



# UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

## THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Données de vie réelle de tolérance et d'efficacité du pembrolizumab  
associé à la chimiothérapie en situation néoadjuvante des cancers  
du sein triple négatifs**

**Étude REALIKEY**

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2025 à 18h  
au Pôle Formation  
par **Louis-Marie CHENET**

---

### JURY

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Alexandra FORESTIER**

**Madame le Docteur Émilie KACZMAREK**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Audrey MAILLIEZ**

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>ACR</b>	<i>American College of Radiology</i>
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>CAP</b>	<i>College of American Pathologists</i>
<b>CCI</b>	Carcinome canalaire infiltrant
<b>CSTN</b>	Cancer du sein triple négatif
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CTNA</b>	Chimiothérapie néo-adjuvante
<b>EI</b>	Effet indésirable
<b>EIIM</b>	Effet indésirable immuno-médié
<b>EORTC</b>	Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>HER-2</b>	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>INCA</b>	Institut national du cancer
<b>IRM</b>	Image par résonance magnétique
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé

<b>pCR</b>	<i>Pathologic complete response / réponse pathologique complète</i>
<b>PD-1</b>	<i>Programmed cell death protein 1</i>
<b>PDL1</b>	<i>Programmed death ligand 1</i>
<b>PDL2</b>	<i>Programmed death ligand 2</i>
<b>PS</b>	<i>Performance status / Score de performance</i>
<b>QLQ-BR23</b>	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module
<b>QLQ-C30</b>	Quality of Life Questionnaire-Core 30
<b>RCP</b>	<i>Residual Cancer Burden</i>
<b>RH</b>	Récepteur hormonal
<b>RO</b>	Récepteur œstrogène
<b>RP</b>	Récepteur progestérone
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positon
<b>TNM</b>	<i>Tumor Node Metastasis</i>
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

# Sommaire

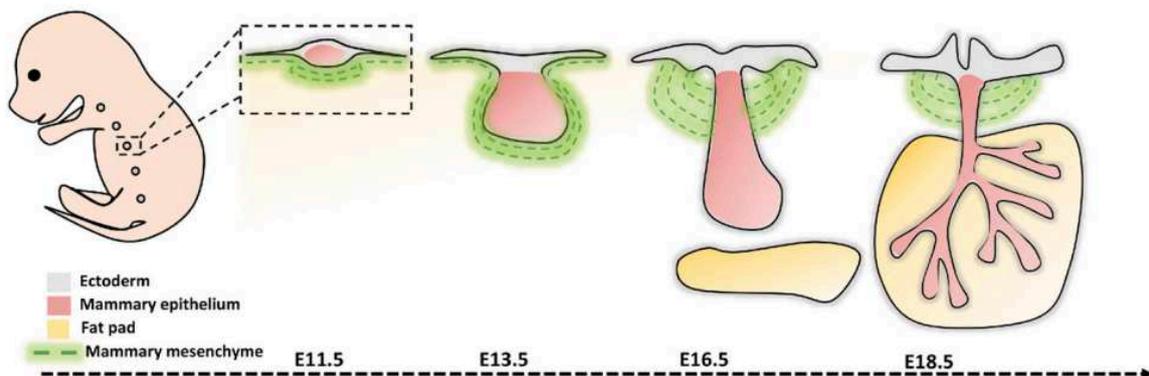
## Table des matières

<b>Avertissement</b> .....	<b>2</b>
<b>Sigles</b> .....	<b>3</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Organogenèse et anatomie du sein</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Le cancer du sein</b> .....	<b>10</b>
2.1. Oncogenèse du sein .....	10
2.2. Généralités .....	13
2.3. Épidémiologie.....	14
2.4. Dépistage .....	15
2.5. Facteurs de risque .....	15
<b>3. Cancer du sein triple négatif (CSTN)</b> .....	<b>17</b>
3.1. Généralités .....	17
3.2. Chimiothérapie .....	18
3.2.1. Les sels de platine et le cyclophosphamide .....	18
3.2.2. Taxanes.....	18
3.2.3. Anthracyclines .....	19
3.2.4. Immunothérapie .....	19
3.3. Keynote 522 .....	23
<b>4. Objectifs de l'étude REALIKEY et critères de jugement</b> .....	<b>32</b>
4.1. Objectifs.....	33
4.2. Critères de jugement.....	33
<b>5. Matériel et méthodes</b> .....	<b>34</b>
5.1. Design de l'étude REALIKEY .....	34
5.2. Critères d'éligibilité.....	35
5.3. Modalité de prise en charge .....	35
5.3.1. Bilan pré-thérapeutique .....	36
5.3.2. Protocole thérapeutique .....	37
5.4. Analyses statistiques .....	43
5.4.1. Analyses descriptives .....	43
5.4.2. Analyse de la toxicité liée au Pembrolizumab ou à la chimiothérapie séquentielle .....	44
5.4.3. Analyse de l'efficacité.....	45
<b>6. Résultats</b> .....	<b>45</b>
6.1. Caractéristiques des patientes (Annexe 1).....	45
6.2. Caractéristiques tumorales (Cf. Tableau 1) .....	47

<b>6.3.</b>	<b>Description des traitements systémiques .....</b>	<b>48</b>
<b>6.4.</b>	<b>Tolérance .....</b>	<b>49</b>
6.4.1.	Toxicité cumulée .....	51
<b>6.5.</b>	<b>Tolérance spécifique au pembrolizumab .....</b>	<b>52</b>
<b>6.6.</b>	<b>Description et tolérance des traitements locorégionaux .....</b>	<b>56</b>
6.6.1.	Chirurgie.....	56
6.6.2.	Radiothérapie .....	58
<b>6.7.</b>	<b>Efficacité .....</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b><i>Discussion</i> .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b><i>Conclusion</i>.....</b>	<b>72</b>
	<b><i>Liste des figures</i> .....</b>	<b>74</b>
	<b><i>Liste des tables</i> .....</b>	<b>75</b>
	<b><i>Bibliographie</i>.....</b>	<b>76</b>
	<b><i>Annexes</i>.....</b>	<b>83</b>

# 1. Organogénèse et anatomie du sein

Les glandes mammaires sont un type de glandes sudoripares modifiées et hautement spécialisées (1,2). Elles se développent à partir d'une crête mammaire, épaissement de l'ectoderme, pendant l'embryogenèse (2,3). Cette crête disparaît ensuite, ne laissant que le bourgeon mammaire, qui formera l'aréole. Pendant le développement fœtal (**figure 1**), ce bourgeon pénètre dans le tissu mésodermique et se divise en plusieurs cylindres qui deviendront les canaux galactophores (3). Ces canaux s'ouvrent à la peau au niveau du mamelon et se différencient en profondeur pour former les unités glandulaires (2).



**Figure 1. Étapes du développement mammaire embryonnaire (4)**

Chez les hommes, le sein ne subira aucune modification tout au long de sa vie. Le sein féminin ne se développe qu'à la puberté, moment auquel il grossit sous l'influence de la production ovarienne d'œstrogènes et de progestérone, ce qui entraîne une prolifération d'éléments épithéliaux et conjonctifs. Le sein grossit en raison du développement des glandes mammaires associé à un dépôt accru de tissu adipeux. (1), de la saillie du mamelon, de l'élargissement et de la pigmentation de l'aréole (5).

La glande mammaire (**Figure 2**) comprend entre 15 et 20 lobes, subdivisés en 20 à 40 lobules constitués de glandes tubulo-alvéolaires ramifiées. Chaque lobe se draine dans un canal galactophore principal, lequel se dilate en un sinus galactophore sous-aréolaire avant de s'ouvrir par un orifice restreint au niveau du mamelon. L'espace entre les lobes est rempli de tissu adipeux, assurant une structure et un soutien au sein (1).

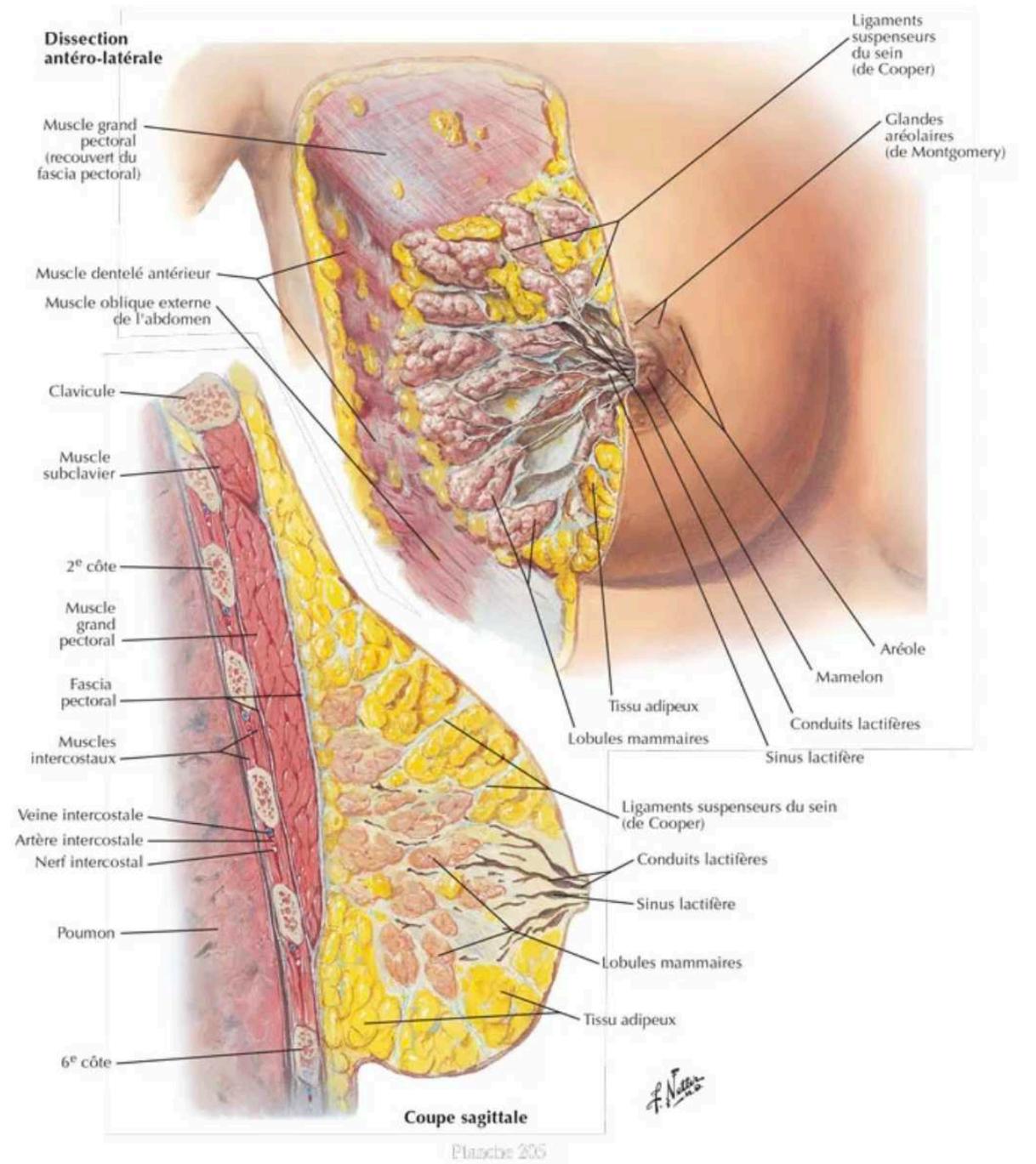
Sous l'effet des œstrogènes, il existe une croissance et une multiplication des canaux galactophores. Sous l'effet de la progestérone, le tissu glandulaire, les lobules et les alvéoles se développent (5).

Au fur et à mesure des cycles menstruels et donc de la vie de la femme, le parenchyme de soutien se développe et subit une congestion d'origine hormonale.

Au début de la grossesse, la maturation du sein atteint son achèvement. À ce stade, le volume et la densité mammaires augmentent sous l'influence des hormones, notamment l'œstrogène, la progestérone, l'hormone de croissance, la prolactine et les hormones placentaires. Cliniquement, cette augmentation de volume mammaire est accompagnée d'une dilatation des veines superficielles et d'un assombrissement du complexe mamelon-aréole (1,6).

Lors de la ménopause, le sein subit une involution, caractérisée par la régression des structures canalaire et glandulaire, entraînant une prépondérance de la graisse et du stroma. Avec l'âge, une réduction progressive des canaux et des lobules est observée, parallèlement à une diminution des tissus adipeux et stromaux, ce qui provoque un rétrécissement du sein et une perte de son contour. Au fil du temps, les

ligaments suspanseurs de Cooper se relâchent, contribuant ainsi à une ptose mammaire (1).

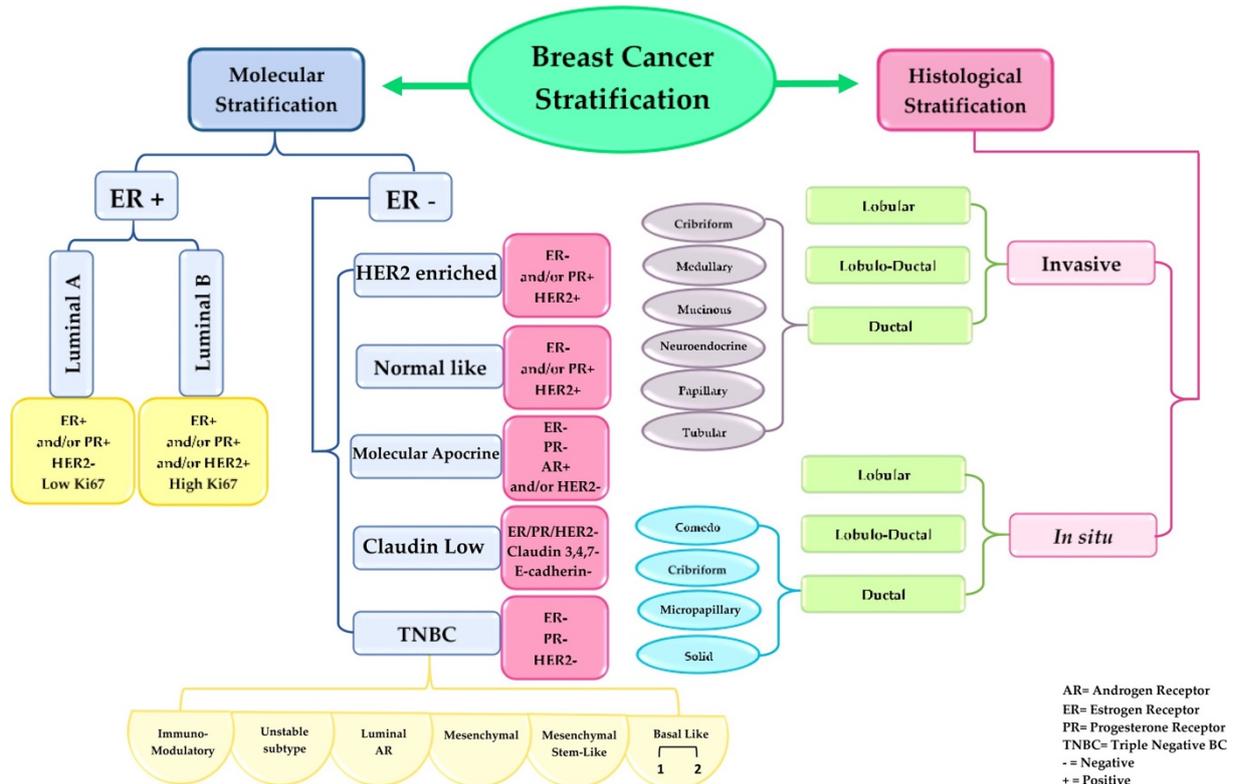


**Figure 2: Coupe anatomique du sein – schéma (7)**

## 2. Le cancer du sein

### 2.1. Oncogénèse du sein

Le cancer du sein se distingue selon 2 catégories : sa caractéristique histologique et ses caractéristiques moléculaires (**Figure 3**).



**Figure 3: Classification du cancer du sein (8).**

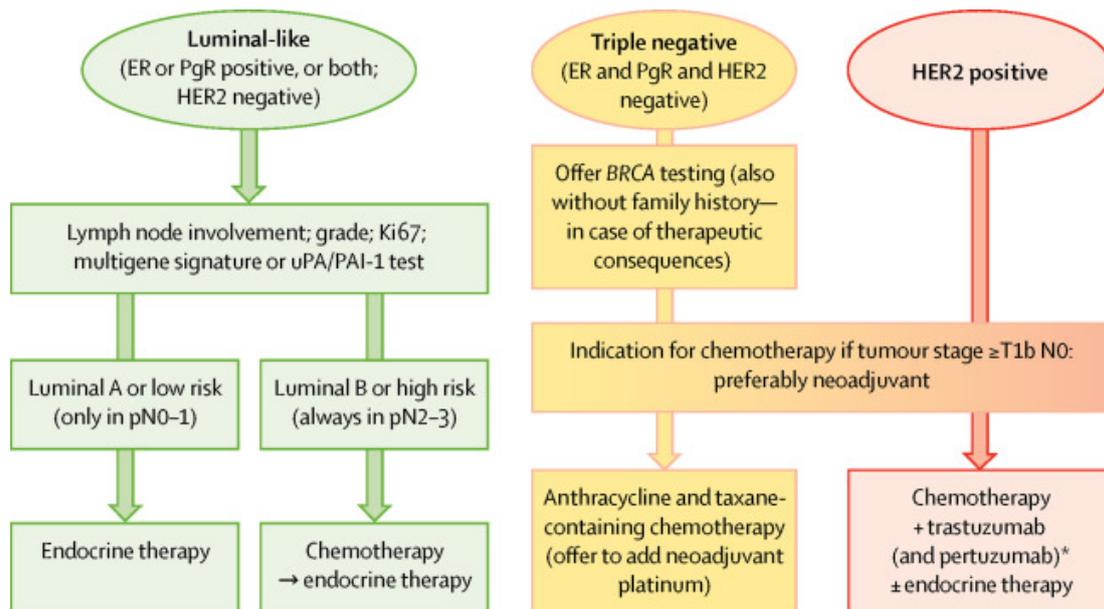
Concernant le type histologique, on distingue :

- Le carcinome canalaire infiltrant (ou invasif) (CCI), représentant environ 70 à 80 % des cancers du sein, qui prend naissance dans les canaux galactophores et envahit les tissus environnants.
- Le carcinome lobulaire infiltrant, originaire des lobules glandulaires, constitue environ 10 à 15 % des cas et peut être plus diffus, touchant parfois les deux seins simultanément.

- Le carcinome mucineux, moins courant et généralement peu agressif, composé de cellules entourées de mucus, offrant un pronostic souvent favorable.
- Le carcinome tubuleux, il est caractérisé par des structures tubulaires bien différenciées et présente un faible potentiel de propagation, ce qui en fait également un type de bon pronostic (9).

Concernant le type moléculaire, on retrouve les cancers du sein dits triple négatifs (TNBC) et les non-triples négatifs. En effet, lors d'un diagnostic du cancer du sein, il est immédiatement recherché le statut des récepteurs hormonaux (RH) aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) et la présence ou non de la protéine transmembranaire Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2).

