

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 08 octobre 2025  
Par Mme VLERICK SARAH**

---

**Cancer du sein triple négatif : synthèse des  
connaissances actuelles**

---



**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur **CAZIN Jean-Louis**, Docteur en Pharmacie

- Professeur des Universités en Pharmacologie et Pharmacie Clinique à l'UFR3S Pharmacie (Université de Lille)
- Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret (Centre de lutte contre le Cancer des Hauts de France)
- Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

**Directeur, conseiller de thèse :** Madame **PINCON Claire**, Maître de conférences en Biomathématiques, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Monsieur **NACHON Pierre**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien au Centre Hospitalier de Lens

 	<b>LISTE GEREE</b>	<b>LG/FAC/001</b>
Département Pharmacie  Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 1/11

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR35



Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN



 	<b>LISTE GEREE</b>	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

#### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

 	<b>LISTE GEREE</b>	<b>LG/FAC/001</b>
Département Pharmacie	<b>Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025</b>	<b>Version 2.3 Applicable au 02/12/2024</b>
Document transversal		<b>Page 3/11</b>

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86

 	<b>LISTE GEREE</b>	<b>LG/FAC/001</b>
Département Pharmacie	<b>Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025</b>	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11



M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

 	<b>LISTE GEREE</b>	<b>LG/FAC/001</b>
Département Pharmacie	<b>Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025</b>	<b>Version 2.3 Applicable au 02/12/2024</b>
Document transversal		<b>Page 5/11</b>

M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86

 	<b>LISTE GEREE</b>	<b>LG/FAC/001</b>
Département Pharmacie	<b>Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025</b>	<b>Version 2.3 Applicable au 02/12/2024</b>
Document transversal		<b>Page 6/11</b>



Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

 	<b>LISTE GEREE</b>	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

 	<b>LISTE GEREE</b>	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11


Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie  Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 11/11

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour



## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à Madame PINCON Claire pour son encadrement, ses conseils avisés et sa disponibilité tout au long de ce travail.

Je remercie également Monsieur CAZIN Jean-Louis d'avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse, ainsi que Monsieur NACHON Pierre pour sa participation en tant que membre du jury.

Enfin, je pense avec reconnaissance à mes proches, dont le soutien constant, la patience et la bienveillance ont été précieux tout au long de ce parcours.

## TABLE DES MATIERES

Remerciements .....	13
Table des figures .....	19
Table des tableaux.....	20
Abréviations.....	21
INTRODUCTION .....	23
CHAPITRE 1 : LES GENERALITES SUR LE SEIN ET SON CANCER .....	25
A. La définition d'un sein et de sa glande mammaire.....	25
B. Le système lymphatique du sein.....	27
C. La fonction biologique de la glande mammaire .....	28
D. La définition générale d'un cancer du sein .....	28
CHAPITRE 2 : ÉPIDEMIOLOGIE .....	30
A. Le cancer du sein dans le monde .....	30
1. L'incidence mondiale .....	30
2. Les inégalités entre les différentes régions du monde .....	30
3. La disparité raciale .....	31
B. Les chiffres en France .....	32
1. Les généralités sur l'INCa .....	32
2. Les chiffres clés du cancer du sein en France .....	33
3. Le cancer du sein triple négatif en France .....	35
CHAPITRE 3 : LES FACTEURS DE RISQUE .....	36
A. Les facteurs de risque inévitables.....	36
1. Le sexe.....	36
2. L'âge.....	36
3. Les prédispositions génétiques .....	37
4. L'ethnicité .....	37
5. Les antécédents familiaux et personnels .....	37
6. La densité du tissu mammaire .....	38

