

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° 110

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

CHAZAUD-VAREILLE Matisse né le 23 août 1997 à Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE lundi 13 décembre 2021

**APPORTS DES CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENTS DANS LE
TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN HER2 (+) METASTATIQUES ET TRIPLE
NÉGATIFS**

JURY

Présidente : Madame VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, enseignante-chercheuse, Faculté de Pharmacie, TOURS

Membres :

Madame DENEVAULT Caroline, pharmacienne et enseignante-chercheuse, Faculté de Pharmacie, Tours

Madame ANDRE Virginie, pharmacienne responsable de l'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique (UBCO), Centre Hospitalier Régional Universitaire Bretonneau, TOURS

Monsieur JOUBERT Nicolas, enseignant-chercheur, UFR de Médecine et de Sciences et Techniques, TOURS

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 23/11/2021

L'étudiant

M CHAZAUD-VAREILLE Matisse

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier mon directeur de thèse, **monsieur Nicolas JOUBERT**, professeur de la faculté des Sciences & Techniques de Tours et maître de conférences universitaires pour toute son implication dans l'écriture et la relecture du manuscrit. Je lui suis également reconnaissant pour m'avoir apporté de nombreuses explications supplémentaires grâce à son expérience d'ingénieur.

Je souhaite également remercier ma référente universitaire, **madame Caroline DENEVAULT-SABOURIN**, pharmacienne et enseignante-chercheuse à la faculté de Médecine de Tours au sein du Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire (GICC), pour m'avoir aidé à entreprendre ce travail en m'orientant vers monsieur Nicolas JOUBERT.

J'apporte également des remerciements à **l'équipe hospitalière du bâtiment Kaplan**, l'Hôpital de Jour commun du Centre Hospitalier Universitaire de Bretonneau à Tours. Cette équipe soignante, composée du **Docteur Catherine BARBE**, médecin coordinatrice ; **des Docteurs Hélène VEGAS, Marie-Agnès BY et Marion STACOFFE** ainsi que de tous les internes croisés lors de mon stage hospitalo-universitaire, m'a intégrée dans le suivi des protocoles de chimiothérapies réalisés au sein de l'Hôpital de Jour. Ainsi, ce stage m'a permis d'orienter le choix de ma thèse vers le cancer du sein.

Merci également à madame **Virginie ANDRE**, **Pharmacien Hospitalier et responsable de l'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique (UBCO)** à l'hôpital de Bretonneau à Tours pour son aide et sa disponibilité.

Merci à toute l'équipe de la **pharmacie de l'Alouette**, qui m'a accueillie pour les 6 mois de stage de pratique professionnelle de 6^{ème} année, pour tous leurs conseils, le partage de leur différentes expertises mais aussi pour leur bonne humeur et leur professionnalisme.

J'adresse également des remerciements à madame **Anabelle FLERCHINGER** pour tout son soutien depuis plus de 2 ans. Je lui suis également reconnaissante pour sa présence, indispensable ces derniers mois.

Enfin, merci à **tout mon entourage proche** pour leur soutien continu durant toutes ces années d'études.

Table des matières

Remerciements	2
Introduction	9
1 Le cancer du sein.....	9
1.1 Epidémiologie	9
1.2 Facteurs de risque endogènes	13
1.2.1 Sexe	13
1.2.2 Âge	13
1.2.3 Prédispositions génétiques et antécédents familiaux	13
1.3 Facteurs de risque exogènes.....	14
1.3.1 Contraception hormonale.....	14
1.3.2 Alcool, tabac et surpoids.....	15
1.3.2.1 Alcool.....	15
1.3.2.2 Tabac	17
1.3.2.3 Surpoids et obésité	17
1.3.3 Le régime alimentaire	19
1.3.4 Le statut socio-économique.....	20
1.4 Les différents types de cancer du sein.....	22
1.4.1 Rappels anatomiques.....	22
1.4.2 Cancers non invasifs.....	23
1.4.2.1 Carcinome canalaire in situ (CCIS)	23
1.4.2.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	23
1.4.3 Cancer invasifs.....	24
1.4.3.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI).....	24
1.4.3.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI).....	24
1.4.4 Autres formes.....	25
1.5 Dépistage	25
1.6 Diagnostic.....	26
1.6.1 Examen clinique	27
1.6.2 Examen d'imagerie médicale	28
1.6.3 Caractérisation moléculaire	32
1.6.3.1 Les récepteurs hormonaux	32
1.6.3.2 Le statut HER2	32
1.6.3.3 Le Ki67	34
1.7 Stratégies de traitement	35
1.7.1 Choix de la stratégie.....	35
1.7.2 Chirurgie.....	36
1.7.2.1 Chirurgie conservatrice	36
1.7.2.2 Chirurgie non conservatrice.....	37

1.7.2.3	Exérèse du ganglion sentinelle.....	37
1.7.3	Radiothérapie.....	39
1.7.3.1	Radiothérapie externe	39
1.7.3.2	La curiethérapie	39
1.7.3.3	Indications de la radiothérapie	40
1.7.4	Hormonothérapie	41
1.7.4.1	Les anti-œstrogènes.....	42
1.7.4.2	Les inhibiteurs de l'aromatase	45
1.7.4.3	Les analogues de la LH-RH ou GnRH	46
1.7.5	Chimiothérapie.....	47
1.7.5.1	Les antipyrimidiques	48
1.7.5.2	Les poisons du fuseau	49
1.7.5.3	Les anthracyclines	49
1.7.6	Thérapies ciblées.....	50
1.7.6.1	Les anticorps thérapeutiques.....	51
1.7.6.2	Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	54
1.7.6.3	Autres inhibiteurs : Les inhibiteurs de PARP	54
1.7.7	Protocoles de traitement	56
1.7.7.1	Dans le cancer HER2 (+) métastatique.....	56
1.7.7.2	Dans le cancer du sein triple négatif (HER2 (-), RE (-), RP (-))	57
1.7.8	Résistance aux traitements.....	57
1.7.8.1	Résistance à la chimiothérapie conventionnelle	57
1.7.8.2	Résistance aux anticorps thérapeutiques	58
1.7.8.1	Résistance au lapatinib	61
1.7.8.2	Résistance aux inhibiteurs de PARP	62
2	Les conjugués anticorps médicaments (ou <i>Antibody-Drug Conjugates</i> (ADCs)) dans le cancer du sein.....	63
2.1	Les ADCs.....	63
2.1.1	Structure et bref historique	63
2.1.1.1	L'anticorps monoclonal.....	67
2.1.1.2	Le linker	67
2.1.1.3	La molécule cytotoxique	70
2.1.2	Mécanisme d'action général des ADCs internalisés	71
2.1.3	Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla®).....	71
2.1.4	Fam-trastuzumab déruxtécane (Enhertu®)	75
2.2	Dans le cancer triple négatif	77
2.2.1	Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)	77
2.3	Résistance aux ADCs et perspectives d'amélioration	79
2.4	Combinaison	81
	Conclusion.....	86

Liste des tableaux

Tableau I. Classification en 6 catégories des images mammographiques selon le système BI-RADS de l’American College of Radiology, inspiré par la référence (94).....	29
Tableau II. Classification TNM selon l’AJCC, inspiré par la référence (102).....	30
Tableau III. Stadification TNM de l’AJCC, inspiré par la référence (102).....	31
Tableau IV. Grade Scarff-Bloom et Richardson, inspiré de la référence (104).....	31
Tableau V. Résumé de la caractérisation moléculaire des différents types de cancers du sein, inspiré de la référence (108)	35
Tableau VI. Liste des études randomisées comparant la survie globale et la rechute entre l’utilisation de la mastectomie et l’association de la chirurgie conservatrice à la radiothérapie (142).....	40
Tableau VII. Comparaison entre la tumorectomie seule et l’association entre la tumorectomie et la radiothérapie dans les cancers du sein invasifs de stade précoce (142).....	41

Liste des figures

Figure 1. Taux de mortalité chez les femmes atteintes de cancer du sein sur la période 1990 – 2018 (1).....	10
Figure 2. Nombre de nouveaux cas de cancers en 2020 tout âge et sexe confondus (2).....	11
Figure 3. Taux standardisé selon l'âge pour 100 000 habitants du cancer du sein chez les femmes en 2020 (2).....	11
Figure 4. Nombre de décès imputables aux cancers en 2020 tout âge et sexes confondus (2).....	12
Figure 5. Le taux standardisé selon l'âge et la mortalité pour 100 000 habitants du cancer du sein chez les femmes en 2020 (2).....	12
Figure 6. Métabolisme de l'éthanol et son rôle dans la carcinogenèse (28).....	16
Figure 7. Axe de régulation Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien (54).....	18
Figure 8. Représentation schématique du métabolisme des stéroïdes dans le tissu adipeux humain avec les précurseurs indiqués sur la gauche (55).....	18
Figure 9. Niveaux de preuves des relations entre les facteurs nutritionnels présentés dans le rapport et différentes localisations de cancers (62).....	20
Figure 10. Incidence (ASR) du cancer du sein dans le monde en 2020 (2).....	21
Figure 11. Mortalité (ASR) liée au cancer du sein dans le monde en 2020 (2).....	21
Figure 12. Structure anatomique du sein (63).....	22
Figure 13. Division anatomique du sein (64).....	22
Figure 14. Structure des récepteurs tyrosine kinase HER/ErbB et séquence d'activation en cas de fixation du ligand (109).....	33
Figure 15. Structure, ligands et fonction des protéines à activité tyrosine kinase HER au niveau cellulaire (117).....	34
Figure 16. Schéma simplifié du déroulement de l'exérèse ganglionnaire (128).....	38
Figure 17. Mécanisme d'action des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (155).....	43
Figure 18. Rôle des œstrogènes sur le métabolisme de l'os par action sur les différentes cellules le composant (154).....	43
Figure 19. Structure de l'estradiol, du fulvestrant, du tamoxifène et du raloxifène, inspiré des références (160–163).....	44
Figure 20. Structure du torémifène (164).....	45
Figure 21. Mécanisme d'action cellulaire du fulvestrant (158).....	45
Figure 22. Structures chimiques des anti-aromatases utilisés en thérapeutiques (167).....	46
Figure 23. Action des agents anticancéreux sur les différentes phases du cycle cellulaire (170).....	47
Figure 24. Structure du récepteur tyrosine kinase, fonctionnement et transduction du signal à d'autres protéines (178).....	51
Figure 25. Mécanismes d'action du trastuzumab (181).....	52
Figure 26. Mécanisme d'action du Bevacizumab (186).....	53
Figure 27. Devenir d'une cellule en cas de cassure au niveau de l'ADN, inspiré de la référence (190).....	55
Figure 28. Conséquences du déficit de BRCA et de l'inhibition des PARP sur une cellule (190).....	56
Figure 29. Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP (193).....	56
Figure 30. Différents mécanismes de résistances des cellules cancéreuses à la chimiothérapie (195).....	58
Figure 31. Mécanismes de résistance extracellulaire contre le trastuzumab (198).....	59
Figure 32. Mécanismes de résistances par utilisation de voies de signalisations différentes (198).....	60
Figure 33. Altération de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps ou ADCC par un polymorphisme génétique au niveau du FcγRIIIa (198).....	61
Figure 34. Représentation schématique d'un ADC, inspiré de la référence (209).....	64
Figure 35. Structure de la plateforme qui donnera le Mylotarg® (n = 1,5) avec un anti-CD33 et le Besponsa® (n = 6) avec un anti-CD22 (209).....	64
Figure 36. Evaluation de la survie cellulaire de l'administration croissante de l'ADC-T8 (214).....	66
Figure 37. Structure chimique de la plateforme qui donnera l'Adcetris® avec un anti-CD30, le Polivy® avec un anti-CD79, le Padcev® avec un anti-Nectin4 et le Tivdak® avec un anti-TF, (209).....	69
Figure 38. Profils de DAR lors de la bioconjugaison sur des résidus cystéines, inspiré de la référence (228).....	69
Figure 39. Profils de DAR lors de la bioconjugaison sur les résidus lysine.....	70
Figure 40. Structure chimique du Kadcyla® (209).....	71
Figure 41. Mécanisme d'action du Kadcyla® (207).....	72
Figure 42. Analyse de la survie sans progression selon la méthode Kaplan-Meier dans l'étude EMILIA (238).....	73
Figure 43. Analyse de la survie globale médiane selon la méthode de Kaplan-Meier dans l'étude EMILIA (238).....	74
Figure 44. Structure chimique de l'Enhertu® (209).....	75
Figure 45. Quantification du nombre de cellules cancéreuses HER2 (-) (en blanc) et HER2 (+) (en noir) après exposition à plusieurs échantillons dont l'Enhertu® (entouré en rouge) (242).....	76
Figure 46. Rayonnement moyen de l'activité à la luciférase chez les souris traitées et non traitées par de l'Enhertu® (DS – 8201a).....	76
Figure 47. Structure chimique du Trodelvy® (209).....	78

Figure 48. Structure générale de la polysarcosine (270)	81
Figure 49. Schéma d'activation des lymphocytes T CD4 et CD8 (273)	83
Figure 50. Schéma d'inhibition des lymphocytes T CD4 et CD8 par le CTLA-4 et le PD-1 (273)	83
Figure 51. Pourcentage de survie des souris traitées en fonction du nombre de jours après traitement (280)	85

Introduction

Récemment, le 7 avril 2020 était annoncée l'approbation du Sacituzumab govitecan (Trodelvy®), un traitement anticancéreux faisant partie d'une nouvelle génération de médicaments, les anticorps armés ou conjugués anticorps-médicaments, communément désignés par le terme anglais *antibody-drug conjugates* (ADC), par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, dans le traitement du cancer du sein triple négatif, une forme de cancer du sein plus agressive et plus difficile à traiter. Cet ADC représente la première thérapie ciblée permettant de combattre efficacement ce type de tumeur. Le cancer du sein HER2 (+) métastatique, agressif et récidivant, peut quant à lui aujourd'hui être traité par 2 ADCs : le Kadcyra®, depuis 2013 et l'Enhertu® depuis janvier 2021 en Europe.

Actuellement, des techniques comme la chirurgie et la radiothérapie permettent de prendre en charge une partie des cancers du sein. De plus, la chimiothérapie cytotoxique mais aussi l'hormonothérapie sont également très utilisées dans le traitement de certaines formes. Cependant, les cellules cancéreuses, à force d'exposition à ces molécules, développent des mécanismes de résistance.

Ces nouvelles thérapies ciblées, à base d'ADCs, dont le nombre de candidats a énormément augmenté ces 10 dernières années, sont aujourd'hui soumis à de plus en plus d'étude de phase II et III. Cette thèse a pour but, à travers une analyse de la littérature scientifique disponible, d'évaluer l'apport des ADCs dans le traitement des cancers du sein HER2 (+) métastatique et triple négatif.

Pour ce faire, cette thèse se divisera en 2 parties : la première portera sur le cancer du sein et les traitements conventionnels utilisés pour les traiter et la seconde portera sur les ADCs approuvés et/ou utilisés dans le traitement des cancers du sein HER2 (+) métastatiques et les cancers du sein triple négatifs.

1 Le cancer du sein

1.1 Epidémiologie

Avec environ 59 000 nouveaux cas par an et plus de 12 000 décès en 2018 en France, le cancer du sein se situe au premier rang des cancers chez la femme. Nettement devant le cancer du côlon-rectum et du poumon, il représente près de 8 % de l'ensemble des décès par cancer, tous sexes confondus. Il est à noter que le cancer du sein chez l'homme ne représente que 1 % des cas, même s'il est généralement de mauvais pronostic (1).

Depuis les années 1990, le nombre de nouveaux cas a doublé, d'une part à cause de l'augmentation du risque mais aussi à cause du vieillissement de la population. (1)

Le taux de mortalité, lui, suit une direction opposée (**Figure 1**). On notera une diminution moyenne de - 1,3 % par an entre 1990 et 2018 et de -1,6 % sur la période 2010-2018 (1).

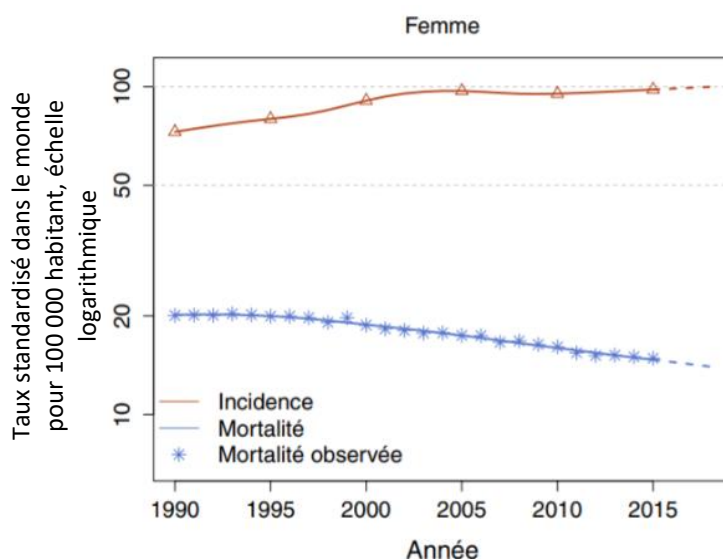


Figure 1. Taux de mortalité chez les femmes atteintes de cancer du sein sur la période 1990 – 2018 (1)

En ce qui concerne la situation mondiale, selon un document publié par l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC), le cancer du sein représentait 11,7 % du nombre total de nouveaux cas de cancers en 2020, tout âge et sexe confondus (**Figure 2**). Cela permet d'estimer que le cancer du sein représente un quart des cancers diagnostiqués chez la femme au niveau mondial (2).

Si l'on s'intéresse aux taux d'incidence du cancer du sein, il faut prendre en compte le taux standardisé selon l'âge (ou Age Standardized Rate (ASR)). Ce taux représente la répartition de la population en fonction de son âge si celle-ci avait une structure de population standard et est exprimé pour 100 000 habitants (3). Il permet de standardiser la répartition de l'âge afin de pouvoir comparer les populations entre elles car l'âge a une influence considérable sur le risque de mourir d'un cancer.

Le taux standardisé selon l'âge mondial est de 47,8 pour 100 000 habitants en 2020. En comparant avec les différentes populations, les taux les plus importants sont parmi les pays développés comme l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Europe de l'Ouest, du Nord, du Sud, Centrale mais aussi l'Amérique du Nord et la Polynésie (**Figure 3**).

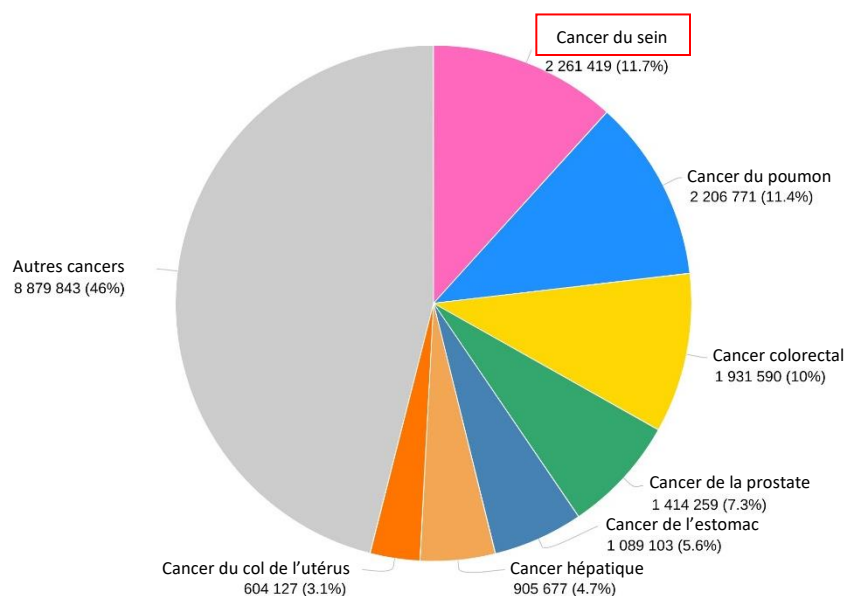


Figure 2. Nombre de nouveaux cas de cancers en 2020 tout âge et sexe confondus (2)

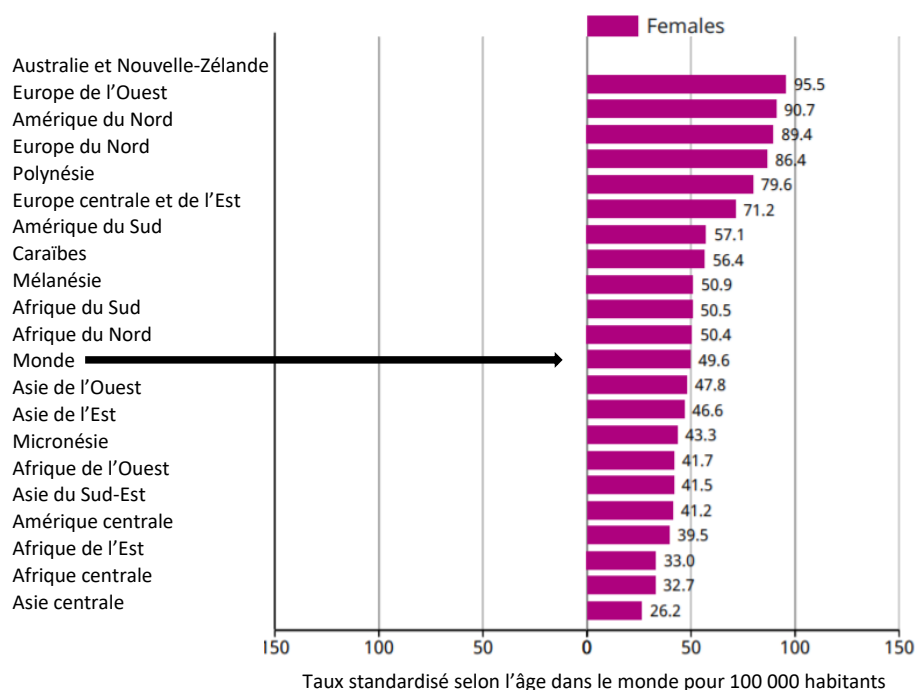


Figure 3. Taux standardisé selon l'âge pour 100 000 habitants du cancer du sein chez les femmes en 2020 (2)

A l'inverse, en termes de mortalité, le cancer du sein représente 6,9 % du nombre total de morts attribuables aux cancers en 2020 tout âge et sexe confondus (**Figure 4**). Le taux standardisé selon la mortalité mondiale est de 13,6 pour 100 000 habitants. En comparaison, les taux les plus importants sont la Mélanésie (27,5 pour 100 000 habitants), la Polynésie (22,3 pour 100 000 habitants) et l'Afrique de l'Ouest (22,3 pour 100 000 habitants) (**Figure 5**).

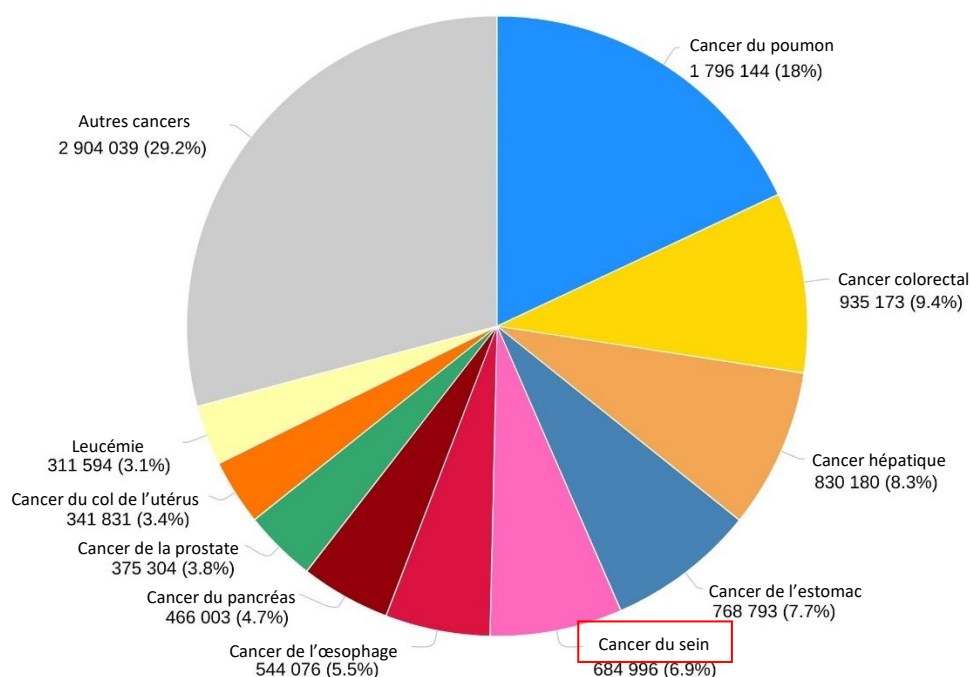


Figure 4. Nombre de décès imputables aux cancers en 2020 tout âge et sexes confondus (2)

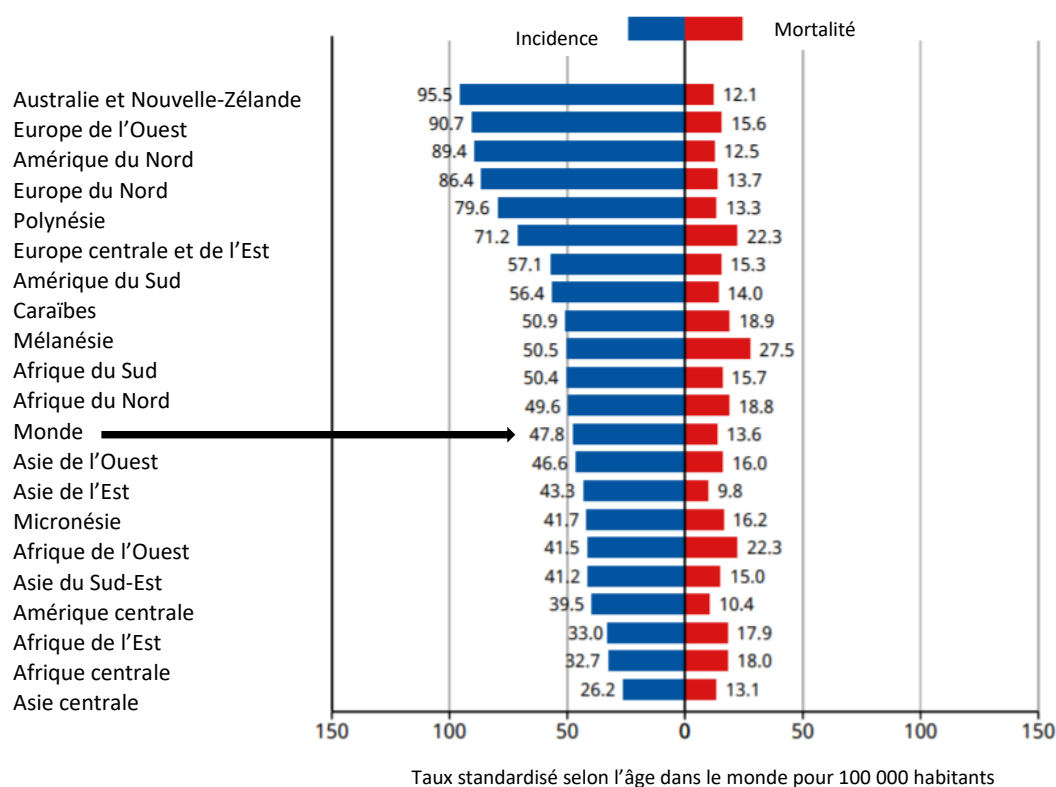


Figure 5. Le taux standardisé selon l'âge et la mortalité pour 100 000 habitants du cancer du sein chez les femmes en 2020 (2)

1.2 Facteurs de risque endogènes

1.2.1 Sexe

Le sexe est le premier facteur de risque identifiable car moins de 1 % des cancers du sein concerne les hommes, ce qui peut être expliqué par l'exposition plus importante de femmes aux hormones, dont les œstrogènes, au cours de leur vie.

1.2.2 Âge

Aujourd'hui, 1 femme sur 8 est susceptible de développer un cancer du sein au cours de sa vie. Cependant, plus de 40 % des patientes touchées dans le monde ont plus de 65 ans et représentent 60 % du nombre total de décès dus au cancer du sein. Le risque évolue en fonction de l'âge : il passe de 1/53 avant 49 ans, à 1/43 pour les femmes entre 50 et 59 ans, à 1/23 entre 60 et 69 ans et enfin à 1/15 chez les plus de 70 ans (4).

Selon l'Institut National du Cancer (INCa), près de 75 % des cancers du sein se déclarent après 50 ans. Ainsi, avant cet âge, il n'y a pas de recommandation de dépistage sauf chez les femmes présentant un niveau de risque « élevé » ou « très élevé ». Celui-ci prend en compte plusieurs facteurs : antécédents de cancer du sein, de l'utérus et/ou de l'endomètre ou certaines affections du sein ; une exposition à une irradiation thoracique à haute dose avant 30 ans ; les prédispositions génétiques (5).

1.2.3 Prédispositions génétiques et antécédents familiaux

Selon l'INCa, seuls 5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires. Parmi les mutations connues, deux gènes sont aujourd'hui bien identifiés : *BRCA1* (Breast Cancer 1) et *BRCA2* (Breast Cancer 2).

Contrairement à leur appellation, ces deux gènes ont un rôle dans la réponse aux dommages de l'Acide DésoxyRibonucléique (ADN) ou *DNA Damage Repair* (DDR)(6). Ils codent pour des protéines ayant un rôle dans le contrôle de la réparation des lésions double brin de l'ADN selon le mécanisme de recombinaison homologue de l'ADN (6).

Leur mutation représente un des facteurs de risque les plus importants car les femmes porteuses de cette mutation ont jusqu'à 80 % de risque de développer un cancer du sein au cours de leur vie. Les altérations constitutionnelles de ces deux gènes se transmettent de manière autosomique dominante et signifie donc qu'un parent sur deux peut le transmettre (7).

Parmi les autres gènes pouvant augmenter le risque de cancer du sein, on trouve les gènes *N-acetyltransferase 1* et 2 (NAT1 et NAT2). Du fait du polymorphisme, la population peut être scindée en 3 groupes : acétyleurs lents, intermédiaires et rapides (8,9). L'expression des gènes NAT1 et NAT2 donne une enzyme de phase II permettant la biotransformation d'amines aromatiques et hétérocycliques (10), composés cancérigènes présents dans la fumée de cigarette. En 2008, une étude portant sur une analyse groupée de 10 études et une méta-analyse, rapporte un risque significatif de 1,4 à 1,5 fois plus important de développer un cancer du sein chez les femmes « acétyleur lent » pré-ménopausées et ménopausées (11).

Enfin, certaines autres mutations génétiques peuvent augmenter le risque de cancer du sein comme celles des gènes p53, CHEK2, ATM, PTEN ou encore STK11 (12).

Toujours selon l'INCa, les cas de cancers du sein familiaux seraient de l'ordre de 20 à 30 % des cas de cancer du sein. La parentalité est également un facteur à prendre en compte :

- Plus l'âge de survenue de cancer du sein, que ce soit dans la branche paternelle ou maternelle, est précoce, plus le risque est élevé.
- Le risque augmente en cas d'antécédents chez une mère, une sœur ou une fille ; mais semble faible en cas de survenue chez une tante, une grand-mère ou une nièce (13,14).

1.3 Facteurs de risque exogènes

1.3.1 Contraception hormonale

Une grande majorité, de l'ordre de 60 %, des cancers du sein sont hormono-sensibles. La corrélation entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et l'augmentation du risque de cancer du sein est encore aujourd'hui discutée.

Une étude de grande ampleur, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en décembre 2017, portait sur le suivi de près de 2 millions de femmes entre 15 et 49 ans sur une moyenne de 10,9 ans. Les résultats sont les suivants (15) :

- La contraception hormonale, qu'elle soit actuelle ou récente augmente le risque de cancer de cancer du sein
- Le risque augmente en cas d'utilisation de contraception au-delà de 10 ans
- Après l'arrêt de la contraception, le risque reste élevé pendant 5 ans voire plus

- Les dispositifs intra-utérins et la contraception orale contenant uniquement du lévonorgestrel sont associés à un risque accru de cancer du sein

Deux biais peuvent néanmoins être mis en évidence : (i) les doses de contraceptifs utilisées dans ces anciennes études sont plus élevées que les contraceptifs actuels (16–20) et (ii) il existe cependant peu d'études sur l'impact d'un progestatif seul. Néanmoins, une seule étude de la *Women's Health Initiative* (WHI) a montré que les tumeurs étaient plus grosses et de grade plus élevée en cas d'association œstroprogestative dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS) (21).