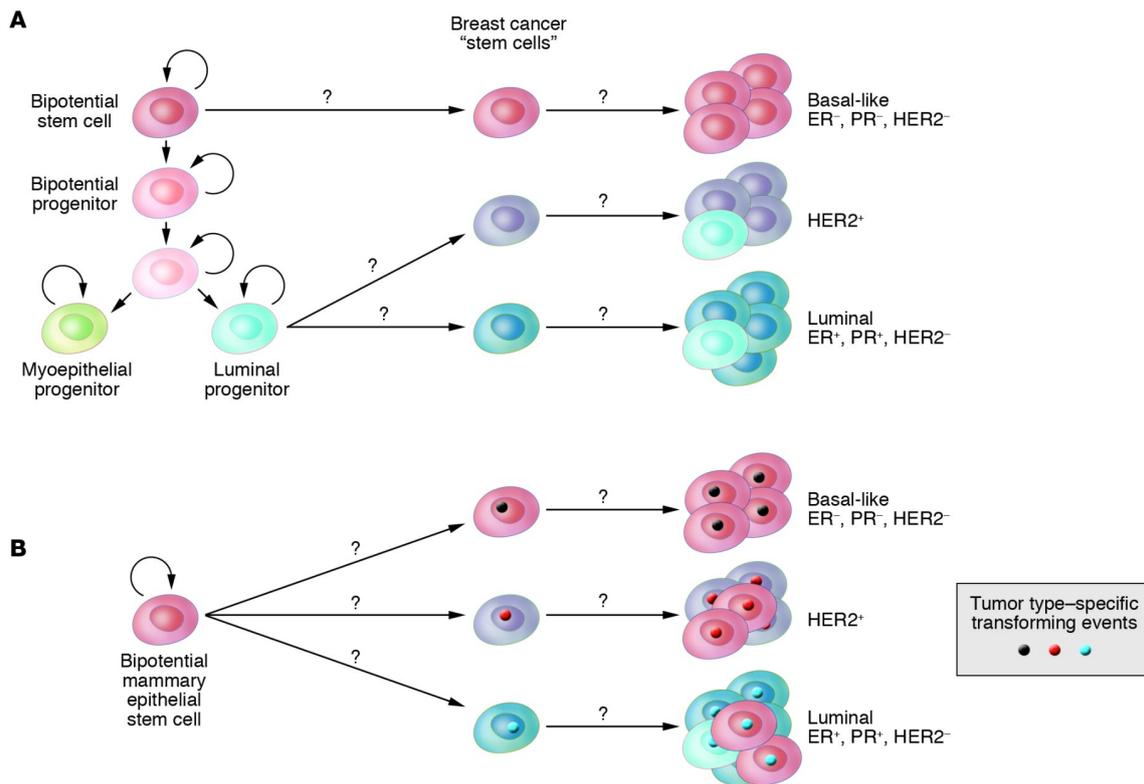
Il existe alors les cancers du sein dits hormonaux-sensibles avec la présence de RH au sein de la tumeur avec ou sans la protéine transmembranaire HER-2. Il existe également des formes hormono-négatives mais avec la présence de la protéine HER-2. Enfin, il existe les TNBC où ni récepteurs hormonaux, ni protéine HER-2 ne seront retrouvés ou simplement en faible quantité (10,11). Suivant la présence de ces RH, de la protéine HER2 ou de leurs absences, l'algorithme de prise en charge diffère (**Figure 4**).



**Figure 4: Principes du traitement systémique du cancer du sein à un stade précoce. (10)**

A ce jour, il n'existe pas d'explication claire sur l'oncogenèse du cancer du sein. Il existe 2 théories : la théorie dite de la cellule souche où chaque sous-type de cancer du sein est issu des mêmes cellules souches. La théorie stochastique où une cellule souche se divise en sous-type cellulaire qui est à l'origine de leur sous-type de cancer du sein.

**(Figure 5)**



**Figure 5. Modèles hypothétiques expliquant les sous-types du cancer du sein (12)**

## 2.2. Généralités

Le cancer du sein est une pathologie complexe qui regroupe plusieurs sous-types variés, classifiés selon des critères histologiques et moléculaires. La classification utilisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) repose sur des caractéristiques anatomiques. Le système TNM, par exemple, tient compte de la taille de la tumeur (T), de l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et de la présence éventuelle de métastases (M) pour évaluer le stade de la maladie, de 0 à IV. Au stade 0, la tumeur est localisée et non invasive, tandis qu'au stade IV, elle présente des métastases à distance.

## 2.3. Épidémiologie

Après avoir remplacé le cancer du poumon comme cancer le plus fréquemment diagnostiqué à l'échelle mondiale, le cancer du sein représente aujourd'hui 1 diagnostic de cancer sur 8 et un total de 2,3 millions de nouveaux cas chez les 2 sexes combinés (13). Représentant un quart de tous les cas de cancer chez les femmes, il est de loin le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes en 2020, et sa charge s'est alourdie dans de nombreuses régions du monde, en particulier dans les pays en transition (14). On estime que 685 000 femmes sont mortes du cancer du sein, dans le monde en 2020, et représente 1 décès sur 6 chez les femmes. La réponse insuffisante des autorités de santé publique à cette évolution a conduit au lancement récent de l'Initiative mondiale contre le cancer du sein par l'OMS (15).

L'OMS et ses collaborateurs visent à réduire la mortalité par cancer du sein en favorisant un diagnostic rapide, un traitement et une prise en charge des patients adéquats (16).

L'incidence varie selon les régions avec un taux plus important dans les pays développés mais augmente également dans les pays en voie de développement en raison de la modification de leur mode de vie, de l'augmentation de l'espérance de vie et probablement aussi d'une amélioration des techniques de diagnostic, de dépistage et du recensement des cas (17).

En France, en 2024, selon l'Institut national contre le cancer (Inca), le cancer du sein demeure un enjeu de santé majeur. Il reste le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 61 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Malgré les avancées

dans le dépistage et les traitements, ce cancer cause encore 12 600 décès en 2021, ce qui en fait la première étiologie de mortalité par cancer chez les femmes.

## 2.4. Dépistage

En France, le dépistage du cancer du sein, instauré pour les femmes âgées de 50 à 74 ans, est organisé par un programme national sous la supervision de Santé publique France et de la Haute Autorité de Santé (HAS). Lorsqu'il est détecté précocement, le cancer du sein peut être guéri dans plus de 90 % des cas et traité avec des approches moins invasives. C'est pourquoi, en 1994, les autorités publiques ont mis en place un programme national de dépistage organisé du cancer du sein, généralisé dans toute la France en 2004. Ce dispositif vise spécifiquement les femmes de 50 à 74 ans qui, bien qu'asymptomatiques, présentent un risque accru de développer un cancer du sein en raison de leur âge.

En 2024, le taux de participation est de 48,2 %, en dessous de l'objectif de 70 %, avec des disparités régionales marquées (18).

## 2.5. Facteurs de risque

Selon l'OMS, un facteur de risque correspond à n'importe quel attribut, caractéristique ou exposition d'un individu, qui augmente la probabilité de développer une maladie non transmissible (19).

Certaines pathologies bénignes du sein multiplient le risque par 2 ou par 3 de développer un cancer du sein (17). Les maladies fibrokystiques associées à une

hyperplasie proliférante et à un degré élevé d'atypie cellulaire représentent la mastopathie avec le risque relatif le plus élevé de développer un cancer du sein (20). Au fur et à mesure des enquêtes épidémiologiques, il a été mis en évidence deux types de facteurs de risques de développer un cancer du sein : les facteurs non évitables et les facteurs évitables.

Concernant les facteurs non évitables de développer un cancer du sein, il y a le sexe, l'âge, l'ethnie (21,22), les ménarches précoces ( $\leq 12$  ans), la ménopause tardive ( $> 55$  ans) dont chaque année de retard augmente le risque de 3% (23,24), l'antécédent personnel de cancer du sein, les antécédents familiaux de cancer du sein (22,23,25), les mutations génétiques constitutionnelles pathogènes prédisposantes des gènes *BRCA1* et *2*, *TP53*, *PALB2*, *CDH1* et *PTEN* (21–26).

Les mutations touchant les gènes *BRCA 1* et *2* sont les étiologies génétiques les plus fréquentes de cancer du sein (27). Les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* présentent un risque cumulatif de 65 à 79 % de développer un cancer du sein au cours de leur vie, tandis que, pour celles porteuses de la mutation *BRCA2*, ce risque est estimé à 61 à 77 %. Ce risque est influencé par les antécédents familiaux, augmentant avec le nombre de proches ayant également été atteints d'un cancer du sein (21,28).

Concernant les facteurs de risque dits modifiables, on retrouve les habitudes de vie avec la consommation de tabac (29), d'alcool (30), l'alimentation (31), l'obésité (32), l'âge de la première grossesse ainsi que leur nombre (33), l'absence d'allaitement, l'antécédent de radiothérapie thoracique (29–35).

## 3. Cancer du sein triple négatif (CSTN)

### 3.1. Généralités

Le CSTN se distingue par l'absence de RH, de RE, RP, et de l'absence totale, ou peu amplifiée, du récepteur HER2. RE et RP sont considérés comme négatifs lorsque < 1 % des cellules tumorales présentent une coloration nucléaire par immunohistochimie d'après les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists (ASCO/CAP) (36). Il constitue environ 15 à 20 % de l'ensemble des cas de cancer du sein. Les caractéristiques principales du TNBC incluent une tendance élevée à la récurrence, une forte capacité invasive, un haut degré de malignité, et une mortalité élevée (37).

Il est plus fréquent chez les femmes jeunes, chez les femmes africaines ou hispaniques, ou chez les porteurs de mutation constitutionnelle pathogène *BRCA1* (38–42).

Le CSTN rassemble pléthore de sous-types différents en raison d'innombrables mutations somatiques que l'on peut retrouver. En effet, des études ont montré que des mutations somatiques des gènes *BRCA1 et 2*, *TP53*, *PALB2*, *RAD51D*, *RAD51C*, *CHEK2*, *ATM*, *PI3Ki*, *GATA3*, *NF1*, *CDH1* etc. qui aboutissent à des phénotypes différents de cancer du sein (38).

## 3.2. Chimiothérapie

### 3.2.1. Les sels de platine et le cyclophosphamide

Ils agissent comme des agents alkylants se liant à l'ADN, à l'ARN et aux protéines. En libérant des atomes de chlore, ils créent des ponts entre les brins d'ADN (appelés adduits), ce qui bloque la réplication de l'ADN. Ce blocage empêche l'ADN de s'ouvrir correctement, entraînant la mort cellulaire. La cytotoxicité des sels de platine est liée à la quantité de platine attachée à l'ADN, car plus il y a de ponts, plus la réplication est inhibée et s'en suit une apoptose cellulaire (43).

A propos de la tolérance du carboplatine, sel de platine utilisé dans la prise en charge des cancers du sein, celui-ci est responsable d'une myélotoxicité pouvant toucher les 3 lignées érythrocytaires, avec un risque majoré de thrombopénie. On peut également retrouver une neurotoxicité périphérique douloureuse, semblable à celle des taxanes. A noter également la toxicité digestive avec risque de diarrhées et de nausées – vomissements.

### 3.2.2. Taxanes

Concernant les taxanes, ils agissent en perturbant la division cellulaire en stabilisant les microtubules qui sont des structures essentielles au bon déroulement de la mitose. En empêchant les microtubules de se désassembler normalement, ils bloquent la cellule en phase de division, ce qui entraîne finalement sa mort. Ces agents sont couramment utilisés pour traiter divers cancers, notamment du sein, de l'ovaire et du poumon, en ciblant les cellules à prolifération rapide. Leur efficacité est accrue par leur capacité à maintenir cette stabilisation des microtubules (44). Cette classe

thérapeutique a pour effet secondaire principal une neurotoxicité pouvant provoquer des neuropathies périphériques douloureuses. Cette neurotoxicité va être principalement le facteur limitant de l'observance thérapeutique (45). Les taxanes sont également responsables de toxicité cutanée à type de syndrome main-pieds, d'érythrose faciale, d'éruption acnéiforme et d'alopécie (46).

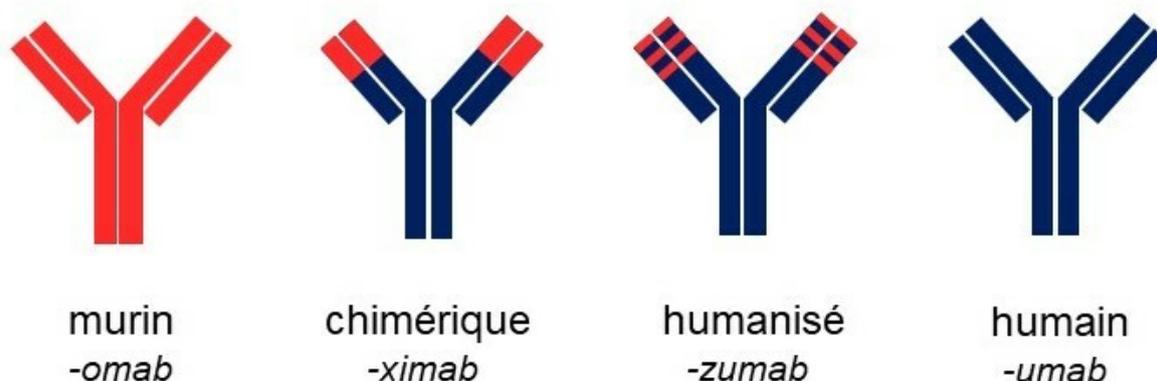
### 3.2.3. Anthracyclines

Les anthracyclines agissent en inhibant une enzyme, la topoisomérase de type 2, primordiale pour la réplication et la transcription de l'ADN. Ils bloquent la réplication de l'ADN, causant des ruptures de brins d'ADN entraînant l'apoptose. De plus, les anthracyclines produisent des radicaux libres qui endommagent davantage les cellules cancéreuses, renforçant ainsi leur effet cytotoxique (47).

### 3.2.4. Immunothérapie

Le Pembrolizumab est un anticorps de synthèse humanisé à 90%. Il s'agit d'un clone d'immunoglobuline humaine de lymphocyte B dirigé contre un épitope spécifique.

Via des techniques de biologie cellulaire, les parties hypervariables d'un anticorps de synthèse sont greffées sur l'immunoglobuline humaine (48) (**Figure 6**).



**Figure 6 : Type d'anticorps monoclonaux à usage thérapeutique**

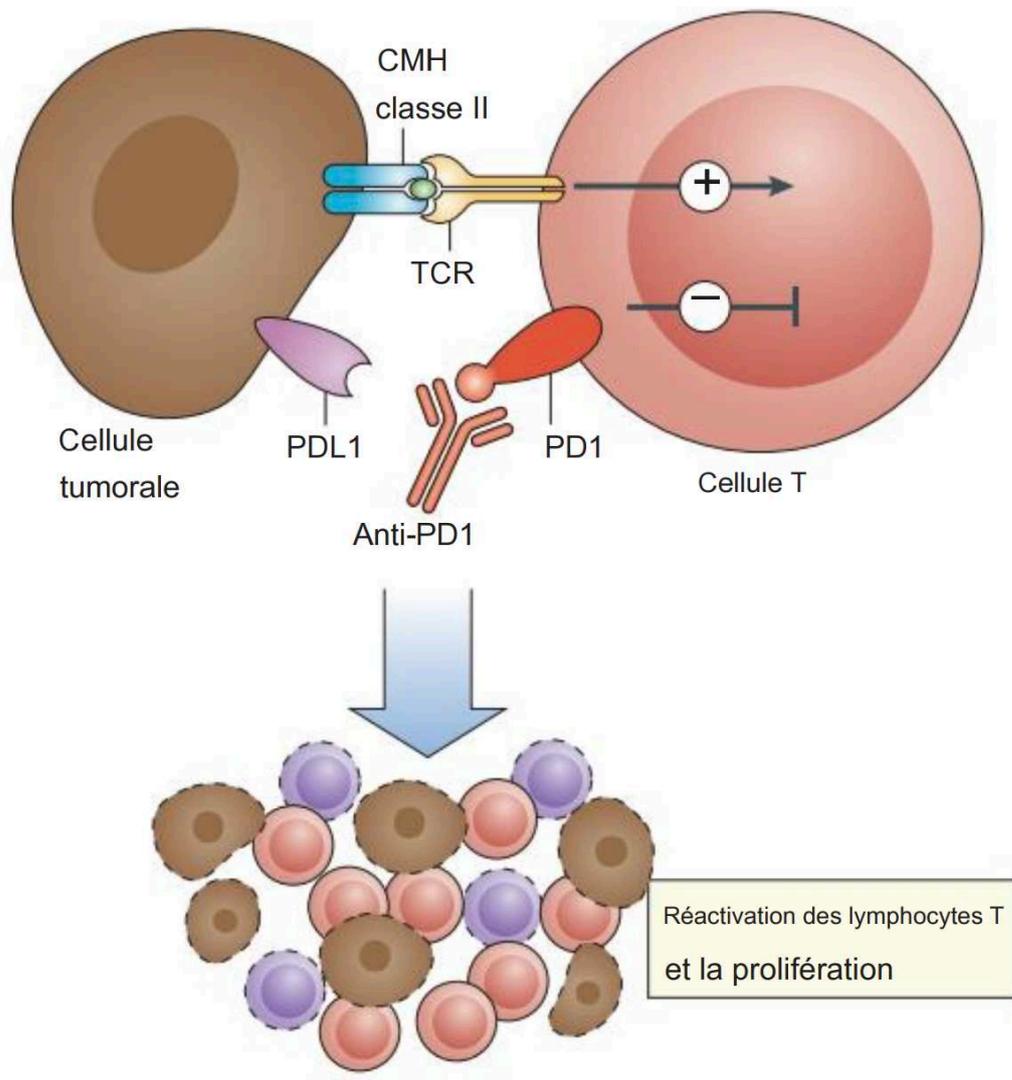
Le Pembrolizumab est un anticorps monoclonal anti-PD1 appartenant à la famille des inhibiteurs de checkpoint.

Le récepteur PD-1 est un inhibiteur de l'activité des lymphocytes T, particulièrement dans les tissus périphériques et les microenvironnements tumoraux. Il est présent à la surface cellulaire des lymphocytes infiltrant les tumeurs (principalement les lymphocytes T CD4+), des lymphocytes B, des cellules tueuses naturelles (lymphocytes NK), des monocytes et des cellules dendritiques.

Le PD-1 est activé par la phosphorylation de deux tyrosines intracellulaires lorsqu'il se lie à ses ligands. Cette activation entraîne une interaction avec des phosphatases, comme la tyrosine-protéine phosphatase de type 11, ce qui réduit la signalisation antigénique et limite l'activation des lymphocytes T en diminuant la production de cytokines et de protéines anti-apoptotiques.

Le PD-1 a deux ligands principaux : le PD-L1 et le PD-L2, qui sont respectivement sur-exprimés dans les cellules tumorales et les cellules présentatrices d'antigènes. Lorsque la liaison PD-L1 – PD-1 se réalise, cela entraîne donc une réduction voire une inhibition de la réponse immunitaire.