B.	Les facteurs de risque évitables .....	39
1.	L'alimentation et le poids .....	39
2.	La sédentarité .....	40
3.	Le tabac et l'alcool.....	41
4.	L'environnement.....	41
CHAPITRE 4 : PHYSIOPATHOLOGIE .....		42
A.	Les récepteurs aux estrogènes, à la progestérone et HER2 .....	42
B.	Les sous-types moléculaires du cancer du sein triple négatif .....	42
C.	Les caractéristiques spécifiques aux sous-types de cancer du sein triple négatif .....	43
D.	Les altérations génétiques rencontrées.....	45
E.	Les biomarqueurs .....	46
1.	EGFR .....	46
2.	VEGF .....	46
3.	Lymphocytes d'infiltration tumorale .....	46
4.	Checkpoint : PD-1/PD-L1 .....	47
5.	Ki67 .....	48
6.	PARP .....	48
F.	La récurrence du cancer .....	48
CHAPITRE 5 : DIAGNOSTIC .....		49
A.	Les symptômes du cancer du sein .....	49
B.	L'examen clinique de la poitrine .....	50
C.	Les examens radiologiques.....	51
1.	La mammographie .....	51
a.	Le déroulé de l'examen .....	51
b.	La classification des images mammographiques.....	53
c.	La mammographie d'un cancer du sein triple négatif .....	53
2.	L'échographie mammaire .....	54
3.	Le Doppler mammaire.....	54

D.	L'examen anatomopathologique .....	55
1.	La biopsie mammaire .....	55
2.	L'évaluation du stade du cancer .....	56
3.	Le grade d'un cancer.....	60
4.	Les récepteurs hormonaux aux estrogènes, à la progestérone et HER2 ...	60
5.	Les caractéristiques macroscopiques et microscopiques d'un cancer du sein triple négatif.....	61
CHAPITRE 6 : LA PRISE EN CHARGE HOSPITALIÈRE DE LA MALADIE .....		62
A.	Chirurgie mammaire .....	62
1.	La chirurgie mammaire conservatrice .....	62
2.	La chirurgie mammaire non conservatrice .....	63
B.	Radiothérapie .....	64
C.	Prise en charge médicamenteuse d'un cancer du sein triple négatif au stade précoce .....	65
1.	La situation néoadjuvante .....	65
a.	Schéma dose-dense.....	65
b.	Carboplatine .....	66
c.	Immunothérapie anti PD-L1 .....	66
2.	La situation post-néoadjuvante .....	67
a.	5-fluorouracile.....	67
b.	Inhibiteurs de la PARP .....	68
3.	Le standard de prise en charge thérapeutique.....	69
D.	Prise en charge médicamenteuse d'un cancer du sein triple négatif au stade avancé .....	70
1.	Chimiothérapie cytotoxique .....	70
2.	Inhibiteur de PARP .....	70
3.	Thérapie ciblée anti-VEGF (anti-angiogénique) .....	71
4.	Immunothérapie ciblant les points de contrôle immunitaires .....	71
a.	Pembrolizumab.....	71

b. Atezolizumab .....	73
5. Les conjugué anticorps-médicament.....	74
a. Sacituzumab govitecan.....	74
b. Trastuzumab déruxtécan .....	75
6. Le standard de prise en charge thérapeutique .....	76
E. Les soins de support.....	78
CHAPITRE 7 : PREVENTION ET DEPISTAGE.....	79
A. La prévention primaire .....	79
B. La prévention secondaire.....	81
1. Le dépistage organisé .....	81
2. Le programme de dépistage national organisé en pratique .....	81
3. Le dépistage spécifique.....	82
4. L'autopalpation mammaire .....	86
C. La prévention tertiaire.....	87
D. Les plans nationaux de lutte contre le cancer .....	88
E. La journée et le mois dédiés au cancer du sein et à son sous-type triple négatif	89
1. Octobre Rose .....	89
2. Journée mondiale contre le cancer du sein triple négatif .....	90
F. Les associations de patients.....	90
1. La Ligue contre le cancer .....	90
2. RoseUp .....	91
3. Vivre Comme Avant : association contre le cancer du sein .....	92
4. Le Collectif Triplettes Roses.....	93
CHAPITRE 8 : LES INNOVATIONS FUTURES ET L'AMÉLIORATION DU PARCOURS	
DE SOINS .....	95
A. L'intelligence artificielle .....	95
B. Les essais cliniques actuels.....	98
1. BCTOP-T-A01 .....	98