1.3.2 Alcool, tabac et surpoids

1.3.2.1 Alcool

L'alcool est aujourd'hui une substance connue pour augmenter le risque de certains cancers chez l'Homme dont notamment le cancer de la bouche et de la gorge, du larynx, de l'œsophage, du côlon et du rectum, du foie et du sein (22–25).

Le mécanisme de cancérogenèse n'est pas encore totalement élucidé mais selon des recherches de l'*International Agency of Research on Cancer* (IARC), l'éthanol et son principal métabolite l'acétaldéhyde ont été répertoriés comme cancérogènes chez l'Homme (26,27). Parmi les mécanismes sous-jacents potentiellement impliqués dans la carcinogenèse, on peut citer : l'effet génotoxique de l'acétaldéhyde, l'augmentation de la concentration d'œstrogènes chez la femme, le stress cellulaire, l'altération du métabolisme des folates (28) et l'inflammation (29).

Dans une étude publiée dans la revue *Nature* (28), certains mécanismes impliquant l'éthanol sont exposés et permettent de mieux comprendre l'implication de l'éthanol dans l'apparition de cellules cancéreuses. L'éthanol est métabolisé en acétaldéhyde principalement par : l'alcool déshydrogénase (ADH) et le CYP450 isoforme 2E1 (CYP2E1).

La voie de l'ADH forme de l'acétaldéhyde et permet de réduire le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) en NADH, H⁺ ; tandis que la voie du CYP2E1 va former, en plus de l'acétaldéhyde, des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). De plus, l'activation chronique du CYP2E1 peut entraîner l'activation de métabolites pro-cancérogènes présents par exemple dans la fumée de tabac mais aussi conduit à une déplétion des stocks

tissulaires en acide rétinoïque, reconnu pour ses effets régulateurs sur la croissance cellulaire et sur la transdifférenciation (28).

Enfin, la réduction du NAD^+ en NADH , H^+ par l'ADH mais aussi par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), pour permettre la formation d'acétate, entraîne une ré-oxydation au sein de la mitochondrie du NADH , H^+ (30) pouvant accroître le risque de formation de ROS et donc de dommages au niveau de l'ADN (28,31) (**Figure 6**).

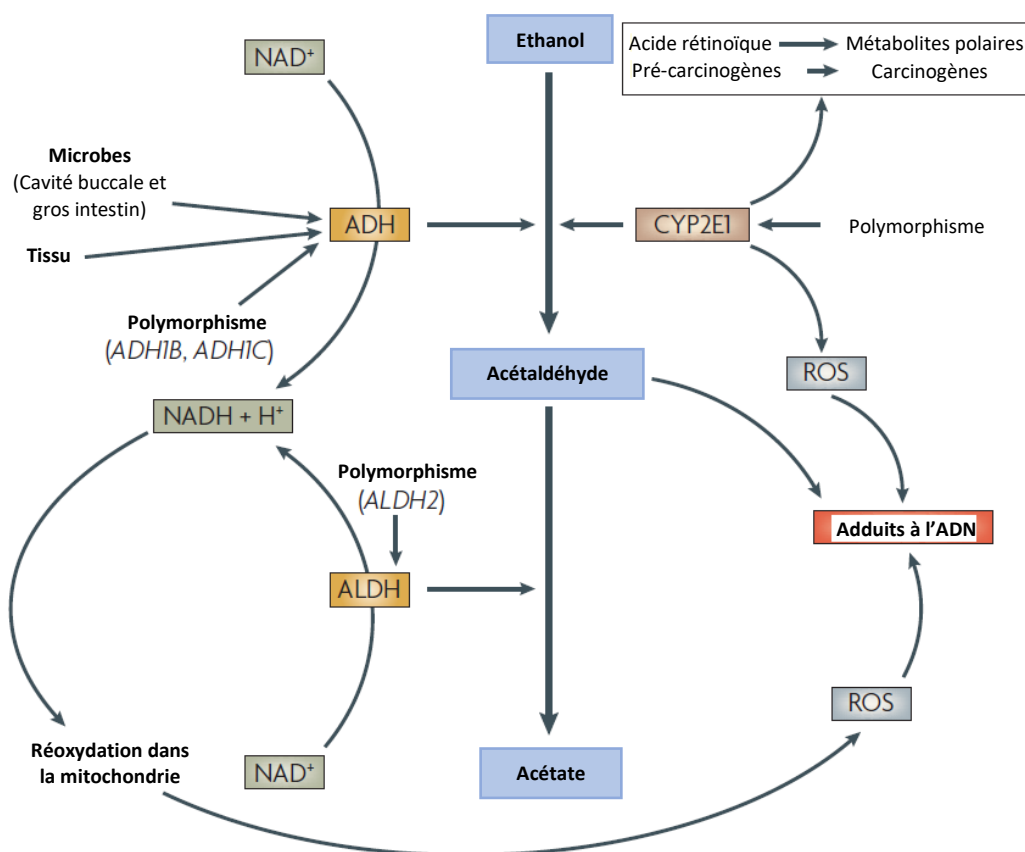


Figure 6. Métabolisme de l'éthanol et son rôle dans la carcinogénèse (28)

En ce qui concerne le cancer du sein, le risque a été mis en évidence par des études et méta-analyses (32–34). Celles-ci ont permis de montrer une augmentation du risque de 7 à 10 % pour chaque consommation équivalente à environ 10 g d'alcool, consommé de manière quotidienne chez les femmes adultes, ménopausées ou pré-ménopausées. Même en cas de consommation légère (≤ 1 verre par jour), le risque est augmenté de 4 à 15 % (32,35,36).

Aujourd'hui encore, les mécanismes précis de l'alcool sur le développement du cancer du sein sont mal connus et peu d'études ont été réalisées.

1.3.2.2 Tabac

Le tabagisme est aujourd'hui un facteur de risque indéniable dans le développement de nombreux cancers solides : bouche, gorge, larynx, trachée, poumon et bronches, œsophage, estomac, pancréas, foie colorectal, vessie, col de l'utérus ; mais aussi de certains cancers liquides comme la Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM) (37).

L'association entre le tabagisme et le cancer du sein est aujourd'hui encore controversée. Dans les années 1990, plusieurs études et revues d'études ont été publiées (11,38). Leur conclusion était que le lien n'est pas totalement clair et établi.

Cependant, en 2009, un rapport du *Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer* a permis d'établir deux faits : il existe une corrélation entre le tabagisme actif et le cancer du sein ; une corrélation entre le tabagisme passif et le cancer du sein chez les femmes plus âgées, principalement en préménopause et qui n'ont jamais fumé (39). Parmi toutes les substances présentes dans la fumée de cigarette, 3 composés ont été retenus : le benzo[*a*]pyrène, l'isoprène et l'oxyde d'éthylène (40).

1.3.2.3 Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont de véritables problèmes de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (41) :

- Le nombre de cas d'obésité a triplé depuis 1975.
- La prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 19 ans a explosé, passant de 4 % en 1975 à 18 % en 2016.
- Obésité et surpoids sont désormais en augmentation dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

Le rôle du tissu adipeux dans le développement des cancers est aujourd'hui plus étudié qu'auparavant : (i) des études épidémiologiques ont démontré une association entre obésité et cancer pré et post-ménopausiques (42–46) ; (ii) de nombreuses tumeurs se métastasent dans des niches riches en tissu adipeux

comme l'abdomen ou encore la moelle épinière (47,48) ; (iii) surpoids et obésité sont associés à un plus mauvais pronostic et/ou une mortalité accrue (49–51).

Chez la femme non ménopausée, la synthèse d'œstrogènes, réalisée dans les ovaires, est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Figure 7) (52). Après la ménopause, la biosynthèse est réalisée *via* un complexe enzymatique nommé aromatase (53) dans les tissus périphériques et notamment au niveau du tissu adipeux (Figure 8).

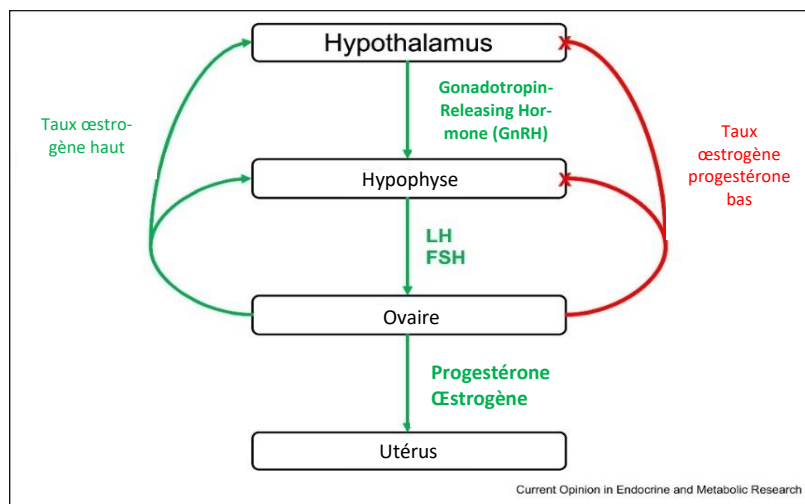
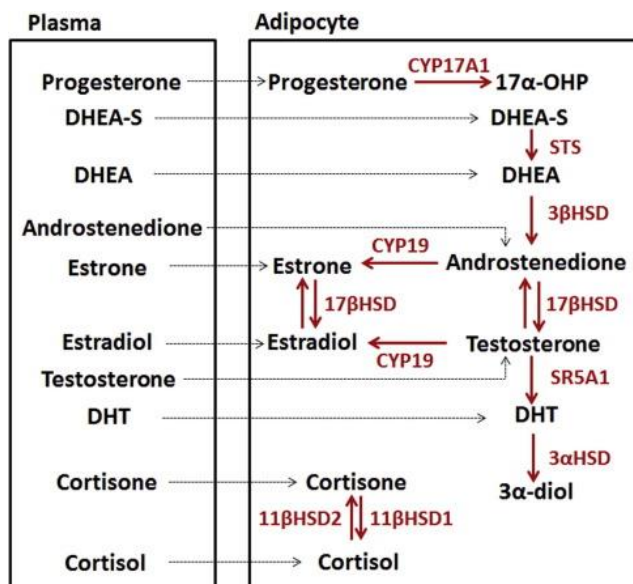


Figure 7. Axe de régulation Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien (54)



CYP17A1 : Cytochrome P450 isoforme 17A1 ; 17α-OHP : 17α-hydroxyprogesterone ; DHEA : dihydroépiandrostérone ; DHEA-S : sulfate de dihydroépiandrostérone ; DHT : dihydrotestostérone ; STS : stéroïde sulfatase ; 3βHSD : 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; 17βHSD : 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; SR5A1 : 5α-réductase ; 3αHSD : 3α-hydroxystéroïde déshydrogénase ; 3α-diol : 3α-androstenediol ; CYP19 : cytochrome P450 isoforme 19 ; 17βHSD1 : 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase 1 ; 17βHSD2 : 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase 2

Figure 8. Représentation schématique du métabolisme des stéroïdes dans le tissu adipeux humain avec les précurseurs indiqués sur la gauche (55)

L'aromatase permet de convertir les androgènes produits par le cortex surrénalien de la femme post-ménopausique en œstrogènes (56,57).

Ainsi, la présence plus importante de tissu adipeux chez les femmes ménopausées peut expliquer une augmentation de la production d'œstrogènes. Ce mécanisme pourrait fournir, au niveau du tissu adipeux mammaire, des taux jusqu'à 10 fois plus important que ceux circulants (58). Enfin, les adipocytes sécrètent du *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α) et de l'interleukine-6 (IL-6), pouvant augmenter la production d'aromatase (59). Ceci explique l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants chez la femme ménopausée : anastrozole, létrozole, exémestane (60).

1.3.3 Le régime alimentaire

De récentes études ont permis de mettre en évidence des facteurs alimentaires susceptibles d'exercer une influence dans le développement de certains cancers. Selon l'INCa, 40 % des cas de cancers seraient évitables grâce à des changements de comportements et des modes de vie (61).

En juin 2015 l'INCa, en collaboration avec le réseau National Alimentation Cancer Recherche (NACRe), publie un rapport intitulé « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données ». Ce rapport a pour objectif de mettre à jour les connaissances scientifiques sur le rapport entre alimentation et cancer. Concernant le cancer du sein, les conclusions sont les suivantes (Figure 9) :

- Viandes rouges : Une relation est suggérée entre l'augmentation du risque de cancer du sein et la consommation de viande rouge.
- Produits laitiers : il existe une relation suggérée entre la diminution du risque du cancer du sein avant et après ménopause et leur consommation.
- Sels et aliments salés, légumes non féculents, fruits, charcuterie : il n'existe pas de preuves concluantes pour le cancer du sein avant ou après ménopause.

	Tumeurs solides																										Hémopathies malignes			
	Nasopharynx	Tête et cou	Bouche (cavité orale), pharynx, larynx	Oesophage	Adénocarcinomes oesogastrique	Estomac	Intestin grêle	Coloïon-rectum	Pancréas	Ampoule de Vater	Foie	Vésicule biliaire	Rein	Vessie	Sein (avant la ménopause)	Sein (après la ménopause)	Endomètre	Col de l'utérus	Ovaire	Prostate	Testicule	Poumon	Thyroïde	Peau	Lymphome hodgkinien	Lymphome non hodgkinien	Leucémie	Myélome multiple		
Boissons alcoolisées						*	Homme Femme		*				**										*		*	*				
Surcharge pondérale					* Proximal Distal						**								** Avancé Localisé		*	**	*		*	*	*	*		
Viandes rouges				**									*	*	*					*										
Charcuteries				**									*	*	*					**		**								
Sel et aliments salés																														
Compléments alimentaire à base de bêta-carotène		*	*	*	++			*					*	*			*	*	*	**		+		*		*				
Produits laitiers							*							*	**															
Activité physique		*					Coloïon Rectum								**							**	*		*					
Sédentarité																														
Fruits																														
Légumes (non féculents)																														
Fibres alimentaires															**															
Allaitement					*																									

Convaincant

Probable

Suggéré

Non concluant

Non étudié

Suggéré

Probable

Convaincant

Augmentation du risque

Diminution du risque

Figure 9. Niveaux de preuves des relations entre les facteurs nutritionnels présentés dans le rapport et différentes localisations de cancers (62)

1.3.4 Le statut socio-économique

Il est établi, grâce aux données présentes sur le site de l'*International Agency of Research on Cancer* (IARC), qu'il existe une disparité réelle au niveau de l'incidence du cancer du sein, en fonction de la situation géographique (**Figure 10**). Depuis ces dernières années, l'incidence augmente dans les pays en développement. La raison la plus souvent évoquée est « l'occidentalisation » des populations.

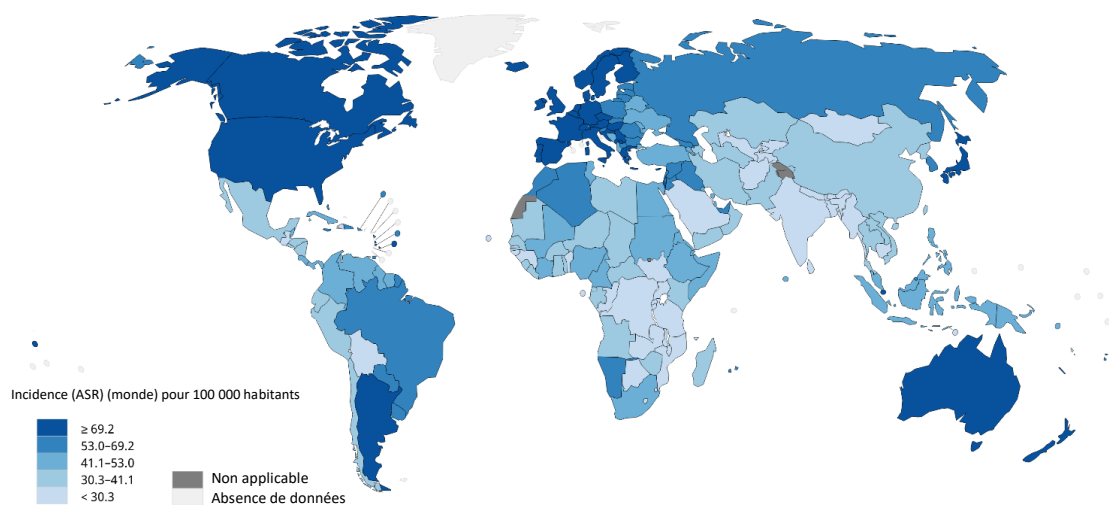


Figure 10. Incidence (ASR) du cancer du sein dans le monde en 2020 (2)

En examinant la mortalité, toujours grâce aux données de l'IARC (**Figure 11**), on observe une mortalité plus élevée dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, qui serait de l'ordre de 55 %. Il est à noter que dans beaucoup de pays développés, des campagnes de dépistage existent. Cette mesure pourrait expliquer la différence d'incidence entre pays développés et en développement. Par ailleurs, il faut des infrastructures et du matériel médical adapté, des professionnels de santé ainsi que les traitements nécessaires, pour la prise en charge des cancers pouvant potentiellement expliquer la mortalité importante dans ces régions du monde.

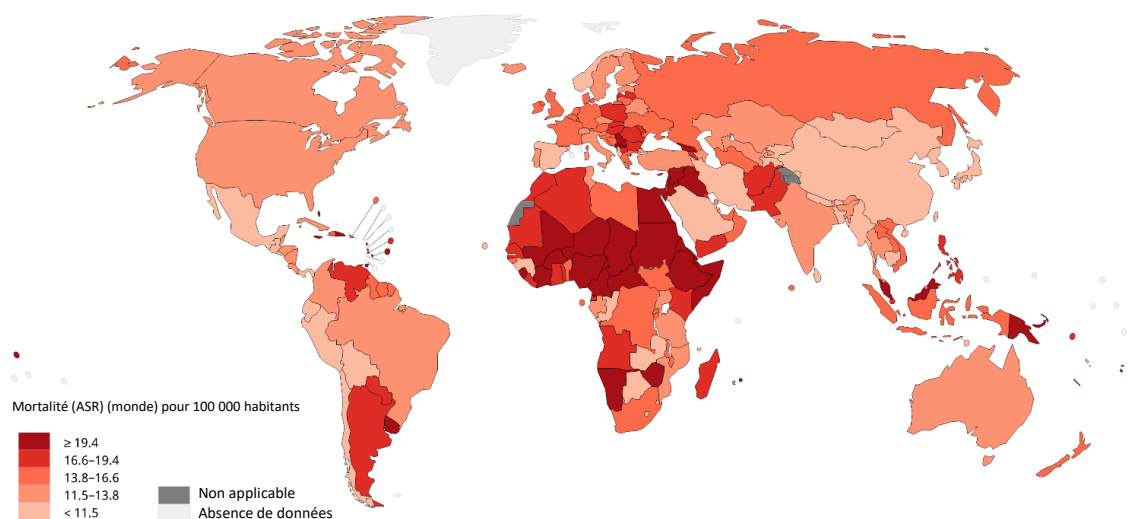


Figure 11. Mortalité (ASR) liée au cancer du sein dans le monde en 2020 (2)

1.4 Les différents types de cancer du sein

1.4.1 Rappels anatomiques

Le sein est une glande exocrine composé d'une masse graisseuse, d'une aréole et d'un mamelon. Il occupe la partie supéro-antérieure du thorax, de part d'autre du sternum. Il est constitué d'une peau qui forme l'enveloppe, de tissu graisseux comprenant 15 à 20 lobes glandulaires formés de tissu conjonctif et séparés par du tissu adipeux. Les lobes de la glande mammaire se divisent en lobules pour former les alvéoles sécrétoires ou acini qui assurent la sécrétion du lait lors de la période d'allaitement (**Figure 12**). Chaque lobe débouche au niveau du mamelon par l'intermédiaire d'un canal galactophore. Le sein est également composé de cellules épithéliales dont dérivent les carcinomes. Cliniquement, le sein se découpe en 4 parties qui servent de repérage : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe, inféro-interne (**Figure 13**).

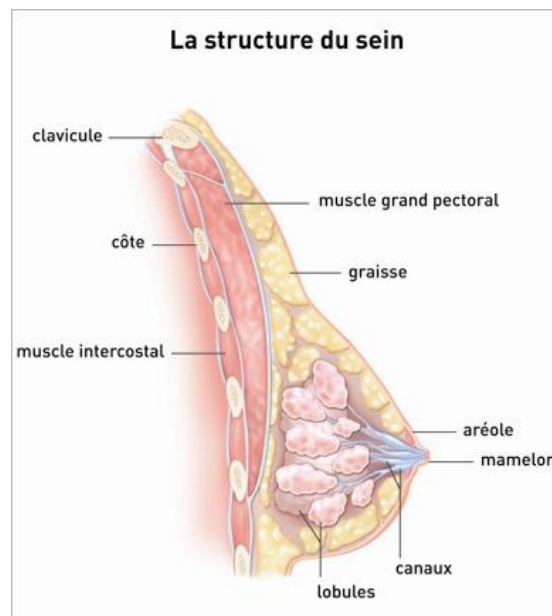


Figure 12. Structure anatomique du sein (63)

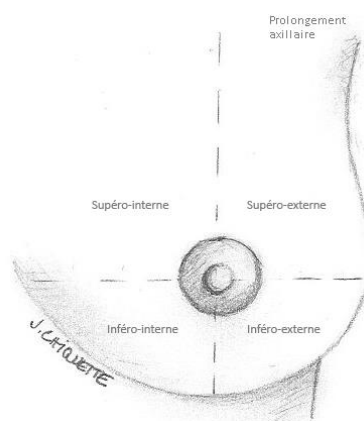


Figure 13. Division anatomique du sein (64)

Le terme *in situ* désigne un stade précoce du cancer, lorsque celui-ci est uniquement présent au sein de la région anatomique où il a commencé. A ce stade, le cancer n'a pas encore envahi ni les tissus adjacents, ni les autres organes. Ces cancers représentent 15 à 20 % des cancers du sein.

1.4.2.1 Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

Le Carcinome Canalaire *in situ* (CCIS) est un cancer considéré comme non-invasif, dont le point de départ se situe au niveau des canaux galactophores. Il est considéré comme précurseur direct du cancer mammaire invasif dont l'âge de survenue médian est de 55 ans (65). Il est souvent découvert après la ménopause, au cours d'une palpation ou d'une mammographie par la découverte de microcalcifications (65,66). Le CCIS est généralement de bon pronostic et le traitement repose principalement sur une chirurgie mammaire conservatrice associée à la radiothérapie, permettant une réduction de 50 % des risques de récidives locales. Néanmoins, une mastectomie reste nécessaire dans 30 % des cas avec ou sans exérèse du ganglion axillaire (67).

1.4.2.2 Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)

Le Carcinome Lobulaire *in situ* (CLIS), aussi appelé cancer intra-lobulaire, est un cancer du sein non-invasif dont le point de départ se situe au niveau des lobules mammaires. Contrairement au CCIS, il est non palpable et se découvre très souvent de manière fortuite lors d'une biopsie, bien souvent avant la ménopause. La découverte d'un CLIS impose une surveillance régulière (65). Les femmes atteintes du CLIS ont entre 7 et 10 fois plus de risque de développer un cancer ultérieurement que dans la population générale (68–70) mais aussi un taux d'incidence plus élevé de second cancer du sein invasif, c'est-à-dire la survenue d'un cancer plusieurs mois ou années après la survenue d'un premier cancer diagnostiqué et traité (71).

Son traitement repose généralement sur une surveillance régulière. Dans d'autres pays comme le Canada (72,73) ou encore les Etats-Unis (74) l'utilisation de SERM ou d'inhibiteurs de l'aromatase peut être envisagée (75,76).

Ces cancer représentent 75 à 80 % de l'ensemble des cancers du sein et se déclinent en 2 grands types majoritaires (canalaire et lobulaire) ainsi que d'autres sous-groupes plus rares.

1.4.3.1 *Carcinome canalaire infiltrant (CCI)*

Il représente 80 % des cancers du sein invasifs. Il s'agit d'un carcinome qui a pris naissance au niveau des canaux galactophores mais qui s'est étendu aux tissus mammaires adjacents (77) et notamment au niveau des ganglions axillaires (78). A partir de ce stade, il peut métastaser et devenir systémique (79). Il peut être découvert lors de la présence d'une masse à la palpation, ou au cours d'une mammographie. D'autres examens telles que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou encore la biopsie permettront de caractériser le carcinome.

En cas de CCI non métastatique, le traitement sera essentiellement loco-régional par tumorectomie ou mastectomie associée ou non à de la radiothérapie (67). Si celui-ci vient à métastaser, il y aura un traitement systémique par de la chimiothérapie, incluant ou non des thérapies ciblées et éventuellement une hormonothérapie lorsque la tumeur hormono-sensible.

1.4.3.2 *Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)*

Ce deuxième type de cancer du sein invasif représente 5 à 15 % des formes invasives. Il prend naissance au niveau des lobules. Comme son homologue canalaire, il est capable de traverser les lobules, d'envahir les tissus mammaires voisins, voire de métastaser (80). Selon la Société Canadienne du Cancer, il s'agit de la forme la plus courante de carcinome infiltrant. A cela, il faut ajouter qu'il n'y a pas de masse car les cellules cancéreuses forment préférentiellement une bande dans les tissus graisseux, créant ainsi des modifications de l'aspect de la peau comme des capitons. Le traitement repose sur une stratégie identique à celle utilisée pour le CCI.

Selon l'INCa, il existe d'autres formes de carcinomes mammaires plus rares :

- Le carcinome médullaire : il représente 1 % des cancers infiltrants, possède un pronostic plus favorable que le CCI et se manifeste davantage chez les femmes de moins de 50 ans.
- Le carcinome mucineux : il représente 2 % de tous les cancers infiltrants, possède un pronostic plus favorable que tous les cancers du sein infiltrants et touche les femmes entre 60 et 70 ans.
- Le carcinome tubuleux : il s'agit d'une forme peu commune qui va toucher les femmes de 55 ans et plus et représente 1 à 2 % des cancers du sein infiltrants. Contrairement aux autres carcinomes, il a tendance à être de petite taille et à ne pas se propager aux ganglions lymphatiques.
- Le carcinome papillaire infiltrant ou non : il se manifeste chez les femmes plus âgées et représente également 1 à 2 % des cancers du sein infiltrants

En dehors des carcinomes précédemment évoqués, plusieurs autres formes existent :

- Le cancer inflammatoire (81) qui représente 1 à 4 % de tous les cancers du sein. Les cellules cancéreuses se déplacent dans les vaisseaux lymphatiques et finissent par les bloquer, ce qui entraîne l'apparition des symptômes : peau du sein en « peau d'orange », aspect du mamelon changé, sein rouge et douloureux par exemple.
- La maladie de Paget du sein (82) qui apparaît généralement chez les femmes de plus de 50 ans atteintes d'un CCI ou d'un CCIS. Elle se déclare le plus souvent sous la forme d'une éruption cutanée ou d'un autre changement au niveau de la peau du mamelon, généralement de manière unilatérale.
- La tumeur phyllode (79,83) qui est le plus souvent bénigne et touche 0,3 et 1 % des tumeurs du sein. Cette tumeur prend naissance à partir du stroma ou tissu conjonctif. Le traitement repose sur une chirurgie mais les récurrences locales sont fréquentes si l'exérèse n'est pas complète.

1.5 Dépistage

En France, depuis 2004, il existe un programme national de dépistage organisé des femmes de 50 à 74 ans, établi en 1994 par la Direction Générale de la Santé (DGS) (84). L'objectif de ce dépistage organisé, généralisé par la loi santé 2004, était d'atteindre un taux de couverture du dépistage de 80 % des femmes entre 50 et 74 ans. La mise en place de ce type de dépistage semble avoir un impact sur la réduction de la

mortalité due au cancer du sein (85,86) car selon les chiffres issues d'études internationales, il y aurait entre 15 et 21 % de réduction de la mortalité par le cancer du sein.

Pour toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans de risque « moyen » c'est-à-dire sans autre facteur de risque que leur âge, la réalisation biennale d'une mammographie est recommandée. Il s'agit d'un acte gratuit, pris en charge par l'Assurance Maladie, et dont les résultats subissent une deuxième lecture par un second radiologue expert afin d'assurer une prise en charge coordonnée et optimale (87).

Pour les femmes de moins de 50 ans (88), il n'est aujourd'hui pas recommandé de pratiquer des actes de dépistage sauf chez les femmes présentant un niveau de risque « élevé » ou « très élevé ». Ce niveau de risque est défini par la présence ou non de certains facteurs de risque comme l'âge, le sexe, les antécédents de cancer, la prédisposition génétique par exemple (5). Pour les femmes n'ayant pas un tel niveau de risque, il est simplement recommandé un examen clinique (palpation) annuel par un gynécologue, un médecin généraliste ou une sage-femme.

Pour les femmes de plus de 74 ans (89), il doit y avoir une évaluation au cas par cas par les médecins. De plus, certaines études tendent à dire que la mammographie après 74 ans ne présente pas de bénéfice particulier (90,91). Par ailleurs, en mars 2013, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié une note de recadrage concluant que « pour les femmes âgées de 70 à 79 ans, les données d'efficacité du dépistage sont rares et issues d'études de modélisation. »

1.6 Diagnostic

Un cancer du sein peut être suspecté en cas de découverte d'une masse lors de la palpation ou d'une anomalie lors d'une mammographie de dépistage. Certains symptômes peuvent être également à l'origine d'une suspicion d'un cancer du sein tels que (92) :

- Rougeur, œdème et chaleur au niveau du sein.
- Modification de l'aspect du mamelon.
- Ecoulement mammaire verdâtre ou coloré de sang.
- Grosseur au niveau du sein, déformation du sein apparue récemment.
- Douleurs mammaires localisées.
- Aspect de peau d'orange d'une partie du sein.

- Ganglions palpables au niveau des aisselles.

Selon l'HAS, une suspicion peut également être envisagée dans les cas suivants :

- Lors d'un examen clinique anormal.
- Lors d'un examen mammographique de dépistage chez les femmes âgées de 50 à 74 ans.
- Lors d'un examen d'imagerie effectué chez une femme de moins de 50 ans ayant un niveau de risque « élevé ».

1.6.1 Examen clinique

Le médecin en charge de la consultation effectuera deux actions distinctes : l'inspection visuelle des seins et la palpations des seins (93).

L'inspection visuelle des seins est réalisée, selon le référentiel de dépistage et de prévention mis en ligne par l'HAS en 2015, en position assise ou debout, les bras le long du corps puis levés et enfin les muscles pectoraux contractés. Elle permet de rechercher l'un des signes cliniques suivants :

- Une tuméfaction ou un nodule.
- Un changement de taille et d'aspect des seins, une asymétrie, une voussure ou une rétraction de l'un des deux seins.
- La présence de rides ou d'une rétraction, épaissement de la peau ou une ulcération cutanées.
- Un eczéma de l'aréole ou du mamelon.
- Un écoulement unipore mamelonnaire.
- La présence de ganglions dans la région axillaire et sus-claviculaire.

La palpation est réalisée, toujours selon le référentiel de dépistage et de prévention mis en ligne par l'HAS en 2015, en position allongée sur le dos, les mains derrière la tête tandis que le médecin palpe et vérifie les quadrants externes et internes, les mamelons et la région sous et rétro-aréolaire des deux seins. Elle a pour objectif la recherche d'une tuméfaction ou d'un nodule :

- Indolore, de consistance dure, ou de contours réguliers ou irréguliers.

- Avec éventuellement associés une rétractation ou une distorsion du mamelon en regard, un pli cutané, un épaissement de l'aréole avec un aspect de peau d'orange, une peau rougeâtre, inflammatoire.

1.6.2 Examen d'imagerie médicale

Il existe plusieurs examens d'imagerie médicale pouvant être réalisés.

La mammographie (94,95) est un examen radiologique qui permet d'obtenir des images par utilisation de rayons X à faible dose. Cet examen est réalisé par un appareil nommé mammographe et dure 15 minutes. Les clichés seront ensuite examinés par un médecin qui classera les clichés mammographiques grâce au système BI-RADS de l'*American College of Radiology* (ACR) qui comporte 6 catégories (96) (**Tableau I**). En cas de découverte d'une anomalie, le médecin pourra compléter par une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et/ou des prélèvements.