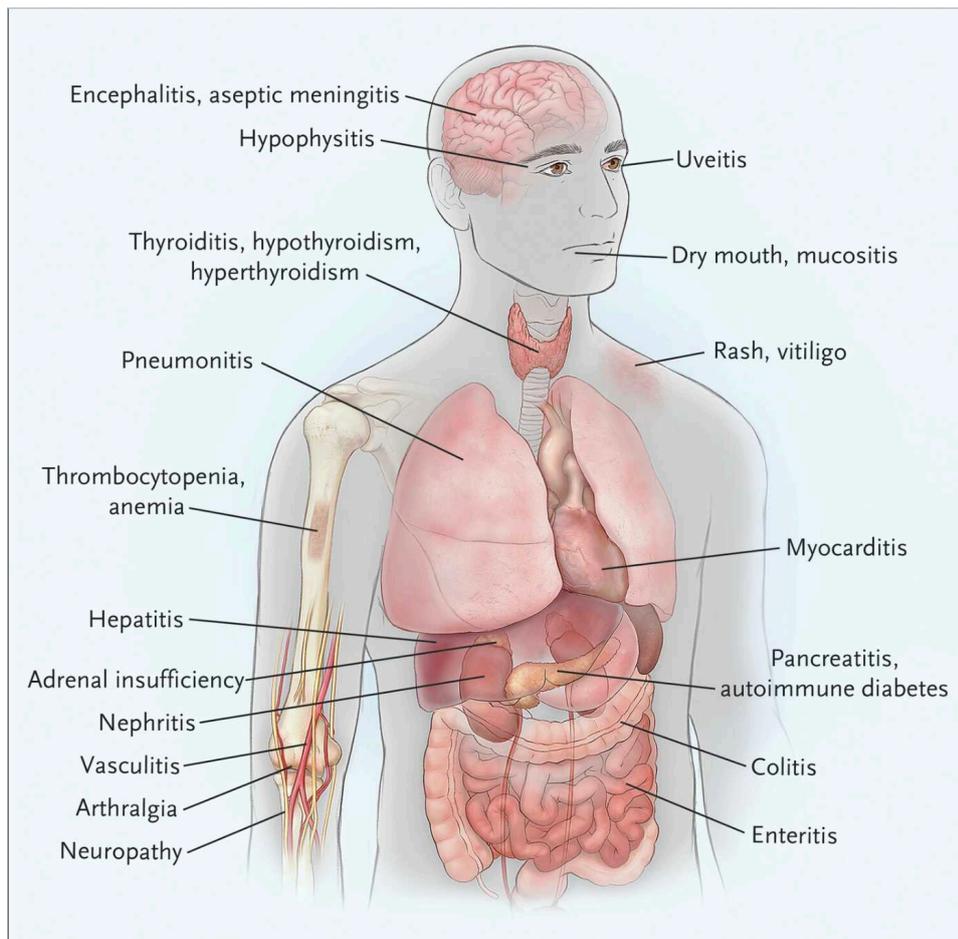
Ainsi, en inhibant la liaison PD-L1 - PD-1, il est possible de restaurer une réponse immunitaire contre les cellules tumorales et de contrer l'évasion immunitaire dans le microenvironnement tumoral (49–51). Cette inhibition de l'interaction entre PD-1 et PD-L1 génère une activité antitumorale et renforce l'auto-immunité (52). **(Figure 7)**



**Figure 7 : Point de contrôle immunitaires et contrôle de l'activation des lymphocytes T (49)**

Le blocage des points de contrôle immunitaires peut entraîner des effets secondaires inflammatoires souvent appelés effets indésirables immuno-médiés (EIIM). Bien que tous les organes puissent potentiellement être affectés, ces effets touchent principalement le tractus gastro-intestinal, les glandes endocrines, la peau et le foie. Plus rarement, le système nerveux central, ainsi que les systèmes cardiovasculaires, pulmonaire, musculo-squelettique et hématologique, peuvent être impliqués (**Figure 8**).

En raison de la diversité des effets indésirables possibles, une gestion multidisciplinaire et collaborative est essentielle, impliquant des professionnels de santé spécialisés dans divers domaines cliniques (53).

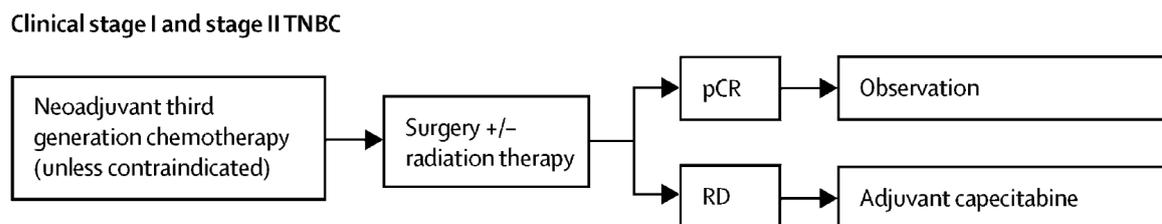


**Figure 8 : Les différents EIMM par organe (53)**

Le but du traitement est d'obtenir une réponse histologique complète qui est l'un des meilleurs facteurs prédictifs positifs de survie (54).

### 3.3. Keynote 522

Jusqu'à récemment (55), **(figure 9)**, les patients traités pour un cancer du sein de stade précoce et relevant de chimiothérapie étaient traités par chimiothérapie séquentielle par anthracyclines puis taxanes, et ce, quel que soit le sous-type histologique.



**Figure 9 : Schéma résumant la prise en charge des cancers du sein triple négatif de stade 1 et 2 avant les résultats de l'essai Keynote 522.**

En 2020, l'équipe de Schmid *et al.* (56) a publié les résultats de l'essai clinique KEYNOTE 522 visant à étudier et comparer l'efficacité de l'association chimiothérapie-immunothérapie versus chimiothérapie seule qui était le traitement de référence des CSTN.

L'étude KEYNOTE 522 est une étude de phase 3, randomisée en double aveugle versus placebo conduite dans 181 centres à travers 20 pays en Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine et Asie.

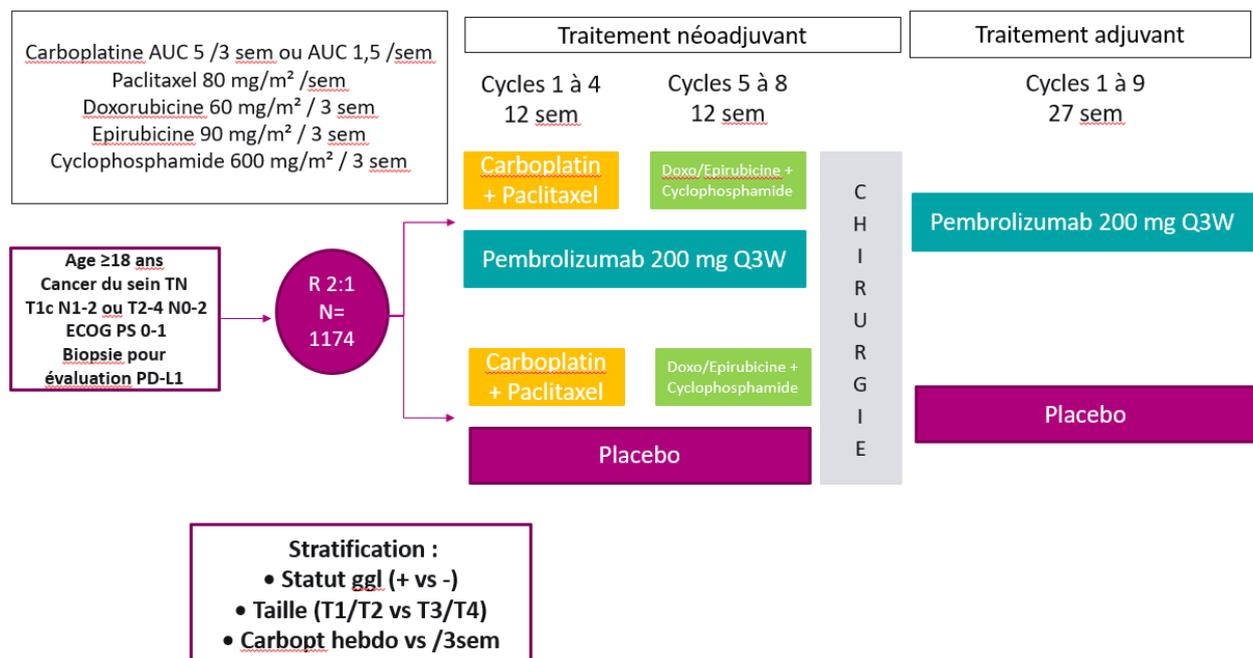
1174 patients ont été inclus entre Mars 2017 et Septembre 2018 (784 randomisés dans le bras d'étude chimiothérapie et Pembrolizumab, 390 dans le bras Chimiothérapie + Placebo). Ces patients présentaient un CSTN défini selon les recommandations du collège des pathologistes de l'ASCO (RO 0%, RP 0%, Her2 négatif), récemment diagnostiqué, non prétraité, non métastatique, de stade T1c N1–2 ou T2–4 N0–2 et un indice de performance (PS) à 0 ou 1. Les patientes ont été traitées en situation néoadjuvante puis adjuvante. En néoadjuvant, les patientes recevaient 4 cycles de pembrolizumab à la dose de 200 mg ou un placebo toutes les 3 semaines. Toutes les patientes recevaient également une chimiothérapie à base de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire) et de carboplatine (AUC 5 mg/ml/min toutes les 3 semaines ou AUC 1.5mg/ml/min hebdomadaire) pendant les 12 premières semaines. Ensuite, les

patientes recevaient 4 nouveaux cycles de pembrolizumab ou placebo en association à une chimiothérapie par doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) ou épirubicine (90 mg/m<sup>2</sup>) et cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>), toutes les 3 semaines pour les 12 semaines suivantes.

Les patientes ont été opérées (par mastectomie partielle ou totale avec exploration ganglionnaire axillaire par prélèvement du ganglion sentinelle ou curage axillaire) 3 à 6 semaines après la dernière cure de chimiothérapie néoadjuvante.

En adjuvant, une irradiation était réalisée, si indiquée, et les patientes recevaient pembrolizumab ou placebo toutes les 3 semaines pour 9 cycles.

Une stratification a été réalisée selon le statut ganglionnaire (positif ou négatif), la taille tumorale (T1-T2 vs T3-T4) et la fréquence d'administration de carboplatine (hebdomadaire vs toutes les 3 semaines). **(Figure 10)**



**Figure 10 : Schéma de l'étude KEYNOTE 522**

Les 2 objectifs principaux étaient

- La réponse pathologique complète définie par un stade ypT0–Tis ypN0 sur la pièce opératoire.
- La survie sans évènement définie par le temps entre la randomisation et la 1<sup>ère</sup> apparition d'une progression de la maladie empêchant une chirurgie, d'une récurrence locale ou à distance, d'un second cancer primitif ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause.

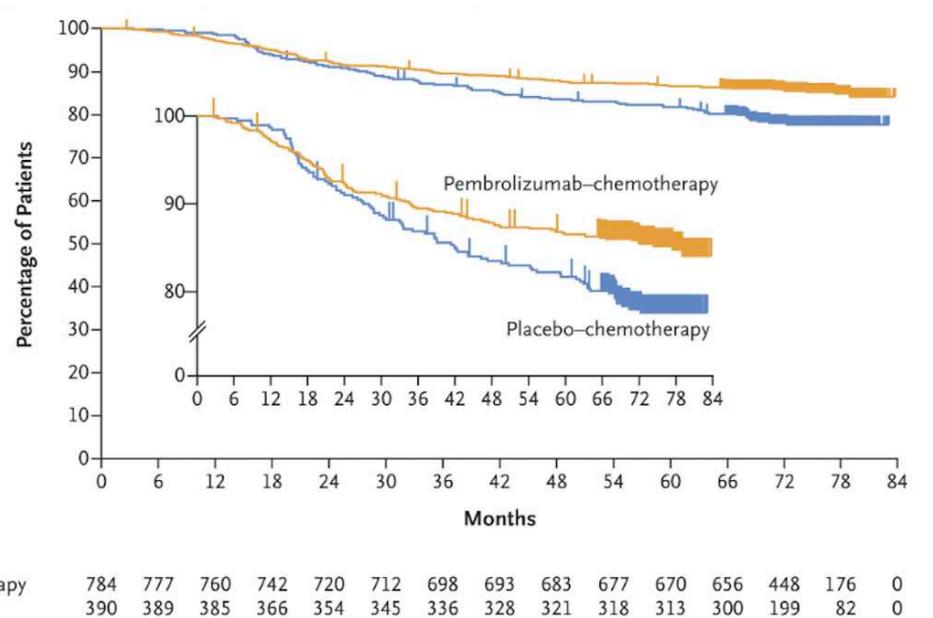
La survie globale définie par le temps entre la randomisation et le décès quelle que soit la cause était un objectif secondaire clé.

La tolérance a été évaluée chez toutes les patientes ayant reçu au moins un cycle de traitement à l'essai ou qui ont été opérées.

A l'issue de la séquence néoadjuvante, un taux de réponse de 64.8% a été obtenu dans le bras pembrolizumab contre 51.2% dans le groupe placebo ( $p=0.001$ ) (56).

Les données concernant le second objectif principal ont été publiées en 2022 (57). La survie sans évènement à 36 mois était de 84.5% (95% CI, 81.7 - 86.9) dans le bras pembrolizumab contre 76.8% (95% CI, 72.2 - 80.7) dans le bras placebo (HR, 0.63; 95% CI, 0.48 - 0.82;  $P<0.001$ ) (57).

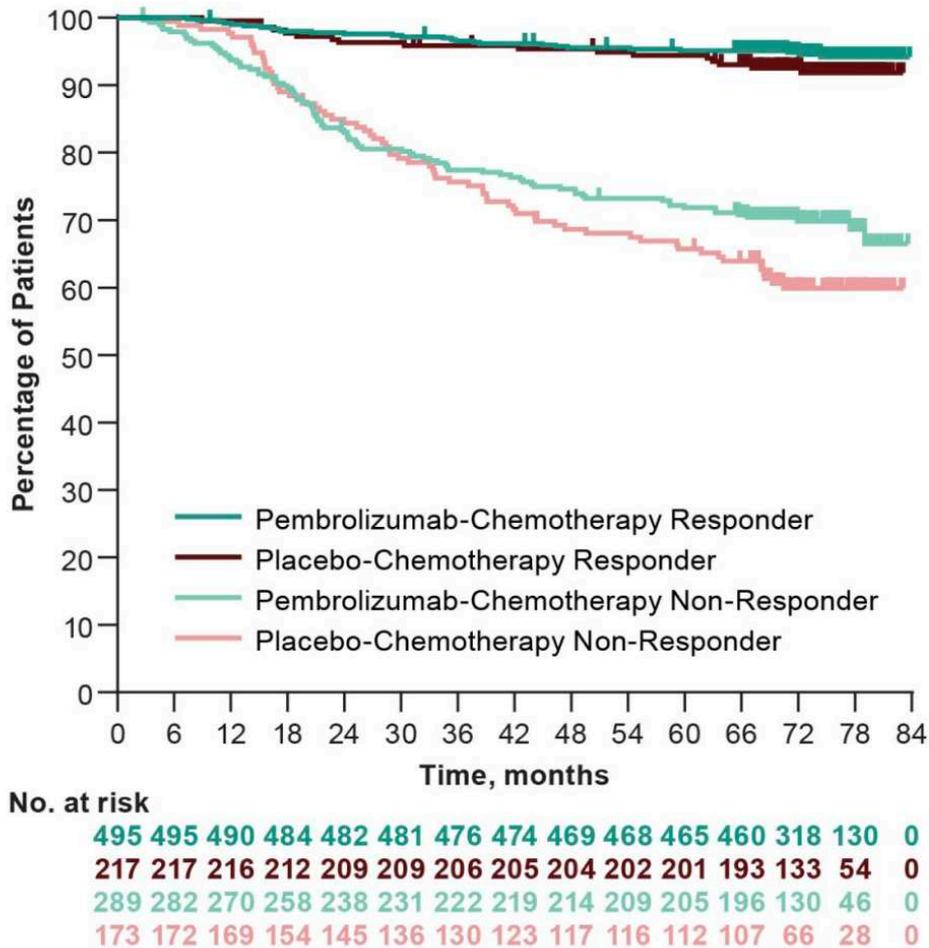
Après un suivi médian de 75.1 mois (65.9-84), 115 patientes (14.7%) sont décédées dans le bras Pembrolizumab versus 85 (21.8%) dans le bras Placebo (HR=0.66 [95% CI, 0.50-0.87 ;  $P=0.0015$ ]). La survie globale à 5 ans était de 86.6% (95% CI, 84.0-88.8) vs 81.7% (95% CI, 77.5 - 85.2) ( $P = 0.002$ ) (**Figure 11**) tandis que la survie sans évènement (95% CI) à 5 ans était de 81.2% (78.3 - 83.8) vs 72.2% (67.4 - 76.4) (HR 0.65 [95% CI, 0.51 - 0.83]) respectivement. L'évènement le plus fréquent était la récurrence à distance avec 9.8% de rechute métastatique dans le bras pembrolizumab contre 14.4% dans le bras placebo (58).



**Figure 11 : Courbe de survie globale en intention de traiter Etude Keynote 522.**

L'analyse de la survie globale préplanifiée en sous-groupes conduite selon l'obtention ou pas de la réponse pathologique complète (ypT0-Tis ypN0) montre que, dans la population avec une *pathologic complete response* (pCR), 27 des 495 patients (5.5%) dans le bras Pembrolizumab et 17 des 217 patientes (7.8%) dans le bras Placebo sont décédés (différence absolue 0.7%).

Dans la population sans pCR, 88 des 289 patientes (30.4%) dans le bras Pembrolizumab et 68 des 173 patientes (39.3%) dans le bras Placebo sont décédées (différence absolue 6.1%). **(Figure 12)**



**Figure 12 : Courbe illustrant les estimations de la survie globale selon la réponse histologique tumorale Etude KEYNOTE 522**

Concernant la tolérance, un effet indésirable (EI) de grade  $\geq 3$  relié au traitement est survenu chez 77.1% des 783 patientes dans le bras pembrolizumab et chez 73.3% des 389 patientes dans le bras placebo. La neutropénie (34,5% dans le bras pembrolizumab), une neutropénie fébrile (18,6%), une anémie (18,0%) et une augmentation de l'alanine aminotransférase (5,5%) étaient les plus fréquentes.

Un EI sérieux relié au traitement est apparu chez 34.1% des patients dans le bras pembrolizumab et chez 20.1% des patients du bras placebo. Un EI relié au traitement a conduit au décès de 4 patients (0.5%) et 1 patient (0.3%) respectivement. Un EIIM est survenu chez 35% et 13.1% des patientes, de grade  $\geq 3$  pour 13% et 1.5%

respectivement, et a conduit au décès de 2 patientes (0.3%) dans le bras pembrolizumab versus aucun dans le bras placebo.

Les décès des 7 patientes (4 vs 1 et 2 vs 0) sont survenus pour 4 patientes durant la phase néoadjuvante dans le bras pembrolizumab contre 1 patiente pour le groupe placebo et pour 2 patientes durant la phase adjuvante dans le bras pembrolizumab.

Schmid *et al* (57) ont montré une incidence plus élevée d'endocrinopathies dans le bras pembrolizumab (23.5%) que dans le bras placebo (8.5%).

Les événements de grade  $\geq 3$  les plus fréquents étaient dans le pembrolizumab une réaction cutanée sévère (4,7%), une hypophysite (1,3%) et une insuffisance surrénalienne (1%).

La majorité des EI restait de faible grade et était gérable par une suspension temporaire du traitement, l'ajout de glucocorticoïdes voire l'ajout d'une supplémentation hormonale.

Malheureusement, certains de ces événements peuvent devenir définitifs, chroniques et nécessitent un suivi et une prise en charge à long terme.

Concernant la qualité de vie, les patientes ont été soumises à 3 questionnaires tout au long de l'étude : au J1 des cycles 1, 5 et 8 durant la phase néoadjuvante et au J1 des cycles 1, 5 et 9 durant la phase adjuvante, puis tous les 12 mois pendant 2 ans ou jusqu'à progression ou récurrence, l'événement le plus précoce étant retenu (59).

Le questionnaire EQ-5D est un outil standardisé développé par le groupe EuroQol pour mesurer la qualité de vie liée à la santé (Health-Related Quality of Life, HRQoL). Il est

utilisé en recherche clinique, pour l'évaluation des traitements et les études de santé publique.

Il vise à fournir une description simple, rapide et standardisée de l'état de santé d'une personne. Il permet de :

- Évaluer l'état de santé des patients,
- Comparer les impacts des traitements,
- Calculer des scores d'utilité pour des analyses économiques (comme le calcul des QALY - Quality-Adjusted Life Years).

Le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30) est un outil standardisé développé par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC). Il vise à évaluer la qualité de vie des patientes atteintes de cancer, quels que soient le type de cancer ou le stade de la maladie. L'objectif principal est de mesurer l'impact du cancer et de ses traitements sur la vie quotidienne et le bien-être des patients.