2. Sacituzumab govitecan .....	98
a. ASCENT-03 .....	98
b. ASCENT-04/KEYNOTE-D19 .....	99
c. NeoSTAR.....	99
3. Datopotamab deruxtecan .....	100
4. Sacituzumab tirumotécan .....	101
C. Améliorer l'accès au parcours de soins.....	101
CONCLUSION.....	103
BIBLIOGRAPHIE.....	104

## Table des figures

Figure 1 - Anatomie du sein © Pierre Bourcier (4) .....	25
Figure 2 - Schéma du sein (5) .....	26
Figure 3 - Schéma des ganglions lymphatiques du sein (5) .....	27
Figure 4 - Incidence et mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 (10) .....	34
Figure 5 - Part des cancers chez les femmes jeunes en fonction de leur sous-type (1) .....	35
Figure 6 - Part des cancers du sein selon le sous-type, chez les femmes de tout âge confondu (1) .....	35
Figure 7 - Classification ACR-BIRADS de la densité mammaire (21) .....	39
Figure 8 - Répartition des sous-types de cancer du sein triple négatif rencontrés chez 306 patients (27) .....	44
Figure 9 - Illustration du fonctionnement du récepteur PD-1 et de son ligand PD-L1, ainsi que des traitements anti PD-L1 (27) .....	47
Figure 10 - Illustration des symptômes du cancer du sein, issu du site de l'institut du sein Henri Hartmann (30) .....	49
Figure 11 - Fonctionnement d'un mammographe (36) .....	52
Figure 12 - Pistolet et aiguilles utilisés lors d'une microbiopsie mammaire (40) .....	55
Figure 13 - Illustration de la zone de chirurgie conservatrice (75) .....	62
Figure 14 - Illustration d'une mastectomie totale (76) .....	63
Figure 15 - Illustration d'une mastectomie radicale modifiée (76) .....	63
Figure 16 - Algorithme de prise charge des cancers du sein triple négatif au stade précoce (52) .....	69
Figure 17 - Représentation du Sacituzumab govitecan (67) .....	74
Figure 18 - Algorithme de prise en charge des cancers du sein triple négatif au stade métastatique (52) .....	77
Figure 19 - Illustration du nombre de cancers du sein par an selon les différents facteurs de risque (81) .....	80
Figure 20 - Récapitulatif des résultats obtenus lors du dépistage de 1000 femmes dans le cadre du programme national organisé (85) .....	81
Figure 21 - Taux des variants pathogènes majeurs rencontrés dans le cancer du sein (86) .....	83

Figure 22 - Infographie de la HAS concernant la démarche à suivre dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique (82).....	84
Figure 23 – Infographie de la HAS sur les modalités de dépistage du cancer du sein (83).....	85
Figure 24 - Page de couverture de la BD « Auto-palpation : Je me fais un examen des seins. » (87).....	86
Figure 25 - Illustration du ruban rose dans le cadre du mois « Octobre Rose » (91)	89
Figure 26 – Les trois dernières éditions de Rose Magazine (96).....	91
Figure 27 - Première page de la Brochure Cancer du sein triple négatif « Comprendre ma maladie et sa prise en charge ». Collectif Triplettes Roses & Patients en Réseau - Edition 2023. (101) .....	94
Figure 28 - Cadre d'usage de l'intelligence artificielle dans le cancer du sein triple négatif (107) .....	97

## Table des tableaux

Tableau 1 - Récapitulatif des chiffres principaux issus de la brochure « Panorama des cancers en France » édité en juin 2025 par l'Institut National des Cancers (14).....	33
Tableau 2 - Les catégories d'images mammographiques selon le système BIRADS de l'ACR (38).....	53
Tableau 3 - Correspondance entre un score TNM et un stade (42).....	59