L'échographie mammaire est réalisée selon l'HAS dans le cadre d'un diagnostic de cancer du sein, individuel ou lors de campagnes de prévention, afin de compléter une mammographie. Cela permet de caractériser plus précisément la nature d'une lésion repérée par mammographie. Cet examen permet notamment de pouvoir aider à l'analyse difficile d'une mammographie en cas de masse visible et/ou de seins denses tout en orientant le diagnostic vers une affection bénigne, comme un kyste, ou une tumeur maligne (97,98).

L'IRM est une technique utilisée, selon le « référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé : Dépistage et prévention du cancer du sein » de l'HAS, de manière obligatoire « en cas d'antécédents d'irradiation thoracique médicale à haute dose, de prédisposition génétique avérée (notamment mutation des gènes BRCA1 et 2) ou d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Einsenger d'indication de la consultation génétique ≥ 3 ». Cette technique a montré sur certaines études (99,100) sa sensibilité, combinée à la mammographie, comparément à la mammographie seule (90 à 100 % contre 29 à 59 % respectivement) ; mais la spécificité de l'utilisation combinée mammographie /IRM est abaissée et variable (101).

Enfin, parmi les outils permettant de classer la tumeur, il existe plusieurs systèmes :

- La classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer* : T signifiant Tumeur et désignant la taille de celle-ci, N pour *Node* ou ganglion et M pour Métastase (102) (**Tableau II**)

- La stadification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer*, qui classe la tumeur en stades 0, I, II1, IIB, IIIA, IIIB, IIIC et IV en fonction de la classification TNM (103) (**Tableau III**)
- Le grade histologique Scarff Blom et Richardson ou SBR : il est basé sur les caractéristiques des cellules tumorales et leurs relations entre elles. Chaque caractéristique est associée à un nombre de points qui, *in fine*, permettra l'obtention d'un score et ainsi de déterminer le grade (I, II ou III), associé pronostic de la maladie (102) (**Tableau IV**). Enfin, le grade SBR permet de préciser la stratégie thérapeutique et à évaluer le pronostic ; les tumeurs de bas grade ont généralement un meilleur pronostic que les tumeurs de haut grade (102).

Tableau I. Classification en 6 catégories des images mammographiques selon le système BI-RADS de l'American College of Radiology, inspiré par la référence (94)

ACR 0	Classification d'attente , des examens complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs
ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire : <ul style="list-style-type: none"> - Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) - Ganglion intramammaire - Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie - Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) - Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture - Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) - Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques - Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses
ACR 3	Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est déconseillée : <ul style="list-style-type: none"> - Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé - Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome - Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie - Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse
ACR 4	Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique : <ul style="list-style-type: none"> - Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales - Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses - Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses - Image(s) spiculée(s) sans centre dense - Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume - Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable - Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)
ACR 5	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer : <ul style="list-style-type: none"> - Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées - Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique - Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité

	<ul style="list-style-type: none"> - Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes - Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers - Opacité spiculée à centre dense
--	---

Tableau II. Classification TNM selon l'AJCC, inspiré par la référence (102)

T pour Tumeur (taille)	
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome <i>in situ</i> ⇒ Tis (DCIS) : Carcinome Canalaire <i>In situ</i> ⇒ Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 2 cm ⇒ T1mic : ≤ 1 mm ⇒ T1a : 1 mm < T ≤ 5 mm ⇒ T1b : 5 mm < T ≤ 1 cm ⇒ T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm
T2	2 cm < T ≤ 5 cm
T3	T > 5 cm
T4	Quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit - à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) ⇒ 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
N pour Node ou ganglions	
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées ⇒ N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC) ⇒ N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) ⇒ N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative par RT-PCR (<i>Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction</i>) ⇒ N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive par RT-PCR
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et / ou envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne (CMI) détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ⇒ N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ⇒ N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ⇒ N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire ⇒ N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ⇒ N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	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 ⇒ N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

	⇒ N3b : 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 ⇒ N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
M pour Métastase	
Mx	La présence de métastases à distance ne peut être évaluée
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)

Tableau III. Stadification TNM de l'AJCC, inspiré par la référence (102)

Stade	Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastases (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau IV. Grade Scarff-Bloom et Richardson, inspiré de la référence (104)

Caractéristiques de la tumeur		Score
Structure tubulo-glandulaire	> 75 %	1
	10 – 75 %	2
	< 10 %	3
Polymorphisme nucléaire	Cellules uniformes et de petite taille	1
	Variations de la taille et de l'aspect modérées	2
	Variations plus marquées	3
Nombre de mitoses lors d'un grossissement (x400) dans une cellule de microscope	0 – 9	1
	10 – 18	2
	> 18	3
Stadification en grade suivant le résultat		
3 – 5 points	Bien différencié	Grade I
6 – 7 points	Moyennement différencié	Grade II
8 – 9 points	Peu différencié	Grade 3

1.6.3 Caractérisation moléculaire

1.6.3.1 Les récepteurs hormonaux

Les œstrogènes sont des hormones stéroïdes responsables du développement des caractères sexuels chez la femme. On trouve parmi les œstrogènes : l'œstrone, l'estriol et l'estradiol. Les œstrogènes circulent dans le sang sont liés soit à une protéine spécifique, la *Sexual Hormone Binding Globulin* (SHBG), soit à l'albumine. Leur mécanisme d'action physiologique repose sur la liaison avec un récepteur cytoplasmique (ER α ou ER β) qui pénètre ensuite le noyau cellulaire pour se fixer sur un élément de réponse aux œstrogènes (ERE). Les œstrogènes vont ainsi agir sur le sein, l'utérus, le vagin, les os et au niveau cardiovasculaire (105).

La progestérone est également une hormone stéroïde produite par la corticosurrénale et les ovaires, mais également par le corps jaune pendant les 10 premières semaines de grossesse. Son mécanisme d'action physiologique est identique à celui des œstrogènes en se fixant sur des récepteurs cytoplasmiques spécifiques (PR-A, PR-B et PR-C). La progestérone a plusieurs sites d'action tels que l'endomètre, les os, mais aussi un effet protecteur sur divers troubles neurologiques ou l'ostéoporose (106,107).

Œstrogènes et progestérone permettent au tissu mammaire de se développer. Ainsi, dans les cancers du sein hormonodépendant, œstrogènes et progestérone participent au développement de la tumeur et sa prolifération. Les cancers du sein hormonodépendants représentent la grande majorité des cancers du sein diagnostiqués. La détermination du statut hormonal (ER et PR) dans le cadre d'un diagnostic de cancer du sein permet de prédire la survie globale, la survie sans récidence et la réponse à l'hormonothérapie (108).

1.6.3.2 Le statut HER2

Le récepteur HER2 fait partie d'une grande famille récepteurs à activité tyrosine kinase situés au niveau transmembranaire de la bicouche lipidique cellulaire. Cette famille comprend : HER1 (EGFR, ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4) (**Figure 14**)

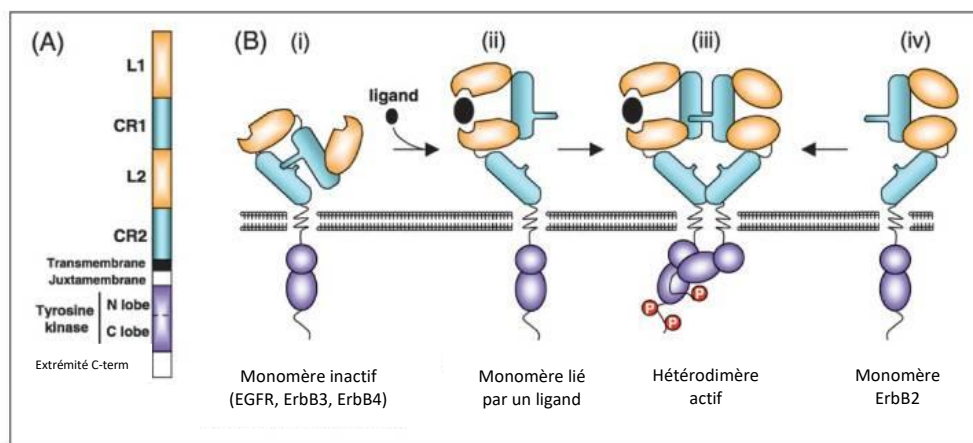


Figure 14. Structure des récepteurs tyrosine kinase HER/ErbB et séquence d'activation en cas de fixation du ligand (109)

Ces récepteurs jouent un rôle important dans la différenciation, la prolifération cellulaire et la survie (109) (Figure 15). On sait aujourd'hui que cette famille a un rôle dans l'oncogenèse (110), entraînant une perte de contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire, avec une corrélation avérée entre surexpression de HER2 et métastases ganglionnaires dans les cancers du sein (111,112). HER2 a ainsi été reconnu comme étant exprimé dans 20 à 30 % des cancers du sein et il serait également un facteur de mauvais pronostic en ce qui concerne la rechute (110) et la survie (113).

La favorisation de la croissance tumorale par l'activation des HER a été décrite dans 3 articles publiés dans *Nature Medecine*. L'activation de HER2 entraîne une signalisation intracellulaire médiée par la voie PI3K/Akt/mTOR qui est à l'origine de plusieurs événements (114) : (i) l'inhibition par Akt de facteurs pro-apoptotiques comme *Bcl2-Associated-Death promoter* (BAD), p53, Caspase-9, *Forkhead Box* (FOX) et la kinase $I\kappa\beta$, (ii) la levée d'inhibition de la cycline dépendante des kinases-2 ou CDK2 et ainsi une progression de la phase G₁ en phase S. L'activation de cette voie favorise ainsi la survie cellulaire et l'activation de la voie Ras-MAPK entraîne la prolifération cellulaire.

Pour déterminer le statut HER2 de la tumeur, deux techniques peuvent être utilisées :

- L'Immunohistochimie (IHC) : il s'agit d'une technique moléculaire consistant en l'utilisation d'anticorps spécifiquement dirigés contre des molécules biologiques (enzymes, cytokines, facteurs de transcription par exemple) utilisées sur un prélèvement tissulaire (115). Cela permet ainsi de mesurer la quantité de protéines HER2 présentes au niveau des cellules cancéreuses et déterminer ainsi 4 catégories (0, 1+, 2+ ou 3+).

- *Fluorescence In situ Hybridization* (FISH) est une technique d'hybridation permettant de localiser une séquence spécifique d'ADN au sein d'une cellule par insertion d'une séquence marquée par une molécule fluorescente (116). Ainsi, le résultat obtenu est codifié en « positif » ou en « négatif ».

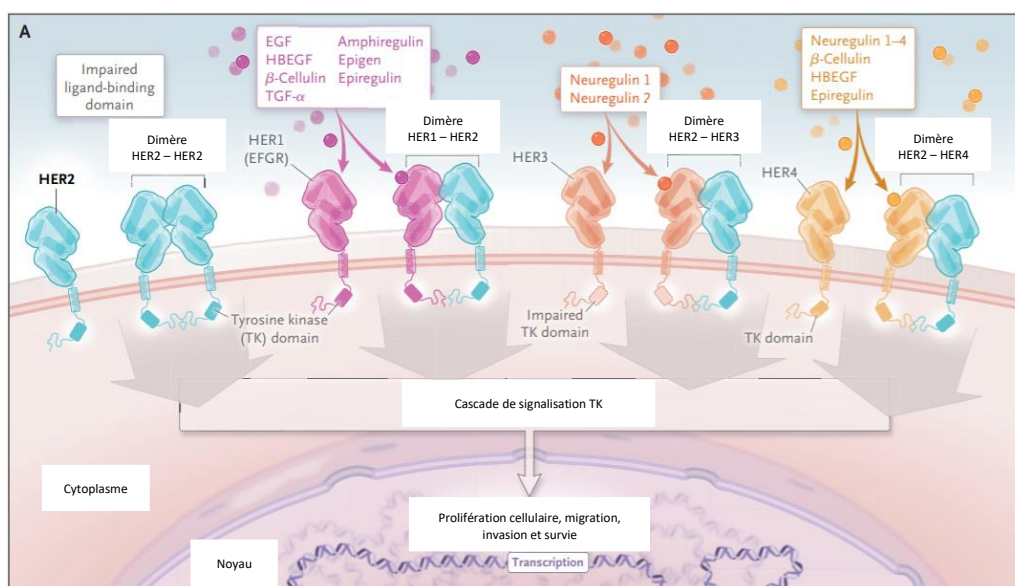


Figure 15. Structure, ligands et fonction des protéines à activité tyrosine kinase HER au niveau cellulaire (117)

1.6.3.3 Le Ki67

La protéine Ki67 est une protéine nucléaire exprimée uniquement pendant les phases actives du cycle cellulaire (G_1 , S, G_2 , M), mais pas pendant les phases de repos (G_0 et G_1 en phase précoce) (118). Elle est ainsi utilisée en oncologie comme marqueur de prolifération. Cette protéine est ainsi quantifiée par IHC afin d'évaluer les caractéristiques prolifératives de cellules tumorales. Il a été également montré dans certaines études que la protéine Ki67 peut être considérée comme un facteur pronostique du cancer du sein (119) notamment dans la réponse à la chimiothérapie ou encore de survie globale (120).

Le taux de protéine Ki67, exprimé en pourcentage, est une valeur potentiellement utilisable en pratique pour l'adaptation du traitement.

Une revue de la littérature issue du volume 44 du mensuel scientifique « Gynécologie Obstétrique & Fertilité » sortie au mois de mai 2016 a publié un tableau récapitulatif des différents paramètres moléculaires recherchés en pratique lors de la caractérisation moléculaire d'un cancer du sein (108) (Tableau V).

Tableau V. Résumé de la caractérisation moléculaire des différents types de cancers du sein, inspiré de la référence (108)

Outils moléculaires	Rôles dans la caractérisation des cancers du sein	Interprétation du résultat en Immunohistochimie (IHC)	Classes moléculaires des cancers du sein selon les marqueurs en IHC
Récepteurs aux œstrogènes (ER)	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	ER (–) si < 10 % de cellules marquées ER (+) si ≥ 10 % de cellules marquées	<u>Luminal A</u> ER (+), PR (+) (≥ 20 %) HER2 (–) Ki-67 ≤ 14–20 % Évolution lente, grande sensibilité à l'hormonothérapie
Récepteurs à la Progestérone (PR)	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	PR (–) si < 10 % de cellules marquées PR (+) si ≥ 10 % de cellules marquées	<u>Luminal B</u> ER (+), PR (+) (< 20 %) et/ou Ki-67 > 14–20 % HER2 variable
Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)	Marqueur pronostique et prédictif : surexpression inversement corrélée à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse aux thérapies ciblées	Score évalué selon le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (en cas de score 2+ : complément d'analyse par hybridation in situ) HER2 (–) si score 0, 1+ ou 2+ sans amplification en HIS HER2 (+) si score 2+ avec amplification en HIS ou 3+	<u>Luminal B HER2 (+)</u> ER (+), HER2 (+), Ki67 variable <u>Luminal B HER2 (–)</u> ER (+), HER2 (–) Réponse variable à l'hormonothérapie
Ki67	Marqueur pronostique : taux inversement corrélé à un pronostic favorable Marqueur prédictif flou : en néoadjuvant, taux corrélé à une réponse clinique ou histologique complète ; valeur floue en situation adjuvante. Intérêt dans la distinction entre les cancers du sein luminal A et luminal B	Seuil fixé à 14 % en 2011 puis à 20 % en 2013 (Saint-Gallen) Valeur à confronter à la médiane observée dans le laboratoire	<u>HER2 (+)</u> HER2 score 2+ avec amplification en HIS ou 3+ ER (–) et PR (–) Évolution naturelle agressive, bonne réponse aux thérapies ciblant HER2 <u>Triple négatif</u> ER (–), PR (–) et HER2 (–) Ki67 quel qu'il soit Évolution agressive, pas de thérapeutique spécifique

1.7 Stratégies de traitement

1.7.1 Choix de la stratégie

Le choix du traitement se fait au cas par cas, en fonction des patientes. Le choix reposera sur les caractéristiques du cancer :

- Sa localisation.
- S'il est unifocal ou multifocal.
- Son type histologique.
- Son stade ou degré d'extension.
- Son grade ou degré d'agressivité.
- S'il est hormonosensible ou non.
- Son statut HER2.

D'autres facteurs seront également pris en compte :

- L'âge.

- Si la patiente est ménopausée ou non.
- Les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux.
- Les antécédents familiaux.
- L'état de santé global.
- Les contre-indications éventuelles à certains traitements.
- Les souhaits et préférences de la patiente s'il y en a.

De plus, tous les dossiers de prise en charge d'un cancer du sein, quel qu'il soit, font l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (121). Cette concertation est un élément essentiel de la prise charge, permettant de garantir une qualité de traitement. Lors des RCP, les médecins présents décident ensemble du traitement qui sera administré à la patiente, qui doit être le plus ciblé possible en fonction des caractéristiques présentées ci-dessus.

1.7.2 Chirurgie

Le traitement chirurgical est aujourd'hui la méthode de référence pour traiter un cancer du sein, notamment si celui-ci est *in situ*. Le type de geste chirurgical dépendra de certains facteurs.

1.7.2.1 Chirurgie conservatrice

La chirurgie mammaire conservatrice est une chirurgie permettant de retirer la tumeur ainsi qu'une petite partie des tissus qui l'entourent (122). Ceci permet de conserver la grande majorité du sein. Deux types de gestes existent :

- La tumorectomie qui permet de retirer une lésion palpable ou la zonectomie lorsque celle-ci n'est pas palpable mais visible par examen radiologique.
- La quadrantectomie qui correspond à environ un quart du sein et concerne donc des lésions plus étendues.

Le choix d'une chirurgie conservatrice repose sur la présence de plusieurs points (123) :

- Une tumeur unicentrique (CCIS et CLIS) et de ≤ 3 cm (carcinome infiltrant).

- Une exérèse avec des berges saines pour les carcinomes infiltrants et des berges saines de plus de 2 mm pour le CCIS.
- Des résultats esthétiques acceptables (CLIS, CCIS et carcinome infiltrant).
- L'accord de la patiente (CLIS, CCIS et carcinome infiltrant).

1.7.2.2 *Chirurgie non conservatrice*

La mastectomie ou chirurgie non conservatrice est utilisée lorsque les conditions présentées au paragraphe 1.7.2.1 ne sont pas réunies et donc pour des tumeurs plus grosses. Selon l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), ce traitement limite le risque de récurrence locale mais ne modifie pas la survie par rapport au traitement conservateur. Plusieurs sortes de chirurgies non conservatrices existent :

- La mastectomie totale consiste en l'ablation du sein mais sans toucher ni aux ganglions lymphatiques axillaires, ni aux muscles pectoraux (124,125).
- La mastectomie radicale ou « Halsted » qui consiste en une chirurgie totale retirant le sein, les ganglions lymphatiques axillaires et les muscles pectoraux (125,126). Elle est aujourd'hui peu pratiquée en raison de la mutilation et des effets secondaires qu'elle entraîne
- La mastectomie radicale modifiée qui consiste en une chirurgie totale retirant le sein et en un curage axillaire (exérèse d'une partie des ganglions axillaires) sans toucher au muscle pectoral (124,125,127)

1.7.2.3 *Exérèse du ganglion sentinelle*

Cette technique consiste à retirer par chirurgie le ganglion lymphatique axillaire le plus proche de la tumeur afin de l'analyser par anatomopathologie pour déterminer s'il contient ou non des cellules cancéreuses (128) (**Figure 16**). Cette technique peut être indiquée dans les carcinomes *in situ*, en particulier s'il y a eu mastectomie et/ou suspicion de micro-invasion ; mais également de manière systématique en cas de carcinome infiltrant, après une chirurgie mammaire conservatrice ou non (123). Selon la Société Française de Médecine Nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN), cet examen est réalisé dans les situations cliniques où le curage axillaire peut être évité : tumeurs de type T1 et T2 avec N0. Ce geste, toujours selon

le SFMN, permet une limitation des actes chirurgicaux tout en conservant la recherche d'un facteur pronostique qui est l'envahissement ganglionnaire (129).

L'examen se réalise par l'injection péri-aréolaire, la veille de l'intervention, d'un produit de contraste radiopharmaceutique, du sulfure de rhénium ou Re2S7 (NANOCIS® 0,24 mg), qui va aller se fixer au niveau des ganglions lymphatiques axillaires les plus proches. Le jour même de l'opération, une autre injection péri-aréolaire est faite, cette fois-ci avec du bleu patenté, lors de l'incision du chirurgien (125,129). Les ganglions sentinelles sont donc repérés *via* ce bleu patenté qui va suivre le trajet de la lymphe provenant de la tumeur, jusqu'aux ganglions les plus proches, mais aussi par une sonde de détection gamma.

Les prélèvements subissent ensuite des examens anatomopathologiques pour déterminer si le résultat est « négatif » *i.e.* que les ganglions ne contiennent pas de cellules cancéreuses, ou « positif » *i.e.* qu'il y a une confirmation de la présence de cellules cancéreuses. En cas de positivité, le curage axillaire peut être réalisé suivant le nombre de ganglions touchés ; il permet de les retirer (125). Néanmoins, cette opération n'est pas sans conséquences et entraîne, selon l'Association Française des Soins de Support en Oncologie (AFSOS) dans 15 à 28 % des cas un lymphœdème (130).

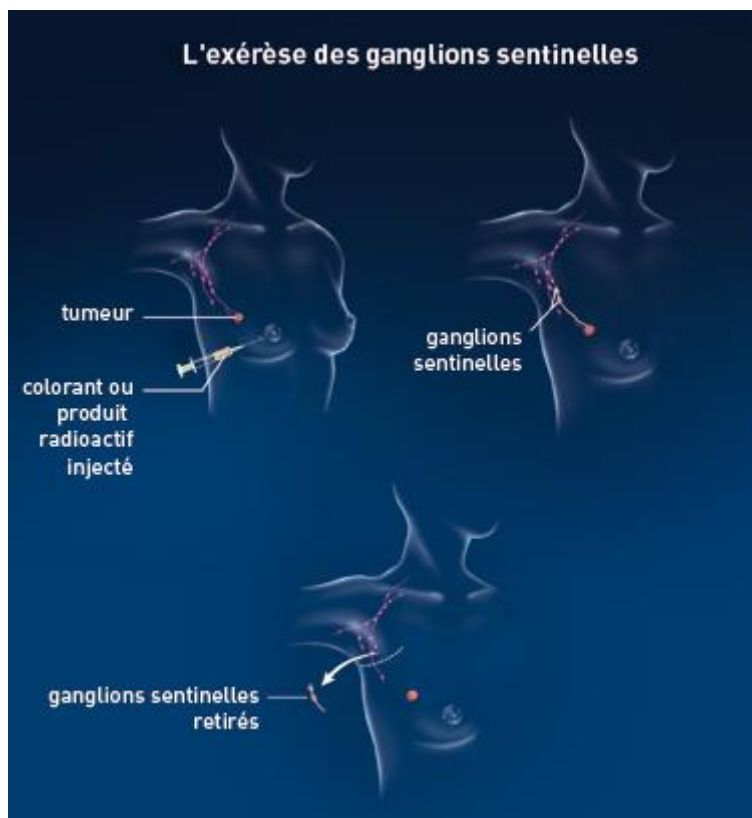


Figure 16. Schéma simplifié du déroulement de l'exérèse ganglionnaire (128)

1.7.3 Radiothérapie

La radiothérapie correspond à une utilisation de rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses et donc d'empêcher le cancer de proliférer. L'objectif de cette méthode est de cibler au maximum la zone à irradier afin d'éviter d'endommager le plus possible les tissus et organes voisins.

On distingue 2 types de radiothérapies (131,132) : la radiothérapie externe et la curiethérapie

1.7.3.1 Radiothérapie externe

Cette forme de radiothérapie utilise un accélérateur linéaire qui permet de générer des flux de protons ou d'électrons. Plusieurs types existent :

- La radiothérapie conformationnelle 3D qui est une technique de référence dans le traitement du cancer du sein (133). Elle a pour but de faire correspondre le plus précisément possible le volume sur lequel vont être dirigés les rayons au volume de la tumeur. Des logiciels peuvent simuler virtuellement la forme des faisceaux irradiants et la distribution des doses, le tout sur des images en 3D obtenues par scanner et parfois par d'autres techniques d'imagerie ;
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet un ajustement de la dose délivrée dans les volumes cibles et une meilleure épargne des tissus adjacents. Cette technique permet surtout d'améliorer l'homogénéité de la dose dans le sein traité (132,134) ;
- La radiothérapie stéréotaxique qui permet l'administration de hautes doses de petits volumes. Cette technique est aujourd'hui peu utilisée dans le cancer du sein, en dehors du traitement métastatique comme par exemple au niveau cérébral (132,133).

1.7.3.2 La curiethérapie

Il s'agit d'une technique spécifique de radiothérapie qui consiste à positionner des substances radioactives ou radioisotopes directement au contact de la zone à traiter. Le radioisotope utilisé est l'Iridium 192, inséré dans la région de la tumeur et retiré à l'aide de cathéters (135).

Le traitement dans le cancer du sein peut se faire de 3 manières dont les 2 premières sont les plus utilisées :

- La curiethérapie à bas débit de dose continue dans laquelle de très fins fils d'Iridium 192, recouverts d'une enveloppe de platine sont insérés dans des cathéters qui traversent le sein de part et d'autre. Ils sont laissés en place durant 2 à 5 jours, pendant lesquels la patiente se trouve en chambre protégée, selon la dose à administrer ;
- La curiethérapie à bas débit pulsé. Il s'agit d'une seule source d'Iridium 192 qui va se déplacer dans chacun des cathéters selon une séquence programmée ;
- La curiethérapie à haut débit de dose. Cette technique délivre une dose ponctuelle bi-hebdomadaire par une source à très haut débit, en ambulatoire.

1.7.3.3 Indications de la radiothérapie

La radiothérapie peut être de deux types : adjuvante ou néo-adjuvante.

La radiothérapie adjuvante permet, après une opération chirurgicale, de détruire les cellules cancéreuses pouvant être encore présentes localement (136). Ce type de traitement peut être associé *a posteriori* d'une chirurgie conservatrice du sein, permettant de limiter l'utilisation d'une mastectomie totale. Cette façon de procéder a montré son efficacité dans de nombreux essais cliniques randomisés (137–141) (**Tableau VI**)

Tableau VI. Liste des études randomisées comparant la survie globale et la rechute entre l'utilisation de la mastectomie et l'association de la chirurgie conservatrice à la radiothérapie (142)

Etudes	Traitements	Nombre de patientes	Suivi (année)	Survie globale (%)	Rechute locale (%)
Veronesi et coll. 2002 ²	Tumorectomie + RT Mastectomie	352	20	42	8,8
		349		41	2,3
Fisher et coll. 2002 ³	Tumorectomie + RT Mastectomie	628	20	46	2,7
		589		47	10
Blichert-Toft et coll. 1992 ⁴	Tumorectomie + RT Mastectomie	430	6	79	3
		429		82	4
Van Dongen 2000 ⁵	Tumorectomie + RT Mastectomie	466	13	65	20*
		436		66	10*
Jacobsen et coll. 1995 ⁶	Tumorectomie + RT Mastectomie	121	10	77	5
		116		75	10
Arriagada et coll. 1996 ⁷	Tumorectomie + RT Mastectomie	88	15	73	9*
		91		65	14*

Cette association a également permis de montrer une augmentation de la survie globale et une diminution du taux de rechute locale dans les cancers du sein invasifs de stade précoce (143–146) (**Tableau VII**). Dans le lot des études, on retrouve notamment la méta-analyse *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) qui a confirmé le rôle de la radiothérapie. Elle permet de réduire le taux de

récidive locale à 5 ans de 26 % à 7 % et d'atteindre un taux de survie globale équivalent à une mastectomie (147).

Tableau VII. Comparaison entre la tumorectomie seule et l'association entre la tumorectomie et la radiothérapie dans les cancers du sein invasifs de stade précoce (142)

Etudes	Traitements	Nombre de patientes	Suivi (année)	Survie globale (%)	Rechute locale (%)
Liljegren, et coll. 1999 ⁸	Tumorectomie Tumorectomie + RT	194 187 Stade 1	9	78 77,5	2 8,5
Veronesi et coll. 2001 ⁹	Quadrantectomie Quadrantectomie + RT	273 294 < 2,5 cm	9	76,9 82,4	23,5 5,8
Clark et coll. 1996 ¹⁰	Tumorectomie Tumorectomie + RT	421 416 T < 4 cm N0	7,6	76 79	34 11
Fisher et coll. 2002 ³	Tumorectomie Tumorectomie + RT	570 567 T < 4 cm N0-1	20	46 47	39,2 14,3
Forrest et coll. 1996 ¹¹	Tumorectomie Tumorectomie + RT	294 291 T < 4 cm	5,7	82 83	25 6
Holli et coll. 2001 ¹²	Tumorectomie Tumorectomie + RT	72 80 > 40 ans T < 2 cm N0	6,7	98,6 97,1	18 7,5

La radiothérapie néo-adjuvante est l'irradiation d'une tumeur avant un geste chirurgical afin de réduire le volume tumoral et d'en faciliter l'exérèse (136). L'association avec la chimiothérapie est possible et peut être concomitante ou séquentielle (142). Sur 4 essais recensés (148–151), seule l'étude italienne de Toledano et al. (149) n'a retrouvé aucune différence entre le traitement séquentiel et concomitant. Cependant, une étude anglaise contenant 2297 patients, la *Synchronous versus Sequential Chemotherapy in Patients with Early Stage Breast Cancer* (SECRAB), a elle confirmé que l'approche séquentielle permettait de limiter la récurrence locale sans changer la survie (152).

1.7.4 Hormonothérapie

Les cancers du sein ont la caractéristique d'être hormonodépendants. Cela signifie que les hormones vont stimuler la croissance tumorale, en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques au niveau des cellules tumorales ce qui va induire leur stimulation et leur prolifération. Dans le cas des cancers hormonodépendants, la prolifération des cellules tumorales est sous la dépendance des œstrogènes et/ou de la progestérone, par l'intermédiaire des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou des récepteurs à la progestérone (RP).

L'objectif de l'hormonothérapie sera donc d'inhiber la prolifération tumorale stimulée par les hormones. Le traitement par hormonothérapie permet d'agir au niveau de la croissance tumorale de plusieurs manières :

- Soit en inhibant l'action des œstrogènes directement au niveau des cellules cancéreuses en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-œstrogènes)
- Soit en inhibant la production des stimulines hypophysaires (analogue de la LHRH), entraînant une castration chimique
- Soit en inhibant la synthèse des œstrogènes (inhibiteurs de l'aromatase)

Selon le référentiel de l'APHP, l'hormonothérapie est indiquée chez toutes les patientes dont les tumeurs possèdent des récepteurs hormonaux (RH (+)) sauf un cas particulier (T < 1 cm et sans ganglions, de grade 1 sans embole avec des taux de récepteurs hormonaux élevés).

1.7.4.1 Les anti-œstrogènes

Les anti-œstrogènes sont des molécules qui vont agir directement au niveau des cellules cancéreuses. Ce sont des antagonistes des récepteurs aux œstrogènes classés en deux groupes : les SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) et les SERD (*Selective Estrogen Receptor Degradation*).

Les SERM regroupent 4 molécules qui sont le tamoxifène, le raloxifène, le clomifène et le torémifène. Parmi eux, seules 2 molécules possèdent l'AMM dans le traitement des cancers du sein : le tamoxifène et le torémifène. Ces molécules se fixent sur le récepteurs aux œstrogènes qui va alors se fixer à un élément de réponse aux œstrogènes (ERE) situé au niveau des promoteurs de certaines gènes, ce qui va moduler l'expression des gènes correspondants. Chaque SERM (formes orange sur la **Figure 17**) se fixe sur le récepteur aux œstrogènes qui va ensuite changer de conformation et se dimériser pour ensuite recruter des co-activateurs ou des co-répresseurs suivant l'effet du SERM (agoniste ou antagoniste) et se fixe sur un élément de réponse aux œstrogènes (ERE), entraînant ou non une expression génique (**Figure 17**).

Le tamoxifène possède un effet agoniste ou antagoniste suivant la localisation des récepteurs aux œstrogènes sur lesquels il agit (153) :

- Au niveau du tissu mammaire, il agit comme antagoniste des effets des œstrogènes et est donc antitumoral.

- Au niveau osseux, il exerce un effet agoniste, permettant de protéger les femmes contre l'ostéoporose.