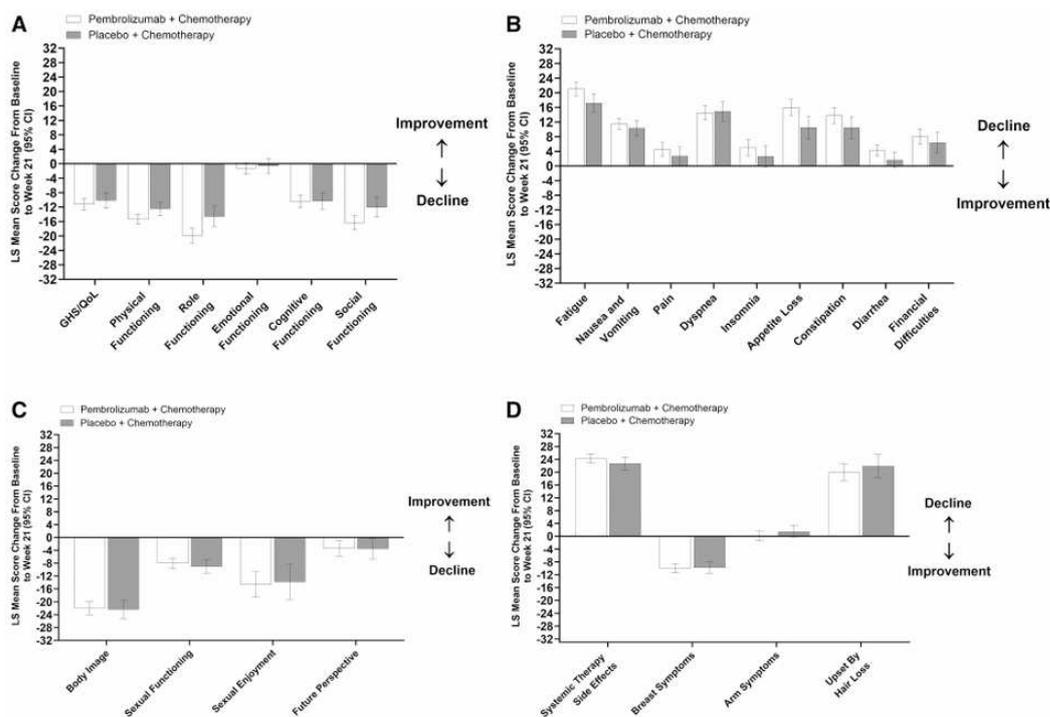
Il est utilisé pour :

- Suivre l'évolution de l'état de santé des patients,
- Évaluer l'efficacité des traitements en termes de qualité de vie,
- Identifier les besoins spécifiques des patients.

Le QLQ-BR23 (Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module) est un outil développé par l'EORTC pour évaluer la qualité de vie spécifique des patientes atteintes d'un cancer du sein. Il s'agit d'un module complémentaire du QLQ-C30, conçu pour capturer les problèmes particuliers liés à cette maladie et à ses traitements.

L'objectif principal du QLQ-BR23 est d'évaluer les aspects spécifiques de la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein, en tenant compte des effets des traitements, des symptômes liés à la maladie et des préoccupations psychosociales. Complémentaire au QLQ-C30, il permet une prise en charge plus personnalisée et centrée sur les besoins des patientes.

Dent *et al.* (59) ont démontré, en 2024, l'absence de différence de qualité de vie entre les patients traités par chimiothérapie associée au pembrolizumab par rapport aux patients traités par chimiothérapie et placebo.



**Figure 13 Diagramme en barre avec écart type illustrant l'impact du traitement sur la qualité de vie des patientes versus placebo lors de la phase néoadjuvante.**

Les résultats de l'étude KEYNOTE 522 ont conduit en France à l'octroi d'une autorisation d'accès précoce à compter du 17/03/2022 avant une autorisation de mise sur le marché puis une admission du pembrolizumab sur la liste des médicaments

remboursables aux assurés sociaux et l'inscription sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation parue au journal officiel le 20/11/2024.

## 4. Objectifs de l'étude REALIKEY et critères de jugement

Cependant se pose la question

- D'une part, de la reproductibilité des données entre les patientes sélectionnées, incluses dans un essai clinique, et les patientes non sélectionnées traitées en vie réelle dans un centre de soins ;
- D'autre part, de la pertinence des questionnaires de qualité de vie disponibles et usuels dans les essais cliniques de cancer du sein s'agissant d'évaluer la toxicité d'une association chimiothérapie et immunothérapie.

Nous avons entrepris une étude en vie réelle, REALIKEY, afin d'évaluer si le profil de sécurité observé dans l'essai KEYNOTE-522 est reproductible chez l'ensemble des patientes éligibles à ce protocole dans un contexte clinique quotidien. Parallèlement, nous avons cherché à mesurer le taux de réponse pathologique complète chez une population non sélectionnée, dans le but de confirmer l'efficacité de ce nouveau schéma thérapeutique et de vérifier sa transposabilité en pratique courante.

## 4.1. Objectifs

Notre objectif jugement principal était d'évaluer la sécurité de la séquence Pembrolizumab + Chimiothérapie Néoadjuvante (CNA) séquentielle en condition réelle d'utilisation.

Les objectifs secondaires étaient multiples. D'une part, nous souhaitions décrire les modalités d'utilisation de la séquence Pembrolizumab + CNA séquentielle. D'autre part, nous souhaitions décrire l'évolution clinique des patients et évaluer l'efficacité de la séquence Pembrolizumab + CNA séquentielle en condition réelle d'utilisation.

## 4.2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était les toxicités liées au Pembrolizumab ou à la CNA séquentielle en les qualifiant selon : leur grade CTCAE, leur type, leur cinétique d'apparition (séquence néoadjuvante / adjuvante durant le traitement systémique et aigu - survenue  $\leq$  3 mois - versus tardif - survenue  $>$  3 mois concernant les traitements locorégionaux), leur conséquence (réduction de dose, report de cure, arrêt de traitement). Le grade maximal observé par type de toxicité (SOC, System Organ Class et PTname, Preferred Term, du dictionnaire MEDDRA) a été décrit par patient.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Les modalités d'utilisation de la séquence Pembrolizumab + CNA séquentielle ont été décrites par : caractéristiques des patients (population rejointe) bénéficiant de ce traitement, les stratégies thérapeutiques, les modalités d'instauration ou d'arrêt des traitements, le potentiel mésusage, la RDI (Dose Intensité Relative) en vie réelle.

- L'efficacité du traitement a été estimée en termes de :
  - Taux de réponse pathologique complète.
  - Survie globale, définie comme le délai entre le début du traitement et le décès de toute cause. Les patients vivants aux dernières nouvelles étaient censurés à cette date.
  - Survie sans progression, définie comme le délai entre le début du traitement et la première progression (récidive locale, récidive ganglionnaire, récidive métastatique, récurrences combinées éventuelles) ou le décès de toute cause. Les patients vivant sans progression aux dernières nouvelles étaient censurés à cette date.

## 5. Matériel et méthodes

### 5.1. Design de l'étude REALIKEY

Nous avons réalisé une étude cohorte observationnelle, descriptive, ambispective monocentrique au centre Oscar Lambret à Lille, France.

Les données ont été recueillies via le dossier médical de chaque patient, où une relecture de chaque compte rendu de consultation et de biologie a été effectuée.

Par ailleurs, nous avons également récupéré les comptes rendus de radiothérapie ainsi que le volume irradié concernant le sein ou la paroi thoracique ainsi que les aires ganglionnaires. Nous avons également récupéré le nombre de fractions utilisées, l'application d'un boost sur le lit tumoral.

Tous les patients avaient transmis leur non-opposition pour l'utilisation de leurs données de manière anonyme à visée de recherches selon la conformité MR-004.

## 5.2. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilités étaient âge  $\geq 18$  ans, CSTN prouvé histologiquement défini par RE  $< 10\%$ , RP  $< 10\%$  Her2 négatif, d'au moins stade 2 (toute tumeur classée T1c et statut ganglionnaire N1-N2 ou bien une tumeur classée T2 à T4 et statut ganglionnaire N0-N2 selon les critères de stadification du Comité mixte américain sur le cancer, 7e édition), et non métastatique, n'ayant pas bénéficié d'un traitement antérieur, datant de moins de 6 mois et prise en charge au Centre Oscar Lambret entre Mai 2022 et Avril 2023.

Les patients ayant une maladie plurifocale ou bilatérale n'étaient pas exclus.

Les patients atteints d'une maladie auto-immune active, de diagnostic récent ( $< 2$  ans), porteurs du virus de l'immunodéficience humaine, ayant un traitement immunosuppresseur au long cours, ou ayant comme antécédent une hépatite B ou C active, la tuberculose, étaient exclus de l'étude.

Cette étude est en accord avec les recommandations des bonnes pratiques et a été approuvée et enregistrée au sein d'un comité de revue interne sous le numéro CEC-2023-036.

## 5.3. Modalité de prise en charge

Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux de manière ambispective. Les patients étaient suivis en consultation pré-cure toutes les 3 semaines en hôpital de jour pour le recueil de la tolérance et des potentiels effets secondaires.

### 5.3.1. Bilan pré-thérapeutique

Description du parcours de soins d'une patiente traitée pour un CSTN de stade précoce par chimiothérapie néoadjuvante et immunothérapie :

- Bilan pré-thérapeutique par imagerie mammaire
  - o Bilan de validation par écho-mammographie +/- IRM mammaire pour préciser
    - L'uni / multifocalité
    - L'uni / bilatéralité
    - La taille
    - L'association à des microcalcifications
    - L'envahissement ganglionnaire axillaire homolatéral

En cas de découverte de lésion additionnelle ou si le prélèvement n'avait pas été fait sur le bilan de ville, des prélèvements biopsiques mammaires et/ou axillaires étaient réalisés.

- Bilan d'extension
  - o Par tomographie à émission de positons (TEP), à la recherche de localisations secondaires.

Puis le dossier du patient était présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pré-thérapeutique.

- Validation de la séquence thérapeutique et des modalités de traitement chirurgical après la CTNA + Immunothérapie.
- Réalisation d'un bilan biologique pré-immunothérapie.
  - o Consultation d'éducation thérapeutique à propos de l'immunothérapie.

## 5.3.2. Protocole thérapeutique

### 5.3.2.1. Bilan biologique

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, chaque patient bénéficiait d'une analyse de sang explorant les éléments suivants :

- Une numération formule sanguine et plaquettaire (NFS).
- Un ionogramme sanguin avec dosage de la natrémie, kaliémie, chlorémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie.
- Un bilan rénal : créatininémie et une estimation de sa clairance.
- Un bilan hépatique avec dosage des transaminases hépatiques, les gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubinémie totale, conjuguée et libre.
- Un bilan nutritionnel avec albuminémie, pré-albuminémie.
- Sérologies virales : virus de l'immunodéficience humaine, hépatite type B et C
- Troponinémie.
- Créatinine phosphokinase.
- Axe thyroïdienne : thyroïdostimuline, T4 et T3.
- Axe corticotrope : cortisolémie à 8h, hormone adrénocorticotrope.
- Axe gonadotrope : hormone folliculo-stimulante, hormone lutéinisante, hormone anti mullerienne, oestrogénémie, progestéronémie.
- Glycémie à jeun
- 25-OH vitamine D

### 5.3.2.2. Schéma thérapeutique

Toutes les patientes suivaient un schéma prévisionnel selon le protocole de l'étude KEYNOTE 522.

Les patients étaient traités selon les modalités suivantes :

- Une injection de Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines.

Concomitante à l'une des modalités suivantes, au choix du praticien :

- Carboplatine avec une dose dont l'aire sous la courbe est de 1.5mg/ml/min
- Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>

→ Administrés de manière hebdomadaire pendant 12 semaines

Ou :

- Carboplatine avec une dose dont l'aire sous la courbe est de 5mg/ml/min
- Paclitaxel 175mg/ m<sup>2</sup> / 3 semaines

Suivis de 4 injections toutes les 3 semaines du protocole suivant :

- Epirubicine 90mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (4 cycles)
- Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines.

Concernant la phase adjuvante, sur la base de l'étude KEYNOTE 522, les patients bénéficiaient du Pembrolizumab, pour 9 injections de 200 mg toutes les 3 semaines, sauf si progression clinique.

### 5.3.2.3. Modalités de suivi

Avant chaque cure, un bilan sanguin standard comprenant une NFS, un bilan rénal, un bilan hépatique complet était réalisé.

Avant chaque injection de pembrolizumab, en plus du bilan standard, nous surveillons la fonction thyroïdienne, la cortisolémie, les enzymes cardiaques et la glycémie à jeun.

### 5.3.2.4. Modalités de recueil

Les patients bénéficiaient d'une consultation avec examen clinique toutes les 3 semaines.

Ils bénéficiaient d'un interrogatoire sur la durée écoulée depuis la dernière consultation ainsi que d'un examen clinique.

Au cours de notre étude, nous avons recueilli de manière ambispective les évènements de tout grade étant liés au traitement. Devant le grand nombre et la faible pertinence clinique, nous avons uniquement recueilli les évènements de grade  $\geq 2$  concernant les toxicités les plus courantes des traitements liés aux chimiothérapies mais l'ensemble des évènements immuno-médiés et d'intérêt spécifique, indépendamment du grade.

Pour chaque patient, nous avons recueilli de manière exhaustive les éléments suivants : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le score de performance, le statut ménopausique, le statut tabagique, les antécédents cardio-vasculaires, la présence d'un diabète, les antécédents familiaux de cancer du sein, la fonction rénale avant le début du traitement, l'antécédent de maladie inflammatoire ou auto-immune,

l'antécédent d'hémopathie, l'antécédent d'une virose chronique (VIH, VHB, VHC), l'antécédent de transplantation d'organe, la présence d'une mutation génétique constitutionnelle pathogène.

Nous avons également recueilli a posteriori la consommation d'anti-inflammatoire stéroïdien ou non stéroïdien, d'anti-histaminique, la réalisation d'un vaccin, l'utilisation d'antibiotique ou la prise d'un inhibiteur de la pompe à proton durant les 30 jours précédant le début du protocole.

Concernant le statut tumoral, nous avons recueilli la localité tumorale et si atteinte bilatérale, la taille tumorale clinique et radiologique en mm, l'atteinte ganglionnaire, l'histologie tumorale, le statut HER2, le grade et le stade tumoral.

Concernant les cycles de chimiothérapies, nous avons recueilli pour chaque patiente le nombre de doses de chimiothérapie administrées, les réductions de posologie s'il y avait lieu et les reports de cures. Il en était de même pour les injections de pembrolizumab.

Pour chaque évènement, nous avons donc notifié le grade selon l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), la date d'apparition et sa date de fin lorsque celle-ci était indiquée et l'imputabilité du traitement.

Nous avons également recueilli de manière rétrospective si un évènement avait engendré un passage dans un service d'urgence, une hospitalisation et le recours à un avis spécialisé (consultation auprès d'un spécialiste hors praticien de médecine générale et oncologue).

### 5.3.2.5. Prise en charge chirurgicale

Un parcours Rose chirurgical était programmé durant la séquence par anthracyclines et la chirurgie était planifiée dans les 3 à 6 semaines après la dernière injection de chimiothérapie.

La réponse pathologique sur pièce opératoire est analysée par l'anatomopathologiste selon les critères du American Joint Committee on Cancer (AJCC) (60) qui, pour chaque patiente, a défini le statut RCB (residual cancer burden), c'est-à-dire la charge tumorale résiduelle (61) de la pièce opératoire.

- RCB 0 : Réponse pathologique complète (absence de toute cellule tumorale infiltrante).
- RCB 1 : Bonne réponse au traitement.
- RCB 2 : Réponse partielle au traitement.
- RCB 3 : Résistant au traitement.

Pour chaque patiente, nous avons recueilli les effets indésirables survenant au décours de la chirurgie, le délai d'apparition ( $\leq 3$  mois ou  $>3$ mois) et le grade notifié selon la classification Clavien-Dindo qui se compose de cette manière :

- Grade I : Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique.
- Grade II : complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.
- Grade III : complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
  - o IIIa : sans anesthésie générale.
  - o IIIb : sous anesthésie générale.

- Grade IV : complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs.
  - IVa : défaillance d'un organe
  - IVb : défaillance multi-viscérale
- Grade V : décès

### 5.3.2.6. Prise en charge radiothérapeutique

Le dossier des patients était à nouveau présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire postopératoire à réception du compte rendu d'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire afin de définir les modalités de prise en charge adjuvante.

Lorsqu'une indication de radiothérapie adjuvante était retenue, celle-ci était réalisée à proximité du domicile du patient afin de faciliter au mieux son accessibilité.

Les patients pouvaient donc être pris en charge par des structures publiques ou privées.

Chaque patiente bénéficiait d'une radiothérapie selon les recommandations en vigueur au libre choix du praticien.

Nous avons recueilli pour chaque patiente les données suivantes :

- Latéralité d'irradiation
- La localisation :
  - En cas de mastectomie partielle : glande mammaire + boost.
  - En cas de mastectomie totale : paroi thoracique
- Irradiation des aires ganglionnaires
- Le volume irradié en cm<sup>3</sup>

- Le nombre de Gray délivrés sur le volume
- Le nombre de Gray délivrés pour le boost
- Le nombre de fractions réalisées
- La durée du protocole.

Pour chaque complication, nous avons donc notifié le grade selon l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) et son délai d'apparition  $\geq$  ou  $\leq$  3 mois de la fin de la radiothérapie.

## 5.4. Analyses statistiques

### 5.4.1. Analyses descriptives

L'ensemble des données recueillies est analysé par les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de fréquence et de pourcentage. Les variables continues sont présentées sous forme de médiane avec leurs extrêmes ou interquartiles, et sous forme de moyenne avec écart type. Le nombre de données manquantes est précisé pour chaque variable.

## 5.4.2. Analyse de la toxicité liée au Pembrolizumab ou à la chimiothérapie séquentielle

Le grade maximal des toxicités, le nombre d'hospitalisations, le nombre de consultations dans une unité d'urgence et le nombre de consultations chez un spécialiste est décrit sous forme de tableau selon le moment de survenue des toxicités (séquence néoadjuvante / adjuvante durant le traitement systémique et aigu - survenu  $\leq 3$  mois - versus tardif - survenu  $> 3$  mois concernant les traitements locorégionaux). Pour chaque type de toxicités décrit, le grade maximal observé est décrit sous forme de tableaux, de même que le nombre de grades  $\geq 1$  et le nombre de grades  $\geq 3$ .

L'incidence cumulée de toxicités de grade  $\geq 3$  reliées à l'un ou l'autre des traitements de la séquence thérapeutique néoadjuvante est estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice en considérant le décès toute cause comme événement compétitif.

L'effet de chaque facteur sur le risque de toxicité de grade  $\geq 3$  est estimé au moyen de modèles de Fine and Gray univariés. Les variables significatives au seuil  $p < 0.20$  sont incluses dans un modèle multivarié initial. Le modèle multivarié final est ensuite construit via une procédure pas-à-pas descendante en ne retenant que les variables associées à une p-value significative à  $p < 0.05$ . Pour chaque modèle sont décrits les sub-hazards ratios (SHR) et leur IC95, ainsi que la p-value associée.

### 5.4.3. Analyse de l'efficacité

Le suivi médian des patients est estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversé (méthode de Schemper). Les courbes de survie sans progression et de survie globale sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

L'ensemble des évènements d'intérêt et leurs combinaisons éventuelles sont décrits : récurrences (locale, régionale, métastatique), second cancer, décès (toutes causes et liés à la maladie).

## 6. Résultats

### 6.1. Caractéristiques des patientes (Annexe 1)

De Mai 2022 à Avril 2023, 65 patients diagnostiqués d'un CSTN au stade II ou III ont constitué notre cohorte. Tous les patients étaient des femmes. L'âge médian était de 49 ans (entre 26 et 75 ans) et 28 (43,1%) d'entre elles étaient ménopausées. 27 (41.5%) ont déjà fumé ou fumaient durant l'étude, l'IMC médian était de 25.6 kg/m<sup>2</sup> (Min 18.8 – Max 49.6), 58 patients (89.2%) présentaient un score de performance (PS) à 0. Les autres avaient un PS à 1.

Concernant les comorbidités :

- 8 patients (12.3%) étaient atteints d'une maladie auto-immune (1 vitiligo, 2 maladies de Basedow, 2 hypothyroïdies, 1 maladie de Gougerot-Sjogren, 1 sclérose en plaque et 1 dermatose urticarienne).