## Abréviations

- ACR : American College of Radiology
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- APA : Activité Physique Adaptée
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- CPS : Combined Positive Score
- CSTN : Cancer du sein triple négatif
- BIRADS : Breast Imaging-Reporting And Data System
- BRCA : Breast Cancer
- CIRC : Centre International de recherche sur le cancer
- ECS : Examen clinique des seins
- EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique
- FDA : Food and Drug Administration
- FISH : Examen d'hybridation in situ en fluorescence
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HbA1c : Hémoglobine glyquée
- HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- HR : Hazard Ratio
- IA : Intelligence Artificielle
- IDH : Indice de développement humain
- IHC : Examen immunohistochimique
- IM : Immunomodulateur
- INCa : Institut National du Cancer
- ISH : Examen d'hybridation in situ
- LAR : Sous-type luminal exprimant des récepteurs aux androgène
- MSL : Mésoenchymateux à cellules souches
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PARP : Poly(ADP-ribose)polymérase
- pCR : Réponse pathologique complète
- PIB : Produit Intérieur Brut
- RE : Récepteur aux estrogènes
- RP : Récepteur à la progestérone
- SNS : Survie nette standardisée
- SHBG : Globuline liant les hormones sexuelles

- TNM : Tumor, Nodes, Metastasis
- UICC : Union Internationale contre le cancer
- VAM du TSM : Variation moyenne annuelle standardisée sur la population mondiale
- VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, représentant environ 25% de tous les nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque année.

Malgré les progrès significatifs réalisés en matière de diagnostic et de prise en charge thérapeutique, cette maladie demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité, avec une incidence mondiale en constante augmentation. (1)

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, regroupant plusieurs sous-types distincts en fonction de leur profil moléculaire, biologique et clinique. Parmi ces sous-types, le cancer du sein triple négatif (CSTN) se distingue par son agressivité, sa forte hétérogénéité, et surtout par l'absence du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), ainsi que des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone.

Cette particularité rend le cancer du sein triple négatif insensible aux traitements ciblant ces récepteurs, comme les thérapies hormonales, qui sont efficaces pour les autres formes de cancer du sein.

Le cancer du sein triple négatif continue de poser des défis majeurs en oncologie. Il représente environ 10% des cancers du sein et affecte plus souvent des patientes jeunes, avec une prévalence accrue chez certaines populations, telles que les femmes afro-américaines. (1,2)

Ce sous-type de cancer est également associé à un risque plus élevé de métastases et à un pronostic généralement plus mauvais, avec une survie globale plus courte et un taux de récurrence plus important comparativement aux autres sous-types.

La nature agressive du cancer du sein triple négatif, combinée à un nombre limité d'options thérapeutiques efficaces, en fait un problème de santé publique nécessitant des approches innovantes et multidisciplinaires.

Malgré une meilleure compréhension de sa biologie complexe et de ses caractéristiques moléculaires, la prévention et le traitement du cancer du sein triple négatif restent limités. (3)

Les stratégies de prévention primaire et secondaire sont entravées par le manque de biomarqueurs spécifiques pouvant prédire le risque ou la réponse au traitement, ainsi que par des inégalités d'accès aux technologies de dépistage avancées.

L'objectif de cette thèse est de présenter un état des lieux des stratégies actuelles de dépistage, de diagnostic et de prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif à partir des données de la littérature.

# CHAPITRE 1 : LES GENERALITES SUR LE SEIN ET SON CANCER

## A. La définition d'un sein et de sa glande mammaire

Le sein est une structure anatomique paire reposant sur le muscle grand pectoral du thorax, il peut recouvrir la région allant du creux axillaire au milieu du sternum. Sa fonction biologique est de produire du lait pour permettre de nourrir un nouveau-né, c'est pour cela que chaque sein est composé d'une glande mammaire.

La glande mammaire se compose de plusieurs éléments :

- De lobules permettant la production de lait lors de l'allaitement ; chaque sein se compose d'environ 15 à 25 lobules
- De canaux permettant le transport du lait vers le mamelon

D'autres éléments anatomiques composent le sein, tels que :

- Du tissu conjonctif permettant de soutenir le sein en formant des ligaments
- Du tissu adipeux permettant de donner la taille et la forme du sein
- Une aréole ronde et rosée à la surface du sein qui est composée de glandes pouvant lubrifier la zone
- Un mamelon, au centre de l'aréole, composé de fibres musculaires pouvant se contracter et permettant la sortie du lait (4,5)