Au niveau osseux, les ostéoblastes (cellules qui synthétisent la matrice osseuse) possèdent des récepteurs aux œstrogènes, permettant de stimuler leur prolifération et de diminuer l'apoptose de ces derniers (154). A l'inverse, les œstrogènes vont agir négativement sur les ostéoclastes, cellules issues de précurseurs myéloïdes dont le rôle est de détruire la matrice osseuse, en réduisant leur capacité de résorption et en favorisant leur apoptose. Ainsi, les œstrogènes vont jouer un rôle important dans le maintien du remodelage osseux (**Figure 18**) et une carence en œstrogènes est associée à une activité plus importante des ostéoclastes. Cette situation conduit chez les femmes ménopausées à un risque d'ostéoporose et donc à un risque accru de fracture.

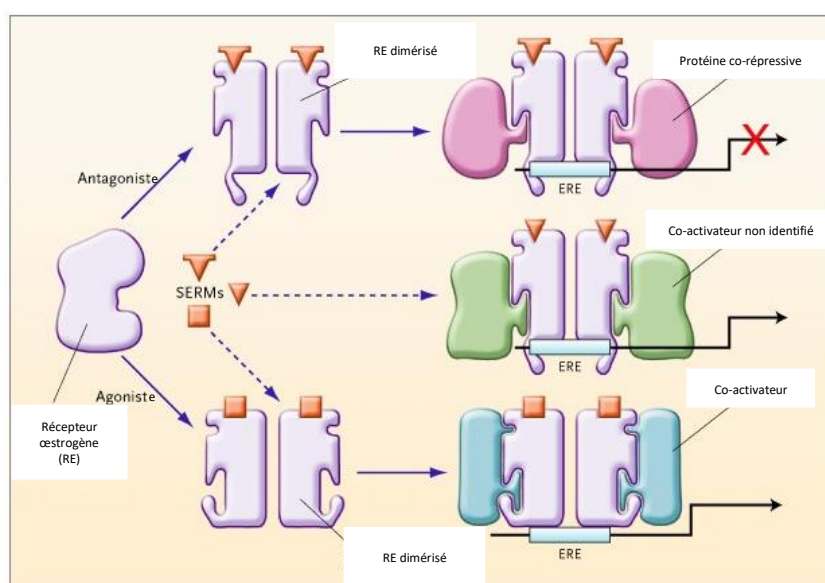


Figure 17. Mécanisme d'action des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (155)

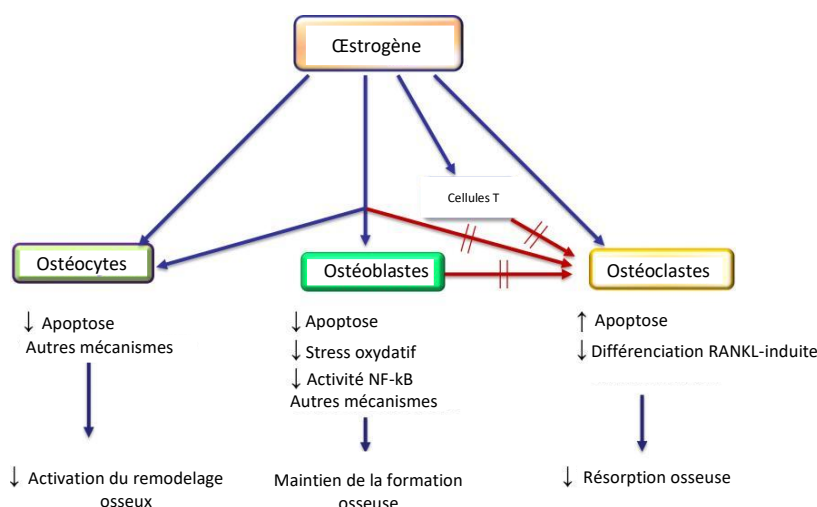


Figure 18. Rôle des œstrogènes sur le métabolisme de l'os par action sur les différentes cellules le composant (154)

- Au niveau utérin, il agit comme un agoniste et peut ainsi augmenter le risque de cancer de l'endomètre comme cela a été montré dans l'étude *NSABP-P₁* (156) et l'étude EBCTCG (risque 2 à 4 fois plus élevé) (157).

Le torémifène (**Figure 20**), deuxième SERM utilisé, possède les mêmes propriétés pharmacologiques que le tamoxifène et est indiqué dans le traitement de première intention du cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée.

Enfin, on retrouve la catégorie des SERD qui ne contient que le fulvestrant. Par comparaison avec les SERM, le fulvestrant possède une structure de base se rapprochant de l'estradiol (**Figure 19**). Son innovation résulte dans sa capacité à réguler les taux d'expression du RE et de n'avoir aucun effet agoniste partiel (de type œstrogène) (158). En ce qui concerne le risque accru de cancer de l'endomètre, un essai de phase I sur l'effet pharmacologique du fulvestrant sur des patientes ménopausées a permis de montrer que le fulvestrant était dépourvu d'effet agoniste sur l'endomètre (159) et était mieux toléré que le tamoxifène. Une diminution de l'expression des récepteurs à la progestérone a également été observée (158).

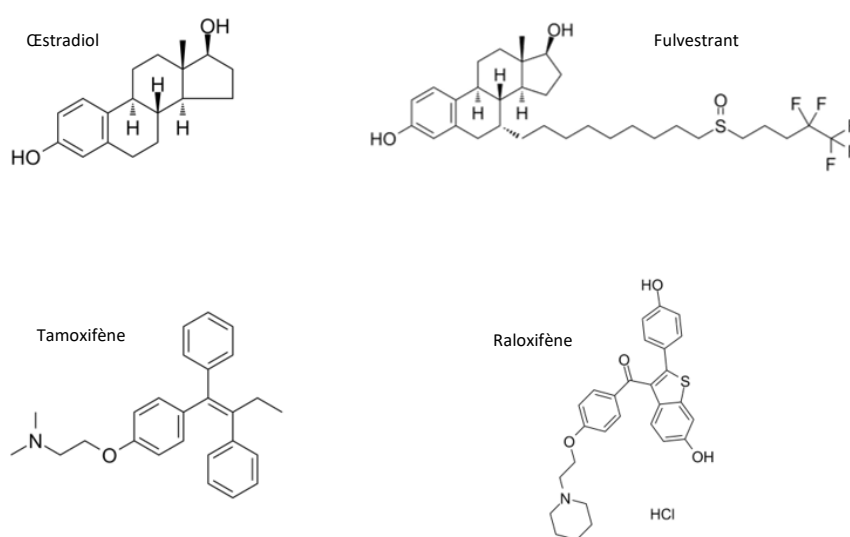


Figure 19. Structure de l'estradiol, du fulvestrant, du tamoxifène et du raloxifène, inspiré des références (160–163)

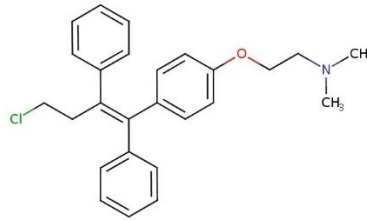


Figure 20. Structure du torémifène (164)

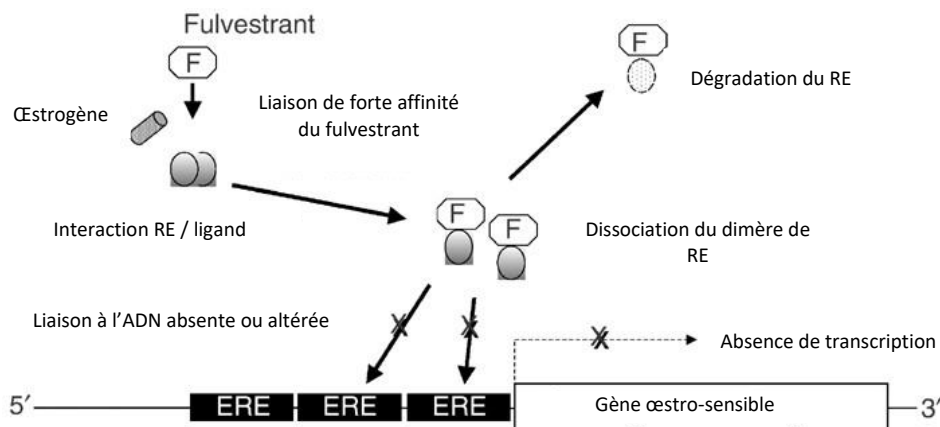


Figure 21. Mécanisme d'action cellulaire du fulvestrant (158)

1.7.4.2 Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase ou CYP19 est un complexe enzymatique qui permet la conversion des androgènes en œstrogènes. Ce complexe est situé dans plusieurs tissus : foie, muscles, cerveau, testicules, cellules de la granulosa et corps jaune (165), placenta, tissu adipeux et os (166). Elle permet la conversion de la testostérone en estradiol (abrégié E2) et l'androstènedione en estrone (abrégié E1). En situation de post-ménopause, les ovaires ne produisent plus d'œstrogènes, ce sont alors les tissus périphériques possédant le CYP19 qui convertissent les androgènes produits par les corticosurrénales en E1 et E2.

Ainsi, cette production d'œstrogènes constitue une source pour les tumeurs hormonosensibles. Actuellement, 3 molécules sont utilisées :

- L'anastrozole
- Le létrozole
- L'exémestane

L'anastrozole et le létrozole sont non-stéroïdiens car leur structure chimique ne ressemble pas à la testostérone ou à l'androstènedione, contrairement à l'exémestane, qui est un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase (**Figure 22**).

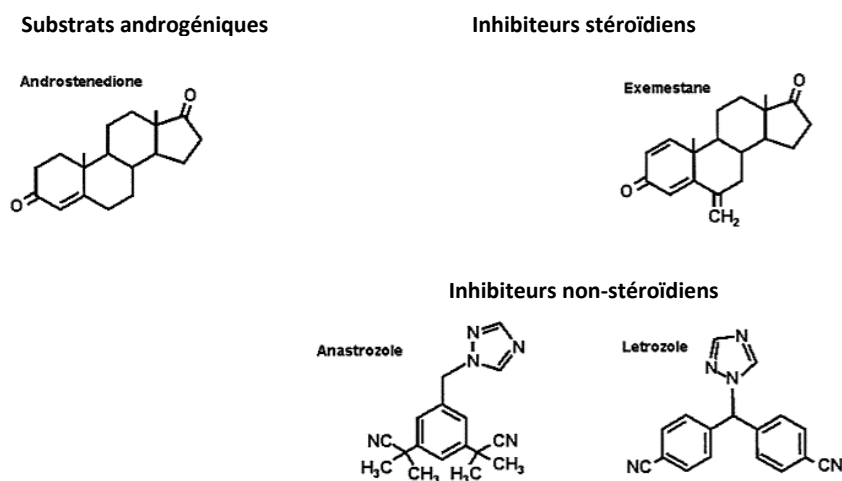


Figure 22. Structures chimiques des anti-aromatases utilisés en thérapeutique (167)

L'exémestane a la capacité de se fixer au même site enzymatique que l'androstènedione au sein du CYP19, rentrant en compétition avec celle-ci. Par ailleurs, une partie de leur structure va être convertie par le complexe enzymatique, formant une espèce alkylante réactive, renforçant la liaison (167), donnant un modèle à type « d'inhibition suicide ».

L'anastrozole et létrozole sont des inhibiteurs de l'aromatase non-stéroïdiens de 3^{ème} génération qui ont 2 propriétés : (i) leur structure leur permet de s'insérer au niveau du site enzymatique, (ii) une partie de leur structure se fixe sur le fer hémique de l'enzyme et interfère avec les réactions d'hydroxylation (167).

Ce sont des molécules de choix utilisées en 1^{ère} intention dans le cancer du sein invasif chez la femme ménopausée (123).

1.7.4.3 Les analogues de la LH-RH ou GnRH

La *Gonadotrophin Releasing Hormone* (GnRH) aussi appelée *Luteinizing Hormone Releasing Hormone* (LHRH), est le régulateur principal de l'axe reproducteur car celle-ci régule la libération de *Luteinizing Hormone* (LH) et de *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) et ainsi assure le fonctionnement normal et la

maturation des gamètes dans les gonades (168). Il existe 3 molécules utilisées dans le traitement des cancers du sein :

- La leuproréline
- La goséréline
- La triptoréline

À la différence des autres classes d'hormonothérapie, ces molécules sont des peptides, leur administration se fera par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Ils ont une affinité supérieure à la GnRH physiologique (168) et vont stimuler les récepteurs de la GnRH au niveau de l'hypophyse, libérant de la LH et de la FSH, entraînant un effet inverse de l'effet escompté, dans un premier temps. Il s'agit de ce que l'on appelle un effet « *flair-up* » qui va durer jusqu'à 4 semaines avant d'entraîner une *downregulation* et une mise au repos de l'axe hypophyso-gonadique (169).

De manière globale, ces molécules sont indiquées dans le traitement du cancer du sein métastatique hormonodépendant chez la femme pré-ménopausée ou non ménopausée (123).

1.7.5 Chimiothérapie

La chimiothérapie est une technique de traitement utilisant des molécules cytotoxiques qui agissent sur différentes phases du cycle cellulaire (**Figure 23**). Ces molécules agissent sur les cellules à renouvellement rapide, comme les cellules cancéreuses, mais également sur toutes les cellules saines qui ont un renouvellement important telle que les cellules de la moelle osseuse, de la muqueuse digestive ou des organes sexuelles, ce qui va être à l'origine de nombreux effets indésirables.

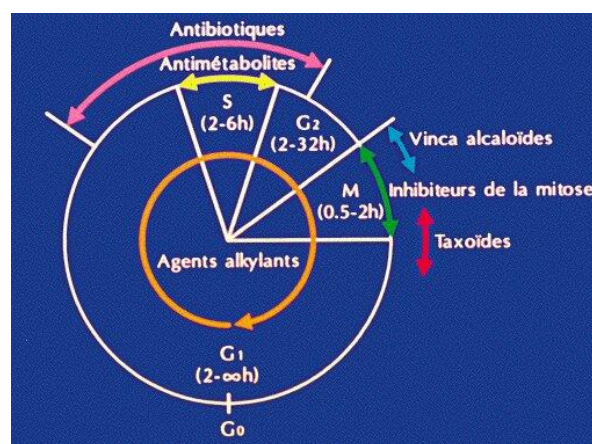


Figure 23. Action des agents anticancéreux sur les différentes phases du cycle cellulaire (170)

Dans le cadre du traitement par chimiothérapie, des référentiels existent, émanant de sociétés savantes régionales qui s'associent pour mettre au point des protocoles standardisés en fonction de situations cliniques. Ces protocoles standardisés permettent d'associer plusieurs molécules de chimiothérapie, souvent de différentes familles, avec parfois des thérapies ciblées.

Dans le cadre de mon sujet de thèse, je me concentrerai uniquement sur le traitement de 2 types de cancers :

- HER2 (+) métastatique
- Triple négatif *i.e.* HER2 (-) et non hormonodépendants donc RE (-) et RP (-)

Il existe un très grand nombre de molécules utilisées en chimiothérapie. Je ne parlerai donc que des principales classes et molécules incluses dans des protocoles qui seront évoqués par la suite.

1.7.5.1 Les antipyrimidiques

Les antipyrimidiques font partie de la grande classe des antimétabolites. Ces molécules possèdent une analogie structurale avec des molécules endogènes *i.e.* produites par l'organisme. Ces molécules possèdent plusieurs mécanismes d'action et agissent comme « leurres » en inhibant la synthèse de certaines molécules ou en bloquant certains processus cellulaires.

Les antipyrimidiques sont des analogues structuraux des bases pyrimidiques, composant de l'ADN cellulaire. La capécitabine est une prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU). A la différence de son métabolite actif, celle-ci peut se donner par voie orale *via* la spécialité XELODA®, commercialisée en France. Une fois la capécitabine métabolisée en 5-FU, il va ensuite être métabolisé par l'organisme en 3 molécules : le 5-fluoro-2'-désoxyuridine 5'-monophosphate (5FdUMP), le 5-fluoro-2'-désoxyuridine 5'-triphosphate (5FdUTP), qui s'incorpore à l'ADN, et la fluorouridine 5'-triphosphate (5FUTP). Le 5FdUMP est capable d'inhiber la thymidylate synthétase, une enzyme clef qui permet la synthèse de désoxythymidine monophosphate (dTMP), un précurseur essentiel de la synthèse d'ADN (171,172). Le 5FUTP va s'incorporer à l'ARN et entraîner des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse protéique. Il entraîne ainsi la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures.

1.7.5.2 Les poisons du fuseau

⇒ Les taxanes :

Les taxanes font partie de la grande famille des poisons du fuseau et apparentés. Ces molécules ont pour cible le fuseau mitotique ce qui permet, lors de la mitose cellulaire, de bloquer la prolifération cellulaire. Deux molécules de cette classe sont utilisées dans le traitement des cancers du sein HER2 (+) métastatique et triple négatif : le paclitaxel et le docétaxel.

Le paclitaxel et le docétaxel se fixent sur un site spécifique au niveau de la sous-unité β de la tubuline. Ceci va entraîner une stabilisation des microtubules et va empêcher sa dépolymérisation, bloquant ainsi la mitose en phase métaphase (173,174). Les cellules cancéreuses ne peuvent plus se diviser, il y a donc inhibition de la prolifération cellulaire.

⇒ Les vinca-alcaloïdes :

La vinorelbine est un vinca-alcaloïde, un alcaloïde complexe issu de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Cet agent a une action antimitotique lors de la métaphase. Cette molécule va inhiber la polymérisation de la tubuline ce qui empêche la formation du fuseau mitotique ce qui entraîne un blocage de la mitose conduisant à l'apoptose de la cellule.

⇒ L'éribuline :

L'éribuline est un agent antimitotique singulier. C'est un analogue d'une molécule marine naturelle, l'halichondrine B, issu d'une éponge marine (*Halichondria okadai*). Cet anticancéreux piège la tubuline dans des agrégats non actifs, ce qui entraîne une perturbation du fuseau mitotique (175).

1.7.5.3 Les anthracyclines

Ce sont des molécules anticancéreuses appartenant à la famille des anthracyclines. Ce sont des inhibiteurs de la topoisomérase II qui sont également des intercalants de l'ADN. Ce sont des molécules à la fois cytostatiques et cytotoxiques. Leurs effets s'expliquent par différents mécanismes (176) :

- Ce sont des inhibiteurs de topoisomérases II : la topoisomérase II modifie la structure 3D de l'ADN et contrôle le degré de surenroulement de la double hélice pour entraîner soit le compactage de l'ADN, soit son accessibilité aux enzymes chargées de la réplication et de la transcription. Elle réalise des coupures double brin permettant le passage d'un autre segment de l'ADN dans l'ouverture ainsi réalisée, puis restaure les liaisons coupées. Quand l'anthracycline se lie à l'interface entre l'ADN et la topoisomérase II, il y a formation d'un complexe de clivage ternaire qui rend la religation de la cassure double brin impossible. Il y a alors persistance des cassures de l'ADN ce qui entraîne une cytotoxicité.
- Ce sont des agents intercalants : les anthracyclines ont une structure polycyclique plane qui leur permet de s'insérer entre deux paires de bases adjacentes au sein de l'ADN, entraînant la déformation stérique de l'ADN et donc un blocage de la transcription et de la réplication de l'ADN, notamment dans les cellules ayant un fort taux de réplication.
- Ces molécules entraînent la formation de radicaux libres comme des espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui entraîne des cassures de l'ADN, à l'origine d'une cytotoxicité.

1.7.6 Thérapies ciblées

Pour pouvoir contrer certains mécanismes de résistance, mais également pour réduire les effets indésirables liés à la chimiothérapie, et grâce à l'accumulation des connaissances sur la biologie moléculaire des cancers, de nouvelles molécules possédant des cibles plus spécifiques dirigées contre des processus moléculaires devenus prépondérants dans les cellules tumorales sont apparues. Ces nouveaux traitements sont regroupés sous le terme de thérapies ciblées. Ils ciblent des caractéristiques de la cellule cancéreuse telles qu'une voie de signalisation oncogénique, l'angiogenèse, l'apoptose ou la réparation de l'ADN.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase font partie des premiers oncogènes étudiés. En effet, ces structures permettent la transmission intracellulaire de signaux qui vont réguler la prolifération, la survie, le métabolisme ou encore l'apoptose (177).

Ces protéines transmembranaires possèdent une partie extracellulaire, qui contient une région intervenant dans la liaison d'un ligand, et une partie intracellulaire avec un domaine tyrosine kinase. Cette partie à activité tyrosine kinase va catalyser le transfert d'un groupe gamma-phosphate d'une molécule d'ATP vers un substrat (177). Pour permettre l'activation du récepteur et la transduction du signal *via* cette phosphorylation, le récepteur a besoin de se dimériser (**Figure 24**).

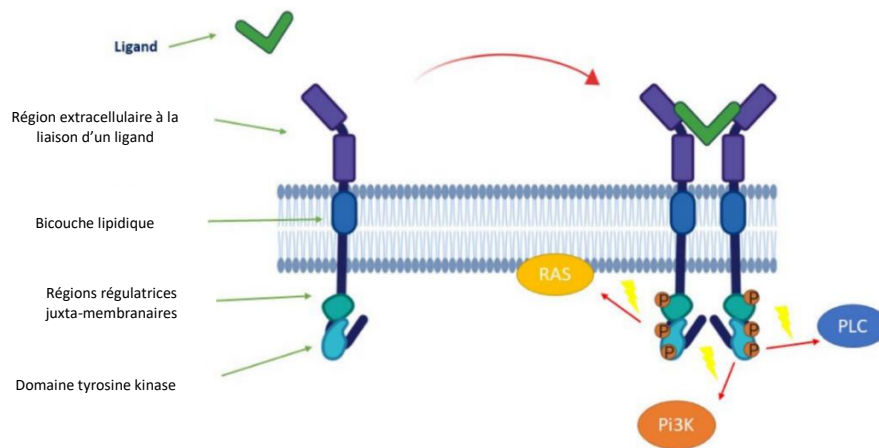


Figure 24. Structure du récepteur tyrosine kinase, fonctionnement et transduction du signal à d'autres protéines (178)

Parmi les différents récepteurs impliqués dans les cancers connus, ceux ayant un impact au sein du cancer du sein sont (179) :

- Les récepteurs au facteur de croissance épidermique (HER), principale application thérapeutique dans les cancers du sein.
- Le récepteur au facteur de croissance épidermique vasculaire (VEGFR).
- Le récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR).
- Les récepteurs au facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFRs).
- Les récepteurs au facteur de croissance des fibroblastes (FGFRs).

De plus, une présence élevée de ces récepteurs à activité tyrosine kinase est associée à une agressivité accrue de la tumeur et une diminution de la survie globale sans maladie (179).

1.7.6.1 Les anticorps thérapeutiques

Les anticorps utilisés comme thérapie sont des anticorps modifiés dont les différentes parties peuvent être d'origine murine, humaine ou mixte. Parmi les anticorps thérapeutiques existant, trois sont utilisés dans le traitement de cancers du sein HER2 (+) métastatique et triple négatif : le trastuzumab, le pertuzumab et le bévacizumab.

⇒ Le trastuzumab :

Le trastuzumab est un anticorps recombinant humanisé, c'est-à-dire que seules les régions hypervariables sont d'origine murine. Il s'agit plus précisément d'une IgG1 thérapeutique qui se lie préférentiellement au niveau du sous-domaine IV du domaine extracellulaire du récepteur transmembranaire HER2, entraînant une inhibition de l'activation des voies de signalisation médiées par HER2 et donc une inhibition de la prolifération tumorale qui dépend de ces voies (180).

Cet anticorps possède plusieurs actions (**Figure 25**) :

- Il supprime le clivage du domaine extracellulaire du récepteur HER2 et l'activation de l'activité tyrosine kinase (181).
- Il bloque la dimérisation du récepteur HER2 (181) et la formation de dimères HER2-HER3 indépendante d'un ligand (182).
- Il augmente l'internalisation et la destruction du récepteur.
- Il active la toxicité cellulaire anticorps-dépendante (*Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity* ou ADCC) qui s'exerce par liaison entre le domaine Fc du trastuzumab et le *Fc Receptor* ou FcR présent à la surface des lymphocytes *Natural Killers* ou NK (183).

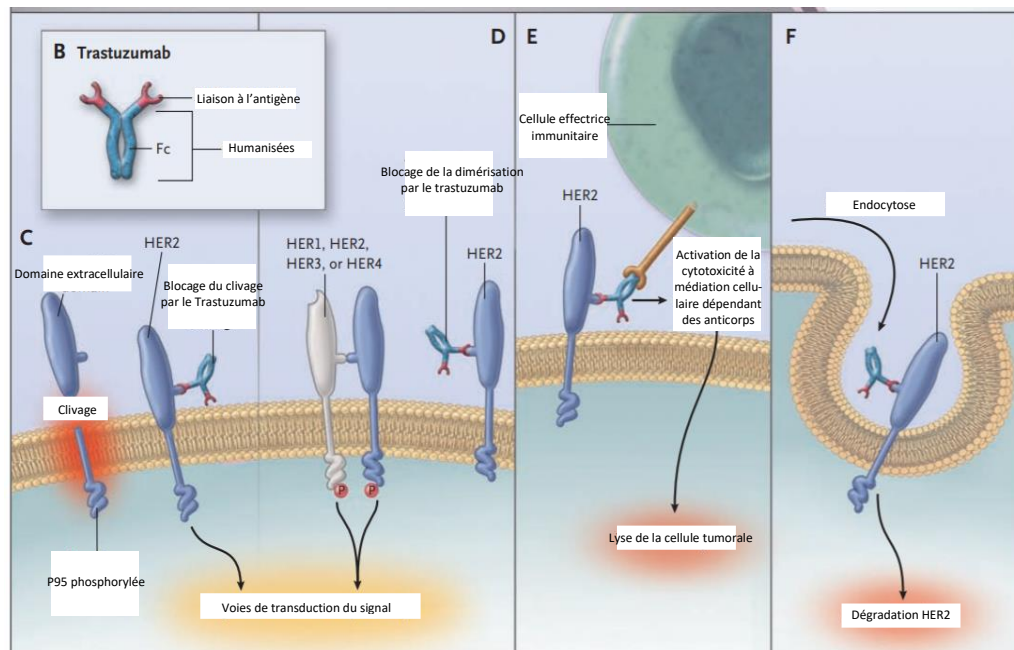


Figure 25. Mécanismes d'action du trastuzumab (181)

⇒ Le pertuzumab :

Le pertuzumab est également un anticorps monoclonal humanisé mais qui se fixe sur le sous-domaine II au niveau extracellulaire du récepteur HER2. Ses propriétés pharmacologiques sont les suivantes :

- Il va bloquer l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER (dont EGFR, HER3 et HER4). Il inhibe ainsi l'activation des voies de signalisation activées par la multimérisation de HER2.
- Il va également induire l'ADCC

⇒ Le bévacizumab :

Le bévacizumab (**Figure 26**) est un anticorps monoclonal humanisé, plus précisément une IgG1. Sa partie hypervariable a été modifiée pour lui permettre de reconnaître le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et de s'y fixer de manière sélective, empêchant ainsi la fixation du VEGF aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 à la surface des cellules endothéliales. Le VEGF est un facteur de croissance essentiel produit par de nombreuses cellules (tumorales, macrophages, plaquettes, kératinocytes, etc.) et qui est un facteur clé dans la vasculogénèse et l'angiogénèse (184). En effet, le taux de VEGF dans les cancers du sein est beaucoup plus élevé que dans des tissus sains (185). Autrement dit, par fixation du VEGF, le bévacizumab permet d'inhiber le mécanisme d'angiogénèse entraînant une réduction de la croissance vasculaire et donc de l'oxygénation des cellules tumorales (186,187), inhibant la croissance tumorale.

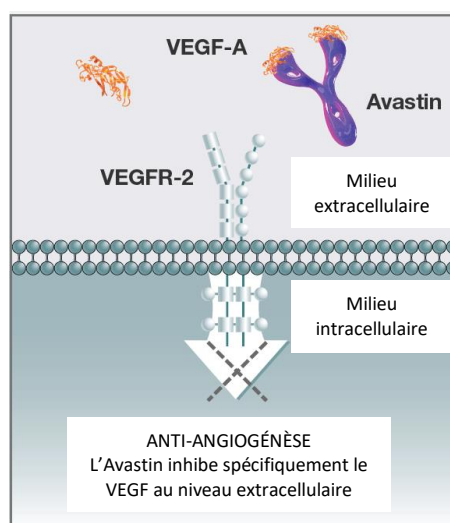


Figure 26. Mécanisme d'action du Bevacizumab (186)

1.7.6.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

Parmi tous les ITK utilisés en thérapeutique, ceux utilisés dans le traitement des cancers du sein HER2 (+) et triple négatif sont : le lapatinib pour les cancers du sein HER2 (+) métastatique et le tucatinib (Tukysa®).

⇒ Le lapatinib :

Le lapatinib est une molécule de petite taille qui possède une action inhibitrice réversible de l'activité tyrosine kinase de HER1 (EGFR) et HER2 (188). Contrairement au trastuzumab et au pertuzumab, le lapatinib se fixe au niveau intracellulaire pour exercer son effet. Autrement dit, il entre en compétition avec l'ATP au niveau de son site de fixation, ce qui va inhiber le mécanisme de phosphorylation et donc la transduction du signal médiée par EGFR et HER2 (189). Parmi les autres mécanismes proposés :

- le lapatinib entraîne *in vitro* une régulation négative de l'expression de la *survivin*, une molécule qui, si elle est surexprimée, protège les cellules cancéreuses de stimuli pro-apoptotiques (188,189).
- Dans les études pré-cliniques, il semblerait restaurer la sensibilité des récepteurs aux œstrogènes (ER) au tamoxifène dans les modèles résistants (188).
- Sa petite taille lui confère la possibilité de passer la barrière hématoencéphalique et a montré sur des modèles précliniques une activité antitumorale sur les métastases cérébrales (188).

⇒ Le tucatinib :

Le tucatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase réversif et sélectif du récepteur HER2. En juin 2021, l'HAS a émis un avis favorable du remboursement de cette molécule, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, dans le traitement des cancers du sein HER2 (+) métastatique localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins 2 traitements anti-HER2 (190).

1.7.6.3 Autres inhibiteurs : Les inhibiteurs de PARP

Ces molécules sont utilisées dans le traitement des cancers du sein triple négatif ayant une mutation des gènes BRCA. Cette forme de cancer du sein est d'une part très agressive et d'autre part, la présence de la mutation des gènes BRCA augmente le risque de survenue d'un cancer du sein chez les populations plus jeunes (12). Dans les cancers du sein triple négatif, il est impossible de cibler les récepteurs hormonaux et

HER2, rendant le traitement plus complexe. Ainsi, les inhibiteurs de PARP représentent une alternative car ils ciblent des processus moléculaires différents de ceux cités précédemment.

Pour comprendre l'intérêt des inhibiteurs de PARP dans le traitement de ce type de cancers du sein, il faut comprendre le système de réparation des cassures de l'ADN au sein des cellules. Lorsqu'il y a une cassure au niveau de l'ADN d'une cellule, il existe des systèmes de réparation de l'ADN. Si les erreurs ne sont pas réparées, la cellule peut soit rentrer en apoptose mais peut aussi, si les erreurs s'accumulent, être à l'origine d'un processus oncogénique (**Figure 27**).

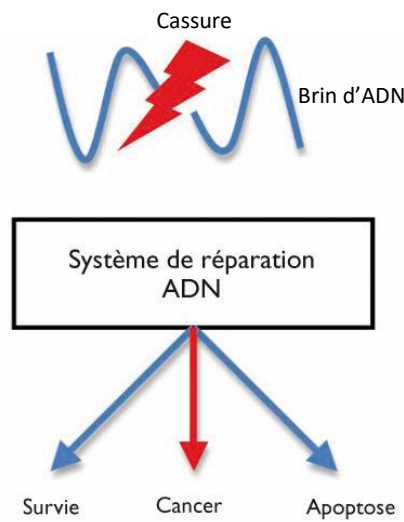


Figure 27. Devenir d'une cellule en cas de cassure au niveau de l'ADN, inspiré de la référence (191)

Les PARP (poly (ADP-ribose) polymérase) sont des protéines impliquées dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN. Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de l'inhibition des PARP dans des modèles *in vivo* et *in vitro* chez l'animal sur des cellules tumorales déficitaires pour BRCA (192,193). En effet, dans les cellules qui ne présentent pas de mutation des gènes BRCA, l'inhibition des PARP entraîne la persistance des cassures simple brin et l'apparition de cassures double brin qui sont réparées par le système de recombinaison homologue. En revanche, l'inhibition des PARP dans des cellules déficitaires en BRCA provoque la persistance des cassures simple brin et l'apparition de cassures double brin qui ne sont pas réparées. Ceci provoque donc la mort cellulaire (**Figure 28 et Figure 29**). Dans cette classe thérapeutique, on retrouvera donc l'olaparib et le talazoparib.

