derived triple negative breast cancer organoids provide robust model systems that recapitulate tumor intrinsic characteristics. *Cancer Res.* 1 avr 2022;82(7):1174-92.
41. Weeber F, Ooft SN, Dijkstra KK, Voest EE. Tumor Organoids as a Pre-clinical Cancer Model for Drug Discovery. *Cell Chem Biol.* 21 sept 2017;24(9):1092-100.
42. Gao D, Vela I, Sboner A, Iaquinta PJ, Karthaus WR, Gopalan A, et al. Organoid Cultures Derived from Patients with Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 25 sept 2014;159(1):176-87.

7. ANNEXES

Annexe 1 : Liste des gènes explorés par le NGS :

ABC B1	BCL1 0	CDC2 5C	DDX 41	FAT1	HNF 1A	MAP 3K1	NFK BIE	PPP2 R1A	RXR A	STAG 2	WAS F2
ABC G2	BCL1 1A	CDC2 7	DHX 15	FAT2	HOX B13	MAP K1	NIPB L	PPP6 C	SAM D9	STAT 3	WAS F3
ABH D5	BCL1 1B	CDH1	DICE R1	FAT4	HRA S	MAX	NOT CH1	PRD M1	SAM D9L	STAT 5B	WDR 74
ABI1	BCL2 2	CDK1 C21	DNAJ O11	FBX O11	ID3	MBD 4	NOT CH2	PREX 2	SAR AF	STAT 6	WRN
ABI2	BCL2 L1	CDK4	DNM T1	FBX W7	IDH 1	MCL 1	NOT CH3	PRIM 2	SBDS	STK1 1	WT1
ABI3	BCL2 L12	CDK6	DNM T3A	FGF1 0	IDH 2	MDM 2	NOT CH4	PRKC I	SDH A	STM N2	XPO1
ABL1	BCL6	CDK8	DPF1	FGF1 9	IGF1 R	MDM 4	NPM 1	PRK D1	SDH B	SUFU C1	XRC C1
ACTL 6A	BCL7 A	CDK N1A	DPF2	FGF3	IGF2 R	MEC OM	NQO 1	PRK D2	SDH C	SUZ1 2	XRC C2
ACTL 6B	BCL7 B	CDK N1B	DPF3	FGF4	IKBK AP	MED 1	NR2F 2	PRPF 8	SDH D	SYF2	XRC C3
ACV R1	BCL7 C	CDK N2A	DPY D	FGF6	IKZF 1	MED 12	NRA S	PRSS 8	SETB P1	TAF1	ZDH HC19
ACV R1B	BCL AF1	CDK N2B	DRO SHA	FGFR 3	IKZF 3	MED 16	NSD1	PTCH 1	SETD L	TAF1	ZFHX 3
ACV R2A	BCO R	CDK N2C	EBF1	FGFR 2	IL6S T	MEF2 B	NSD2	PTEN	SETD B1	TBC1 D12	ZFP3 6L1
ACV R2B	BCO RL1	CEBP A	EGFR	FGFR 3	ING1	MEF2 C	NT5C 2	PTPN 11	SF3B 1	TBL1 XR1	ZFP3 6L2
ADG RB3	BIRC 2	CHD1 AX	EIF1 AX	FGFR 4	INPP 4B	MEN 1	NTH L1	PTPR B	SF3B 2	TBR1	ZIC1
ADG RG6	BIRC 3	CHD2 NE	ELA NE	FH	IRF2	MET	NUM A1	PTPR D	SGK1	TBX3	ZMY M3
AGT R2	BLM	CHD3	ELF3	FLT1	IRF4	MFH AS1	NUP2 14	PTPR T	SH2B 3	TCF1 2	ZMY M4
AJUB A	BM11	CHD4	EMS Y	FLT3	IRF8	MGA	NUP9 3	PXD NL	SLC1 A2	TCF3	ZNF1 43
AKA P9	BMP R2	CHD6	EP30 0	FLT4	IRS2	miR- 142	OTX2	QKI	SLC2 9A1	TCF4	ZNF2 92
AKT1	BRAF	CHD8	EP40 0	FOX A1	ITPK B	MITF	PALB 2	RAB4 0A	SLC2 A9	TCF7 L2	ZNF4 71
AKT2	BRC A1	CHD9	EPHA 2	FOX 2	JAK1	MLH 1	PAX5	RAC1	SLIT2	TDG	ZNF7 50
AKT3	BRC A2	CHE K1	EPHA 3	FOX O1	JAK2	MLH 3	PAX6	RAD2	SLX4	TENT 5C	ZRSR 2
ALD OA	BRC C3	CHE K2	EPHA 5	FOXP 1	JAK3	MLL T4	PBR M1	RAD5 0	SMA D2	TERC	
ALK	BRD7	CIC	EPHA 7	FOX R2	KAN SL1	MN1	PCBP 1	RAD5 1	SMA D3	TERT	
ALPK 2	BRD9	CIIT A	EPHB 1	FRG 1BP	KBT BD4	MPL	PDGF RA	RAD5 1B	SMA D4	TET1	
AME R1	BRIP 1	CITE D2	EPHB 2	FRS2	KDM 5C	MRE 11	PDGF RB	RAD5 1C	SMA RCA2	TET2	
ANK RD26	BRK1	CNO T9	EPPK 1	FSHR	KDM 6A	MSH 2	PGR	RAD5 1D	SMA RCA4	TET3	
APAF 1	BTG1	COQ6	ERBB 2	FUBP 1	KDR	MSH 3	PHF1 0	RAD5 4L	SMA RCB1	TGFB R2	
APC	BTB N	CRB	ERBB 3	GAS8 -AS1	KEAP 1	MSH 6	PHF6	RAF1	SMA RCC1	THAP 12	
APC2	C19M C	CREB BP	ERBB 4	GAT A1	KIT	MST1 R	PHG DH	RAS A1	SMA RCC2	THBS 1	
AR	CAL R	CRK L	ERBI N	GAT A2	KLF2	MTH FR	PHO X2B	RAS A2	SMA RCD1	THSD 7B	
ARA P3	CAN D1.11	CSF1 R	ERCC 2	GAT A3	KLF4	MTO R	PIK3 C2B	RB1	SMA RCD2	TLR4	