- 11 (16.9%) présentaient une maladie inflammatoire contrôlée (1 spondylarthrite ankylosante, 4 asthmes, 1 sclérose en plaque, 2 maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, 1 arthrite, 1 dermatose eczématiforme, 1 arthrose).
- 28 patientes (43.1%) présentaient un antécédent familial de cancer du sein.
- 14 patients présentaient de l'hypertension artérielle et 1 présentait également une fibrillation atriale.
- 6 patientes (9.2%) présentaient un diabète.
- 2 patientes présentaient une maladie hématologique chronique (1 anémie, 1 thrombocytémie essentielle).
- 2 patientes (3.1%) présentaient une altération de la fonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 60mL/min avant le début du protocole.
- Aucune patiente n'avait bénéficié de greffe d'organe, ni n'avait de sérologie positive au VIH, VHB ou VHC.
- 4 patientes avaient bénéficié d'un rappel vaccinal anti-SARS-COV-2 dans les 30 jours précédant la 1ère injection de Pembrolizumab.
- 4 patientes avaient eu recours à l'utilisation d'inhibiteurs de pompes à protons dans les 30 jours précédant la 1ère injection de Pembrolizumab
- 3 patientes avaient eu recours à la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- 5 patientes avaient eu recours à la prise d'anti-histaminique.
- Aucune patiente n'avait consommé d'antibiotique ou de glucocorticoïde.

Enfin, sur le plan génétique, 13 patientes (20%), sur les 56 testées, présentaient une mutation génétique constitutionnelle prédisposant au cancer du sein (10 BRCA 1, 2 BRCA 2, 1 RAD51C). 9 patientes n'ont pas été testées : 1 a refusé l'enquête oncogénétique et les 8 autres ne présentaient pas d'indication.

## 6.2. Caractéristiques tumorales (Cf. Tableau 1)

62 (95.4%) patients présentaient un carcinome canalaire invasif non spécifique.

52 (80%) d'entre elles présentaient une tumeur de stade 2 et 13 (20%) de stade de 3.

42 (64.5%) patients présentaient une tumeur de grade 3.

56 (82.2%) présentaient une tumeur unifocale.

63 (98.4%) présentaient une tumeur unilatérale.

La taille moyenne était de 2.9 cm (min : 0 cm, max 7 cm).

15 patients (23.1%) présentaient une tumeur dite HER2 low.

28 (41.5%) des patients présentaient une atteinte ganglionnaire dont 22 (78.5%) classées N1.

**Tableau 1: Caractéristiques tumorales des patientes de la cohorte REALIKEY**

Cohorte N= 65		
Carcinome canalaire invasif		62 (95.4%)
Type de lésion		
	Unifocal	56 (82.2%)
	Multifocal	9 (13.8%)
Stade		
	Stade 2	52 (80%)
	Stade 3	13 (20%)
Grade		
	Grade 2	20 (32.3%)
	Grade 3	42 (64.5%)
Atteinte ganglionnaire		
	N0	49 (76.6%)
	N1	22 (33.8%)
	N2	3 (4.6%)
	N3	3 (4.6%)
HER-2		
	HER 2 négatif	50 (76.9%)
	HER 2 low (1-2+)	15 (23.1%)

### 6.3. Description des traitements systémiques

A la date d'extraction des données, le 15 Janvier 2025, la médiane de suivi des 65 patients était de 19,1 mois (12-30.13).

Toutes les patientes ont été traitées selon le protocole KEYNOTE-522 : 64 (98.5 %) patientes ont bénéficié d'une administration hebdomadaire de l'association carboplatine-paclitaxel et 1 patiente a bénéficié d'un protocole toutes les 3 semaines.

A propos du Carboplatine-Paclitaxel, 37 patientes (56.9%) ont nécessité un report de cure, dont 28 (43%) en raison de la toxicité du traitement. 38 patientes (72.3%) ont bénéficié d'au moins 1 réduction de dose du carboplatine. 40 patientes (61.5%) ont nécessité au moins une réduction de dose de Paclitaxel. Enfin, 20 d'entre elles (30.8%) ont dû stopper l'une ou l'autre chimiothérapie, voire les deux, pour cause de toxicité. Concernant la tolérance de l'épirubicine-cyclophosphamide, 32 patients (49.2%) ont nécessité un report de cure dont 17 (26.2%) d'entre eux pour des raisons de toxicité. 19 patientes (29.2%) ont nécessité d'au moins 1 réduction de dose d'épirubicine. 15 patientes (23.1%) ont bénéficié d'au moins 1 réduction de dose de cyclophosphamide. Enfin, 13 patientes (20%) ont dû arrêter le traitement par chimiothérapie de manière prématurée pour toxicité.

Concernant le pembrolizumab, 58 des 65 patientes (89.2 %) ont réalisé les 8 injections néoadjuvantes et 53 patientes (91.4 %) ont réalisé les 9 injections en adjuvant.

Lors de la phase néoadjuvante, 13 patients (20%) ont nécessité une suspension du traitement et 7 (10.8%) d'entre elles de manière définitive. La raison principale de ces pauses thérapeutiques ou arrêts définitifs était pour toxicité chez 10 patientes (76.9%),

à la demande du patient pour 2 d'entre elles (15%) et pour progression chez une patiente.

Lors de la phase adjuvante, 5 patientes (8.6%) supplémentaires n'ont pas réalisé l'entièreté des 9 injections pour toxicité.

## 6.4. Tolérance

Concernant les évènements liés à l'ensemble du traitement, 100% des patientes ont présenté au moins un évènement lié au traitement et 53 patientes (81.6%) d'entre elles ont présenté un effet de grade  $\geq 3$ .

Concernant les EIIM, 60 d'entre elles (92%) ont présenté une toxicité immuno-médiée au cours de l'étude. Concernant leurs survenues, on note une proportion plus élevée en phase néo-adjuvante avec 55 patientes (84.6%) ayant présenté une toxicité immuno-médiée contre 46 patientes (79.3%) lors de la phase adjuvante.

Par ailleurs, 16 patientes (37.2%) des 43 patientes en réponse pathologique complète ont présenté une toxicité immuno-médiée de grade  $\geq 3$ .

Les évènements de grade  $\geq 2$ , toutes phases confondues, les plus fréquents dans notre étude sont la neutropénie (72%), l'asthénie (60%) et l'anémie (57%).

Les évènements de grade  $\geq 3$  les plus fréquents sont la neutropénie (38%), la lymphopénie (32%) et l'anémie (18%).

Un diagramme illustrant les taux de toxicité par grade, par organe, est disponible en **annexe 2**.

Lors de la phase néoadjuvante, 63 patients (97%) ont présenté un effet de grade 2 ou plus en lien avec le traitement et 47 patients (72.4 %) d'entre eux ont présenté un évènement de grade  $\geq 3$ .

Lors de la phase néoadjuvante, les EIIM sont survenus chez 55 patients (84.6%) et 22 d'entre eux (33.9%) ont présenté un effet de grade  $\geq 3$ .

Lors de la phase adjuvante, les effets secondaires liés au traitement, c'est-à-dire l'immunothérapie seule, sont survenus chez 46 patients (79.3%) et 13 patients (20 %) ont présenté un effet de grade  $\geq 3$ .

Il n'a pas été constaté de décès liés au traitement.

Au total, 60 patients (92.3%) ont présenté un EIIM au cours de notre étude et 31 patients (47.7%) ont présenté un effet de grade  $\geq 3$ .

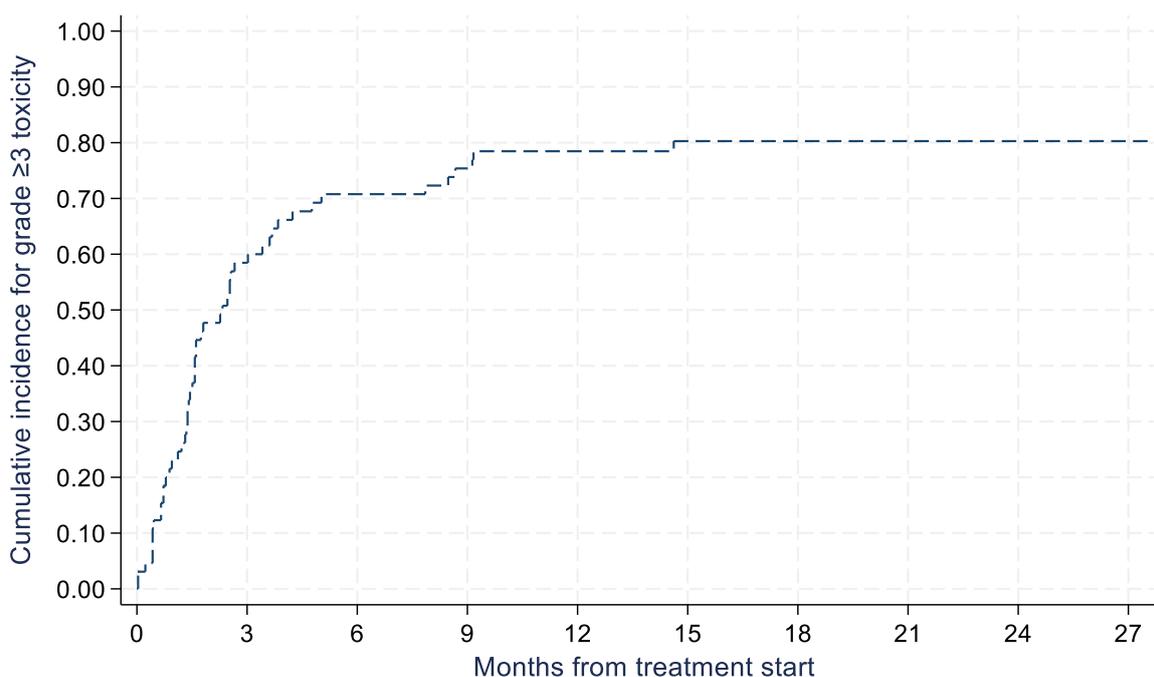
Concernant la phase néoadjuvante, 19 patientes (29.2%) ont été orientées vers les urgences les plus proches de chez eux pour la prise en charge d'un évènement lié au traitement. 14 patientes (21.5%) ont été hospitalisées au moins 24h dans un service de médecine pour la prise en charge et/ou la surveillance de cet évènement. Enfin, 46 patientes (70.8%) ont bénéficié au moins une fois d'un avis spécialisé pour la prise en charge de l'évènement indésirable.

Lors de la phase adjuvante, 5 patientes (8.6%) ont été orientées vers les urgences pour la prise en charge d'un évènement lié au traitement. 1 patiente (1.7%) a été hospitalisée au moins 24h. Enfin, 26 patientes (44.8%) ont bénéficié au moins une fois d'un avis spécialisé pour la prise en charge de l'évènement indésirable.

## 6.4.1. Toxicité cumulée

A propos de l'incidence des toxicités cumulées de grade  $\geq 3$ , à la date d'extraction des données, le 15 Janvier 2025, 53 patientes ont présenté au moins un effet indésirable de grade  $\geq 3$  sur toute notre période de suivi. La médiane de suivi des 65 patients était de 19,1 mois (12 - 30.13).

Comme représenté sur la courbe, à 6 mois de suivi, 70.7% avait présenté une toxicité de grade 3 tout traitement confondu. A 12 mois, 78.4% des patientes présentaient une toxicité de grade  $\geq 3$  et 80.2% d'entre elles à 24 mois avaient présenté au moins une toxicité de grade  $\geq 3$  (**Figure 14**).



**Figure 14: Incidence cumulative des cas de toxicités de grade  $\geq 3$**

Parmi les facteurs de risques de développer une toxicité de grade  $\geq 3$ , nous avons mis évidence que les patientes présentant un antécédent de maladie inflammatoire et / ou

maladie auto-immune présentaient un surrisque de développer une toxicité de grade  $\geq 3$  avec un SHR 2.20 (IC 95 (1.11-4.34)). (Cf. **Annexe 3**)

## 6.5. Tolérance spécifique au pembrolizumab

Les EIIM les plus fréquents, toutes phases confondues, sont l'élévation isolée de la troponine (43%), les arthromyalgies (26%) et les éruptions cutanées (26%), ainsi que les thyroïdites (25%).

Les EIIM de grade 3 ou plus, toutes phases confondues, sont les cytolyses hépatiques (11%), les éruptions cutanées (3%), 1 cas d'anémie hémolytique, 1 cas d'acido-cétose révélant un diabète immuno-médié, 1 syndrome Gougerot-Sjögren like. (Cf. **Annexe 4**)

Concernant l'élévation des troponines, chaque patient était contacté et était invité à se rendre en laboratoire, ou aux urgences si pas de laboratoire disponible, afin d'effectuer un nouveau contrôle. Si jamais cela n'était pas possible, ou bien le patient refusait de contrôler les troponines en urgences, nous effectuions un contrôle lors de sa venue en hôpital de jour associé à un électrocardiogramme. 9 patients ont nécessité une consultation ainsi qu'une échocardiographie en urgence avec le cardio-oncologue du centre Oscar Lambret.

1 patient a présenté une élévation des troponines associée à une douleur thoracique ayant motivé une consultation aux urgences ainsi qu'une hospitalisation. Le diagnostic de myocardite immuno-médiée n'a pas été retenu devant la négativité de l'IRM cardiaque et la rapide décroissance des troponines.

Concernant les thyroïdites, 23% des patients ont présenté une insuffisance thyroïdienne définitive liée au pembrolizumab entraînant une supplémentation

hormonale à vie. Cet évènement n'a pas engendré d'arrêt du traitement devant la bonne tolérance et le bon contrôle de cet EI. Pour 9 patients, une phase d'hyperthyroïdie a précédé la phase d'hypothyroïdie. Hormis une crise de palpitations, toutes furent asymptomatiques.

De nombreux évènements d'ordre rhumatologique immuno-médiés ont également été recensés. 26% des patients ont présenté une arthromyalgie de grade 1 ou plus et 5% des patients ont présenté un tableau d'arthrite. 4 patients ont nécessité une prise en charge spécialisée, notamment pour le contrôle des douleurs chroniques associées, impactant la qualité de vie de certains patients.

Nous avons été confrontés à un cas d'anémie hémolytique de grade 3 pour lequel nous avons dû suspendre définitivement le pembrolizumab et pour lequel une cure de Rituximab s'est avérée nécessaire.

Concernant les effets indésirables graves, nous avons déclaré 1 cas de diabète de type 1 immuno-médié révélé dans un contexte d'acido-cétose, ayant nécessité une hospitalisation dans un service spécialisé. Le traitement a pu être repris une fois le diabète équilibré.

1 patiente a présenté une dermatose lichénoïde de grade 3 dont les symptômes ont commencé 7 mois après le début du traitement. Cette complication a engendré plusieurs hospitalisations en dermatologie avec instauration d'un traitement par méthotrexate et antalgique.

1 patiente a été hospitalisée 1 mois pour la prise en charge un abcès fessier gauche compliqué d'une gangrène de Fournier ayant nécessité un transfert en soins intensifs. Par ailleurs, nous avons constaté 3 cas d'insuffisance surrénalienne, 2 colites à médiation immunitaire, un cas de psoriasis et une recrudescence d'asthme chez une patiente anciennement asthmatique durant l'enfance.

A propos des EIIM, lors de la phase néoadjuvante, 55 patients (84.6%) ont présenté un EIIM : 31 patients (47.7%) ont bénéficié de l'avis d'un spécialiste pour leur prise en charge. 12 patients (18.5%) ont dû être orientés vers les urgences et 4 (6.2%) d'entre eux ont dû être hospitalisés au moins 24h pour la prise en charge d'un de ces évènements.

Lors de la phase adjuvante, 46 patients (79.3%) ont présenté un EIIM, dont 26 (44.8%) ont nécessité le recours d'un spécialiste, 5 (8.6%) ont nécessité un passage aux urgences et 1 (1.7%) a été hospitalisé au moins 24h. **(Tableau 2)**

**Tableau 2: Nombre et grade des toxicités imputées au Pembrolizumab**

	Total	Néoadjuvant (65)	Adjuvant (58)
Grade maximal			
Aucune	5 (7.7%)	10 (15.4%)	12 (20.7%)
1	5 (7.7%)	11 (16.9%)	9 (15.5%)
2	24 (36.9%)	22 (33.8%)	24 (41.4%)
3	26 (40.0%)	17 (26.2%)	12 (20.7%)
4	5 (7.7%)	5 (7.7%)	1 (1.7%)
Au moins 1 hospitalisation			
Non	60 (92.3%)	61 (93.8%)	57 (98.3%)
Oui	5 (7.7%)	4 (6.2%)	1 (1.7%)
Au moins 1 consultation aux urgences			
Non	49 (75.4%)	53 (81.5%)	53 (91.4%)
Oui	16 (24.6%)	12 (18.5%)	5 (8.6%)
Au moins 1 consultation avec spécialiste			
Non	25 (38.5%)	34 (52.3%)	32 (55.2%)
Oui	40 (61.5%)	31 (47.7%)	26 (44.8%)

Nous avons mis en évidence chez 27 patientes (41.5%) des EIIM chroniques, toujours en cours au moment du recueil avec un suivi médian de 19.1 mois depuis le début du traitement :

- 14 patientes présentent une hypothyroïdie séquellaire nécessitant une hormonothérapie à vie ainsi qu'un suivi médico-biologique à vie. Ces

hypothyroïdies se sont développées respectivement au 2<sup>e</sup> mois (1 patiente), au 3<sup>e</sup> mois (5 patientes), au 4<sup>e</sup> mois (1 patiente), 5<sup>e</sup> mois (1 patiente), 6<sup>e</sup> mois (1 patiente), 7<sup>e</sup> mois (3 patientes), 8<sup>e</sup> mois (1 patiente) et au 11<sup>e</sup> mois (1 patiente) après leur première injection de pembrolizumab.

- Sur le plan cutané, 1 patiente a développé une dermatose lichénoïde de grade 3 dès le 7<sup>e</sup> mois après la 1<sup>ere</sup> injection de pembrolizumab, actuellement sous méthotrexate et antalgiques, avec suivi dermatologique fréquent. 1 patiente a développé une dermatose psoriasis like, 14 mois après la 1<sup>ere</sup> injection, actuellement suivie en dermatologie. 2 patientes présentent une xérose cutanée développée 13 mois après le début du traitement.
- 6 patients présentent des syndromes douloureux à type d'arthrite ou d'arthromyalgie développés dont les premiers symptômes ont commencé dès le 1<sup>er</sup> mois (1 patiente), 3<sup>e</sup> mois (1 patiente), 7<sup>e</sup> mois (1 patiente) 12<sup>e</sup> mois (3 patientes) après le début du traitement
- 3 patients présentent une hypocortisolémie séquellaire avec supplémentation hormonale à vie. Ces tableaux se sont présentés au 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> mois après le début du traitement.
- 1 patiente a développé un syndrome de Gougerot-Sjögren like, dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement, entraînant une sécheresse des muqueuses et des douleurs myo-articulaires.
- 1 cas de xérophtalmie développé près d'un an (13<sup>e</sup> mois) après le début du traitement.

## 6.6. Description et tolérance des traitements locorégionaux

### 6.6.1. Chirurgie

Le temps médian entre la biopsie diagnostique et la chirurgie était de 219 jours (7.3 mois (min 3.3-max 9.6)).

Sur les 65 patientes, 63 patientes ont bénéficié d'une chirurgie du sein au cours de notre étude, 1 patiente a uniquement bénéficié d'un curage en raison de l'absence de primitif mammaire et 1 patiente n'a pas été opérée en raison d'une progression lésionnelle métastatique durant la phase néo-adjuvante.

Les statistiques des prises en charges chirurgicales sont résumées dans le tableau 3. 44 des 64 patients ont bénéficié d'une mastectomie partielle et 19 d'entre eux ont eu une mastectomie totale.