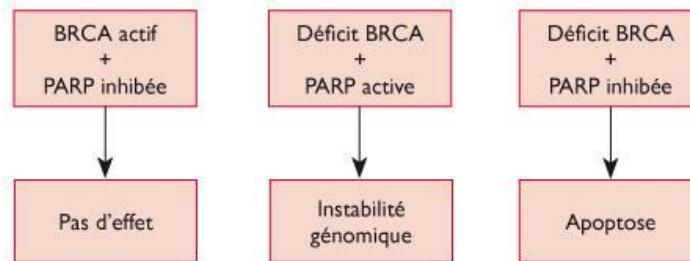


Figure 28. Conséquences du déficit de BRCA et de l'inhibition des PARP sur une cellule (191)

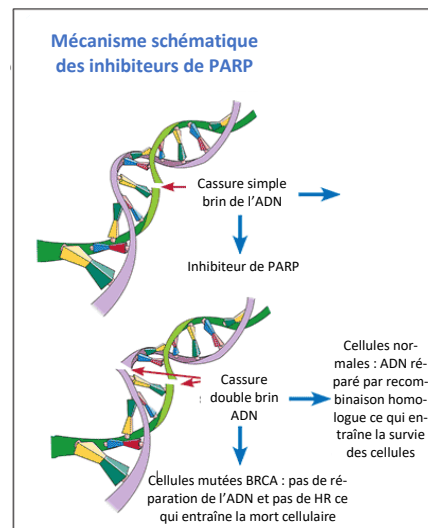


Figure 29. Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP (194)

1.7.7 Protocoles de traitement

Afin de justifier mon propos, les protocoles détaillés dans les paragraphes 1.7.7.1 et 1.7.7.2 sont tirés du « référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein », provenant de deux institutions : le réseau régional de cancérologie Grand Est et le réseau régional de cancérologie de Bourgogne et Franche-Comté (OncoBFC).

1.7.7.1 Dans le cancer HER2 (+) métastatique

Dans le traitement de cette forme de cancer du sein, trois lignes de traitement sont possibles :

- 1ère ligne : pertuzumab-trastuzumab associés à un taxane (docétaxel ou paclitaxel hebdomadaire)

- 2ème ligne : trastuzumab-emtansine (TDM-1)
- 3ème ligne : Si le cancer progresse, il est alors possible d'associer le trastuzumab avec une autre chimiothérapie (capécitabine, navelbine, éribuline), d'utiliser l'association lapatinib-capécitabine ou d'utiliser les anthracyclines seules

1.7.7.2 Dans le cancer du sein triple négatif (HER2 (-), RE (-), RP (-))

Pour traiter cette forme de cancer du sein, il est possible d'utiliser l'association paclitaxel-bévacizumab ou alors l'association capécitabine-bévacizumab en cas d'impossibilité à utiliser les taxanes. En cas de stabilisation de l'évolution, le bévacizumab peut être continué en entretien après l'arrêt de la chimiothérapie.

La présence d'une mutation des gènes BRCA1 et 2 est également recherchée en cas de cancer du sein triple négatif, ce qui peut conduire l'utilisation des inhibiteurs de PARP (talazoparib et olaparib).

Les XXème et XXIème siècles ont été marqués par l'apparition des thérapies ciblées qui sont en général de petites molécules ou des anticorps permettant de stopper la croissance ou la propagation tumorale en interférant avec des mécanismes ou des anomalies moléculaires caractéristiques de la cellule tumorale, indispensables au développement de la tumeur (195). Ces molécules ont ainsi été intégrées à des protocoles de traitements en association afin de réduire les doses administrées, et donc les effets secondaires, mais également pour limiter l'apparition de résistances.

1.7.8 Résistance aux traitements

1.7.8.1 Résistance à la chimiothérapie conventionnelle

Les chimiothérapies conventionnelles présentent des mécanismes de résistance multiples (196) :

- Augmentation des pompes d'efflux comme les protéines ABC ou *ATP-Binding Cassette* et notamment la glycoprotéine P (P-gp) ou encore la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*).
- Augmentation du métabolisme des molécules anticancéreuses.

- Amélioration de la réparation de l'ADN cellulaire (197).
- Action de certains facteurs de croissance.
- Facteurs génétiques dont des mutations, des amplifications et des altérations épigénétiques

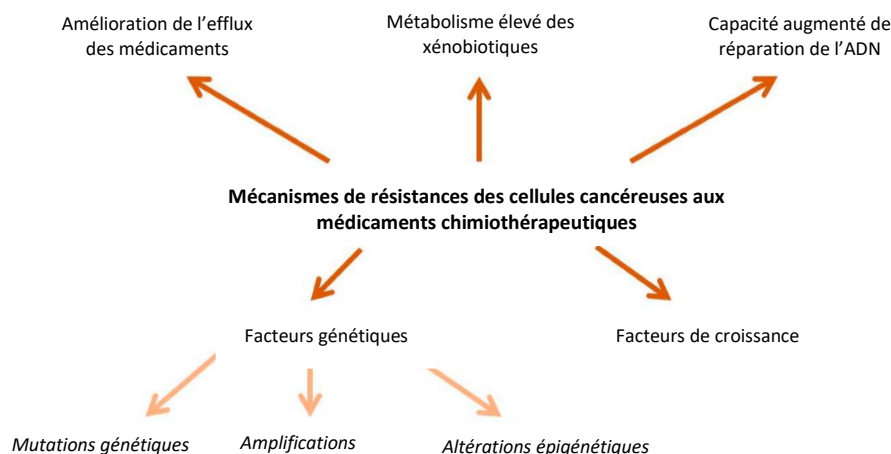


Figure 30. Différents mécanismes de résistances des cellules cancéreuses à la chimiothérapie (196)

1.7.8.2 Résistance aux anticorps thérapeutiques

Malgré de bons résultats sur la survie globale et la survie sans maladie observés dans deux grandes études (NSABP B-31 et le NCCTG N983) (198), les thérapies anti-HER2 comme le trastuzumab et le pertuzumab sont également la cible de mécanismes de résistance de la part des cellules cancéreuses.

En ce qui concerne le trastuzumab, les mécanismes actuels les plus étudiés sont (199) : (i) l'apparition d'obstacles à la fixation de l'anticorps thérapeutique à sa cible, (ii) une surrégulation des voies signalisations en aval de HER2, (iii) la signalisation par des voies différentes et (iv) l'impossibilité d'activer les voies de signalisations médiées par le système immunitaire comme l'ADCC pour détruire les cellules tumorales.

- **Apparition d'obstacles à la fixation de l'anticorps à sa cible** (199,200) :

Au niveau extracellulaire, l'action d'une protéase entraîne le clivage de la partie extracellulaire. Il ne reste donc que la partie transmembranaire et intracellulaire appelée p95HER2 qui conserve une activité tyrosine-kinase et reste constamment active (**Figure 31**). De plus, le domaine extracellulaire clivé a l'effet d'un leurre qui fixe le trastuzumab et en accélère la clairance par l'organisme. L'apparition de cette forme de résistance a été corrélée dans certaines études à une diminution très importante de la survie sans maladie à 5 ans, la

réduisant de 139 mois pour de bas niveaux de p95HER2 à 32 mois pour de hauts niveaux de p95HER2 détectés par Western Blot.

Le phénomène de masquage d'épitope a aussi été étudié et deux mécanismes ont été observés. Premièrement, la présence de la mucine 4 (MUC4), qui est une grosse glycoprotéine O-glycosylée qui masque le site de fixation du trastuzumab (**Figure 31**). Deuxièmement, le complexe CD44/hyaluronane va également masquer le site de fixation au trastuzumab (**Figure 31**) et on sait également que ce complexe active deux voies de signalisation dont celle de PI3K/Akt/mTOR mais il est encore difficile de dire si cela dépend ou non de HER2.

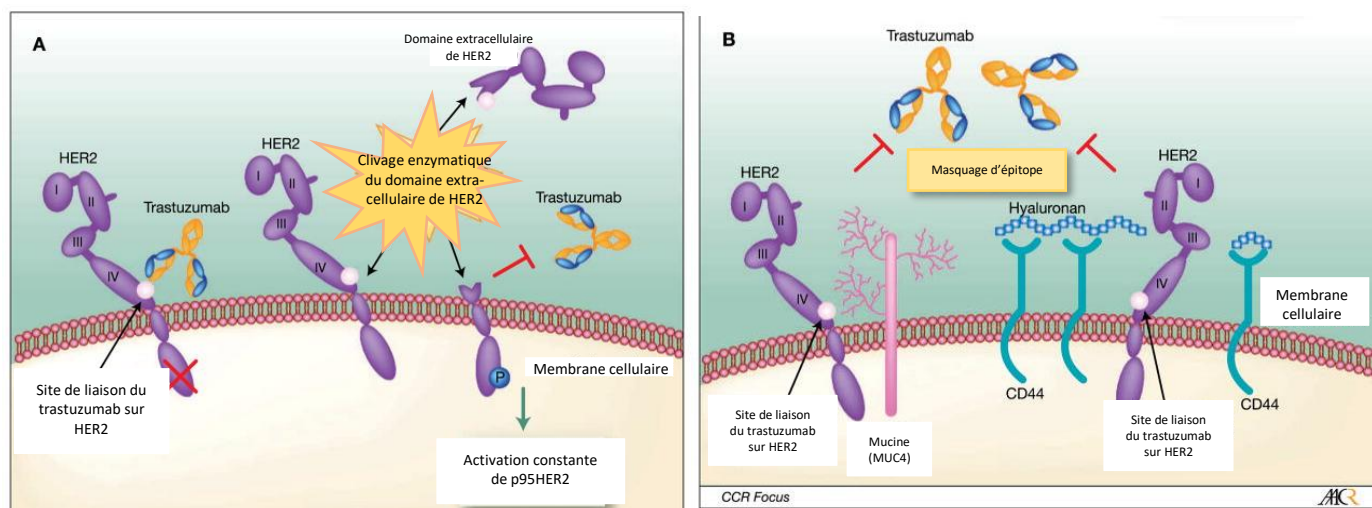


Figure 31. Mécanismes de résistance extracellulaire contre le trastuzumab (199)

- **Surrégulation des voie de signalisation en aval de HER2** (199–201) :

En premier lieu, il peut y avoir des mutations de la *Phosphatase and TENSing homolog* (PTEN). Le gène codant pour cette enzyme est un gène suppresseur de tumeur qui permet de maintenir une homéostasie au sein de la voie PI3K/Akt/mTOR en favorisant l'hydrolyse du phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3) en phosphatidylinositol-4,5-diphosphate (PIP2). En cas de mutation, PTEN va perdre sa fonction et entraîner une activation constante de la voie PI3K/Akt/mTOR malgré la fixation du trastuzumab.

On peut également observer une mutation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K). En effet, des mutation des gènes PI3KR1 et PI3KCA, codant respectivement la sous-unité régulatrice p85 α et la sous-unité catalytique p100 α , sont à l'origine d'une activation constante de la voie de signalisation.

Enfin, il est possible de retrouver une activité accrue de la kinase Akt qui active la voie de signalisation ainsi que la surexpression de la 3-phosphoinositide-dépendant kinase 1 (PDK1) qui va activer Akt et ainsi la voie de signalisation qui en dépend.

- Signalisation par des voies différentes (199,200,202) :

Deux études de *Lu et al.* (203,204) ont montré que l'inhibition de la prolifération cellulaire induite par le trastuzumab au sein de lignées cellulaires surexprimant HER2 pouvait être compensée par une augmentation de l'activation de l'IGF1R, qui implique la voie PI3K/Akt/mTOR (**Figure 32**).

On peut également citer le récepteur HER3 (**Figure 32**), de la même famille que HER2, dont l'expression est augmentée, donnant la possibilité de créer des hétérodimères HER2/HER3, ce qui active la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR. Il a d'ailleurs été montré que l'utilisation du pertuzumab, inhibant les hétérodimères HER2/HER3, rétablissait la sensibilité au trastuzumab.

Le récepteur c-Met est un récepteur à activité tyrosine-kinase qui active plusieurs voies de signalisation, dont la voie PI3K/Akt/mTOR, après dimérisation et autophosphorylation (**Figure 32**). Ce récepteur, co-exprimé avec HER2, permet aux cellules de contourner l'action du trastuzumab par une activation continue de la kinase Akt (**Figure 32**). Dans certaines lignées cellulaires traitées par du trastuzumab, une synthèse accrue du récepteur c-Met a été observée, provoquant une résistance au trastuzumab.

Enfin, on peut évoquer la diminution du taux de p27, une protéine qui, associée à la *cycline-dependant kinase 2* (Cdk2), permet de réguler en aval la prolifération cellulaire. Il a été montré que des lignées cellulaires surexprimant HER2 et résistantes au trastuzumab avaient de faibles taux de p27 ainsi qu'une activité de Cdk2 et un taux de prolifération accrus.

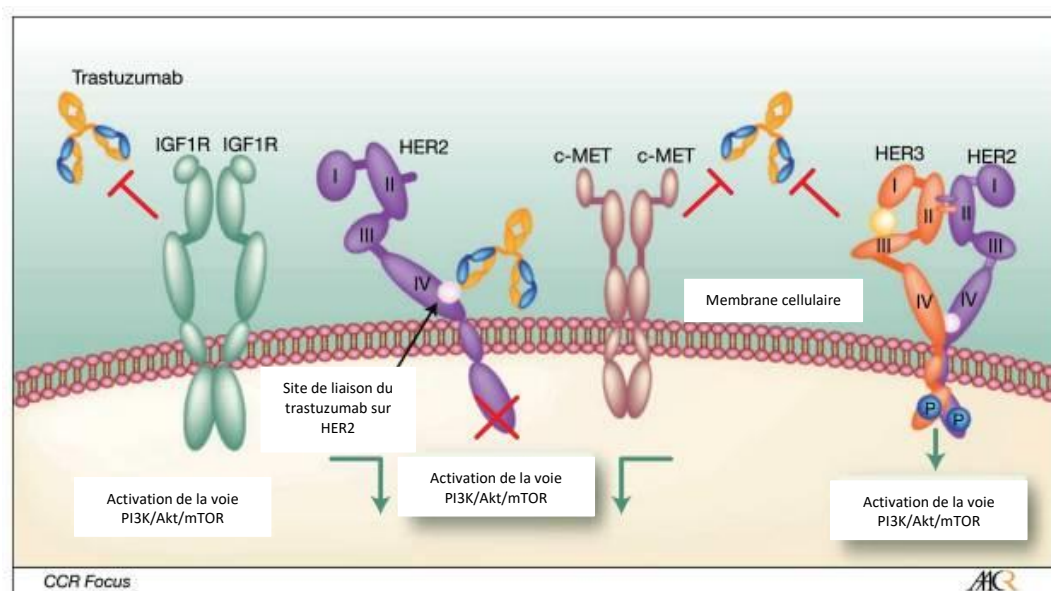


Figure 32. Mécanismes de résistances par utilisation de voies de signalisations différentes (199)

- L'impossibilité d'activer les voies de signalisations médiées par le système immunitaire comme l'ADCC pour détruire les cellules tumorales (199) :

Un polymorphisme particulier a été mis en évidence sur un type de récepteur FcRγ. Ces récepteurs, situés sur les cellules immunitaires responsables de l'ADCC, ont une affinité pour le trastuzumab et permettent un effet cytotoxique. Le FcγRIIIa peut avoir un polymorphisme génétique ayant un impact au niveau de l'acide aminé 158 qui peut être une valine (V) ou une phénylalanine (F). Les génotypes V/V médient la réponse ADCC de manière plus efficace que les génotypes F/F. Le génotype V/F est responsable, chez des patientes traitées avec du trastuzumab dans des cancers du sein métastatiques, d'altérer le taux de réponse et la survie sans progression (205) (**Figure 33**).

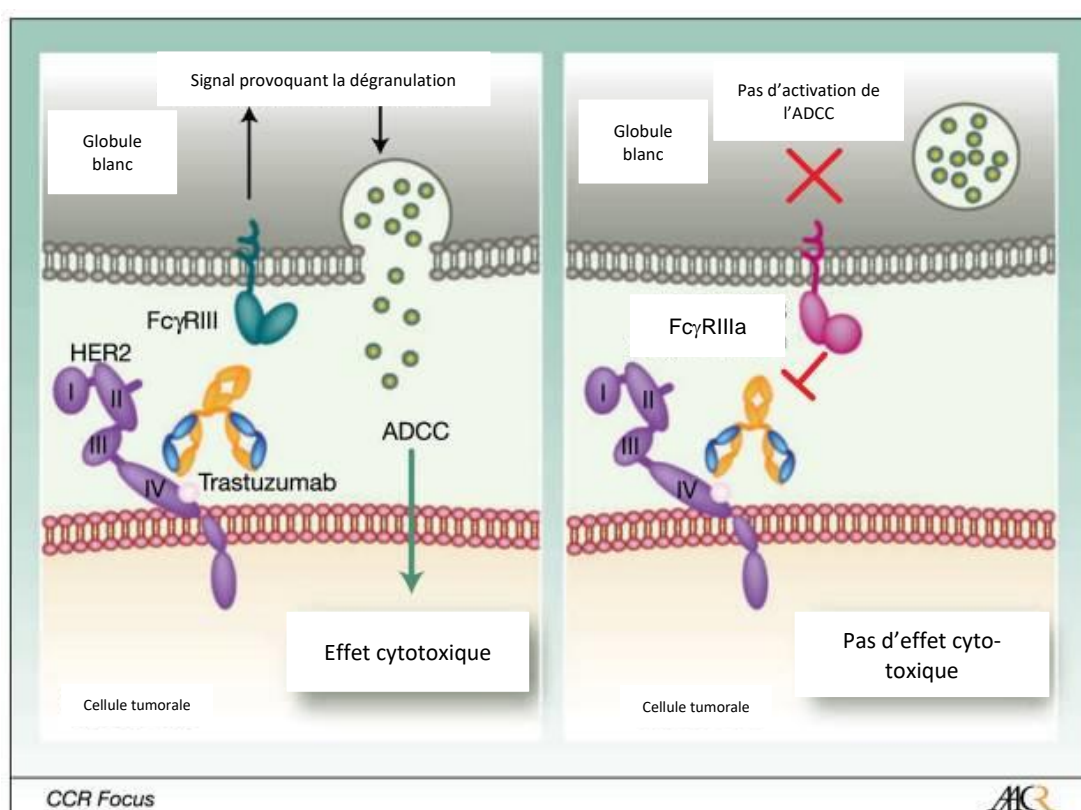


Figure 33. Altération de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps ou ADCC par un polymorphisme génétique au niveau du FcγRIIIa (199)

1.7.8.1 Résistance au lapatinib

Tout comme les anticorps thérapeutiques, les cellules cancéreuses acquièrent avec le temps des mécanismes de résistance contre les inhibiteurs de tyrosine kinase comme le lapatinib. Néanmoins, certains

mécanismes restent encore aujourd'hui hypothétiques ou mal connus. En effet, certains ont été observés dans des lignées cellulaires *in vitro*.

Comme mécanismes de résistance, on peut citer (206) :

- L'utilisation de voies de signalisation alternes
- La mutation du domaine tyrosine kinase du récepteur HER2
- L'amplification de certains gènes

1.7.8.2 Résistance aux inhibiteurs de PARP

Ces molécules sont également sujettes à des mécanismes de résistance de la part des cellules cancéreuses. De manière similaire au paragraphe 1.7.8.1, ces mécanismes sont très complexes et mettent en jeu des modifications de conformation de l'ADN, une protection de la fourche de réplication ou encore l'apparition de mutations (207).

Ainsi, depuis les années 2000, une catégorie de thérapie ciblée a vu le jour : les immunoconjugués anticorps-médicament ou *Antibody-Drug Conjugate* (ADC).

Dans la seconde partie, nous allons ainsi parler de ces nouveaux composés complexes mais qui ont permis d'améliorer le pronostic et la manière de traiter certains cancers, dont le cancer du sein.

2 Les conjugués anticorps médicaments (ou *Antibody-Drug Conjugates* (ADCs)) dans le cancer du sein

2.1 Les ADCs

2.1.1 Structure et bref historique

Un immunoconjugué ou anticorps armé, aussi appelé *Antibody-Drug Conjugate* (ADC), est une chimiothérapie vectorisée composée de plusieurs parties. Il contient un anticorps monoclonal (AcMo ou mAb en anglais), dont les parties variables sont dirigées contre un antigène spécifique, sur lequel est greffé un bras espaceur (*linker*) qui est construit de manière très précise et une molécule cytotoxique (*payload* en anglais) (**Figure 34**).

Le nombre moyen de molécules greffées sur l'AcMo (fonction de bioconjugaison-bras espaceur clivable ou non-molécule cytotoxique) est appelé *drug-to-antibody ratio* (DAR). Cette valeur est un paramètre important à maîtriser lors de la fabrication de l'ADC. Le DAR conditionne la pharmacocinétique et l'activité pharmacologique de l'ADC. Un ADC possède une composition hétérogène, qui est un mélange d'immunoconjugués, où varient le DAR et la distribution (DLD ou *drug loading distribution*) des molécules greffées. Un ADC contient une certaine quantité d'anticorps nu (sans molécules cytotoxiques greffées) qui entraîne une compétition entre cette entité et les immunoconjugués du mélange, et ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. Un DAR trop faible implique peu de molécules cytotoxiques greffées sur l'anticorps et donc un effet thérapeutique moindre. *A contrario*, un DAR élevé peut être à l'origine de l'augmentation de la clairance (élimination) de l'ADC ou encore une augmentation de la toxicité, par une possible instabilité de la liaison entre l'anticorps et la molécule active. De plus, les cytotoxiques non greffés présents dans le mélange sont à l'origine d'effets indésirables, car les molécules habituellement utilisées sont plus toxiques que la chimiothérapie conventionnelle.

Un ADC permet de délivrer de manière ciblée une molécule cytotoxique (100 à 1000 fois plus toxique qu'une chimiothérapie conventionnelle) au sein des cellules tumorales (208).

L'origine de cette méthode thérapeutique provient du bactériologiste allemand Paul Ehrlich qui a évoqué la notion de « *Magic Bullet* ». En effet, il émit l'idée qu'il fallait s'intéresser de manière plus approfondie aux composés dont la structure moléculaire avait une affinité plus importante avec les organismes pathogènes afin de limiter l'atteinte des autres cellules (209). Le concept repose donc sur la fabrication d'un composé qui ciblerait spécifiquement une structure, en évitant les atteintes collatérales et donc la survenue d'effets indésirables.

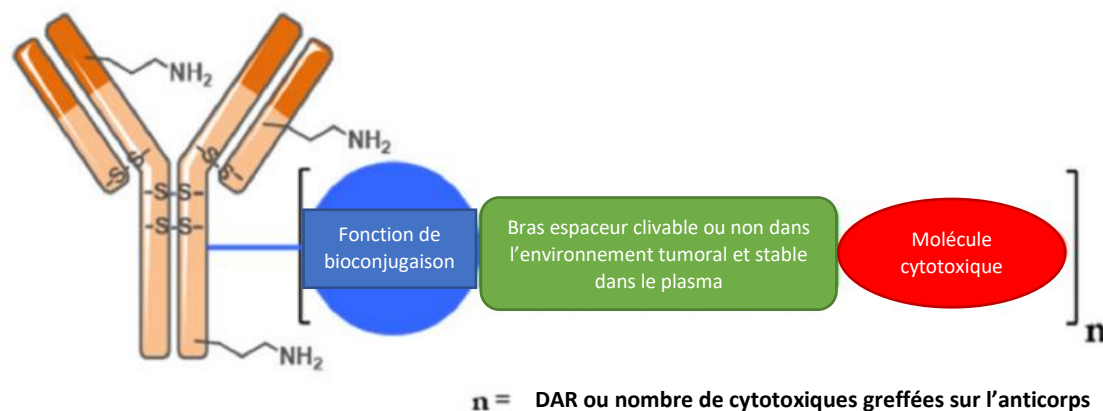


Figure 34. Représentation schématique d'un ADC, inspiré de la référence (210)

Ces thérapies ont connu un essor réel dans le milieu de la recherche depuis plus de 30 ans, et un succès grandissant en clinique depuis une dizaine d'années. Plusieurs générations d'ADC ont été développées. Dans un premiers temps, lors de leur conception, les chercheurs ont opté pour un *linker* clivable sensible en milieu acide et réducteur, et décrit comme stable dans le plasma à pH physiologique (208,210). En 2000, la FDA approuve le gemtuzumab ozogamicine ou Mylotarg® (Figure 35), issu de la 1^{ère} génération d'ADCs. Il s'agit d'un anticorps anti-CD33, le gemtuzumab, couplé à la calichéamicine par l'intermédiaire d'une hydrazone et d'un pont disulfure et possédant un DAR moyen de 1,5. Malheureusement, le *linker* acido-sensible clivable ne possédait pas la stabilité attendue, entraînant une libération prématurée du cytotoxique, ce qui est responsable de nombreux effets indésirables. Retiré du marché en 2010, il sera réapprouvé 7 ans plus tard avec un schéma posologique différent (211). Le même complexe *linker*-cytotoxique fut utilisé, avec un procédé de bioconjugaison amélioré, sur un anticorps anti-CD22, pour mener à l'ADC inotuzumab ozogamicine ou Besponsa® de DAR moyen 6,0, approuvé en 2017 par la FDA.

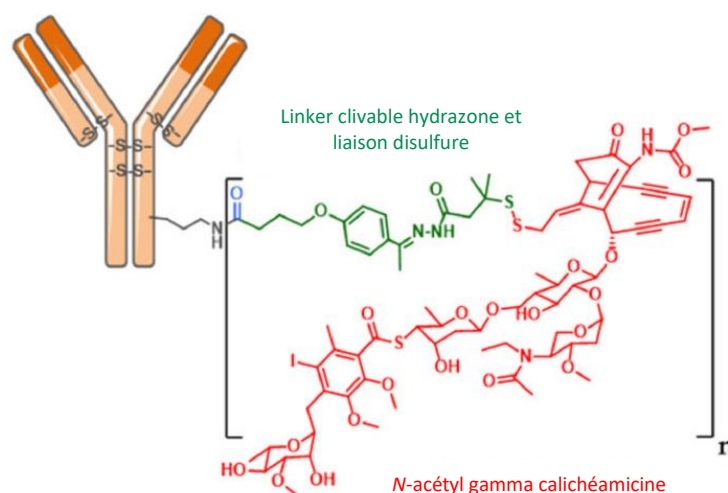


Figure 35. Structure de la plateforme qui donnera le Mylotarg® ($n = 1,5$) avec un anti-CD33 et le Besponsa® ($n = 6$) avec un anti-CD22 (210)

Après de nombreuses leçons tirées par rapport à la 1^{ère} génération, vint ensuite la 2^{ème} génération d'ADCs, dans laquelle nous pouvons citer le brentuximab vedotin ou Adcetris® (**Figure 37**), le polituzumab vedotin ou Polivy® (**Figure 37**), l'enfotumab vedotin ou Padcev® (**Figure 37**) et le tisotumab vedotin ou Tivdak® (**Figure 37**), le belantamab mafodotin ou Blenrep®, ou encore l'ado-trastuzumab emtansine ou Kadcyla® (**Figure 40**), premier ADC à avoir une indication dans une tumeur solide, dans les cancers du sein HER2 (+). Par rapport à la première génération, on voit apparaître la notion de *linker* non-clivable notamment avec le Kadcyla®, qui sera détaillé dans la partie 2.1.3. L'Adcetris®, le Polivy®, le Padcev® et le Tivdak® conservent un *linker* clivable composé de la séquence Val-Cit-PAB, revue dans la partie 2.1.1.2 ; mais également l'apparition de nouvelles molécules cytotoxiques comme le DM1 et la MMAE, revues dans la partie 2.1.1.3.

Enfin, est apparue la troisième génération d'ADC dans laquelle on peut citer le sacituzumab govitecan ou Trodelvy®, décrit dans la partie 2.2.1. Ces nouveaux ADC, qui résultent des apprentissages de la 2^{ème} génération, possèdent de nouveaux moyens d'améliorer la stabilité plasmatique mais sont également caractérisés par l'obtention d'ADC homogènes avec des DAR bien définis (212).

Après le développement des ADC de 1^{ère} et 2^{ème} génération, plusieurs points d'amélioration ont pu être soulevés (213,214) :

- La cible : elle doit être la plus spécifique des cellules tumorales et sans expression sur les cellules saines ; elle doit être préférentiellement exprimée de manière homogène sur la surface cellulaire tumorale ; elle doit permettre à l'ADC de pouvoir être internalisé par la cellule.
- La molécule cytotoxique : elle doit être active sur le type de cancer visé ; son mécanisme d'action peut être identique aux chimiothérapies actuelles ou novateur ; l'utilisation de molécules d'activité plus modérée, impliquant une concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de l'ordre du nanomolaire, donc un DAR plus élevé et doit être suffisamment hydrophile. Cette CI₅₀ représente la concentration nécessaire à l'inhibition de 50 % d'un processus biologique.
- L'anticorps : il doit être considéré comme un vecteur et doit avoir une forte affinité pour la cible ; doit permettre une internalisation efficace après fixation sur la cible ; il doit avoir de bonnes propriétés pharmacocinétiques et une grande stabilité pour lui permettre d'avoir une bonne demi-vie au niveau de la circulation sanguine.
- Le *linker* ou bras espaceur : il doit être stable dans le plasma sanguin et ne pas libérer de manière précoce la molécule cytotoxique ; il doit être majoritairement hydrophile pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques et la tolérance ; il peut être clivable ou non suivant la molécule cytotoxique utilisée et l'indication choisie ; les *linkers* clivables couplés à des agents cytotoxiques

capables de diffuser à travers les membranes jusqu'aux cellules adjacentes (*bystander killing effect*) sont plutôt utilisés pour les tumeurs solides.

Ces dogmes, tirés des échecs des 2 premières générations, sont aujourd'hui encore modifiés et certains deviennent même très critiqués. On peut citer comme exemple la nécessité d'utiliser la voie lysosomale cellulaire pour permettre de libérer un maximum de cytotoxiques au sein de la tumeur. Une étude parue en 2018 (215) dans le journal « *The Journal of Clinical Investigation* » a d'abord mis en évidence qu'une grande proportion (environ 71 %) de certains cancers humains (sein, côlon, œsophage, rein, poumon, ovaire, pancréas, estomac ou encore utérus) sur-exprimaient une protéine stromale, la *Tumor Endothelial Marker 8* (TEM8). Ils ont ainsi conçu un ADC composé : (i) d'un anticorps monoclonal anti-TEM8 ; (ii) d'un linker semblable à l'Adcetris® (Val-Cit-PAB) et (iii) de la MMAE comme cytotoxique. Les résultats d'une exposition soit de l'ADC (ADC-T8) ou de l'anticorps seul (m825), sur 293 cellules cancéreuses surexprimant (293-T8) ou non (noté 293) TEM8 montrent l'efficacité de l'ADC-T8 contre les cellules cancéreuses surexprimant cette protéine stromale (

Figure 36). Cela signifie qu'un ADC peut être clivé de façon efficace dans le milieu extracellulaire au niveau du microenvironnement tumoral, sans qu'une internalisation soit nécessaire pour qu'il puisse exercer une activité antitumorale.

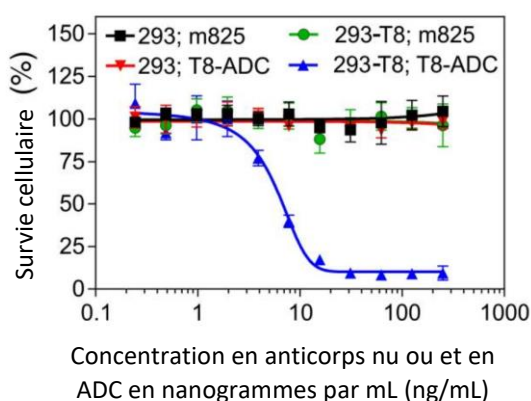


Figure 36. Evaluation de la survie cellulaire de l'administration croissante de l'ADC-T8 (215)

Ainsi, chaque nouvel ADC, mais également chaque nouvelle génération d'ADCs, apporte son lot d'échecs et de leçons à tirer pour permettre de faire avancer la recherche et les innovations sur ces nouvelles thérapies.