ARFRP1	CARD11	CSF3R	ESR1	GATA6	KLHL6	MUTYH	PIK3CA	RBBP6	SMA1	TNFRCD3	
ARHGAP35	CASP8	CSNK1A1	ETNK1	GFI1	KMT2A	MYB	PIK3CB	RBM10	SMA1	TNFAIP3	
ARID1A	CBFB	CTCF	ETV6	GLI1	KMT2B	MYC	PIK3CG	RECQL4	SMC1A	TNFRSF14	
ARID1B	CBL	CTNNA1	EXT1	GLI2	KMT2C	MYCL	PIK3R1	RET	SMC3	TP53	
ARID2	CBLB	CTNNB1	EXT2	GNA11	KMT2D	MYCN	PIK3R2	RHEB	SMO	TP53BP1	
ARID5B	CBLC	CTNND2	EZH2	GNA13	KRAS	MYD88	PIM1	RHOA	SMUG1	TP73	

Vu, le Directeur de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

JUSTINIEN Alice

48 pages – 2 tableaux – 9 figures – 1 annexe

Résumé :

Introduction : Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente 10 à 15% des cancers du sein. Lors d'une prise en charge néoadjuvante, son pronostic dépend essentiellement de la réponse histologique, évaluée par le RCB (*Residual Tumor Burden*). Le CSTN est associé à une grande hétérogénéité tant phénotypique que génomique qui explique son pronostic sombre comparé aux autres sous types de cancer du sein. L'un des enjeux majeurs en sénologie est d'identifier de nouvelles cibles moléculaires et de développer de nouvelles thérapies efficaces dans le CSTN.

Plusieurs études ont montré l'apport du modèle de Patient Derived Xenograft (PDX) qui permet de dupliquer une tumeur d'origine humaine sur un modèle murin. Ce modèle reste comparable à sa tumeur humaine d'origine tant sur le plan morphologique, génomique mais également pour la réponse aux traitements. Le modèle AVATAR permet de réaliser un modèle murin de la tumeur de la patiente et, de tester des thérapies ciblées voir des associations de traitements adaptés aux analyses génomiques effectuées sur la tumeur.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité temporelle du modèle AVATAR chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif en réponse histologique incomplète.

Matériel et méthodes : Le projet AVATAR est une étude de cohorte prospective monocentrique menée à l'Institut Curie. Les résidus tumoraux de patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, au stade localisé, en réponse histologique incomplète après chimiothérapie néoadjuvante, ont été greffés sur des modèles murins. Des expériences ont été effectuées dans ces modèles après étude génomique à l'aide d'un panel NGS.

Résultats : Entre mars 2019 et juillet 2021, 49 greffes de tumeur issues de patiente en réponse incomplète ont été réalisées. L'âge médian des patientes au diagnostic était de 50 ans. Vingt et une PDX ont pu être établies, soit un taux de prise de 51,2%. Nous avons mis en évidence une corrélation significative entre le taux de prise et la présence d'embolies, et un Ki 67 élevé sur le résidu tumoral. Avec un suivi moyen de 27 mois, la survie sans métastase était significativement moindre chez les patientes avec une prise de greffe versus celle dont la greffe n'a pas pris ($p=0,045$). Les analyses génomiques ont montré un taux élevé d'altération de *TP53* (95% des modèles) ainsi que d'autres altérations plus rares telles que des délétions de *PTEN* (14,3%).

Sur les 21 PDX, 17 ont été inclus dans l'étude de faisabilité (4 patientes métastatiques ont été exclues). Après un suivi moyen de 27 mois, 4 patientes ont rechuté. L'AVATAR aurait permis d'orienter la décision thérapeutique en 1^{ère} ligne métastatique pour 1 patiente.

Conclusion : Notre étude a mis en évidence un taux de prise important ainsi que des facteurs associés à la prise. Le succès d'une prise de greffe pourrait également orienter vers une agressivité intrinsèque et être un marqueur pronostic significatif de récurrence précoce. Les PDX constituent un modèle intéressant d'AVATAR dans le cancer du sein triple négatif. Une meilleure sélection des patientes pouvant en bénéficier ainsi que l'amélioration des modèles expérimentaux permettraient de rendre l'AVATAR plus efficient.

Mots clé : cancer du sein triple négatif, réponse histologique incomplète, génomique, PDX, AVATAR, taux de prise

Jury :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER

Directrice de thèse : Docteur Florence COUSSY

Membres du Jury : Docteur Mathilde CANCEL

Docteur Thibault KERVARREC

Date de soutenance : 19 octobre 2023