37 ont bénéficié d'une ablation du ganglion sentinelle et 26 ont eu un curage axillaire. 20 patients, soit 30.8%, ont présenté une complication per ou post-opératoire. **(Tableau 3).**

**Tableau 3 Description des résultats chirurgicaux**

	Total (N=64)
<u>Délai entre biopsie et chirurgie en mois</u>	
Moyenne (SD)	7.3 (0.9)
Médiane	7.3
Q1 ; Q3	6.9; 7.9
Min ; Max	3.3; 9.6
<u>Type de chirurgie</u>	
Mastectomie partielle	44 (68.8%)
Mastectomie totale	19 (29.7%)
Autre	1 (1.6%)
<u>Type d'exérèse ganglionnaire</u>	
Ganglion sentinelle	37 (58.7%)
Curage axillaire	26 (41.3%)
<u>Marge</u>	
R0	62 (96.9%)
R1	2 (3.1%)
<u>Réponse complète post-chimiothérapie (pCR)</u>	
No	21 (32.8%)
Yes	43 (67.2%)
<u>Residual cancer burden</u>	
0	43 (67.2%)
1	4 (6.2%)
2	14 (21.9%)
3	3 (4.7%)

Les effets indésirables de grade 1 ou plus les plus fréquents sont les complications lymphatiques (21.5%) et les hématomes (11%).

Les complications post-opératoire de grade 3 ou plus les plus fréquentes étaient des hématomes (5%) et les résections incomplètes (3%).

14 d'entre eux (21.5%) ont présenté un évènement lymphatique de type lymphoedème, lymphocèle, sérome de grade 1 ou plus.

A propos des effets indésirables graves, 2 patients ont présenté des résections incomplètes, dont 1 a eu pour conséquence une mastectomie totale.

A propos des hématomes, les 3 patients ont bénéficié d'un support transfusionnel per ou post-opératoire.

Les complications post opératoire sont résumées dans le **tableau 4**.

**Tableau 4 : Résumé et quantification des complications chirurgicales**

EVENT	REALIKEY N= 64	
	Any Grade	≥G3
Trouble lymphatique	15 (23%)	0
Résection R1	2 (3%)	2 (3%)
Hématome	7 (11%)	3 (5%)
Hémorragie	1 (2%)	0
Cytostéatonécrose	1 (2%)	0
Mastite	2 (3%)	0
Fistule	1 (2%)	0

## 6.6.2. Radiothérapie

58 (89.2%) patients ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante du sein ou de la paroi thoracique.

45 patientes (77.6%) ont bénéficié d'une radiothérapie du sein et 41 (70.7%) étaient associée à un boost.

32 patientes (56.1%) ont bénéficié d'une irradiation des aires ganglionnaires.

Le volume moyen irradié était de 1008 cm<sup>3</sup> (min 0 – max 2838).

La dose moyenne d'irradiation totale était de 47.6 Gray (min 28.5 – Max 52.2).

Plusieurs schémas de fractionnement ont été recensés allant de 5 fractions à 33 fractions.

Enfin, 7 patients (10.7%) n'ont pas bénéficié de radiothérapie adjuvante en raison d'un antécédent de radiothérapie ayant traité un précédent cancer du sein homolatéral ou bien ont progressé en cours de traitement.

Nous avons recueilli les effets secondaires en lien avec la radiothérapie de manière rétrospective à partir des comptes rendus de fin de protocole.

Concernant les effets indésirables, 54 patients (93.1%) sur 58 ont présenté une toxicité liée à la radiothérapie que nous avons résumé dans **le tableau 5**.

**Tableau 5 : Résumé et quantification des effets indésirables liés à la radiothérapie**

EVENT	REALIKEY N= 58	
	Any Grade	≥G3
Dermite	49 (85%)	3 (5%)
Œsophagite	12 (21%)	0
Asthénie	15 (26%)	0
Mastodynie	10 (18%)	0
Dysphonie	1 (2%)	0
Pneumopathie	1 (2%)	0
Infection	2 (3%)	0
Fistule	1 (2%)	0
Nausées	1 (2%)	0

Les événements indésirables de grade 1 ou plus les plus fréquents que nous avons recueillis sont les complications cutanées avec 49 cas de radiodermites (85%), l'asthénie (26%) et les troubles dysphagiques (21%).

Concernant les effets indésirables liés à la radiothérapie de grade 1 ou plus, nous avons également recensé des cas de mastodynies, 2 cas d'infections, 1 cas de dysphonie, 1 cas de pneumopathie, 1 cas de fistule et 1 cas de nausées.

Les évènements de grade 3 ou plus recueillis sont uniquement des complications cutanées à type de radiodermites (5%).

## 6.7. Efficacité

A la date d'extraction des données, le 15 Janvier 2025, la médiane de suivi des 65 patients était de 19,1 mois (12 - 30.13).

La totalité des patients avait terminé leur protocole de traitement.

Parmi les 65 patients, 43 patients (67.2%) ont eu une réponse complète (stade pathologique ypT0/Tis ypN0), 4 patients (6.2%) étaient classés RCB-1, 14 patients (21.9%) étaient RCB-2 et 3 patientes (4.7%) étaient RCB-3.

Nous avons recueilli 7 évènements dont 1 cancer du sein controlatéral et 6 rechutes métastatiques dont 1 ayant conduit au décès.

L'estimation de la survie globale à 12 mois est 98.4% et la survie sans récurrence à 12 mois est de 96.9% (**cf. Annexe 5**)

La patiente décédée présentait initialement une rechute axillaire de son CSTN diagnostiqué 3 ans auparavant. Il s'agissait d'une rechute agressive qui n'a jamais répondu au protocole type Keynote 522, ni aux autres traitements des phases métastatiques. La cause de son décès n'est pas en lien avec le traitement.

## 7. Discussion

L'arsenal thérapeutique du cancer du sein triple négatif de stade précoce s'est récemment étoffé. L'étude KEYNOTE 522 a montré une amélioration significative du pronostic des patientes présentant un cancer du sein triple négatif à haut risque de récurrence, ce qui a conduit à l'autorisation de mise sur le marché du Pembrolizumab.

Cependant, cet accès à l'immunothérapie en stade précoce chez de jeunes patientes pose la question de l'innocuité et du rapport bénéfice-risque en situation de vie réelle. Les données à long terme sur la sécurité de l'immunothérapie restent rares, notamment en stade précoce, et jusqu'alors ne concernaient pas les cancers du sein, mais des tumeurs telles que les mélanomes et les cancers pulmonaires métastatiques, notamment à travers des études menées par *Robert* (62) et *Herbst* (63). Ces travaux démontrent qu'une surveillance prolongée permet de mieux caractériser le profil de toxicité de ces traitements, révélant notamment des effets indésirables qui peuvent survenir bien après l'initiation du traitement.

Dans notre étude en vie réelle, nous avons constaté une fréquence significative d'EIIM, indiquant que des toxicités peuvent persister sur le long terme. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi prolongé afin de mieux comprendre et anticiper ces effets, et mettent en évidence que l'optimisation de la prise en charge des patientes sous immunothérapie est essentielle pour améliorer leur qualité de vie et leur pronostic.

Dans notre étude, le taux de toxicités lié à la chimiothérapie est légèrement supérieur aux données de la littérature. (56,64,65).

17 de nos patients (26.2%) ont stoppé prématurément le carboplatine contre 9.3% dans la *Keynote 522*, 14 patients (21.5%) ont stoppé prématurément le paclitaxel contre 10.1% dans la *Keynote 522* (56).

13 patients (20%) ont dû arrêter l'Epirubicine et le Cyclophosphamide contre 3.1% la doxorubicine, 1.8% l'épirubicine et 4.9% le cyclophosphamide dans la *Keynote 522*.

De plus, lors de la phase néoadjuvante, 72.4% d'entre eux ont présenté un évènement de grade  $\geq 3$  contre 76.8% dans la *Keynote-522* (56). Néanmoins, les évènements

indésirables les plus fréquents de grade  $\geq 3$  liés à la chimiothérapie (neutropénie, anémie, neutropénie fébrile, asthénie, nausées-vomissements) étaient cohérents avec les effets toxiques généralement observés avec la chimiothérapie à base de platine.

Concernant les immunotoxicités, 60 patients (92.3%) ont présenté un EIIM au cours de notre étude contre 35% dans la Keynote 522 et 31 patients (47.7%) ont présenté un effet de grade  $\geq 3$  contre 13% dans la Keynote 522. (56)

Nous les avons également comparés aux travaux de Abdallah *et al.* (66) présentés lors du San Antonio Breast Cancer Symposium 2024 (SABCS 2024) qui présentent des taux d'effets secondaires similaires aux nôtres dans son étude de vie réelle (**cf. Annexe 6**).

Les EIIM sont survenues chez 84,6% de nos patientes en phase néoadjuvante contre seulement 39% dans la Keynote-522, avec une proportion d'effets de grade  $\geq 3$  de 33,9% contre 13%. Cette tendance s'est confirmée en phase adjuvante, où 79,3% de nos patientes ont présenté des effets secondaires liés au traitement (contre 48,1% dans Keynote-522) et 20% ont développé des toxicités de grade  $\geq 3$  (contre 5,7%). 12 patients (18.5%) n'ont pas réalisé l'entièreté des injections de pembrolizumab pour cause de toxicité. (56)

Par ailleurs, nous n'avons pas recensé de décès toxique tandis que 7 patients sont décédés dans la Keynote-522 de cause en lien avec le protocole de soin.(56)

Depuis la publication des premiers résultats de la Keynote 522, quelques études de vies réelles ont été récemment publiées (67–70). (**Cf. Tableau 6**)

**Tableau 6: Tableau descriptif des toxicités en vie réelle.**

	<b>REALIKEY</b>	<b>RACHED (67)</b>	<b>MARHOLD (68)</b>	<b>HOFHERR (69)</b>	<b>LOIRAT (70)</b>
<b>Pays</b>	France	France	Autriche – Angleterre	USA	France
<b>Cohorte</b>	N= 65	N= 100	N= 35	N= 577	N = 51
<b>Age médian</b>	49 ans	52 ans	51 ans	52 ans	49 ans
<b>T1 – T2</b>	N= 54 (85.7%)	/	N= 26 (74.3%)	N= 457	N= 38
<b>T3 – T4</b>	N= 9 (14.3%)	/	N= 8 (22.9%)	N= 139	N= 13
<b>Stade 2</b>	N= 52 (80%)	N= 64	N= 18 (51.4%)	/	/
<b>Stade 3</b>	N= 13 (20%)	N= 34	N= 7 (20%)	/	/
<b>pCR</b>	67.2%	58%	57.1%	54.5%	/
<b>EIIM ≥ G1</b>	92.3%	61%	62.9%	54%	29.4%
<b>EIIM ≥ G3</b>	47.7%	30%	20%	31%	/

Nos résultats concernant le nombre total d'EIIM sont plus élevés que ceux déclarés dans ces récentes études (67–71).

Le taux plus important de toxicité grade  $\geq 3$  est en partie dû à des cytopénies ou à des élévations des transaminases hépatiques qui n'ont jamais engendré de conséquences graves ou d'interruption définitive du traitement. Par ailleurs, nos taux de dysthyroïdie de grade  $\geq 1$  (20%), de toxicité cutanée de grade  $\geq 1$  (26%) semblent cohérents avec les données de la littérature. De plus, le pourcentage d'arrêts de traitement ou de réduction de dose semble cohérent avec leurs travaux et corroborent donc une tolérance globalement similaire entre nos études.

Concernant leur période de survenues, toutes ces études montrent un taux d'EIIM plus important lors de la phase néoadjuvante du fait de l'association avec la chimiothérapie, également constaté antérieurement. (72)

A propos de la radiothérapie concomitante, nous avons retrouvé que 93.1% des patientes avaient présenté une toxicité, dont 70.7% de grade 1, 17.2% de grade 2 et 5% d'entre elles ont présenté une toxicité de grade  $\geq 3$ . La radiodermite de grade  $\leq 2$  était la plus fréquente à hauteur de 85%, ce qui est cohérent avec les travaux de Tison et al (73).

Une autre étude par Camps-Malea *et al.* (74) présentée lors du SABCS 2024 rapportait un taux de radiodermite de grade  $\leq 2$  de 71% seulement. Il n'y avait pas de toxicité de grade  $\geq 3$ . **(Cf. Annexe 7)**

Malheureusement, il n'existe pas beaucoup de données à l'heure actuelle concernant la radiothérapie dans le CSTN traité par immunothérapie, mais d'après les recherches de Verma et al (75), il ne semble pas exister de majoration de la radiotoxicité lorsqu'elle est concomitante ou après une immunothérapie pour la prise en charge du foie, du cerveau, des poumons ou de la prostate.

Concernant la chirurgie, 23 patientes (32.8%) ont présenté une complication chirurgicale dont 11 (17.2%) étaient de grade 1. 5 patientes (7.8%) ont présenté une complication de grade  $\geq 3$ . 1 patiente a présenté une complication de grade IVb due à une hémorragie ayant nécessité plusieurs transfusions sanguines et une surveillance post-opératoire en soins intensifs.

Nos complications sont équivalentes à celles constatées par Camps-Malea *et al.* (74) et aux travaux de Holt *et al.* (76) qui ne constatent pas de majoration des complications per et post opératoire chez les patients traités par immunothérapie néoadjuvante. **(Cf. Annexe 8)**

Par ailleurs, nous avons mis en évidence un lien entre une sensibilité accrue aux EIIM et un antécédent de maladie auto-immune. En effet, dans notre étude, les patientes atteintes d'une maladie auto-immune présentaient un risque majoré de développer une EIIM (SHR 2.20 IC 95 (1.11-4.34)). Cette susceptibilité s'explique, du point de vue physiopathologique, par le fait que ces patientes disposent d'un système immunitaire déjà préactivé et d'une régulation altérée de l'auto-tolérance.

Lorsqu'un inhibiteur de PD-1 tel que le pembrolizumab est administré, le frein immunitaire est levé, ce qui peut exacerber une réponse auto-immune latente en favorisant une activation excessive des lymphocytes T et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. Ce phénomène conduit à une inflammation systémique plus marquée, augmentant ainsi le risque d'effets secondaires immunitaires. Ces observations sont en accord avec les travaux d'Abdel-Wahab *et al.* (77), et Postow *et al.* (78), qui ont démontré que les patients atteints de maladies auto-immunes ont un risque significativement plus élevé de développer des toxicités sous immunothérapie. Nos résultats rejoignent également ceux mis en avant par Danlos *et al.* (79), qui indiquent qu'un antécédent de maladie auto-immune est facteur de risque de toxicité sans perte d'efficacité par rapport aux patients sans antécédent de maladie auto-immune.

Dans notre étude, parmi les 37,2 % des patientes ayant atteint une réponse pathologique complète, un des points particulièrement intéressant est la mise en évidence d'une lymphopénie de grade 3 ou plus chez certains d'entre elles (19%). La lymphopénie, caractérisée par une diminution significative du nombre de lymphocytes circulants, est fréquemment rapportée chez les patientes traitées par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Plusieurs travaux antérieurs ont suggéré que cette

diminution pourrait être le reflet d'une redistribution des lymphocytes vers le microenvironnement tumoral, où ils participent activement à la destruction des cellules cancéreuses (78). La lymphopénie transitoire pourrait ne pas être seulement une toxicité, qui, à long terme, peut altérer la réponse immunitaire globale, mais également un indicateur de l'activation du système immunitaire, traduisant une réponse antitumorale robuste. Ainsi, la caractérisation temporelle de cette lymphopénie (transitoire versus persistante) et l'analyse des sous-populations lymphocytaires (par exemple, les lymphocytes T CD4+ et CD8+) via des cytométries en flux seraient nécessaires pour clarifier ces points (80) et pourraient apporter des informations cruciales pour différencier une réponse immunitaire bénéfique d'une toxicité délétère.

Des travaux récents ont également suggéré que l'évaluation dynamique du nombre de lymphocytes, couplée à l'analyse de cytokines circulantes, pourrait permettre de prédire la réponse au traitement par immunothérapie. Une étude publiée dans le *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* a, par exemple, montré que la variation des lymphocytes après administration d'un inhibiteur de PD-1 était corrélée avec le taux de réponse clinique (81). Ces résultats appuient l'hypothèse que la lymphopénie, lorsqu'elle est associée à une activation immunitaire (détectable par des marqueurs tels que l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires), pourrait constituer un biomarqueur prédictif de l'efficacité thérapeutique.

Une autre étude, menée chez des patients atteints de mélanome traités par nivolumab, a observé que les patients présentant une lymphopénie transitoire avaient des taux de réponse et une survie globale supérieurs, suggérant que cette baisse pouvait être un marqueur indirect de l'activité cytotoxique des lymphocytes infiltrant la tumeur (78).

Le taux de réponse pathologique complète (pCR) observé dans notre étude est en accord avec les résultats de l'essai Keynote-522, malgré des différences significatives dans la composition de notre cohorte qui inclut des patients présentant des récidives locales, absents de l'essai de référence. Un autre élément méthodologique distinguant notre travail concerne la définition même du cancer triple négatif : suivant les directives européennes, nous avons considéré comme éligibles les tumeurs exprimant faiblement les récepteurs aux œstrogènes (1-10%), alors que les critères américains de l'ASCO/CAP adoptés dans Keynote-522 imposent un seuil plus strict (RE < 1%).

L'équipe de Dent et al. (59) n'a pas montré de différence de qualité de vie avec ce nouveau protocole de soin en comparaison au groupe chimiothérapie seul via des questionnaires QLQ-C30, QLQ-BR23 et EQ-5D. Pendant la phase néoadjuvante, il a été observé une augmentation par rapport aux valeurs de base des scores du QLQ-C30, notamment pour la fatigue, les nausées et vomissements, la douleur, la dyspnée, l'insomnie, la perte d'appétit, la constipation et la diarrhée. En revanche, lors de la phase adjuvante, ces scores restent relativement stables, voire montrent une légère diminution, indiquant que les symptômes s'aggravent pendant la chimiothérapie néoadjuvante pour ensuite se stabiliser ou s'améliorer légèrement. Bien que ces questionnaires QLQ-C30, QLQ-BR23 et EQ-5D aient obtenu des taux d'achèvement satisfaisants (supérieurs à 60 % et 80 % respectivement) durant toutes les phases de l'étude, il est toutefois nécessaire d'interpréter ces résultats avec prudence, car ces instruments ne sont pas spécifiquement conçus pour mesurer les effets propres aux thérapies par immunothérapie. En effet, ces questionnaires élaborés dans les années 90, dont la dernière mise à jour date de 2020 (82), prennent essentiellement en compte les toxicités liées à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie et peuvent donc manquer

de sensibilité pour détecter certaines toxicités immunitaires qui apparaissent précocement et qui peuvent persister à long terme. Dans ce contexte, et en se référant aux observations de Dent *et al.* (59) sur les QALY avec le pembrolizumab, il apparaît crucial de mieux caractériser les effets à long terme – tant en termes d’efficacité que de toxicité – afin d’évaluer précisément le rapport coût-efficacité des nouvelles stratégies thérapeutiques. Le développement d’outils PRO adaptés aux spécificités de l’immunothérapie, ainsi que la conduite d’études prospectives dédiées pour suivre l’évolution des toxicités au-delà des phases initiales, permettraient d’optimiser la gestion clinique, d’améliorer la qualité de vie des patientes et de fournir des données solides pour orienter les décisions thérapeutiques et l’allocation des ressources en santé.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence chez 27 patientes (41.5%) des EIIM chroniques, toujours en cours au moment du recueil avec un suivi médian de 19.1 mois depuis le début du traitement. Ces toxicités chroniques sont également constatées par l’équipe de Jayan *et al* (83), étudiant l’impact du pembrolizumab dans le TNBC non métastatique sur une cohorte de 233 patientes. L’équipe constate 67 cas de toxicités chroniques après un suivi médian de 271 jours (environ 9 mois). Seulement 37 cas (55%) se sont améliorés à un grade 1.

Ces EIIM sont en corrélation avec ceux décrits par Brahmer *et al.* (84) et nécessitent une poursuite des recherches afin de développer des biomarqueurs prédictifs en vue d’identifier de manière plus précoce les patients à risque et ainsi éviter ces toxicités chroniques.