2.1.1.1 L'anticorps monoclonal

Dans un premier temps, le vecteur utilisé est un anticorps monoclonal. Autrement dit, dans le cas de l'utilisation d'un anticorps thérapeutique, la construction de l'ADC peut permettre de bénéficier de manière complémentaire, pour certains d'entre eux, de ses propriétés antitumorales intrinsèques et/ou de l'ADCC, de la toxicité dépendante du complément (CDC) et de la toxicité dépendante du complément médiée par les cellules (CDCC) (216,217). De plus, il ne faut pas oublier que l'anticorps doit avoir une demi-vie plasmatique suffisante pour atteindre le site tumoral. De plus, l'anticorps doit aussi avoir une faible immunogénicité, d'où le fait que les anticorps murins n'ont pas été longtemps retenus, car lors de recherches cliniques, leur efficacité thérapeutique n'était pas celle escomptée, et l'organisme produisait des anticorps anti-ADC (218). Les anticorps utilisés sont chimériques, humanisés ou humains.

2.1.1.2 Le linker

Le *linker* ou bras espaceur, est une partie importante de l'ADC car il permet de relier de manière stable la molécule cytotoxique à l'anticorps monoclonal. Il va également conditionner la bonne délivrance de la molécule cytotoxique au niveau des cellules cancéreuses. Autrement dit, ce lien est un déterminant important de la spécificité, la sécurité, l'efficacité et l'activité des ADC (216). Parmi les propriétés du *linker*, il faut retenir : (i) une stabilité suffisante en circulation plasmatique, en accord avec celle de l'anticorps monoclonal, pour permettre de transporter la molécule cytotoxique et éviter le clivage prématuré lors de son trajet dans le plasma ; (ii) l'aptitude à être rapidement clivé lors de l'internalisation permettant la libération rapide du cytotoxique (216,219). En se basant sur ceci, les *linkers* sont ainsi classés aujourd'hui en 2 catégories : clivables et non-clivables.

Les *linkers* clivables vont exploiter les différences qui résident entre l'environnement au sein de la circulation sanguine et celui de la tumeur (220). Il existe plusieurs types de *linkers* dont les plus communément utilisés sont : disulfide, peptide, hydrazone et les *linkers* sensibles aux glucosidases (216,221).

Les *linkers* composés d'hydrazone, qui furent les premiers à être développés (216) et approuvés sont sensibles aux pH faibles et donc acido-labiles. Ils sont ainsi stables à pH physiologique comme le sang (pH = 7,4) et vont s'hydrolyser dans les lysosomes (pH < 5) mais également dans les endosomes tardifs (5,5 < pH <

6,2). De plus, l'hydrolyse peut avoir lieu en dehors de la cellule, car le microenvironnement tumoral est souvent très acide, du fait de la glycolyse anaérobie accrue au sein des cellules tumorales, libérant du lactate qui acidifie le milieu, nommé effet Warburg (221).

Les disulfides ont la capacité d'être stables à pH physiologique et sont en fait sensibles au glutathion sous sa forme réduite (GSH). Leur stabilité résulte de la différence de concentration en glutathion entre la circulation sanguine (5 μ M) et le lysosome (1-10 mM). De plus, il est à noter que les cellules cancéreuses subissent un stress oxydatif important, augmentant considérablement les taux de GSH, comparativement aux tissus sains. Autrement dit, si le *linker* est correctement conçu, les disulfides permettent une bonne stabilité au sein de la circulation sanguine ainsi qu'une certaine spécificité par rapport aux cellules cancéreuses.

Les *linkers* peptidiques sont généralement sensibles à la Cathepsine B, une peptidase localisée dans l'endosome et le lysosome des cellules (222) et dont l'implication dans les cancers a été mise en évidence dans des études *in vivo* (223). L'activité carboxypeptidase de cette enzyme permet de cliver un dipeptide et ainsi de libérer le cytotoxique. Parmi les séquences préférentielles pouvant être clivées, on retrouvera les couples valine-citrulline (Val-Cit) et phénylalanine-lysine (Phe-Lys) (221), auxquels doivent être ajoutés deux acides aminés, ou un bras auto-immolable dans le cas de la construction d'une gâchette d'ADC. En effet, pour que le cytotoxique soit libéré sans modification, certains réactifs sont utilisés comme bras auto-immolable, le plus classique étant le para-aminobenzyl carbamate (PABC). Ces bras auto-immolables jouent aussi le rôle de bras espaceurs entre le cytotoxique et le site de clivage. Certains ADC utilisés aujourd'hui en thérapeutique se servent de cette technique comme l'Adcetris®, commercialisé par SeaGen (ex Seattle Genetics), ainsi que tous les ADCs utilisant la même plateforme de bioconjugaison (**Figure 37**) (224).

Enfin, il existe des *linkers* sensibles aux glucosidases, comme la β -glucuronidase qui va hydrolyser l'acide β -glucuronique et permettre de libérer le cytotoxique. Cette enzyme fonctionne dans un environnement hydrophile et est retrouvée dans les lysosomes mais également dans l'environnement nécrotique de la tumeur (225). Ces bras espaceurs composés d'acide β -glucuronique sont hydrophiles, ce qui va permettre de réduire l'hydrophobicité de l'ADC, de réduire le risque d'agrégation dans la circulation plasmatique et ainsi d'augmenter sa stabilité plasmatique (221,226). D'autres glucosidases sont également ciblées comme les β -galactosidases, dont l'amélioration de la stabilité et de l'efficacité a pu être montrée dans une étude comparant le Kadcyra® (T-DM1) à un anticorps couplé à la MMAE *via* un *linker* sensible à la β -galactosidase (T-MC-Gal-MMAE) (227).

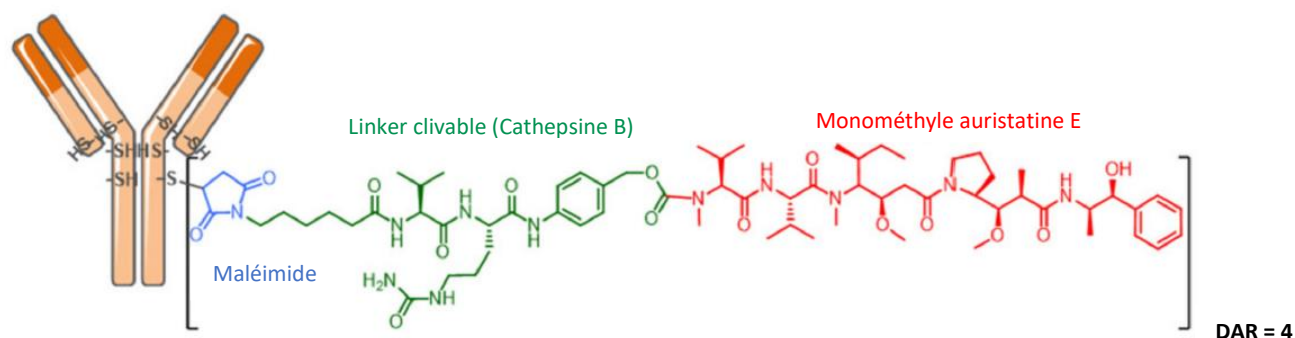


Figure 37. Structure chimique de la plateforme qui donnera l'Adcetris® avec un anti-CD30, le Polivy® avec un anti-CD79, le Padcev® avec un anti-Nectin4 et le Tivdak® avec un anti-TF, (210)

Les *linkers* non-clivables, quant à eux, ne vont dépendre que de l'action du lysosome et des protéases qu'il contient. Comparativement aux *linkers* clivables, leur stabilité plasmatique est accrue (228). Ce sont en général des groupements alkyles ou polymériques. Lorsque les ADCs avec *linkers* non-clivables sont internalisés, les enzymes lysosomales vont digérer l'anticorps monoclonal en entier et ne laisser qu'un seul acide aminé relié au complexe *linker*-cytotoxique. Cet ensemble forme un métabolite qui va ensuite diffuser dans le cytoplasme cellulaire et exercer son action antitumorale (216).

Ces bras espaceurs sont liés à l'anticorps par différents mécanismes de bioconjugaison. Classiquement, 2 techniques de bioconjugaison sont principalement utilisées dans les ADCs approuvés en clinique. Tout d'abord, le processus de bioconjugaison peut se faire *via* des résidus cystéine, qui proviennent de la réduction ménagée des 4 ponts disulfures de l'anticorps (229). Cette réaction de réduction va donc donner 8 sites possibles de conjugaison. Ainsi, les ADC produits peuvent avoir des DAR entre 0 et 8 (Figure 38).

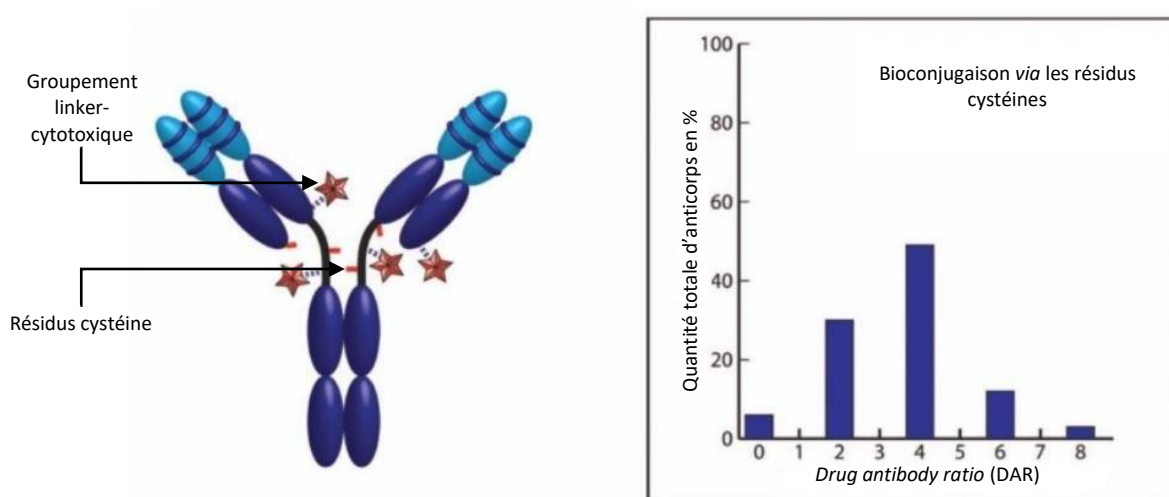


Figure 38. Profils de DAR lors de la bioconjugaison sur des résidus cystéines, inspiré de la référence (229)

Le processus de bioconjugaison peut également se faire *via* des résidus lysine. En effet, il existe plus de 80 résidus lysine sur les chaînes latérales d'une immunoglobuline G (IgG) dont au moins une vingtaine sont reconnus comme accessibles au solvant pour servir de site de conjugaison pour les ADCs. La plupart de ces résidus lysine se trouvent à la surface de l'anticorps. Du fait de nombreux sites de conjugaisons, le DAR obtenu est très hétérogène (**Figure 39**). La réaction de bioconjugaison forme une liaison amide stable entre l'anticorps et la molécule cytotoxique (230).

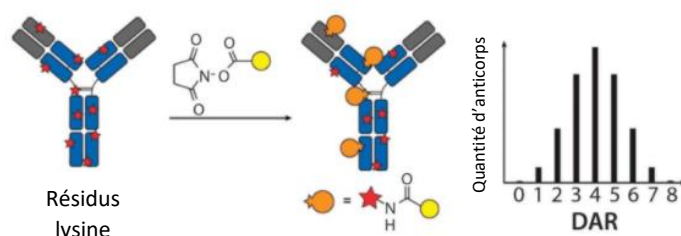


Figure 39. Profils de DAR lors de la bioconjugaison sur les résidus lysine

2.1.1.3 La molécule cytotoxique

Il existe 2 grands groupes de molécules classées selon leur cible, qui peuvent être :

- Les microtubules : auristatines et maytansines.
- L'ADN : calichéamicines, duocarmycines et pyrrolobenzodiazépines (PBD)

Ces molécules cytotoxiques doivent remplir certaines conditions (221) : (i) avoir une solubilité aqueuse suffisante pour faciliter la conjugaison à l'ADC et une bonne solubilité dans des conditions physiologiques ; (ii) avoir un pouvoir cytotoxique 100 à 1000 fois plus important que les molécules cytotoxiques utilisées en chimiothérapie conventionnelle avec une IC_{50} entre 0,01 et 0,1 nM ; (iii) provoquer la mort cellulaire par des mécanismes apoptotiques ; (iv) posséder un groupement fonctionnel permettant de faciliter la conjugaison avec l'ADC.

Lorsque tous les composants du futur ADC ont été choisis, il faut ensuite maîtriser 2 paramètres importants qui conditionnent la tolérance mais également l'efficacité et la stabilité du conjugué-médicament : le DAR et la DLD, qui correspondent respectivement au nombre et à la distribution du cytotoxique sur l'anticorps (208,231).

2.1.2 Mécanisme d'action général des ADCs internalisés

Le mécanisme d'action général des ADC qui nécessitent une internalisation est le suivant : (i) les parties variables de l'anticorps (qui permettent la vectorisation) vont reconnaître un antigène (Ag) surexprimé à la surface de la cellule cancéreuse, puis (ii) le complexe ADC/Ag internalise et se dirige vers le lysosome. Ensuite (iii) le clivage du *linker* (ou la digestion de l'anticorps) se fait au niveau du lysosome, ce qui permet de délivrer la molécule cytotoxique (ou un métabolite), qui va s'échapper du lysosome pour ensuite (iv) induire la mort de la cellule (232).

2.1.3 Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla®)

Approuvé en février 2013 pour la première fois par la FDA aux Etats-Unis (233) puis en Europe avec l'obtention de son AMM européenne en novembre de la même année, l'ado-trastuzumab emtansine est un ADC contenant un espaceur non-clivable, et utilisé dans le traitement des cancers du sein HER2 (+) métastatiques ou localement avancés non résécables (234). Depuis mai 2020, le Kadcyla® est utilisé dans le traitement des patients atteints « d'un cancer du sein précoce HER2 (+) qui ont une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2 » (235). Cet anticorps armé est ainsi composé d'un anticorps monoclonal, le trastuzumab, d'un espaceur non clivable le 4-(n-maleimidométhyl) cyclohexane-1-carboxylate (ou SMCC) et d'une molécule cytotoxique, le DM1 (*Derivate of Maytansine 1*), un poison du fuseau, qui fait partie des maytansines (**Figure 40**).

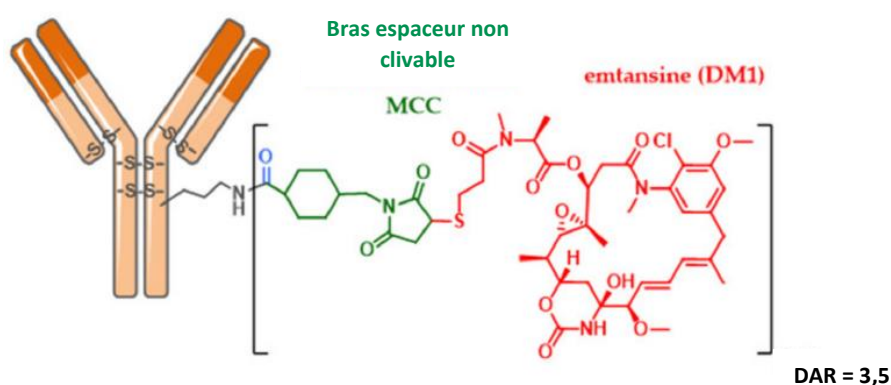


Figure 40. Structure chimique du Kadcyla® (210)

Son mécanisme d'action peut être découpé en 6 étapes (**Figure 41**) : (i) le Kadcylla® se fixe au niveau du sous-domaine IV du récepteur HER2 et entraîne une internalisation par un complexe clathrine-dépendant ; (ii) il est transféré dans l'endosome et ensuite (iii) dans le lysosome ; (iv) l'anticorps est ensuite digéré par des protéases ce qui permet de libérer un métabolite lysine-MCC-DM1 qui diffuse ensuite (v) dans le cytoplasme de la cellule où il exerce son action sur la tubuline mais sans effet collatéral de cytotoxicité (*bystander killing effect*) car il est chargé à pH physiologique (vi).

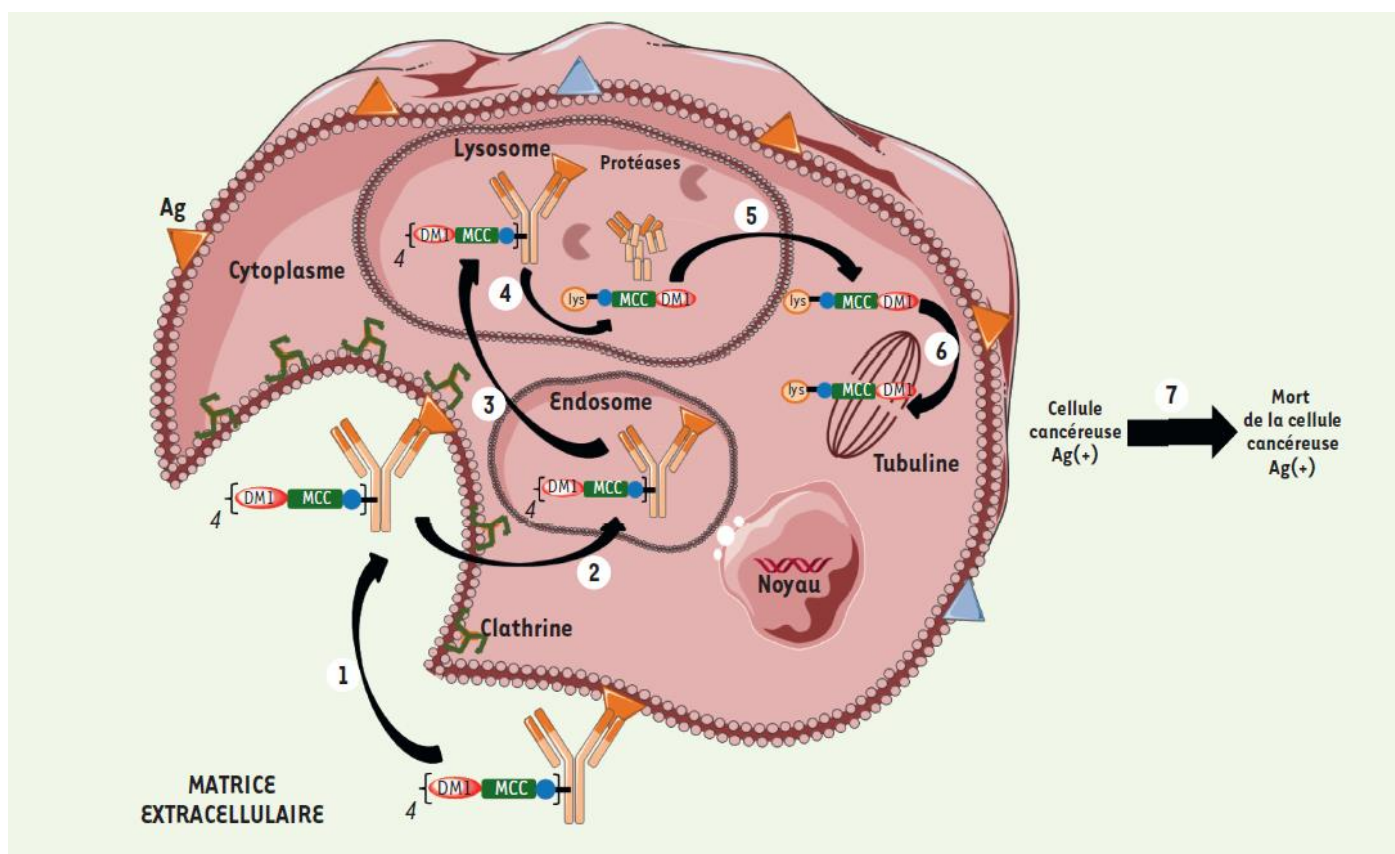


Figure 41. Mécanisme d'action du Kadcylla® (208)

Cet anticorps conjugué a montré dans des études pré-cliniques une supériorité par rapport au trastuzumab seul sur des cellules HER2 (+) (236). Il a également été montré son effet synergique en cas d'association avec d'autres molécules anticancéreuses, comme les sels de platine, le 5FU, le lapatinib, le bévacizumab, le pertuzumab ainsi que les inhibiteurs de PI3K (237).

Pour évaluer son efficacité par rapport à certaines lignes de traitement déjà utilisées, le Kadcylla® a fait l'objet de plusieurs études cliniques. Une étude randomisée de phase II a évalué l'efficacité du Kadcylla® en

comparaison avec une association trastuzumab-docétaxel chez 137 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 (+) métastatique en première ligne de traitement (238). Deux critères principaux ont été mis en avant dans cet essai : la survie sans progression et la tolérance. Les résultats ont été les suivants :

- La survie sans progression était de 14,2 mois pour le bras Kadcylla® et 9,2 mois pour le bras trastuzumab-docétaxel
- La tolérance était meilleure dans le bras Kadcylla® avec seulement 5,8 % d'effets indésirables graves et 7,2 % d'effets indésirables entraînant l'interruption du traitement contre respectivement 57,6 % et 40,9 % dans le bras trastuzumab-docétaxel

A la suite de cette essai de phase II, un important essai randomisé ouvert de phase III nommé EMILIA a comparé le Kadcylla® au traitement standard par lapatinib-capécitabine chez des femmes de plus de 18 ans atteintes d'un cancer du sein HER2 (+) localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu un traitement par un taxane et par du trastuzumab (239). Tout comme l'étude de phase II précédente, les deux critères principaux étaient la survie sans progression et la tolérance dont voici les résultats :

- La survie sans progression était de 9,6 mois dans le bras Kadcylla® contre 6,4 mois dans le bras lapatinib-capécitabine (**Figure 42**).

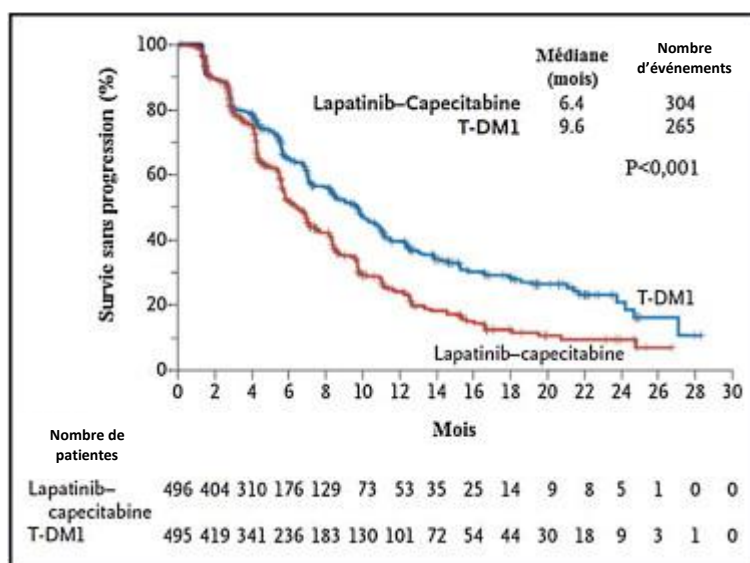
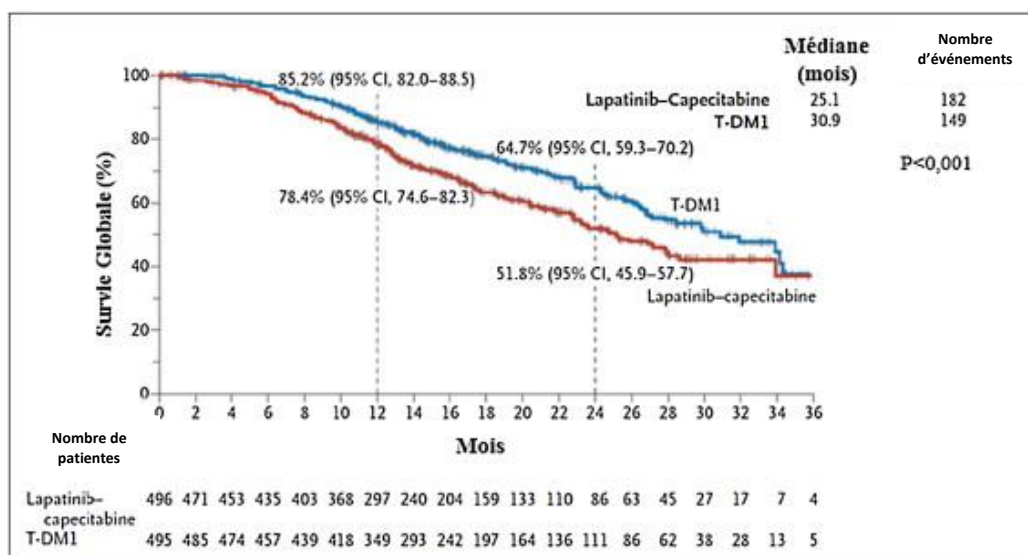


Figure 42. Analyse de la survie sans progression selon la méthode Kaplan-Meier dans l'étude EMILIA (239)

- Après une seconde analyse intermédiaire, la survie globale médiane était de 30,9 mois dans le bras Kadcylla® contre 25,1 mois dans le bras lapatinib-capécitabine (**Figure 43**).



2.1.4 Fam-trastuzumab déruxtécane (Enhertu®)

Approuvé par procédure accélérée au mois de décembre 2019 par la FDA aux Etats-Unis et en janvier 2021 par l'EMA en Europe (240,241), le fam-trastuzumab déruxtécane commercialisé sous le nom Enhertu® est un ADC de troisième génération. Cet ADC est indiqué dans le traitement des cancers du sein HER2 (+) non résectables ou métastatiques, chez les patients de plus de 18 ans, ayant reçu 2 lignes ou plus de traitement anti-HER2 (242).

Au niveau structural (**Figure 44**), l'Enhertu® est composé du trastuzumab et donc, comme le Kadcyra®, des mêmes propriétés pharmacologiques intrinsèques à cet anticorps ; un *linker* clivable tétrapeptidique sensible aux protéases et d'un inhibiteur de topoisomérase I appelé le déruxtécane (Dxd) (210). La stabilité de cet ADC, malgré son DAR proche de 8 s'explique par plusieurs paramètres : (i) le Dxd est moins hydrophobe que le SN-38, le métabolite actif de l'Irinotécane qui est un poison du fuseau, utilisé comme *payload* dans le Trodelvy®; (ii) le *linker* contient un amino-méthylène auto-immolable hydrophile permettant d'améliorer la stabilité plasmatique, la bioconjugaison et limitant la formation d'agrégats (210).

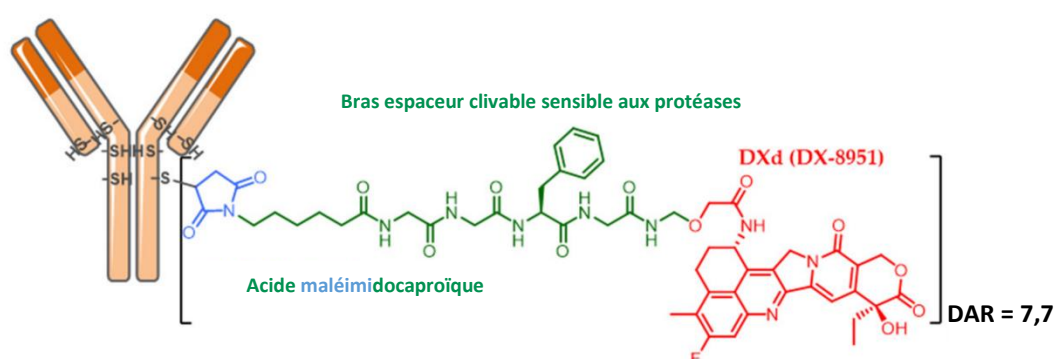


Figure 44. Structure chimique de l'Enhertu® (210)

Au niveau de son mécanisme d'action, on retrouve plusieurs étapes : (i) la fixation de l'Enhertu® sur le récepteur HER2 entraînant son internalisation (ii) dans un endosome puis (iii) dans un lysosome ; (iv) les protéases digèrent l'anticorps et coupent la liaison *linker*-Dxd lui permettant de diffuser (v) dans le cytoplasme ; (vi) le Dxd va ensuite provoquer des dommages au niveau de l'ADN cellulaire et provoquer son apoptose.

Par ailleurs, contrairement au Kadcyra®, l'Enhertu® est capable de *bystander killing effect*. Dans une publication de 2016 (243), une équipe de chercheurs a mis en co-culture des cellules cancéreuses HER2 (-) (MDA-MB-486) et HER2 (+) (KPL-4). Les résultats montrent une réduction significative du nombre des deux

types cellulaires après exposition à l'Enhertu® (DS-8201a) (**Figure 45**). L'activité de l'Enhertu® a également été comparée avec des ADC de contrôles (IgG-Dxd (1) et IgG-Dxd (2)). De plus, cet effet cytotoxique collatéral sur les cellules adjacentes reste limité et de courte distance. Dans cette même étude, les chercheurs ont implanté, au sein de plusieurs souris, un mélange de cellules HER2 (+) et (-) (NCI-N87 et MDA-MB-486-Luc) dans le flanc droit et des cellules HER2 (-) seules (MDA-MB-486-Luc) dans le flanc gauche. Les rongeurs ont ensuite été traités pendant 14 jours avec de l'Enhertu® puis comparé à des souris non-traitées grâce à une mesure d'activité à la luciférase (**Figure 46**). Les résultats obtenus permettent de conclure que le *bystander killing effect* existe mais que celui-ci ne se produit que sur une courte distance.

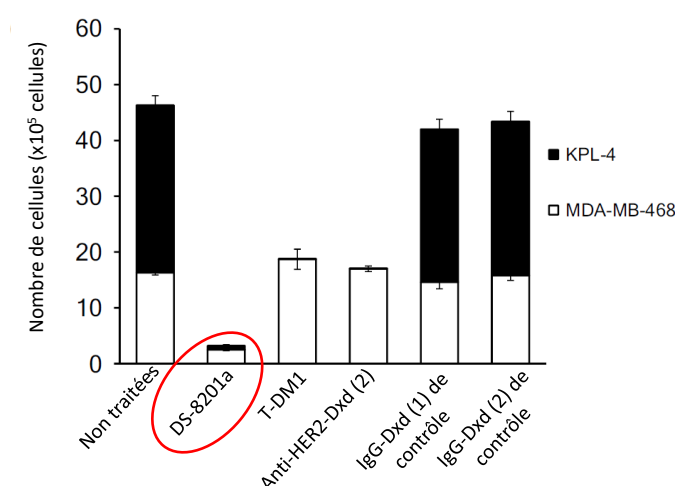


Figure 45. Quantification du nombre de cellules cancéreuses HER2 (-) (en blanc) et HER2 (+) (en noir) après exposition à plusieurs échantillons dont l'Enhertu® (entouré en rouge) (243)

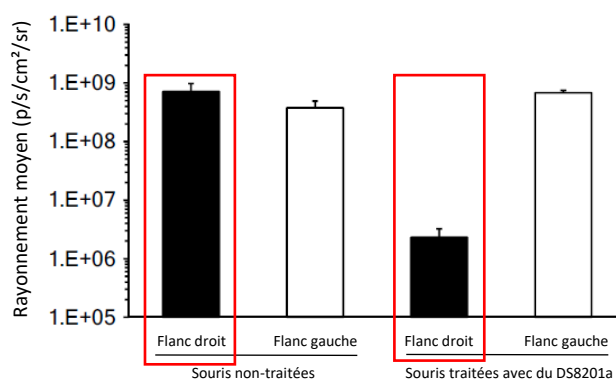


Figure 46. Rayonnement moyen de l'activité à la luciférase chez les souris traitées et non traitées par de l'Enhertu® (DS – 8201a)

La première étude de phase I (244,245) réalisée sur ce nouvel ADC a permis de déterminer la dose à administrer (5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg). A la suite de ça, un essai clinique de phase II multicentrique à un seul bras nommé DESTINY-Breast01 (246) a été réalisé. Dans cet essai, les patientes incluses étaient âgées d'au

moins 18 ans et étaient atteintes d'un cancer du sein HER2 (+) non résécable et/ou métastatique ayant reçu au moins 2 lignes de traitement à base d'anti-HER2. Au terme de cette étude, le taux de réponse objective (*Objective Response Rate ou ORR*) était de 60,9 % dont 6,0 % de réponse complète, 54,9 % de réponse partielle. Parmi les autres indicateurs relevés, le taux de bénéfice clinique était de 76,1 % et le temps médian de réponse était de 1,6 mois (247). Au vu de ces résultats, l'Enhertu® a ainsi pu bénéficier d'une procédure d'autorisation accélérée. En ce qui concerne les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient une neutropénie progressive (20,7% des patients), une anémie (8,7 % des patients) et des nausées (7,6 % des patients) mais également l'apparition d'une pneumopathie interstitielle dans un sous-groupe de patients.

Trois autres études cliniques multicentriques de phase III sont en cours : DESTINT-Breast02, DESTINY-Breast03 et DESTINY-Breast04 dont le but est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Enhertu® contre des traitements anti-HER2 y compris du Kadcyla® mais aussi sur choix du médecin (248–251).

2.2 Dans le cancer triple négatif

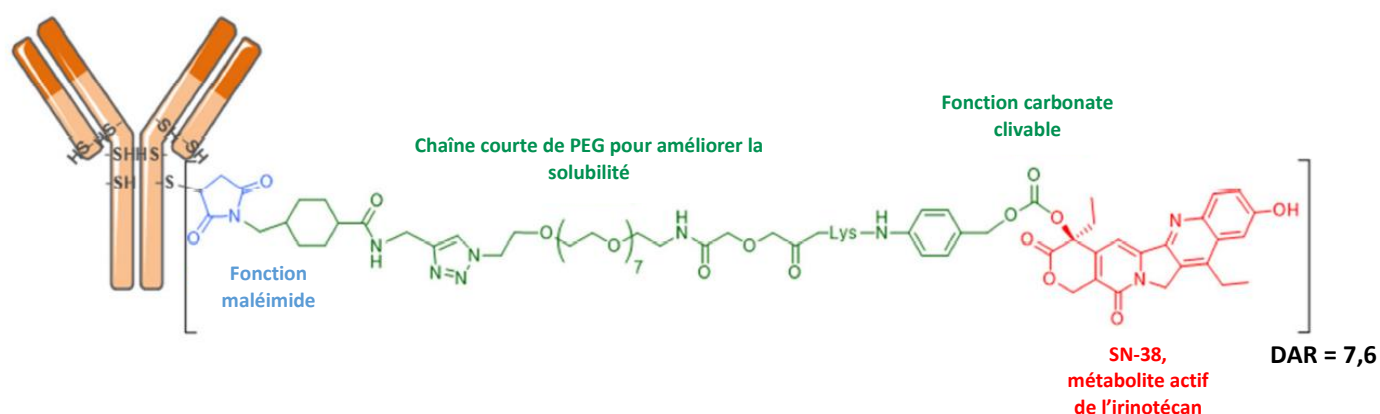
2.2.1 Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

Approuvé le 22 avril 2020 par la FDA (252) et depuis le 3 septembre 2021 en par l'HAS en accès précoce (253), le sacituzumab govitecan commercialisé sous le nom de Trodelvy® est officiellement le premier ADC autorisé dans le traitement des patients de plus de 18 ans atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique (mTNBC), ayant reçu au préalable au moins 2 lignes de traitement contre les formes métastatiques.

Dans cet ADC, contrairement au Kadcyla® et à l'Enhertu®, l'anticorps thérapeutique utilisé n'est pas le trastuzumab. En effet, il s'agit d'un anticorps humanisé dirigé contre TROP-2 (*Trophoblast cell-surface antigen 2*). TROP-2 est un glycoprotéine transmembranaire impliquée dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire. Depuis plusieurs années, des preuves s'accumulent sur le rôle de TROP-2 dans la progression cancéreuse avec notamment un impact sur la prolifération et la croissance cellulaire, la migration cellulaire, l'invasion et la survie (254). Ainsi, l'utilisation de cette cible thérapeutique a été investiguée, notamment dans les cancers qui en exprimaient, dont le cancer du sein (255).

On retrouve ensuite un *linker* nommé CL2A qui comprend les éléments suivants (**Figure 47**) : un maléimide du côté de l'anticorps permettant d'avoir une liaison thioéther, une fonction polyéthylène glycol (PEG) ainsi qu'une lysine et une terminaison qui forme une fonction carbonate sensible au pH (255).

Le cytotoxique utilisé ici est le SN-38, présenté au paragraphe 2.1.4. A la différence de l'irinotécan, le SN-38 est 100 à 1000 fois plus puissant que ce dernier (256). Cependant, utilisé en tant que chimiothérapie conventionnelle, le SN-38 formé est responsable d'une mauvaise tolérance puisque 75 % des patients souffrent de diarrhées de grade ≥ 3 (257). Tout comme l'Enhertu®, le Trodelvy® possède un DAR élevé de 7,6 dont la stabilité, malgré le caractère hydrophobe de SN-38, s'explique par plusieurs paramètres : (i) la présence d'une chaîne de PEG ; (ii) la présence d'une lysine (chargée à pH physiologique), qui vont permettre de contrôler l'hydrophobicité de l'ADC.



En 2015 est parue une étude de phase I (258) qui regroupaient 25 patients atteints de plusieurs pathologies cancéreuses dont le mTNBC. Au sein de cette étude, l'objectif était de déterminer si le Trodelvy® pouvait être utilisé dans le traitement de certains cancers solides. A l'issue de cette étude, les résultats furent encourageants pour plusieurs raisons : (i) la quantité de SN-38 libre était très faible et confirmait ainsi la stabilité du Trodelvy® au sein du plasma ; (ii) parmi les effets indésirables, seule la neutropénie était dose-limitante notamment parce que TROP-2 est exprimé en faibles quantités dans un grand nombre de tissus sains (259).

En 2017, les résultats d'une étude de phase II multicentrique à un seul bras ont été publiés. Dans cette étude, 69 patients étaient atteints d'un cancer du sein triple négatif en rechute ou réfractaire et ayant reçu au moins 1 ligne de traitement par chimiothérapie (256). En ce qui concerne les effets indésirables les plus importants étaient des nausées, des neutropénies, des diarrhées, des anémies et des vomissements. De plus, le taux de réponse objective a atteint 30 %, un bénéfice clinique de 46 %, une survie sans progression médiane de 6,0 mois et une survie globale médiane de 16,6 mois. Une autre étude de phase II publiée en 2019 (260) est arrivée à un taux de réponse objective de 33,3 %, un bénéfice clinique de 45,4 %, une survie sans progression médiane de 5,5 mois et une survie globale médiane de 13,0 mois.

Enfin, l'étude ASCENT (261,262), un essai clinique de phase III randomisé qui visait à comparer le Trodelvy® à un choix du médecin (éribuline, vinorelbine, capécitabine ou gemcitabine) a vu ses résultats publiés en 2021. Les patients inclus étaient atteints d'un cancer du sein triple négatif en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins 2 lignes de traitements par chimiothérapie ou localement avancé ou métastatique. Les résultats ont été les suivants :

- Le taux de réponse objective était de 35 % dans le bras Trodelvy® contre 5 % dans le bras chimiothérapie chez les patients sans métastases cérébrales.
- La survie sans progression médiane était de 4,8 mois dans le bras Trodelvy® contre 1,7 mois dans le bras chimiothérapie.
- La survie globale médiane était de 11,8 mois dans le bras Trodelvy® contre 6,9 mois dans le bras chimiothérapie.
- Cependant, les effets indésirables les plus fréquents étaient plus importants dans le bras Trodelvy® que dans le bras chimiothérapie.

Ces nouvelles thérapeutiques apportent donc un réel bénéfice dans le traitement de certaines formes avancées ou difficilement traitables du cancer du sein, parfois à cause du manque d'arsenal thérapeutique. Cependant, comme pour toutes les formes de traitements, les cellules cancéreuses finissent par développer des mécanismes de résistance.

Par ailleurs, ces nouveaux traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables. Par conséquent, la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques s'avère nécessaire.

2.3 Résistance aux ADCs et perspectives d'amélioration

Pour rappel, le mécanisme d'action général d'un ADC repose sur plusieurs étapes. Bien évidemment, chacune de ses étapes peut faire l'objet de mécanismes de résistances : reconnaissance de l'antigène, cheminement intracellulaire de l'ADC, libération et cheminement du cytotoxique. Beaucoup d'entre eux sont encore mal connus et les résultats aujourd'hui disponibles résultent de modèles précliniques sur des lignées cellulaires et non des prélèvements de tissus cancéreux déjà traités par des ADCs (208,263–265). La résistance acquise de ces cellules va dépendre du type d'antigène visé (266) mais pourrait être également génétique (267).

En dehors des difficultés de bioconjugaison et de maîtrise du DAR ainsi que de la stabilité plasmatique, la taille de l'anticorps monoclonal joue un rôle important. En effet, la majorité des anticorps monoclonaux utilisés sont des IgG complètes, entraînant une pénétration intratumorale non optimale. Par ailleurs, il est désormais considéré que la partie Fc des anticorps monoclonaux est délétère pour l'activité des ADCs, car celle-ci augmente la demi-vie des ADC par recyclage grâce au récepteur néonatal de la région Fc (FcRn) qui va augmenter l'exposition aux tissus sains et donc la toxicité dite *off-target*. Par conséquent, pour contourner ces difficultés, plusieurs formats d'anticorps ont été explorés (fragment d'anticorps à domaine unique, fragment variable à chaîne unique, fragment de liaison à l'antigène (Fab)) ainsi que de petites immunoprotéines (268).

Parmi les paramètres à améliorer, on trouve aussi la stabilité de l'anticorps conjugué. En prenant comme exemple l'Enhertu® et le Trodelvy®, on remarque que ces deux ADCs ont comme molécule de bioconjugaison un maléimide (**Figure 44 et Figure 47**). La réaction chimique permettant la formation d'une liaison thioéther entre l'anticorps et le maléimide se nomme addition de Michael. Cependant, cette réaction est réversible (appelée aussi réaction de rétro-Michael), pouvant exposer à une libération prématurée du groupement *linker*-cytotoxique de l'anticorps, avant que l'ADC n'ait atteint sa cible. Pour pouvoir y remédier, un composé aromatique a été ajouté devant le maléimide (**Figure 47**). Ce simple ajout aboutit à l'obtention d'un maléimide auto-hydrolysable qui ne subit pas la réaction de rétro-Michael.

Deux autres points sont à souligner : le masquage de l'hydrophobicité et le contrôle de l'hydrophobicité. En effet, les cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer du sein (DM1, SN-38) sont en général très hydrophobes, rendant l'ADC très hydrophobe en cas de DAR élevé, ce qui favorise une élimination rapide du plasma par l'organisme. Cependant, l'Enhertu® et le Trodelvy® arrivent à inverser la tendance en ajoutant des motifs hydrophiles (amino-méthylène, PEG et lysine) au niveau du *linker*, ou à changer le cytotoxique (DXd au lieu de SN-38), ce qui contrôle l'hydrophobicité. Néanmoins, il est aussi possible de masquer l'hydrophobicité, notamment par d'autres fonctions comme la polysarcosine (**Figure 48**). Une étude publiée en 2019 (269) a permis de montrer que l'utilisation de *linkers* contenant une chaîne de 12 monomères de polysarcosine (PSAR12) permettait de réduire l'hydrophobicité, en le comparant avec une chaîne de PEG (PEG12). Les résultats de la chromatographie d'interaction hydrophobe mettent en lumière que les ADCs (anti-HER2 mAb + *linker* + MMAE) utilisant un *linker* à base de chaînes de polysarcosine (ADC-PSAR12) sont au moins aussi efficaces que le contrôle (ADC-PEG12). En mars 2021 (270), la même équipe de chercheurs a utilisé le même type de *linker*, cette fois-ci couplé à de l'exatecan, un inhibiteur de topoisomérase I et décide de mesurer plusieurs paramètres avec 4 échantillons différents :

- Trastuzumab seul (trastuzumab).

- Trastuzumab couplé à du Dxd (Tra-déruxtécan).
- Trastuzumab couplé à de l'exatecan *via* un *linker* contenant 10 monomère de polysarcosine, un maléimide auto-hydrolysable ainsi qu'une fraction immolable libérant le cytotoxique intact (Tra-Exa-PSAR10).
- Trastuzumab couplé à de l'exatecan *via* un *linker* ne contenant qu'un monomère de polysarcosine, un maléimide auto-hydrolysable ainsi qu'une fraction immolable libérant le cytotoxique intact (Tra-Exa-PSAR0).

Les résultats de cette étude permettent de mettre en lumière plusieurs choses : (i) même si l'exatecan est hydrophobe, l'utilisation de polymères de polysarcosine permet de masquer ce caractère hydrophobe ; (ii) la stabilité plasmatique est accrue même sans un grand nombre de monomères de polysarcosine (PSAR0 ou PSAR10) ; (iii) malgré le poids moléculaire plus important et le DAR de 8, l'affinité pour le récepteur HER2 ne s'en trouve pas impactée.

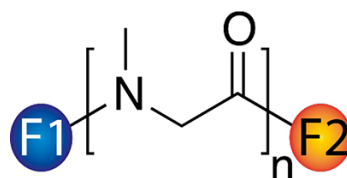


Figure 48. Structure générale de la polysarcosine (271)

Enfin des molécules cytotoxiques originales, possédant un nouveau mécanisme d'action, sont également à l'étude pour contrer les résistantes aux maytansinoïdes et aux auristatines. On peut ainsi citer des dimères de PBD, formant des liaisons covalentes avec l'ADN à des concentrations de l'ordre du picomolaire (10^{-12} M), et présentent une toxicité 50 à 100 fois plus importantes que les molécules conventionnellement utilisées pour produire un ADC. Avec l'approbation récente du Zylonta® le 23 avril 2021 par la FDA (272), ces molécules pourraient être de bons candidats pour la réalisation de futurs ADCs avec une application dans le cancer du sein

2.4 Combinaison

Actuellement, de nombreux protocoles de traitements anticancéreux sont composés d'une combinaison de molécules. Cela peut être une addition de molécules de chimiothérapie conventionnelle (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX par exemple), ou bien des associations entre thérapies ciblées et chimiothérapie

(lapatinib + taxane, lapatinib + capécitabine, lapatinib + trastuzumab par exemple). L'association de molécules entre elles permet de : (i) diminuer les doses injectées au patient et ainsi limiter les effets indésirables (en évitant d'associer des molécules possédant des profils de toxicité est superposables), (ii) limiter les phénomènes de résistance, (iii) d'avoir une action additive ou synergique des différentes molécules.

Ainsi, les ADCs pourraient être envisagés comme faisant partie de protocoles de traitement en association avec d'autres méthodes telles que la chimiothérapie conventionnelle, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou encore les thérapies ciblées. Certaines de ces associations sont déjà en cours d'étude.

Concernant la radiothérapie, une étude parue en 2019 (273) a mis en évidence que l'utilisation d'un ADC composé d'un anticorps anti-HER3, couplé à de la MMAE par un *linker* sensible à la cathepsine B (Val-Cit-PAB), permettait de sensibiliser des cellules pancréatiques cancéreuses à la radiothérapie. Autrement dit, le traitement par anticorps armé à base de MMAE permettait de bloquer les cellules en phase G₂/M, phase la plus radio-sensible. Les chercheurs ont quantifié le nombre de cellules en phase G₂/M à différents moments après l'exposition à l'ADC. L'étude montre aussi que l'anticorps armé permettait également : (i) d'accroître les cassures double-brin au niveau de l'ADN ; (ii) inhiber la voie de signalisation induisant la survie cellulaire (HER3/Akt/Src).

Par ailleurs, les preuves d'une efficacité de la combinaison entre les ADCs et les thérapies ciblées ou l'immunothérapie commencent à apparaître au sein de la littérature. Parmi elles, on peut citer les inhibiteurs de point de contrôle : anti-PD1 et anti CTLA-4. PD-1 et CTLA-4 sont des molécules impliquée dans l'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire. Les traitements anti-PD1 anti CTLA-4 sont des immunothérapies qui appartiennent aux inhibiteurs de point de contrôle.

Pour comprendre leur utilité, il faut revenir sur leur rôle principal. Lors d'une réponse immunitaire adaptative, les lymphocytes T (CD4⁺ et CD8⁺) s'activent grâce à 2 signaux (274) (**Figure 49**) :

- Un signal dépendant de l'antigène : il s'agit de la liaison entre le TCR (*T-Cell Receptor*), exprimé par le lymphocyte T et le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), exprimé par la CPA (Cellule Présentatrice d'Antigène), qui peut être une cellule dendritique. Ce CMH expose au lymphocyte T un antigène dégradé par la CPA, permettant d'engendrer le premier signal.
- Un signal non dépendant de l'antigène : il s'agit de la liaison entre le groupe CD80/CD86, exprimé par la CPA et le CD28, exprimé par le lymphocyte T.

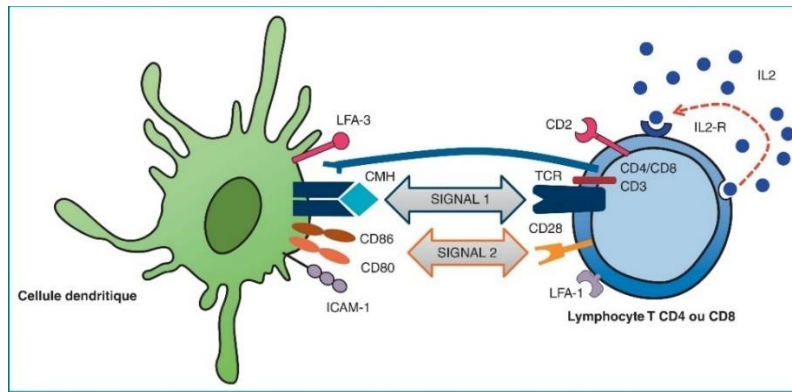


Figure 49. Schéma d'activation des lymphocytes T CD4 et CD8 (274)

Ces 2 signaux induisent la production d'IL-2 (Interleukine-2) qui va ensuite, par action autocrine et paracrine, activer les lymphocytes T. Enfin, pour pouvoir « freiner » la réponse immunitaire, des récepteurs inhibiteurs existent dont les plus connus sont le CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*) et le PD-1 (*Programmed cell Death 1*). Le CTLA-4 se lie aux mêmes récepteurs que le CD28 mais avec une affinité plus importante. Le PD-1 se lie à deux types de récepteurs : PD-L1 et PD-L2 (*Programmed cell Death Ligand 1 et 2*). Ces 2 liaisons vont ainsi inhiber les lymphocytes T CD4 et CD8 (Figure 50).

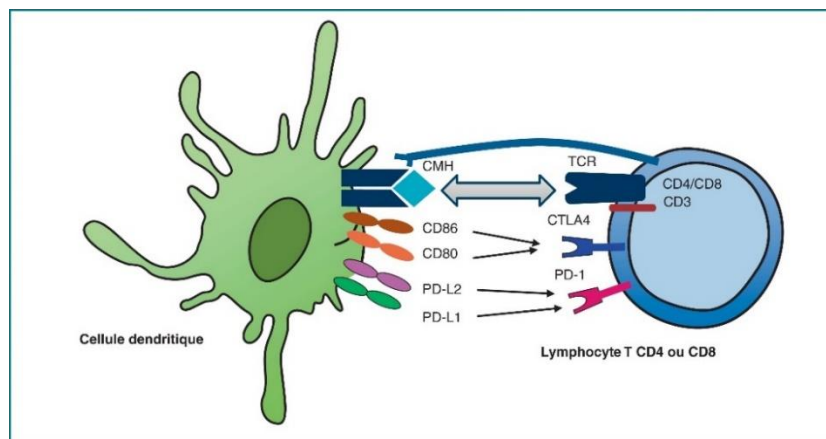


Figure 50. Schéma d'inhibition des lymphocytes T CD4 et CD8 par le CTLA-4 et le PD-1 (274)

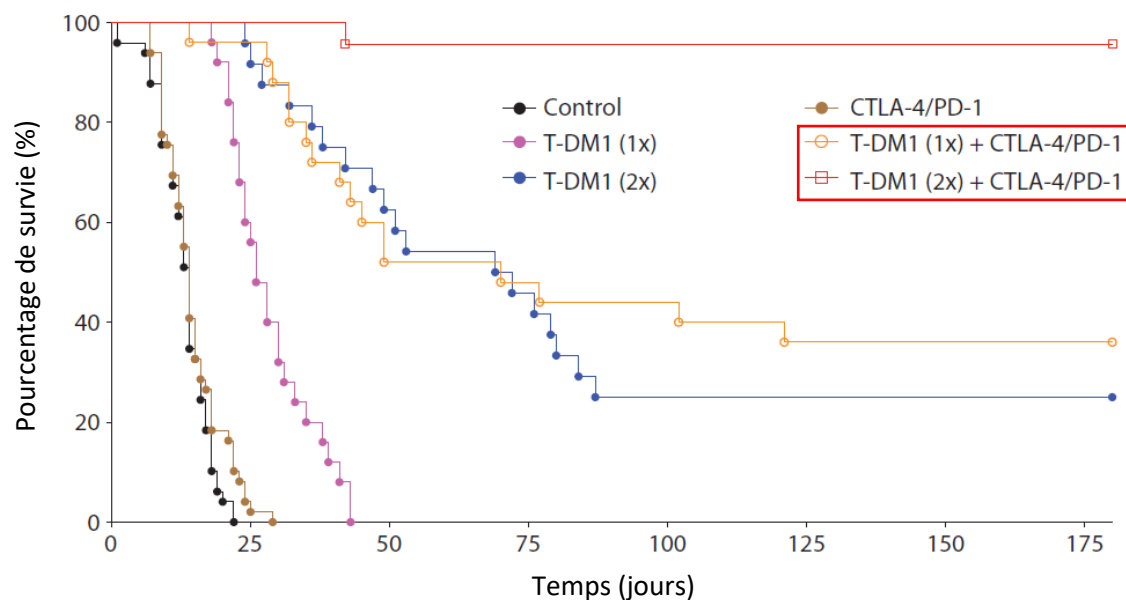
En ce qui concerne la voie PD-1/PD-L1, il a été montré que les cellules tumorales pouvaient exprimer du PD-L1, permettant de rendre les cellules cancéreuses comme « invisibles » aux yeux du système immunitaire (275). Différents anticorps ont ainsi été développés afin de cibler ces points de contrôle et d'ainsi lever l'inactivation des lymphocytes T (par exemple : nivolumab et pembrolizumab (anti-PD1), avélumab et atézolizumab (anti-PDL1)). Pour le CTLA-4, l'utilisation d'anticorps anti-CTLA-4 a été investiguée dans des

études pré-cliniques (276) et a montré des résultats positifs dans le traitements de certains cancers. Il n'existe aujourd'hui que l'ipilimumab, approuvé en 2011 par la FDA et l'EMA (277,278) comme anticorps thérapeutique approuvé dans le traitements de certains type de cancers.

Ces anticorps thérapeutiques ne sont pas encore utilisés dans le traitement du cancer du sein mais certaines études tentent de montrer leur intérêt, que ce soit en monothérapie ou en association rapport à la chimiothérapie (l'éribuline, la vinorelbine, la capécitabine, la gemcitabine, les sels de platines ou encore les agents alkylants comme le cyclophosphamide) (279,280). Dans une étude publiée en 2015 (281), une équipe de chercheurs est partie des constats suivants :

- L'utilisation d'un précurseur de la DM1, l'ansamitocin P-3, facilite l'internalisation de l'antigène et la migration des cellules dendritiques présentes au sein de la tumeur vers les ganglions lymphatiques drainant celle-ci. Cela va alors potentialiser la réponse immunitaire ciblée contre la tumeur par les lymphocytes T.
- Le brentuximab vendotin (Adcetris®) augmente l'activation des lymphocytes T et B ainsi que des cellules dendritiques, entraînant une réaction immunitaire spécifique de la tumeur.

Les chercheurs ont utilisé des lignées cellulaires HER2 (+) pour essayer de montrer le possible avantage de la combinaison entre le T-DM1 et les inhibiteurs de point de contrôle : (i) par une administration unique de T-DM1 ou par deux administrations de T-DM1, (ii) par des inhibiteurs de points de contrôle, (iii) par une administration de T-DM1 suivie d'un traitement par inhibiteurs de points de contrôle, (iv) par deux administrations de T-DM1 suivies d'un traitement par inhibiteurs de points de contrôle. Les résultats montrent que l'association du T-DM1 et des anti PD-1/CTLA-4 augmente la survie comparativement au T-DM1 seul et aux anti PD-1 / CTLA-4 (**Figure 51**)



T-DM1 (1x) : administration unique de T-DM1 ; T-DM1 (2x) : double administration de T-DM1 ; T-DM1 (1x) + CTLA-4/PD-1 : administration unique de T-DM1 suivi d'une administration d'inhibiteurs de point de contrôle ; T-DM1 (x2) + CTLA-4/PD-1 : double administration de T-DM1 suivi d'une administration d'inhibiteurs de point de contrôle

Figure 51. Pourcentage de survie des souris traitées en fonction du nombre de jours après traitement (281)

Conclusion

Le cancer du sein reste encore aujourd'hui un enjeu de santé publique en tant que premier cancer féminin. Les thérapies conventionnelles incluant chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie cytotoxique ont fait de nombreux progrès depuis les années 1950. Cependant, ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables pour les patients et leur utilisation répétée est à l'origine de l'apparition de mécanismes de résistance. Les ADCs, aujourd'hui en plein essor depuis le premier utilisé en thérapeutique en 2000 par la FDA, représentent une nouvelle ligne de traitement efficace pour combattre le cancer du sein. En effet, ils présentent l'avantage de cibler plus particulièrement les cellules cancéreuses pour y délivrer un agent cytotoxique très puissant, en quantité beaucoup plus faible que lors d'une chimiothérapie cytotoxique conventionnelle, afin de limiter la toxicité. En ce qui concerne le traitement des 2 formes de cancer du sein abordées, les ADCs ont permis d'améliorer : (i) la survie sans progression médiane, (ii) la survie globale médiane et (iii) la tolérance pour la plupart. Ces molécules complexes apportent également un renouveau dans le traitement du cancer du sein triple négatif, pour lequel il n'existait pas de traitement spécifique, ce qui imposait une succession de lignes de chimiothérapie afin de ralentir au maximum la progression tumorale.

Cependant, des études précliniques font déjà état de l'apparition de mécanismes de résistance à certains de ces modes d'action. Les scientifiques doivent désormais apprendre à anticiper certains d'entre eux, susceptibles d'apparaître sur n'importe quelle étape du mécanisme d'action de l'ADC. De plus, il paraît important de maîtriser correctement certains paramètres comme le DAR, ayant un impact sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des ADCs.

Il est à noter qu'en dépit de leur structure très complexe, les ADCs ne doivent pas être considérés comme une solution miracle, mais plutôt comme des thérapies ciblées. En effet, pour permettre l'approbation d'un ADC par la FDA aux Etats-Unis ou l'EMA en Europe après un premier rejet, il ne faut pas forcément concevoir un nouvel ADC, mais plutôt simplement modifier certains paramètres d'utilisation, comme le schéma d'administration ou la dose, afin de pouvoir améliorer la tolérance et l'efficacité. L'exemple du Mylotarg® a pu prouver que malgré l'utilisation d'un *linker* dont la stabilité n'est pas aussi optimale qu'en théorie, la modification du schéma thérapeutique (3 x 3 mg/kg contre anciennement 9 mg/kg), ainsi que le choix de la population de patients appropriés pour recevoir ce traitement, a permis de diminuer la toxicité *off-target* et ainsi sa remise sur le marché.

Enfin, tout comme la chimiothérapie conventionnelle, l'utilisation concomitante des ADCs avec d'autres formes de thérapies doit être envisagée, pour limiter l'apparition de résistances, mais également pour

diminuer les doses et ainsi améliorer la tolérance. Des preuves concernant les synergies d'effets entre les ADCs et les autres formes de thérapies commencent à apparaître dans la littérature scientifique. Ces preuves pourraient permettre d'effectuer plus d'études de phase II ou de phase III, afin de comparer l'efficacité seule ou associée des ADCs aux lignes de traitements déjà existantes. Cela permettrait ainsi d'intégrer les ADCs à de nouveaux protocoles de traitements.

Références

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Cancer today [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Glossary [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www-dep.iarc.fr/whodb/glossary.htm>
4. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers*. 22 mai 2015;7(2):908-29.
5. Niveaux de risque : quel dépistage, pour quelle femme ? - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-niveaux-de-risque>
6. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 23 déc 2011;12(1):68-78.
7. Netgen. Mutations de BRCA1/2 : d'Angelina Jolie à la thérapie [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-519/Mutations-de-BRCA1-2-d-Angelina-Jolie-a-la-therapie#B1>
8. Walker K, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase (NAT): Population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12(5-6):440-72.
9. Hein DW. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: Effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. *Oncogene*. 13 mars 2006;25(11):1649-58.
10. Rodrigues-Lima F, Dairou J, Busi F, Dupret J-M. Human arylamine N-acetyltransferase 1: a drug-metabolizing enzyme and a drug target? *Curr Drug Targets*. juin 2010;11(6):759-66.
11. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2002;11(10 Pt 1):953-71.
12. Prédispositions génétiques - Facteurs de risque [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
13. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 1 août 2017;165(1):193-200.
14. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family History, Age, and Risk of Breast Cancer: Prospective Data From the Nurses' Health Study. *JAMA*. 21 juill 1993;270(3):338-43.
15. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 7 déc 2017;377(23):2228-39.
16. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception*. 1 avr 2012;85(4):342-50.
17. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer*. janv 2003;88(1):50-7.

18. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer*. 2003;105(6):844-50.
19. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: A Prospective Study of Young Women. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 oct 2010;19(10):2496-502.
20. Beaber EF, Buist DSM, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent Oral Contraceptive Use by Formulation and Breast Cancer Risk among Women 20 to 49 Years of Age. *Cancer Res*. 1 août 2014;74(15):4078-89.
21. Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health Lond Engl*. mars 2008;4(2):151-62.
22. Alcohol and Cancer | CDC [Internet]. 2021 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cancer/alcohol/index.htm>
23. Alcohol and Cancer Risk: The Latest Research [Internet]. American Institute for Cancer Research. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.aicr.org/news/alcohol-and-cancer-risk-the-latest-research/>
24. Alcool et cancer : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www. Roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/vivre-avec-un-cancer/alcool-cancer.html>
25. Alcool - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool>
26. Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules* [Internet]. 14 août 2017 [cité 26 janv 2021];7(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618242/>
27. Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015;37(2):311-22.
28. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. août 2007;7(8):599-612.
29. Huang X, Li X, Ma Q, Xu Q, Duan W, Lei J, et al. Chronic alcohol exposure exacerbates inflammation and triggers pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through PI3K/Akt/IKK. *Int J Mol Med*. mars 2015;35(3):653-63.
30. Stein LR, Imai S. The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria. *Trends Endocrinol Metab*. sept 2012;23(9):420-8.
31. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiol Rev*. juill 2014;94(3):909-50.
32. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *Jama*. 2 nov 2011;306(17):1884-90.
33. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 7 nov 2001;286(17):2143-51.
34. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and Breast Cancer in Women A Pooled Analysis of Cohort Studies. *JAMA*. 18 févr 1998;279(7):535-40.
35. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, Vecchia CL. Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 1 mai 2012;47(3):204-12.
36. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 16 oct 2013;105(20):1571-8.