Par ailleurs, les immunotoxicités sont responsables de consultations médicales supplémentaires, d'allers et venus aux urgences, voire d'hospitalisations, qui alourdissent le parcours de soins du patient, mais représentent également un coût supplémentaire. Pour rappel, lors de la phase néoadjuvante, 31 patientes (47.7%) ont nécessité une consultation d'avis spécialisé, 12 (18.5%) ont nécessité un passage aux urgences et 4 (6.2%) ont été hospitalisées au moins 24h. Lors de la phase adjuvante, 26 patientes (40%) ont nécessité une consultation spécialisée, 5 (7.7%) se sont rendues aux urgences et 1 (1.5%) a été hospitalisé au moins 24h.

Néanmoins, l'étude menée par l'équipe Favre-Bulle *et al.* (85) montre que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie a permis d'obtenir environ 3,05 années de vie supplémentaires et 2,45 QALY en plus par rapport à la chimiothérapie seule. Ces résultats rejoignent ceux de l'équipe française Lachaize *et al.* (86) montrant que l'immunothérapie utilisée à un stade précoce, plutôt qu'au stade métastatique, permettait de réduire les coûts supplémentaires de santé. Pour illustrer, les coûts médicaux différentiels en stade métastatique étaient d'environ 72 000 € contre 42 000 € pour les formes localisées, et le gain en QALY était de 0,61 au stade métastatique, contre 1,18 pour les formes localisées. Le rapport coût-efficacité était donc de 117 000 €/QALY en stade métastatique et de 36 000 €/QALY en stade localisé. Ces différences peuvent s'expliquer par la durée limitée du traitement par immunothérapie (1 an) et par le report de l'utilisation des traitements plus coûteux au stade métastatique. De plus, l'immunothérapie à un stade localisé montre un gain en QALY presque deux fois supérieur, probablement grâce à un horizon temporel plus long et à un potentiel de guérison.

Dans les études de pharmaco-économie, l'efficacité a été mesurée en combinant la durée de vie et sa qualité, ce qui donne le QALY (quality-adjusted life year). C'est un

indicateur clé en économie de la santé qui combine le nombre d'années de vie supplémentaire que peut espérer gagner un patient avec le traitement étudié et un score de pondération en fonction de la qualité de vie durant ces années gagnées allant de 0 (équivalent à la mort) à 1 (équivalent à qualité de vie optimale).

Ainsi, ces résultats soulignent l'importance de poursuivre le développement de stratégies de gestion des toxicités et d'assurer un suivi prolongé des patientes, afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque de cette approche thérapeutique. Intégrer ces considérations dans l'évaluation économique permettrait une appréciation plus fine et complète du véritable avantage offert par le pembrolizumab dans le traitement du TNBC.

Devant ces éléments, il convient de discuter de la place du pembrolizumab en adjuvant. D'une part, il peut exposer à des toxicités chroniques chez des patientes en réponse pathologique complète dont la survie globale ne diffère pas des patientes en réponse pathologique sous chimiothérapie seule (58). D'autre part, il est légitime de se demander si le traitement apporte un réel bénéfice chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique durant la phase néoadjuvante afin de ne pas les exposer davantage au risque de développer une toxicité immuno-médiée pour un bénéfice incertain.

Plusieurs études sont conçues pour réfléchir à l'optimisation de la prise en charge adjuvante du CSTN comme l'étude Opt-Pembro (KCE-231465), une étude de non-infériorité comparant la survie sans événement chez des patients en réponse pathologique complète, avec un bras poursuivant le pembrolizumab conformément à la Keynote 522 et un bras en surveillance simple.

Unicancer promeut actuellement une étude (NCT05973864) sur la survie sans événement à 2 ans, chez les patients présentant une maladie résiduelle sur la pièce opératoire, en prescrivant de manière concomitante de la capécitabine au pembrolizumab adjuvant.

Par ailleurs, devant le bénéfice apporté par le pembrolizumab dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif, d'autres essais étudient l'impact des inhibiteurs de checkpoint dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif. Ces études analysent d'autres inhibiteurs de checkpoint en association avec de la chimiothérapie. L'étude IMPASSION 031 (87), analysant l'Atézolizumab (un anti PD-L1) en association à la chimiothérapie, montre une amélioration de la réponse pathologique complète, notamment chez les patients dont la tumeur exprime un taux de PD-L1  $\geq 1$ . L'étude GUEPARNUEVO (88) étudie l'impact du Durvalumab, uniquement en association avec la chimiothérapie néoadjuvante, et les résultats, à 3 ans, sont en faveur d'une meilleure survie sans maladie (SSM), sans maladie à distance (SSMD) et survie globale, malgré l'absence de tout traitement adjuvant. SSM à 3 ans 91.7% (Hazard ratio (HR) 0.48, 95% (CI) 0.24-0.97) et SSMD à 3 ans 91.7% (HR 0.31, 95% CI 0.13-0.74).

Plus récemment, une étude de phase 2 (NCT03815890) analysant une double immunothérapie par NIVOLUMAB-IPILIMUMAB dans la prise en charge des cancers du sein triple négatifs montre des signes encourageants chez les patients dont l'infiltration lymphocytaire tumorale (TILs) est significative.

Notre étude présente plusieurs limites : son caractère monocentrique et son échantillon relativement restreint ainsi que le déficit en facteurs de confusion potentiels (biais de mesure, biais de suivi, biais de gradation, faible expérience en recherche du

recueilleur). Bien que la pCR soit un substitut accepté pour l'issue à long terme du TNBC, les données concernant la survie sans événement et la survie globale restent immatures.

Les forces de notre étude REALIKEY résident dans son analyse en vie réelle sans biais de sélection éventuel, son côté ambispectif. Il s'agit d'une étude pertinente étudiant de manière exhaustive les effets immuno-médiés dans la prise en charge curative du cancer du sein triple négatif. Nous avons également quantifié les répercussions potentielles de ces effets secondaires avec les avis spécialisés nécessaires, les passages aux urgences et les éventuelles hospitalisations. Enfin, nous avons étudié les complications potentielles de l'immunothérapie sur la prise en charge chirurgicale et de la radiothérapie.

## 8. Conclusion

Des recherches sont cruciales pour optimiser les combinaisons, identifier les biomarqueurs prédictifs et standardiser les critères d'évaluation, notamment pour PD-L1 et les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs). Une meilleure caractérisation moléculaire et histologique des sous-types de cancer du sein triple négatif et l'identification de marqueurs pour les nouvelles thérapies sont essentielles pour progresser dans le traitement de ce cancer hétérogène.

L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer du sein triple négatif représente une avancée majeure, comme le démontrent à la fois nos résultats et ceux rapportés dans KEYNOTE-522. Le taux de réponse pathologique complète de 67,2 % observé dans notre étude corrobore l'efficacité de

ce schéma thérapeutique. Par ailleurs, l'observation d'une lymphopénie chez 37,2 % des patientes en réponse complète ainsi que l'association entre la survenue d'effets indésirables immuno-médiés et une meilleure réponse thérapeutique soutiennent l'hypothèse que ces toxicités pourraient être des biomarqueurs prédictifs d'une activation immunitaire efficace.

Les comparaisons avec d'autres études, telles que KEYNOTE-522, IMpassion031 et autres, confirment que l'ajout d'un inhibiteur de PD-1 à la chimiothérapie néoadjuvante augmente de manière significative le pourcentage de patientes présentant une réponse pathologique complète, et ce, même dans des sous-groupes à faible expression de PD-L1. Cependant, des différences dans l'incidence des effets immuno-médiés entre les essais cliniques et les études en vie réelle mettent en évidence la nécessité d'une gestion rigoureuse et d'un suivi personnalisé des patientes.

Enfin, des études prospectives complémentaires et des analyses biomoléculaires approfondies sont indispensables pour clarifier le rôle exact de la lymphopénie et des toxicités immuno-médiées en tant que biomarqueurs de réponse. L'optimisation du rapport bénéfice/risque et la personnalisation des traitements resteront des axes de recherche essentiels afin de maximiser les bénéfices cliniques pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif.

## Liste des figures

<i>Figure 1. Étapes du développement mammaire embryonnaire (4)</i>	7
<i>Figure 2: Coupe anatomique du sein – schéma (7)</i>	9
<i>Figure 3: Classification du cancer du sein (8).</i>	10
<i>Figure 4: Principes du traitement systémique du cancer du sein à un stade précoce. (10)</i>	12
<i>Figure 5. Modèles hypothétiques expliquant les sous-types du cancer du sein (12)</i>	13
<i>Figure 6 : Type d'anticorps monoclonaux à usage thérapeutique</i>	20
<i>Figure 7 : Point de contrôle immunitaires et contrôle de l'activation des lymphocytes T (49)</i>	21
<i>Figure 8 : Les différents EIIIM par organe (53)</i>	23
<i>Figure 9 : Schéma résumant la prise en charge des cancers du sein triple négatif de stade 1 et 2 avant les résultats de l'essai Keynote 522.</i>	24
<i>Figure 10 : Schéma de l'étude KEYNOTE 522</i>	25
<i>Figure 11 : Courbe de survie globale en intention de traiter Etude Keynote 522.</i>	27
<i>Figure 12 : Courbe illustrant les estimations de la survie globale selon la réponse histologique tumorale Etude KEYNOTE 522</i>	28
<i>Figure 13 Diagramme en barre avec écart type illustrant l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients versus placebo lors de la phase néoadjuvante.</i>	31
<i>Figure 14: Incidence cumulative des cas de toxicités de grade <math>\geq 3</math></i>	51

## Liste des tables

<i>Tableau 1: Caractéristiques tumorales des patientes de la cohorte REALIKEY</i>	47
<i>Tableau 2: Nombre et grade des toxicités imputées au Pembrolizumab</i>	54
<i>Tableau 3 Description des résultats chirurgicaux</i>	57
<i>Tableau 4 : Résumé et quantification des complications chirurgicales</i>	58
<i>Tableau 5 : Résumé et quantification des effets indésirables liés à la radiothérapie</i>	59
<i>Tableau 6: Tableau descriptif des toxicités en vie réelle.</i>	63

## Bibliographie

1. Pandya S, Moore RG. Breast Development and Anatomy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. mars 2011;54(1):91-5.
2. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Saunders; 1998. 580 p.
3. Drew P. *Echographie interventionnelle du sein*. 136 p.
4. Spina E, Cowin P. Embryonic mammary gland development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. juin 2021;114:83-92.
5. Bourstyn DE, Mislawski DR. Embryologie et anatomie du sein.ppt [Internet]. Disponible sur: [https://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/presentations/M1\\_2017/2%20BOURSTYN%20Edwige%20%20anatomie%20du%20sein%20cours%20DU.pdf](https://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/presentations/M1_2017/2%20BOURSTYN%20Edwige%20%20anatomie%20du%20sein%20cours%20DU.pdf)
6. Greenfield L, Mulholland M, Oldham K. *Surgery: Scientific Principles and Practice*. 20013rd ed Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkins.
7. Netter FH. *Atlas d'anatomie humaine*. 7<sup>e</sup> éd. Elsevier-Masson; 2019.
8. Sher G, Salman NA, Khan AQ, Prabhu KS, Raza A, Kulinski M, et al. Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. *Seminars in Cancer Biology*. août 2022;83:152-65.
9. Han Y, Wang J, Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *The Breast*. déc 2020;54:114-20.
10. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet*. mars 2017;389(10074):1134-50.
11. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Annals of Oncology*. août 2023;34(8):645-59.
12. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*. 1 nov 2007;117(11):3155-63.
13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. mai 2021;71(3):209-49.
14. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet Global Health*. août 2020;8(8):e1027-37.

15. Anderson BO, Ilbawi AM, Fidarova E, Weiderpass E, Stevens L, Abdel-Wahab M, et al. The Global Breast Cancer Initiative: a strategic collaboration to strengthen health care for non-communicable diseases. *The Lancet Oncology*. mai 2021;22(5):578-81.
16. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*. 1 déc 2022;66:15-23.
17. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*. oct 2019;48(10):1076-84.
18. Dépistage du cancer de sein : encore trop peu de femmes se font dépister | Santé publique France [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/depistage-du-cancer-de-sein-encore-trop-peu-de-femmes-se-font-depister>
19. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
20. Krieger N, Hiatt RA. Risk of Breast Cancer after Benign Breast Diseases: Variation by Histologic Type, Degree of Atypia, Age at Biopsy, and Length of Follow-up. *American Journal of Epidemiology*. 15 mars 1992;135(6):619-31.
21. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*. juin 2018;5(2):77-106.
22. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, et al. Risk Factors of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asia Pac J Public Health*. sept 2013;25(5):368-87.
23. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387-97.
24. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 26 mai 2017;7:110.
25. 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*. août 2017;165(1):193-200.
26. Hulka B. Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Progress in clinical and biological research*. 1996;395:159—174.
27. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 27 oct 2001;358(9291):1389-99.

28. BRCA1 et BRCA2 (PDQ®) - NCI [Internet]. 2023 [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/genetics/brca-genes-hp-pdq>
29. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 28 déc 2016;dyw288.
30. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. juin 2016;45(3):916-28.
31. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Parekh N. Dietary Fat in Breast Cancer Survival. *Annu Rev Nutr*. 17 juill 2013;33(1):319-48.
32. Erbes T, Stickeler E, Rücker G, Buroh S, Asberger J, Dany N, et al. BMI and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Study and Meta-Analysis. *Clinical Breast Cancer*. août 2016;16(4):e119-32.
33. Rosato V, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Dal Maso L, Malvezzi M, et al. Reproductive and hormonal factors, family history, and breast cancer according to the hormonal receptor status. *European Journal of Cancer Prevention*. sept 2014;23(5):412-7.
34. Bethea TN, Rosenberg L, Hong CC, Troester MA, Lunetta KL, Bandera EV, et al. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Res*. 21 févr 2015;17(1):22.
35. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*. août 2003;362(9382):419-27.
36. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *JCO*. 20 avr 2020;38(12):1346-66.
37. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. janv 2007;109(1):25-32.
38. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 24 janv 2022;17(1):181-204.
39. Stevens KN, Vachon CM, Couch FJ. Genetic Susceptibility to Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Research*. 1 avr 2013;73(7):2025-30.
40. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 11 nov 2010;363(20):1938-48.
41. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic Breast Tumor Subtypes, Race, and Long-Term Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clinical Cancer Research*. 15 déc 2010;16(24):6100-10.

42. Reis-Filho JS, Puztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *The Lancet*. nov 2011;378(9805):1812-23.
43. Zhou J, Kang Y, Chen L, Wang H, Liu J, Zeng S, et al. The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Front Pharmacol*. 20 mars 2020;11:343.
44. Škubník J, Pavlíčková V, Ruml T, Rimpelová S. Current Perspectives on Taxanes: Focus on Their Bioactivity, Delivery and Combination Therapy. *Plants*. 17 mars 2021;10(3):569.
45. Da Costa R, Passos GF, Quintão NLM, Fernandes ES, Maia JRLCB, Campos MM, et al. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *British J Pharmacology*. juill 2020;177(14):3127-46.
46. Moustaide K, Eljouari O, Elloudi S, Baybay H, Mernissi FZ. Toxicité cutanée des taxanes. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. déc 2018;145(12):S155.
47. Pauluhn J, Mohr U. Repeated 4-week inhalation exposure of rats: effect of low-, intermediate, and high-humidity chamber atmospheres. *Experimental and Toxicologic Pathology*. févr 1999;51(2):178-87.
48. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique [Internet]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html)
49. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. août 2016;13(8):473-86.
50. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Current Opinion in Immunology*. avr 2012;24(2):207-12.
51. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *JCO*. 10 juin 2015;33(17):1974-82.
52. Blank C, Brown I, Peterson AC, Spiotto M, Iwai Y, Honjo T, et al. PD-L1/B7H-1 Inhibits the Effector Phase of Tumor Rejection by T Cell Receptor (TCR) Transgenic CD8+ T Cells. *Cancer Research*. 1 févr 2004;64(3):1140-5.
53. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.
54. Paluch-Shimon S, Friedman E, Berger R, Papa M, Dadiani M, Friedman N, et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2016;157(1):157-65.
55. Puztai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *The Lancet Oncology*. juill 2019;20(7):e390-6.

56. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 févr 2020;382(9):810-21.
57. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 10 févr 2022;386(6):556-67.
58. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 28 nov 2024;391(21):1981-91.
59. Dent R, Cortés J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/adjvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1 oct 2024;116(10):1654-63.
60. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. juin 2010;17(6):1471-4.
61. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO*. 1 oct 2007;25(28):4414-22.
62. Robert C, Hwu WJ, Hamid O, Ribas A, Weber JS, Daud AI, et al. Long-term safety of pembrolizumab monotherapy and relationship with clinical outcome: A landmark analysis in patients with advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. févr 2021;144:182-91.
63. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive, Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *JCO*. 10 mai 2020;38(14):1580-90.
64. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. juin 2014;15(7):747-56.
65. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O’Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Annals of Oncology*. avr 2022;33(4):384-94.
66. Hossameldin A. P5 09 24 Neoadjuvant NA immunotherapy IO combined with chemotherapy in triple negative breast cancer TNBC A UK real world experience from three centres. 2024.

67. Rached L, Peyre-Pradat F, Spotti M, Baldini C, Laparra A, Lambotte O, et al. Real-world safety and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy combination with pembrolizumab in triple-negative breast cancer. *ESMO Real World Data and Digital Oncology*. sept 2024;5:100061.
68. Marhold M, Udovica S, Halstead A, Hirdler M, Ferner M, Wimmer K, et al. Emergence of immune-related adverse events correlates with pathological complete response in patients receiving pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *Oncol Immunology*. 31 déc 2023;12(1):2275846.
69. Hofherr M, Clifton K, January S, Owen E, Raheem F, Mina LA, et al. Abstract PS14-06: Real-World Analysis of Adverse Events in Patients with Triple Negative Breast Cancer Receiving Therapy per KEYNOTE-522. *Cancer Research*. 2 mai 2024;84(9\_Supplement):PS14-06-PS14-06.
70. Loirat D, Arnaud E, Alaoui K, Vaflard P, Korbi S, Meziani D, et al. Abstract P3-06-09: Real-world toxicity of pembrolizumab-based neoadjuvant regimen in patients with early triple negative breast cancer. *Cancer Research*. 1 mars 2023;83(5\_Supplement):P3-06-09-P3-06-9.
71. Barbi M, Noel J, Lee CS, Rahman H, Cheng K. Real-world comparison: Neoadjuvant pembrolizumab (pembro-NACT) vs. dose-dense neoadjuvant chemotherapy (ddNACT) in early stage triple-negative breast cancer (TNBC). *JCO*. 1 juin 2024;42(16\_suppl):e12615-e12615.
72. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology*. nov 2016;17(11):1497-508.
73. Tison T, Loap P, Arnaud E, Cao K, Bringer S, Kissel M, et al. Tolerance of Concurrent Adjuvant Radiation Therapy and Pembrolizumab for Triple Negative Breast Cancer: Real Life Experience. *Advances in Radiation Oncology*. mars 2024;9(3):101384.
74. Camps--Maléa A. P5 11 21 Pembrolizumab impact on surgery and radiation therapy in non metastatic triple negative breast cancer treatment. 2024.
75. Verma V, Cushman TR, Tang C, Welsh JW. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations. *Advances in Radiation Oncology*. oct 2018;3(4):506-11.
76. Holt AC, Smith CA, Berkowitz MJ, Baker JL, McAndrew NP, Kapoor NS. Surgical outcomes following neoadjuvant chemotherapy with and without immunotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Discov Onc*. 20 sept 2024;15(1):467.
77. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 16 janv 2018;168(2):121-30.