37. CDCTobaccoFree. Smoking and Cancer [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/cancer.html>
38. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette Smoking and the Risk of Breast Cancer. *Epidemiol Rev.* 1 janv 1993;15(1):145-56.
39. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control.* janv 2011;20(1):e2.
40. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen.* 2002;39(2-3):119-26.
41. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
42. Mohanty SS, Mohanty PK. Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes Dis* [Internet]. 10 sept 2019 [cité 9 nov 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304219300753>
43. Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc.* mai 2008;67(2):128-45.
44. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. *EBioMedicine.* 27 févr 2018;30:14-28.
45. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, et al. Body Size and Risk of Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 1 juin 1997;145(11):1011-9.
46. Cleary MP, Maihle NJ. The Role of Body Mass Index in the Relative Risk of Developing Premenopausal versus Postmenopausal Breast Cancer. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1 oct 1997;216(1):28-43.
47. Hardaway AL, Herroon MK, Rajagurubandara E, Podgorski I. Bone marrow fat: linking adipocyte-induced inflammation with skeletal metastases. *Cancer Metastasis Rev.* sept 2014;33(0):527-43.
48. Detection of early micrometastases in subcutaneous fat of primary malignant melanoma patients by identification of tyrosinase-mRNA. *Eur J Cancer.* 1 sept 1996;32(10):1664-7.
49. Cleveland RJ, Eng SM, Abrahamson PE, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Weight Gain Prior to Diagnosis and Survival from Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 sept 2007;16(9):1803-11.
50. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 1 déc 2007;335(7630):1134.
51. Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam C-M, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol.* 1 juin 2004;15(6):875-84.
52. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 1 juin 2006;13(2):279-92.
53. Simpson ER, Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR. Estrogen formation in stromal cells of adipose tissue of women: induction by glucocorticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1981;78(9):5690-4.
54. Holtzman B, Ackerman KE. Hypothalamic–pituitary–gonadal axis in women’s sport: injuries, manipulations, and aberrations. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 1 déc 2019;9:78-85.
55. Li J, Papadopoulos V, Vihma V. Steroid biosynthesis in adipose tissue. *Steroids.* 1 nov 2015;103:89-104.

56. Baird DT, Uno A, Melby JC. ADRENAL SECRETION OF ANDROGENS AND OESTROGENS. J Endocrinol. 1 sept 1969;45(1):135-6.
57. JUDD HL, JUDD GE, LUCAS WE, YEN SSC. Endocrine Function of the Postmenopausal Ovary: Concentration of Androgens and Estrogens in Ovarian and Peripheral Vein Blood. J Clin Endocrinol Metab. 1 déc 1974;39(6):1020-4.
58. Landeghem AAJ van, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JHH. Endogenous Concentration and Subcellular Distribution of Androgens in Normal and Malignant Human Breast Tissue. Cancer Res. 1 juin 1985;45(6):2907-12.
59. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer | Breast Cancer Research | Full Text [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr425>
60. Anti-aromatases - Hormonothérapie [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>
61. Alimentation : prévention primaire - Alimentation [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Alimentation/Alimentation-prevention-primaire#toc-les-facteurs-alimentaires-qui-augmentent-le-risque-de-cancers>
62. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données - Ref : ETNUTRIKAN15 [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Nutrition-et-prevention-primaire-des-cancers-actualisation-des-donnees>
63. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
64. Division du sein - [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.depistagesein.ca/maladie-fibrokystique/division-du-sein/#.YUjfdLgzY2x>
65. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - Les cancers du sein non invasifs [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-non-invasifs.html/>
66. Ductal carcinoma in situ (DCIS) - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dcis/diagnosis-treatment/drc-20371895>
67. Traitements - Cancer du sein [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements#toc-carcinome-du-sein-in-situ>
68. Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol. 1 déc 1991;22(12):1232-9.
69. Franceschi S, Levi F, Vecchia CL, Randimbison L, Te V-C. Second cancers following in situ carcinoma of the breast. Int J Cancer. 1998;77(3):392-5.
70. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. Cancer. 1985;55(11):2698-708.
71. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. Cancer. 2006;106(10):2104-12.

72. Traitements du cancer du sein de stade 0 - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/stage-0/?region=on>
73. Hormonothérapie pour le cancer du sein - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=on>
74. Treatment for LCIS [Internet]. Breastcancer.org. 2016 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.breastcancer.org/symptoms/types/lcis/treatment>
75. Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. janv 2009;9(1):51-60.
76. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 23 juin 2011;364(25):2381-91.
77. Carcinome infiltrant [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.depistagesein.ca/carcinome-infiltrant/#.YCLkAehKg2w>
78. Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein#toc-les-ad-nocarcinomes-infiltrants>
79. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - Les cancers du sein invasifs [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-invasifs.html/>
80. Carcinome lobulaire - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/cancerous-tumours/lobular-carcinoma/?region=on>
81. Cancer inflammatoire - Les maladies du sein [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancer-inflammatoire>
82. Maladie de Paget du sein - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/cancerous-tumours/paget-disease-of-the-breast/?region=on>
83. Formes rares - Les maladies du sein [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Formes-rares>
84. Evaluation du programme de dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/cancers/evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein](http://maladies-et-traumatismes/cancers/evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein)
85. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20 oct 1993;85(20):1644-56.
86. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S, et al. Type of Breast Cancer Diagnosis, Screening, and Survival. *Clin Breast Cancer*. 1 août 2014;14(4):235-40.
87. Dépistage gratuit du cancer du sein entre 50 et 74 ans [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans>

88. Dépistage du cancer du sein : vous avez moins de 50 ans - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Vous-avez-moins-de-50-ans>
89. Dépistage du cancer du sein : vous avez plus de 74 ans - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Vous-avez-plus-de-74-ans>
90. van Ravesteyn NT, Stout NK, Schechter CB, Heijnsdijk EAM, Alagoz O, Trentham-Dietz A, et al. Benefits and Harms of Mammography Screening After Age 74 Years: Model Estimates of Overdiagnosis. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 6 mai 2015 [cité 14 févr 2021];107(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822526/>
91. García-Albéniz X, Hernán MA, Logan RW, Price M, Armstrong K, Hsu J. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years. Ann Intern Med. 25 févr 2020;172(6):381-9.
92. Le diagnostic de cancer du sein [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic>
93. Examen clinique des seins (ECS) - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/clinical-breast-exam/?region=qc>
94. Mammographie - Diagnostic [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie>
95. Mammographie - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/mammography/?region=qc>
96. Understanding Mammogram Reports | Mammogram Results [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/mammograms/understanding-your-mammogram-report.html>
97. Breast Ultrasound | Ultrasound for Breast Cancer [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-ultrasound.html>
98. Echographie mammaire - Diagnostic [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire>
99. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JHCL, et al. Magnetic Resonance Imaging and Mammography in Women With a Hereditary Risk of Breast Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 18 juill 2001;93(14):1095-102.
100. Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography, and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast Cancer | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.15.3524?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
101. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. Ann Intern Med. 6 mai 2008;148(9):671-9.

102. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - La stadification [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/>
103. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 oct 2013;24:vi7-23.
104. Staging & Grade - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade/>
105. Delgado BJ, Lopez-Ojeda W. Estrogen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>
106. Kaore SN, Langade DK, Yadav VK, Sharma P, Thawani VR, Sharma R. Novel actions of progesterone: what we know today and what will be the scenario in the future? *J Pharm Pharmacol*. août 2012;64(8):1040-62.
107. Cable JK, Grider MH. Physiology, Progesterone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558960/>
108. Zemmouri Y, De Croze D, Vincent Salomon A, Rouzier R, Bonneau C. Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 mai 2016;44(5):285-92.
109. Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci CMLS*. mai 2008;65(10):1566-84.
110. Überall I, Kolář Z, Trojanec R, Berkovcová J, Hajdúch M. The status and role of ErbB receptors in human cancer. *Exp Mol Pathol*. 1 avr 2008;84(2):79-89.
111. M T, J Y, D Y. Overexpression of the c-erbB-2 gene enhanced intrinsic metastasis potential in human breast cancer cells without increasing their transformation abilities [Internet]. Vol. 57, Cancer research. *Cancer Res*; 1997 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9067293/>
112. H L, Jd I, Ma S, Mh K. Overexpression of erbB-2 or EGF receptor proteins present in early stage mammary carcinoma is detected simultaneously in matched primary tumors and regional metastases [Internet]. Vol. 4, *Oncogene*. *Oncogene*; 1989 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564657/>
113. Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*. oct 2018;10(10):342.
114. Witton CJ. Structure of HER receptors and intracellular localisation of downstream effector elements gives insight into mechanism of tumour growth promotion. *Breast Cancer Res*. 2003;5(4):206-7.
115. Immunohistochemistry - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.proxy.scd.univ-tours.fr/topics/medicine-and-dentistry/immunohistochemistry>
116. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) [Internet]. Genome.gov. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Fluorescence-In-Situ-Hybridization>
117. Hayes DF. HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story. *N Engl J Med*. 26 sept 2019;381(13):1284-6.
118. Bruno S, Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Prolif*. 1992;25(1):31-40.

119. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med.* déc 2016;13(4):496-504.
120. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 14 nov 2011;11:486.
121. Réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire
122. Tumorectomie et quadrantectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie>
123. Recommandations Cancer du sein [Internet]. VIDAL. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
124. Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>
125. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - La chirurgie [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chirurgie.html/>
126. Mastectomie radicale | Lexique | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/lexique/m/mastectomie-radicale>
127. Chirurgie du cancer du sein - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/surgery/?region=on>
128. Exérèse du ganglion sentinelle - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>
129. la SFMN - La recherche du ganglion sentinelle [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sfmn.org/index.php/cnp/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/199-la-recherche-du-ganglion-sentinelle?showall=1>
130. Prise en charge du lymphœdème secondaire du membre supérieur après un cancer du sein - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-lymphoedeme-secondaire-membre-superieur-apres-cancer-sein/>
131. Radiothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
132. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - La radiothérapie [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html/>
133. Techniques - Radiothérapie [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Techniques>
134. Riou O, Fenoglietto P, Lemanski C, Azria D. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du sein : intérêt, limitations, modalités techniques. *Cancer/Radiothérapie.* 1 sept 2012;16(5):479-84.

135. Curiethérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Curietherapie>
136. Radiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/radioth-erapie>
137. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 17 oct 2002;347(16):1233-41.
138. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020989>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020989>
139. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 19 juill 2000;92(14):1143-50.
140. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer. *N Engl J Med*. 6 avr 1995;332(14):907-11.
141. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.5.1558?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
142. Netgen. Indications de la radiothérapie dans le cancer du sein non métastatique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-130/32637>
143. 10-Year Results After Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: A Randomized Trial | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.8.2326?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
144. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized Clinical Trial of Breast Irradiation Following Lumpectomy and Axillary Dissection for Node-Negative Breast Cancer: an Update. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 nov 1996;88(22):1659-64.
145. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *The Lancet*. 14 sept 1996;348(9029):708-13.
146. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study | *British Journal of Cancer* [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/6691571>
147. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 17 déc 2005;366(9503):2087-106.
148. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The Sequencing of Chemotherapy and Radiation Therapy after Conservative Surgery for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 mai 1996;334(21):1356-61.

149. Toledano A, Azria D, Garaud P, Fourquet A, Serin D, Bosset J-F, et al. Phase III Trial of Concurrent or Sequential Adjuvant Chemoradiotherapy After Conservative Surgery for Early-Stage Breast Cancer: Final Results of the ARCOSEIN Trial. *J Clin Oncol*. 1 févr 2007;25(4):405-10.
150. Rouëssé J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graïc Y, Combe M, et al. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: Final results. *Int J Radiat Oncol*. 15 mars 2006;64(4):1072-80.
151. Pinnarò P, Rambone R, Giordano C, Giannarelli D, Strigari L, Arcangeli G. Long-Term Results of a Randomized Trial on the Sequencing of Radiotherapy and Chemotherapy in Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. juin 2011;34(3):238-44.
152. Fernando IN, Bowden SJ, Herring K, Brookes CL, Ahmed I, Marshall A, et al. Synchronous versus sequential chemo-radiotherapy in patients with early stage breast cancer (SECRAB): A randomised, phase III, trial. *Radiother Oncol*. 1 janv 2020;142:52-61.
153. Farrar MC, Jacobs TF. Tamoxifen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532905/>
154. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 1 juill 2015;99:11-5.
155. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N Engl J Med*. 13 févr 2003;348(7):618-29.
156. Gogas H, Markopoulos C, Blamey R. Should women be advised to take prophylactic endocrine treatment outside of a clinical trial setting? *Ann Oncol*. 1 déc 2005;16(12):1861-6.
157. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 16 mai 1998;351(9114):1451-67.
158. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*. mars 2004;90(1):S2-6.
159. Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. *Br J Cancer*. 2 déc 2002;87(12):1354-9.
160. Tamoxifen (ICI 47699) | Estrogen Receptor Modulator | MedChemExpress [Internet]. MedchemExpress.com. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/Tamoxifen.html>
161. Raloxifene hydrochloride (Keoxifene hydrochloride) | Estrogen Receptor Modulator | MedChemExpress [Internet]. MedchemExpress.com. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/raloxifene-hydrochloride.html>
162. Estradiol (β-Estradiol) | ER Agonist | MedChemExpress [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/Estradiol.html>
163. Fulvestrant (ICI 182780) | Estrogen Receptor Antagonist | MedChemExpress [Internet]. MedchemExpress.com. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/Fulvestrant.html>
164. Toremifene. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548338/>

165. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase Cytochrome P450, The Enzyme Responsible for Estrogen Biosynthesis*. *Endocr Rev.* 1 juin 1994;15(3):342-55.
166. Hinshelwood MM, Mendelson CR. Tissue-specific expression of the human CYP19 (aromatase) gene in ovary and adipose tissue of transgenic mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1 déc 2001;79(1):193-201.
167. Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol.* 1 août 2003;30:3-11.
168. Marques P, Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. Physiology of GNRH and Gonadotropin Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
169. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(3):170-4.
170. CHIMIOTHÉRAPIE : PRINCIPES PRATIQUES. [Internet]. 2018 [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/chimiotherapie-principes-pratiques>
171. Thymidylate Synthase: A Critical Target for Cancer Chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 1 févr 2002;1(4):220-9.
172. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - Les antimétabolites - Les antipyrimidiques [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-antimetabolites/les-antipyrimidiques.html/>
173. Kellogg EH, Hejab NMA, Howes S, Northcote P, Miller JH, Díaz JF, et al. Insights into the Distinct Mechanisms of Action of Taxane and Non-Taxane Microtubule Stabilizers from Cryo-EM Structures. *J Mol Biol.* 10 mars 2017;429(5):633-46.
174. Bignold LP. Specific aspects of cytotoxic and hormonal drug therapies. In: *Principles of Tumors* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 8 avr 2021]. p. 389-418. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128169209000158>
175. Dybdal-Hargreaves NF, Risinger AL, Mooberry SL. Eribulin Mesylate: Mechanism of Action of a Unique Microtubule Targeting Agent. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juin 2015;21(11):2445-52.
176. Venkatesh P, Kasi A. Anthracyclines. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538187/>
177. Dervisis N, Klahn S. Therapeutic Innovations: Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer. *Vet Sci* [Internet]. 20 janv 2016 [cité 9 avr 2021];3(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644617/>
178. Pottier C, Fresnais M, Gilon M, Jérusalem G, Longuespée R, Sounni NE. Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer: Breakthrough and Challenges of Targeted Therapy. *Cancers.* mars 2020;12(3):731.
179. Butti R, Das S, Gunasekaran VP, Yadav AS, Kumar D, Kundu GC. Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer: signaling, therapeutic implications and challenges. *Mol Cancer* [Internet]. 19 févr 2018 [cité 9 avr 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817867/>
180. Trastuzumab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 2 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

181. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 5 juill 2007;357(1):39-51.
182. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 1 févr 2013;24(2):273-82.
183. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*. 1 juin 2007;18(6):977-84.
184. Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF [Internet]. *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Landes Bioscience; 2013 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/>
185. Liu Y, Tamimi RM, Collins LC, Schnitt SJ, Gilmore HL, Connolly JL, et al. The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: results from the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. août 2011;129(1):175-84.
186. Avastin® (bevacizumab) Proposed MOA | MCRC Treatment [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.avastin.com/hcp/mcrc/proposed-moa.html>
187. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JHM. Bevacizumab. *The Oncologist*. août 2010;15(8):819-25.
188. Frampton JE. Lapatinib. *Drugs*. 1 oct 2009;69(15):2125-48.
189. Tsang RY, Sadeghi S, Finn RS. Lapatinib, a Dual-Targeted Small Molecule Inhibitor of EGFR and HER2, in HER2-Amplified Breast Cancer: From Bench to Bedside. *Clin Med Insights Ther*. 1 janv 2011;3:CMT.S3783.
190. TUKYSA (tucatinib) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273459/fr/tukysa-tucatinib
191. Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-296/inhibiteurs-de-la-parp-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>
192. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase | *Nature* [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature03443>
193. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy | *Nature* [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature03445>
194. Virginia SI PharmD Pharmacist New York, New York Mohammad A Rattu, PharmD, BCOP, BCPS, BCGP Oncology Pharmacist The Mount Sinai Hospital New York, NY Neal Shah, PharmD MD/PhD Candidate 2020 West Virginia University School of Medicine Morgantown, West. Role of PARP Inhibitors in BRCA-Related Malignancies [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.uspharmacist.com/article/role-of-parp-inhibitors-in-brcarelated-malignancies>
195. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
196. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(9):3233.
197. Ozaki T, Nakagawara A. Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers*. 3 mars 2011;3(1):994-1013.

198. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 20 nov 2014;32(33):3744-52.
199. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 déc 2009;15(24):7479-91.
200. de Melo Gagliato D, Leonardo Fontes Jardim D, Marchesi MSP, Hortobagyi GN. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget*. 27 janv 2016;7(39):64431-46.
201. Milella M, Falcone I, Conciatori F, Cesta Incani U, Del Curatolo A, Inzerilli N, et al. PTEN: Multiple Functions in Human Malignant Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 16 févr 2015 [cité 13 mai 2021];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329810/>
202. Wong ALA, Lee S-C. Mechanisms of Resistance to Trastuzumab and Novel Therapeutic Strategies in HER2-Positive Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 9 mai 2012;2012:e415170.
203. Lu Y, Zi X, Pollak M. Molecular mechanisms underlying IGF-I-induced attenuation of the growth-inhibitory activity of trastuzumab (Herceptin) on SKBR3 breast cancer cells. *Int J Cancer*. 2004;108(3):334-41.
204. Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-Like Growth Factor-I Receptor Signaling and Resistance to Trastuzumab (Herceptin). *JNCI J Natl Cancer Inst*. 19 déc 2001;93(24):1852-7.
205. Immunoglobulin G Fragment C Receptor Polymorphisms and Clinical Efficacy of Trastuzumab-Based Therapy in Patients With HER-2/neu–Positive Metastatic Breast Cancer | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.8957?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
206. D’Amato V, Raimondo L, Formisano L, Giuliano M, De Placido S, Rosa R, et al. Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 1 déc 2015;41(10):877-83.
207. Li H, Liu Z-Y, Wu N, Chen Y-C, Cheng Q, Wang J. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Mol Cancer*. 20 juin 2020;19(1):107.
208. Beck A, Dumontet C, Joubert N. Les immuno-conjugués en oncologie - Les raisons du succès récent d’une approche ancienne. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1034-42.
209. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrllich/biographical/>
210. Joubert N, Beck A, Dumontet C, Denevault-Sabourin C. Antibody–Drug Conjugates: The Last Decade. *Pharmaceuticals*. sept 2020;13(9):245.
211. FDA Approves Pfizer’s Mylotarg 7 Years After it was Pulled From the Market [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.raps.org/regulatory-focus™/news-articles/2017/9/fda-approves-pfizer-s-mylotarg-7-years-after-it-was-pulled-from-the-market>
212. Vankemmelbeke M, Durrant L. Third-generation antibody drug conjugates for cancer therapy – a balancing act. *Ther Deliv*. 1 mars 2016;7(3):141-4.
213. About antibody-drug conjugates [Internet]. Mablink Bioscience. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.mablink.com/adc-expertise/adc-design/>
214. bioadc. Antibody–drug Conjugates: Historical Developments – Creative Biolabs ADC Blog [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/blog/adc/antibody-drug-conjugates-developments/>

215. Szot C, Saha S, Zhang XM, Zhu Z, Hilton MB, Morris K, et al. Tumor stroma–targeted antibody-drug conjugate triggers localized anticancer drug release. *J Clin Invest*. 128(7):2927-43.
216. Peters C, Brown S. Antibody–drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep* [Internet]. 14 juill 2015 [cité 22 avr 2021];35(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613712/>
217. Natsume A, Niwa R, Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: Enhancing ADCC and CDC. *Drug Des Devel Ther*. 21 sept 2009;3:7-16.
218. Wang Y-J, Li Y-Y, Liu X-Y, Lu X-L, Cao X, Jiao B-H. Marine Antibody–Drug Conjugates: Design Strategies and Research Progress. *Mar Drugs* [Internet]. 13 janv 2017 [cité 22 avr 2021];15(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295238/>
219. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody–drug conjugates for cancer. *The Lancet*. 31 août 2019;394(10200):793-804.
220. Jaracz S, Chen J, Kuznetsova LV, Ojima I. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates. *Bioorg Med Chem*. 1 sept 2005;13(17):5043-54.
221. Ponziani S, Di Vittorio G, Pitari G, Cimini AM, Ardini M, Gentile R, et al. Antibody-Drug Conjugates: The New Frontier of Chemotherapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 31 juill 2020 [cité 21 avr 2021];21(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432430/>
222. Cavallo-Medved D, Moin K, Sloane B. Cathepsin B. *AFCS-Nat Mol Pages* [Internet]. 2011 [cité 25 avr 2021];2011. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541861/>
223. Aggarwal N, Sloane BF. Cathepsin B: Multiple roles in cancer. *Proteomics Clin Appl*. juin 2014;8(0):427-37.
224. Brentuximab Vedotin (SGN35) Drug Description [Internet]. ADC Review. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.adcreview.com/brentuximab-vedotin-sgn35/>
225. Tranoy-Opalinski I, Legigan T, Barat R, Clarhaut J, Thomas M, Renoux B, et al. β -Glucuronidase-responsive prodrugs for selective cancer chemotherapy: An update. *Eur J Med Chem*. 3 mars 2014;74:302-13.
226. β -Glucuronide Linker - Creative Biolabs [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/adc/beta-glucuronide-linker.htm>
227. Kolodych S, Michel C, Delacroix S, Koniev O, Ehkirch A, Eberova J, et al. Development and evaluation of β -galactosidase-sensitive antibody-drug conjugates. *Eur J Med Chem*. 15 déc 2017;142:376-82.
228. Erickson HK, Park PU, Widdison WC, Kovtun YV, Garrett LM, Hoffman K, et al. Antibody-Maytansinoid Conjugates Are Activated in Targeted Cancer Cells by Lysosomal Degradation and Linker-Dependent Intracellular Processing. *Cancer Res*. 15 avr 2006;66(8):4426-33.
229. Cysteine Based Conjugation - Creative Biolabs [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/adc/cysteine-based-conjugation.htm>
230. Lysine Based Conjugation - Creative Biolabs [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/adc/lysine-based-conjugation.htm>
231. Duerr C, Friess W. Antibody-drug conjugates- stability and formulation. *Eur J Pharm Biopharm*. 1 juin 2019;139:168-76.
232. Nejadmoghaddam M-R, Minai-Tehrani A, Ghahremanzadeh R, Mahmoudi M, Dinarvand R, Zarnani A-H. Antibody-Drug Conjugates: Possibilities and Challenges. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2019;11(1):3-23.

233. Genentech: Press Releases | Friday, May 3, 2019 [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.gene.com/media/press-releases/14785/2019-05-03/fda-approves-genentechs-kadcyla-for-adju>
234. Anonymous. Kadcyla [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla>
235. KADCYLA (trastuzumab emtansine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3188463/fr/kadcyla-trastuzumab-emtansine
236. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 5 mars 2014;16(2):209.
237. Guerin M, Sabatier R, Gonçalves A. Autorisation de mise sur le marché du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2015;102(4):390-7.
238. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, et al. Phase II Randomized Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 4 févr 2013;31(9):1157-63.
239. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 juin 2017;18(6):732-42.
240. Enhertu (trastuzumab deruxtecan) approved in the US for HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer following two or more prior anti-HER2 based regimens [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/enhertu-trastuzumab-deruxtecan-approved-in-the-us-for-her2-positive-unresectable-or-metastatic-breast-cancer-following-2-or-more-prior-anti-her2-based-regimens.html>
241. Enhertu approved in the EU for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/enhertu-approved-in-the-eu-for-breast-cancer.html>
242. Commissioner O of the. FDA approves new treatment option for patients with HER2-positive breast cancer who have progressed on available therapies [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-her2-positive-breast-cancer-who-have-progressed-available>
243. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody–drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* juill 2016;107(7):1039-46.
244. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 1 juin 2019;20(6):816-26.
245. Daiichi Sankyo Co., Ltd. Phase 1, Two-Part, Multicenter, Non-randomized, Open-label, Multiple Dose First-In-Human Study of DS-8201A, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 août [cité 19 mai 2021]. Report No.: study/NCT02564900. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02564900>
246. DESTINY-Breast01 Trial | ENHERTU | HCP [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.enhertuhcp.com/en/enhertu-clinical-study>

247. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 13 févr 2020;382(7):610-21.
248. Daiichi Sankyo, Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 20 mai 2021]. Report No.: NCT03523585. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585>
249. Daiichi Sankyo, Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 déc [cité 20 mai 2021]. Report No.: NCT03529110. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110>
250. Daiichi Sankyo, Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 20 mai 2021]. Report No.: NCT03734029. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029>
251. Essais cliniques DESTINY pour le Cancer du Sein Métastatique [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.destinyclinicaltrials.com/fr-FR>
252. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan-hziy for metastatic triple negative breast cancer. FDA [Internet]. 22 avr 2020 [cité 6 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hziy-metastatic-triple-negative-breast-cancer>
253. Cancer du sein triple négatif : la HAS autorise le Trodelvy en accès précoce [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284628/fr/cancer-du-sein-triple-negatif-la-has-autorise-le-trodelvy-en-acces-precoce
254. Zeng P, Chen M-B, Zhou L-N, Tang M, Liu C-Y, Lu P-H. Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 20 sept 2016 [cité 21 mai 2021];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028884/>
255. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget*. 22 juin 2018;9(48):28989-9006.
256. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, Moroosse RL, Isakoff SJ, Starodub AN, et al. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 juill 2017;35(19):2141-8.
257. Mathijssen RHJ, Alphen RJ van, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res*. 1 août 2001;7(8):2182-94.
258. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi, Jr. VJ, Vahdat LT, et al. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2015;21(17):3870-8.
259. Humanized Anti-Trop-2 IgG-SN-38 Conjugate for Effective Treatment of Diverse Epithelial Cancers: Preclinical Studies in Human Cancer Xenograft Models and Monkeys | *Clinical Cancer Research* [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/10/3157.long>
260. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolane SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 21 févr 2019;380(8):741-51.

261. TRODELVY™ (sacituzumab govitecan-hziy) Clinical Trial Design [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://trodelvyhcp.com/hcp/mTNBC/trial-design>
262. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 22 avr 2021;384(16):1529-41.
263. García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Resistance to Antibody–Drug Conjugates. *Cancer Res*. 1 mai 2018;78(9):2159-65.
264. Loganzo F, Tan X, Sung M, Jin G, Myers JS, Melamud E, et al. Tumor Cells Chronically Treated with a Trastuzumab–Maytansinoid Antibody–Drug Conjugate Develop Varied Resistance Mechanisms but Respond to Alternate Treatments. *Mol Cancer Ther*. 1 avr 2015;14(4):952-63.
265. Joubert N, Denevault-Sabourin C, Bryden F, Viaud-Massuard M-C. Towards antibody-drug conjugates and prodrug strategies with extracellular stimuli-responsive drug delivery in the tumor microenvironment for cancer therapy. *Eur J Med Chem*. 15 déc 2017;142:393-415.
266. Reslan L, Dalle S, Dumontet C. Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies. *mAbs*. 2009;1(3):222-9.
267. Logue JS, Morrison DK. Complexity in the signaling network: insights from the use of targeted inhibitors in cancer therapy. *Genes Dev*. 1 avr 2012;26(7):641-50.
268. Beck A, Dumontet C, Joubert N. Les immunoconjugués en oncologie - Les nouvelles stratégies en développement. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1043-53.
269. Viricel W, Fournet G, Beaumel S, Perriat E, Papot S, Dumontet C, et al. Monodisperse polysarcosine-based highly-loaded antibody-drug conjugates. *Chem Sci*. 3 avr 2019;10(14):4048-53.
270. Conilh L, Fournet G, Fourmaux E, Murcia A, Matera E-L, Joseph B, et al. Exatecan Antibody Drug Conjugates Based on a Hydrophilic Polysarcosine Drug-Linker Platform. *Pharmaceuticals*. mars 2021;14(3):247.
271. Polysarcosine – a True Alternative to PEG [Internet]. English (US). [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.iris-biotech.de/en/kbase/article/view/id/31/>
272. ZYNLONTA™ (loncastuximab tésirine-lpyl) d'ADC Therapeutics ajouté par le National Comprehensive Cancer Network® aux directives de pratiques cliniques en oncologie pour les lymphomes de cellules B [Internet]. 2021 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20210505006258/fr/>
273. Bourillon L, Bourgier C, Gaborit N, Garambois V, Llès E, Zampieri A, et al. An auristatin-based antibody-drug conjugate targeting HER3 enhances the radiation response in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(7):1838-51.
274. Galaine J, Godet Y, Adotévi O. Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2016;103:S127-31.
275. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *OncoTargets Ther*. 12 août 2016;9:5023-39.
276. Grosso JF, Jure-Kunkel MN. CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research. *Cancer Immun [Internet]*. 22 janv 2013 [cité 20 juin 2021];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3559193/>
277. Anonymous. Yervoy [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>

278. FDA Approves New Immunotherapy for Metastatic Melanoma [Internet]. Cancer Research Institute. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cancerresearch.org/en-us/news/2011/fda-approves-new-immunotherapy-for-melanoma>
279. Page DB, Bear H, Prabhakaran S, Gatti-Mays ME, Thomas A, Cobain E, et al. Two may be better than one: PD-1/PD-L1 blockade combination approaches in metastatic breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 8 oct 2019;5(1):1-9.
280. Winer EP, Lipatov O, Im S-A, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 avr 2021;22(4):499-511.
281. Müller P, Kreuzaler M, Khan T, Thommen DS, Martin K, Glatz K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci Transl Med*. 25 nov 2015;7(315):315ra188-315ra188.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21506257

N° Thèse : 110

Nom et Prénom : CHAZAUD-VAREILLE Matisse

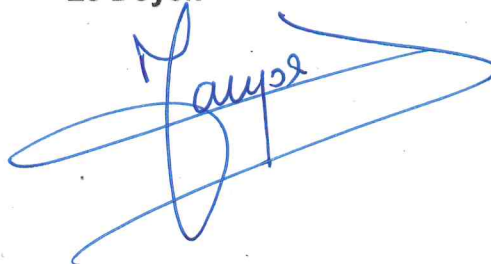
Sujet : Apports des ADCs dans le traitement des cancers du sein HER2 (+)
métastatiques et triple négatifs

Tours, le : 23/11/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : CHAZAUD-VAREILLE Matisse

N° 110

TITRE DE LA THÈSE

Apport des conjugués anticorps-médicaments dans le traitement des cancers du sein HER2 (+)
métastatiques et triples négatifs

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Considéré comme le premier cancer féminin avec près de 59 000 nouveaux cas par an, le cancer du sein reste un problème de santé publique majeur. L'arsenal thérapeutique disponible comprenant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées permet de ralentir la progression voir de guérir certaines formes. Cependant, malgré des protocoles thérapeutiques ayant fait preuve de leur efficacité, les cellules cancéreuses développent de nouveaux mécanismes de résistance. Au début des années 2000, une nouvelle catégorie de thérapie ciblée, les conjugués anticorps-médicaments ou antibody-drug conjugates (ADCs) en anglaise, arrive sur le marché. Ces nouvelles thérapies, mêlant anticorps et molécule cytotoxique puissante, ont permis d'améliorer certains paramètres comme la survie ou encore la tolérance au traitement. Actuellement en essor avec de nombreux candidats en études pré-cliniques et cliniques, ces thérapies nécessitent une amélioration de certains de leurs paramètres mais également une modification de leur utilisation, notamment par l'incrémentation des ADCs dans de nouveaux protocoles de traitements.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Cancer du sein HER2 (+) métastatique, cancer du sein triple négatif, thérapie ciblées, conjugués anticorps-médicaments, antibody-drug conjugates (ADCs)

JURY

PRÉSIDENT : VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Enseignante-chercheuse, UFR de Pharmacie

MEMBRES :

ANDRE Virginie, Pharmacienne responsable de l'UBCO, CHRU Bretonneau, Tours

DENEVAULT-SABOURIN Caroline, Pharmacienne enseignante-chercheuse, UFR de Pharmacie

JOUBERT Nicolas, Enseignant-chercheur, UFR de Médecine et de Sciences et Techniques

DATE ET LIEU DESOUTENANCE Lundi 13 décembre 2021 en amphithéâtre A40