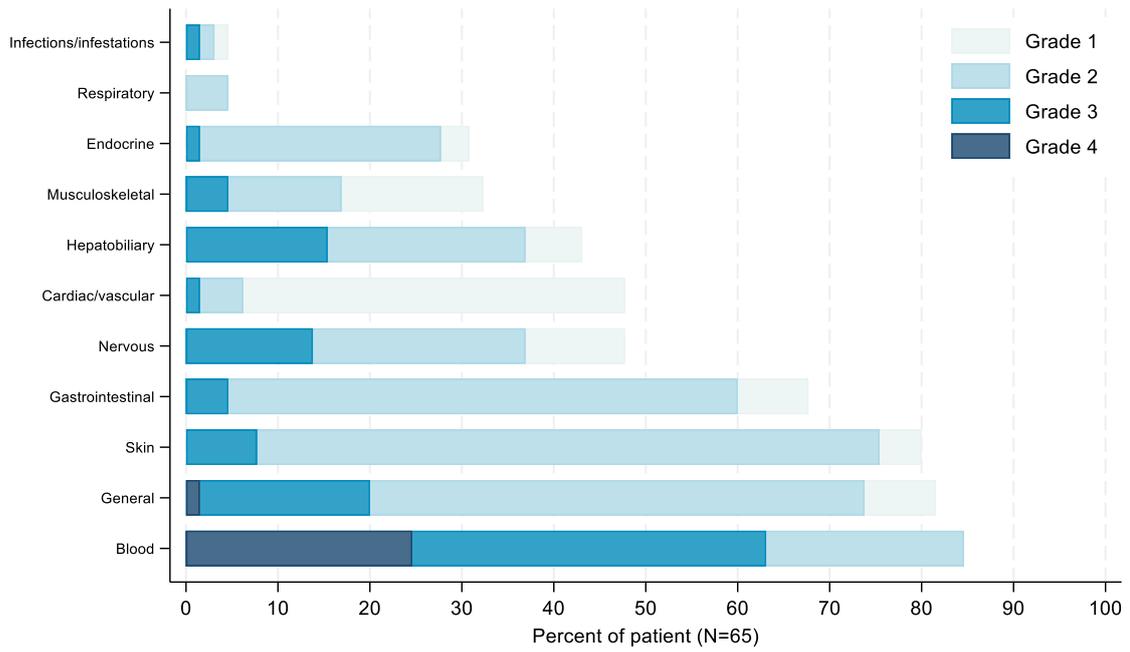
78. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.
79. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *European Journal of Cancer*. mars 2018;91:21-9.
80. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 23 mars 2018;359(6382):1350-5.
81. Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol*. janv 2020;20(1):25-39.
82. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, Da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Annals of Oncology*. févr 2020;31(2):283-8.
83. Jayan A, Sukumar JS, Fangman B, Patel T, Raghavendra AS, Liu D, et al. Real-World Immune-Related Adverse Events in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer Who Received Pembrolizumab. *JCO Oncol Pract*. 10 oct 2024;OP.24.00371.
84. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. juin 2021;9(6):e002435.
85. Favre-Bulle A, Huang M, Haiderali A, Bhadhuri A. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Early-Stage, Triple-Negative Breast Cancer in Switzerland. *Pharmacoeconomics Open*. janv 2024;8(1):91-101.
86. Lachaize C, Colrat F, Cotte FE, Gaudin AF, Casabianca P. EE511 Systematic Review of Cost Effectiveness Assessment Reports of Immune Checkpoint Inhibitors in Early and Advanced/Metastatic Stages of Cancer in France. *Value in Health*. déc 2023;26(12):S150.
87. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. oct 2020;396(10257):1090-100.
88. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Annals of Oncology*. août 2019;30(8):1279-88.

## Annexes

		Cohorte N = 65 (100%)
Femme		65 (100%)
Age médian		49 ans (min 26 – max 75)
IMC médian		25.6 kg/m2 (min 18.8 – max 49.6)
Score de Performance		
	0	58 (89.2%)
	1	7 (10.8%)
Tabac		27 (41.5%)
Antécédent		
	Maladie auto-immune	8 (12.3%)
	Maladie inflammatoire	11 (16.9%)
	Antécédent familial de cancer du sein	28 (43.1%)
	Maladie cardio-vasculaire	14 (21.5%)
	Diabète	6 (9.2%)
	Hémopathie	2 (3.1%)
	DFG < 60mL/min	2 (3.1%)
	Mutation génétique*	13 (20%)
30 jours avant C1		
	Vaccin	4 (6.2%)
	IPP	4 (6.2%)
	AINS	3 (4.6%)
	Anti-histaminique	5 (7.7%)

\* : N= 56 car 56 patientes testées

### Annexe 1: Tableau des caractéristiques des patientes de la cohorte REALIKEY



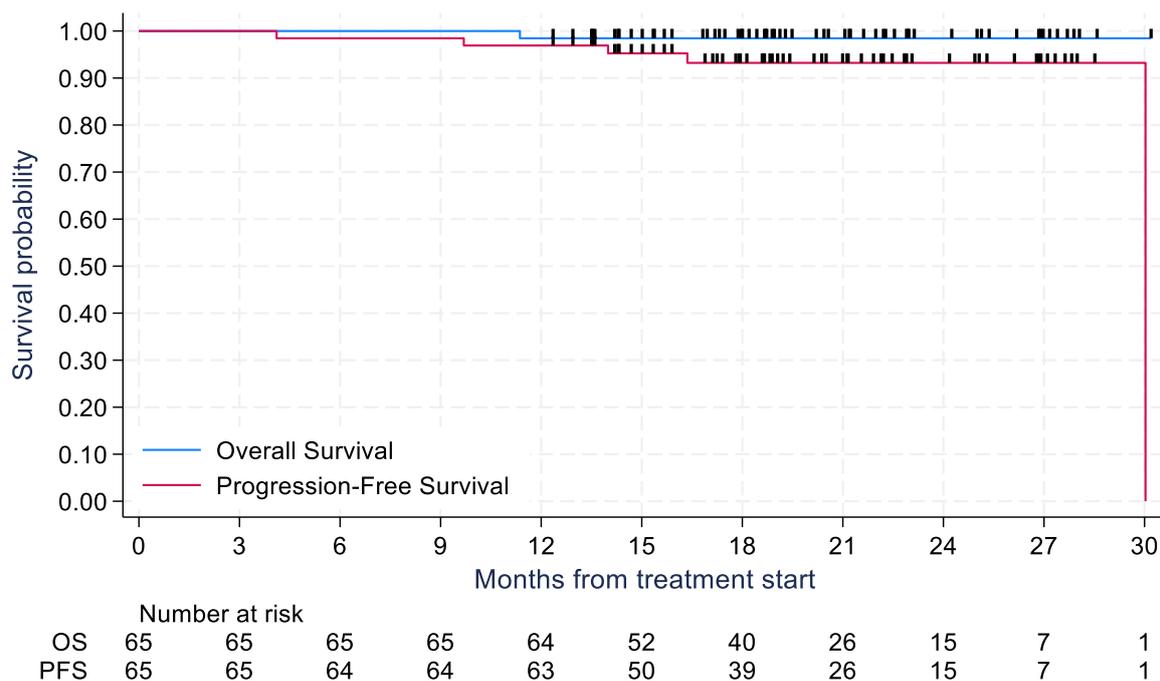
**Annexe 2 : Diagramme illustrant les taux de grade de toxicité liée à la chimio-immunothérapie par organe**

Factor	Event/N	SHR univ. (95% CI)	P univ.	SHR multiv. (95% CI)	P multiv.
Age at biopsy /10 years			p=0.647		
Value per unit		1.05 (0.84-1.31)			
Grade of differenciation			p=0.293		
2	18/20	1			
3	33/42	0.86 (0.50-1.46)			
UK	1/3	0.21 (0.02-1.54)			
Mutation			p=0.127	Not significant	
No	38/49	1			
Yes	14/16	1.69 (0.85-3.35)			
HER2 status			p=0.052		p=0.012
0	37/49	1		1	
1-2	14/15	1.95 (1.03-3.68)		1.89 (1.04-3.43)	
UK	1/1	1.48 (1.01-2.16)		0.77 (0.39-1.53)	
Tumor T stage			p=0.810		
T1	5/6	1			
T2	39/48	1.12 (0.50-2.49)			
T3-4	7/9	1.04 (0.36-3.01)			
UK	1/2	0.45 (0.06-3.29)			
Blood disease			p<0.001	Not significant	
No	50/63	1			
Yes	2/2	5.44 (2.39-12.3)			
Inflammatory/autoimmune disease			p=0.023		p=0.022
No	38/50	1		1	
Yes	14/15	2.20 (1.11-4.34)		2.22 (1.11-4.42)	
Chronic renal failure			p=0.957		
No	50/63	1			
Yes	2/2	1.01 (0.69-1.47)			
Cardiovascular disease			p=0.331		
No	39/49	1			
Yes	13/14	1.32 (0.75-2.31)			
Diabete			p=0.498		
No	46/59	1			
Yes	6/6	1.17 (0.73-1.86)			
Smoking status			p=0.550		
Never Smoked	28/34	1			
Former Smoker	10/14	0.84 (0.37-1.89)			
Current Smoker	9/12	0.70 (0.35-1.38)			
Not available	5/5	1.33 (0.58-3.07)			

**Annexe 3: Tableau des facteurs de risques étudiés dans le développement de toxicité de grade  $\geq 3$**

EVENT	REALIKEY N=65		KENYNOTE-522 N=781		RACHED N=100	
	Any grade	≥G3	Any Grade	≥G3	Any grade	≥G3
	Number of patient (percent)					
Réaction de perfusion	20 (31%)	2 (3%)	/	/		
Hypothyroïdie	/	0	118 (15.1%)	4 (0.5%)		
Hyperthyroïdie	/	0	41 (5.2%)	2 (0.3%)		
Insuffisance surrénalienne	3 (5%)	0	20 (2.6%)	8 (1%)	6 (6%)	0
Hypophysite	1 (2%)	0	15 (1.9%)	10 (1.3%)	8 (8%)	0
Colite	2 (3%)	0	/	/		
Thyroïdite	15 (23%)	0	16 (2%)	2 (0.3%)	29 (29%)	0
Troponine augmenté	28 (43%)	1 (2%)			17 (17%)	0
Eruption cutanée	17 (26%)	2 (3%)	45 (5.7%)	37 (4.7%)		
Cytolyse	15 (23%)	7 (11%)	/	/		
Myocardite	0	0	/	/	4 (4%)	1 (1%)
DT1	1 (2%)	1 (2%)	/	/	2 (2%)	2 (2%)
Arthrite	3 (5%)	0			4 (4%)	1 (1%)
Arthromyalgie	17 (26%)	0				
Gougerot	1 (2%)	1 (2%)				
Pneumopathie	1 (2%)	0	17 (2.2%)	7 (0.9%)	2 (2%)	2 (2%)
Anémie hémolytique	2 (3%)	1 (2%)				

**Annexe 4: Tableau comparatif illustrant les immunotoxicités dans REALIKEY, KEYNOTE- 522 et l'étude de Rached et al.**



**Annexe 5 Courbe de survie globale et survie sans progression**

EVENT	REALIKEY N=65		SESS-2205 N=92	
	≥G2	≥G3	Any grade	≥G3
Number of patient (Percents)				
Neutropénie	47 (72%)	25 (38%)	82 (89.1%)	40 (43.4%)
Neutropénie fébrile	8 (12%)	8 (12%)		
Anémie	36 (55%)	12 (18%)	79 (85.9%)	10 (10.9%)
Thrombopénie	10 (15%)	6 (9%)	32 (34.8%)	2 (2.2%)
Diarrhée	5 (8%)	0	26 (28.3%)	4 (4.3%)
Vomissement	4 (6%)	0	24 (26%)	1 (1.1%)
Ins. Surrénale	3 (5%)	0	8 (8.7%)	1 (1.1%)
Hypothyroïdie	15 (23%)	0	19 (20.7%)	0
Éruption cutanée	23 (35%)	2 (3%)	18 (19.6%)	3 (3.3%)
Cytolyse	23 (35%)	9 (14%)	42 (45.6%)	6 (6.5%)
Asthénie	37 (57%)	8 (12%)	69 (75%)	1 (1.1%)
Neuropathie	24 (38.4%)	9 (14%)	32 (34.8%)	1 (1.1%)

**Annexe 6 Tableau comparatif des toxicités avec l'étude de vie réelle mené par Abdallah et al.**

EVENT	REALIKEY N= 58 non RT		CAMPS-MALEA et al. N=70	
	Any Grade	≥G3	Any grade	≥G3
Dermite	49 (85%)	3 (5%)	50 (71%)	0
Oesophagite	12 (21%)	0	13	0
Asthénie	15 (26%)	0		
Mastodynie	10 (18%)	0		
Dysphonie	1 (2%)	0		
Pneumopathie	1 (2%)	0		
Infection	2 (3%)	0		
Fistule	1 (2%)	0		
Nausées	1 (2%)	0		

**Annexe 7 Tableau des radiotoxicités rapportées**

EVENT	REALIKEY N= 64		CAMPS-MALEA et al. N=70	
	Any Grade	≥G3	Any grade	≥G3
Trouble lymphatique	15 (23%)	0	21 (30%)	0
Résection R1	2 (3%)	2 (3%)	0	0
Hématome	7 (11%)	3 (5%)	3 (4%)	2 (3%)
Hémorragie	1 (2%)	0	0	
Cytostéatonécrose	1 (2%)	0	5 (7%)	2 (3%)
Mastite	2 (3%)	0	5 (7%)	1 (1%)
Fistule	1 (2%)	0	0	0

**Annexe 8 Tableau des complications chirurgicales rapportées**

**AUTEUR : Nom : CHENET**      **Prénom : Louis-Marie**

**Date de Soutenance : 11/04/2025**

**Titre de la Thèse : Données de vie réelle de tolérance et d'efficacité du pembrolizumab associé à la chimiothérapie en situation néoadjuvante des cancers du sein triple négatifs**

**Thèse - Médecine - Lille 2025**

**Cadre de classement : Oncologie médicale**

**DES + spécialité : Oncologie – Oncologie médicale**

**Mots-clés : cancer du sein triple négatif, immunothérapie, pembrolizumab, tolérance, données de vie réelle**

**Résumé :**

**Contexte :** The KEYNOTE-522 trial demonstrated improved outcomes with neoadjuvant pembrolizumab (P) plus chimiothérapie (CT), followed by adjuvant P. However, immune-related toxicities remain a concern.

**Matériel et Méthodes :** Our ambispective, monocentric study assessed the real-world safety and efficacy in stage II or III histologically confirmed Triple Negative Breast Cancer patients (pts) treated with neoadjuvant P plus CT, followed by surgery, adjuvant P, and radiotherapy when indicated at Oscar Lambret Center, Lille, France between May 2022 and April 2023. Primary endpoints were incidence of grade 3-4 toxicities graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Secondary endpoints included pathologic complete response (pCR) rate, disease-free and overall survival (DFS and OS). Statistical analyses were performed using Cox proportional hazards models and Kaplan-Meier estimates.

**Résultats :**

Sixty-five pts (median age: 49 years, range: 26-75) were included.

All pts experienced treatment-related AEs, 53 of them (81.5%) experiencing grade  $\geq 3$  toxicity. Sixty pts (92.3%) developed immune-related AEs (irAEs), with 31 (47.7%) experiencing grade  $\geq 3$  irAEs.

Twenty-three pts (35.4%) required emergency room visits, 15 (23.1%) were hospitalized, and 52 (80%) required specialist consultation.

Grade 3-4 irAEs included hepatotoxicity (11%), severe skin reactions (3%), hemolytic anemia (1 pt), diabetic ketoacidosis (1 pt), and myositis (1 pt).

History of autoimmune or/and inflammatory disease was associated with high cumulative incidence for grade  $\geq 3$  toxicity (SHR (95%CI) = 2.22 (1.11-4.42), p=0.022).

Permanent endocrine dysfunction was observed in 23% of pts, requiring lifelong hormone replacement therapy.

The pCR rate was 67.2%. At 12 months, DFS and OS were 96.9 % and 98.4% respectively. One contralateral cancer, six distant recurrences, and one death were recorded.

**Conclusion :** This real-world study confirms the high pCR rate observed in KEYNOTE-522 but highlights a greater incidence of irAEs. The high burden of irAEs warrants close monitoring. The long-term benefit-risk balance of addition of P, particularly among pts with history of autoimmune or/and inflammatory disease, remains to be explored.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

**Assesseurs :** Madame le Docteur Alexandra FORESTIER  
Madame le Docteur Emilie KACZMAREK

**Directeur :** Madame le Docteur Audrey MAILLIEZ



**AUTEUR : Nom : CHENET**      **Prénom : Louis-Marie**

**Date de Soutenance : 11/04/2025**

**Titre de la Thèse : Données de vie réelle de tolérance et d'efficacité du pembrolizumab associé à la chimiothérapie en situation néoadjuvante des cancers du sein triple négatifs**

**Thèse - Médecine - Lille 2025**

**Cadre de classement : Oncologie médicale**

**DES + spécialité : Oncologie – Oncologie médicale**

**Mots-clés : cancer du sein triple négatif, immunothérapie, pembrolizumab, tolérance, données de vie réelle**

**Contexte :** L'essai KEYNOTE-522 a démontré une amélioration des résultats avec l'association néoadjuvante de Pembrolizumab (P) et de chimiothérapie (CT), suivie d'une adjuvante de P. Cependant, les toxicités liées à l'immunité restent un sujet de préoccupation.

**Matériel et Méthodes :** Notre étude ambispective et monocentrique a évalué la sécurité et l'efficacité en vie réelle chez des patientes (pts) atteintes de cancer du sein triple négatif de stade II ou III confirmé histologiquement et traitées par P néoadjuvant plus CT, suivi d'une chirurgie, P adjuvant et radiothérapie si indiquée au Centre Oscar Lambret, Lille, France entre mai 2022 et avril 2023.

Les critères d'évaluation principaux étaient l'incidence des toxicités de grade 3-4 classées selon les critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse pathologique complète (pCR), la survie sans maladie et la survie globale (PFS et OS). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de modèles de risques proportionnels de Cox et d'estimations de Kaplan-Meier.

**Résultats :**

Soixante-cinq patients (âge médian : 49 ans, intervalle : 26-75) ont été inclus.

Tous les patients ont présenté des EI liés au traitement, 53 d'entre eux (81,5 %) présentant une toxicité de grade  $\geq 3$ .

Soixante patients (92,3 %) ont présenté des EI liés au système immunitaire, dont 31 (47,7 %) de grade  $\geq 3$ . Vingt-trois patients (35,4 %) ont dû se rendre aux urgences, 15 (23,1 %) ont été hospitalisés et 52 (80 %) ont dû consulter un spécialiste.

Les EI de grade 3-4 comprenaient une hépatotoxicité (11 %), des réactions cutanées sévères (3 %), une anémie hémolytique (1 pt), une acidocétose diabétique (1 pt) et une myosite (1 pt).

Les antécédents de maladie auto-immune et/ou inflammatoire ont été associés à une incidence cumulative élevée de toxicité de grade  $\geq 3$  (SHR (95%CI) = 2,22 (1,11-4,42), p=0,022). Un dysfonctionnement endocrinien permanent a été observé chez 23% des patientes, nécessitant un traitement hormonal substitutif à vie.

Le taux de pCR était de 67,2%. A 12 mois, la PFS et la OS étaient respectivement de 96,9 % et 98,4 %. 1 cancer controlatéral et six récidives à distance dont une ayant conduit à un décès ont été enregistrés

**Conclusion :** Cette étude en situation réelle confirme le taux élevé de pCR observé dans KEYNOTE-522, mais met en évidence une incidence plus élevée d'effets indésirables. Le nombre élevé d'effets indésirables justifie une surveillance étroite. L'équilibre bénéfice-risque à long terme de l'ajout de P, en particulier chez les patientes ayant des antécédents de maladie auto-immune et/ou inflammatoire, reste à explorer.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

**Assesseurs :** Madame le Docteur Alexandra FORESTIER  
Madame le Docteur Emilie KACZMAREK

**Directeur :** Madame le Docteur Audrey MAILLIEZ