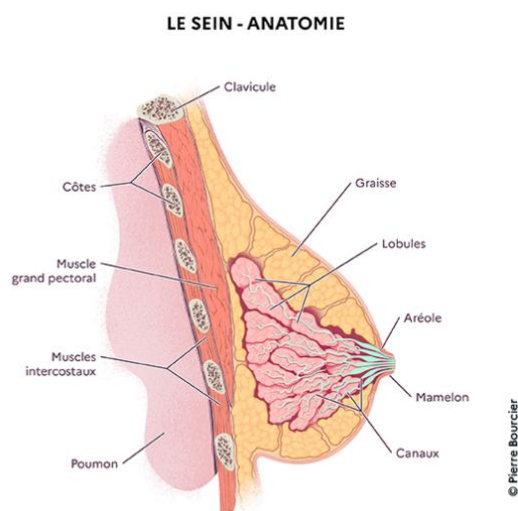
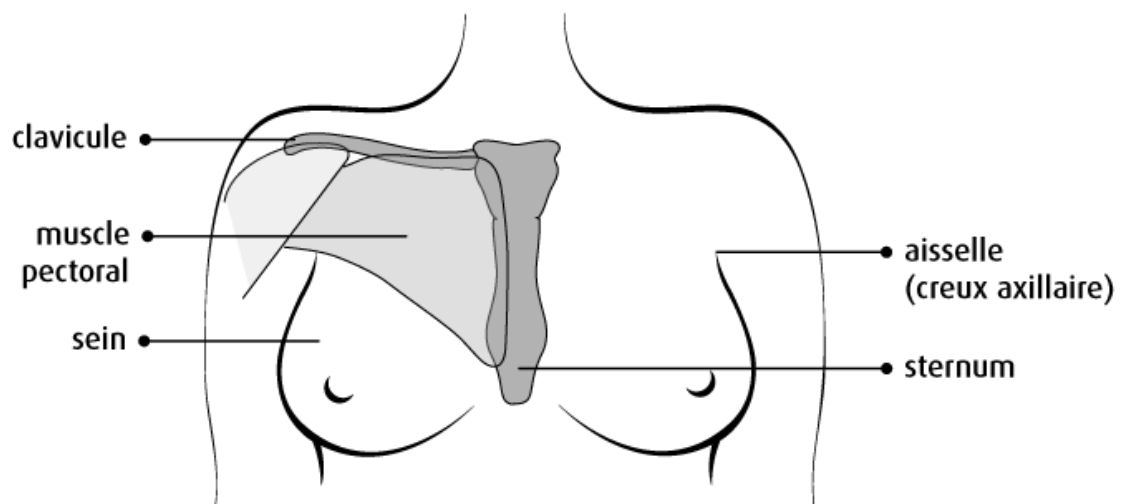


Figure 1 - Anatomie du sein © Pierre Bourcier (4)

La position des seins et la présence du mamelon permet de définir une ligne imaginaire permettant de délimiter 4 quadrants :

- Un quadrant supéro-interne au-dessus du mamelon et du côté du sternum
- Un quadrant supéro-externe au-dessus du mamelon et du côté de l'aisselle
- Un quadrant inféro-externe en dessous de la ligne imaginaire et du côté du creux axillaire
- Un quadrant inféro-interne qui se situe en dessous du mamelon et du côté du sternum

### Sein et structures voisines



*Figure 2 - Schéma du sein (5)*

En plus de ces éléments, le sein est constitué de vaisseaux sanguins et lymphatiques.

## B. Le système lymphatique du sein

Le sein possède un système lymphatique permettant de combattre les infections. Ce système est composé de plusieurs ganglions où sont rattachés les vaisseaux transportant la lymphe. (4,5)

La lymphe est un liquide jaunâtre circulant dans les vaisseaux lymphatiques et contenant les lymphocytes nécessaires à la défense immunitaire. En plus de ces globules blancs, le liquide contient aussi des déchets, comme les protéines. (6)

Les principaux ganglions composant le système lymphatique du sein sont (4,5):

- Les ganglions sus-claviculaires
- Les ganglions sous-claviculaires
- Les ganglions mammaires internes
- Les ganglions axillaires qui ont comme particularité d'être répartis en 3 niveaux : niveau I - inférieur, niveau II - central et le niveau III - supérieur

Ganglions lymphatiques du sein

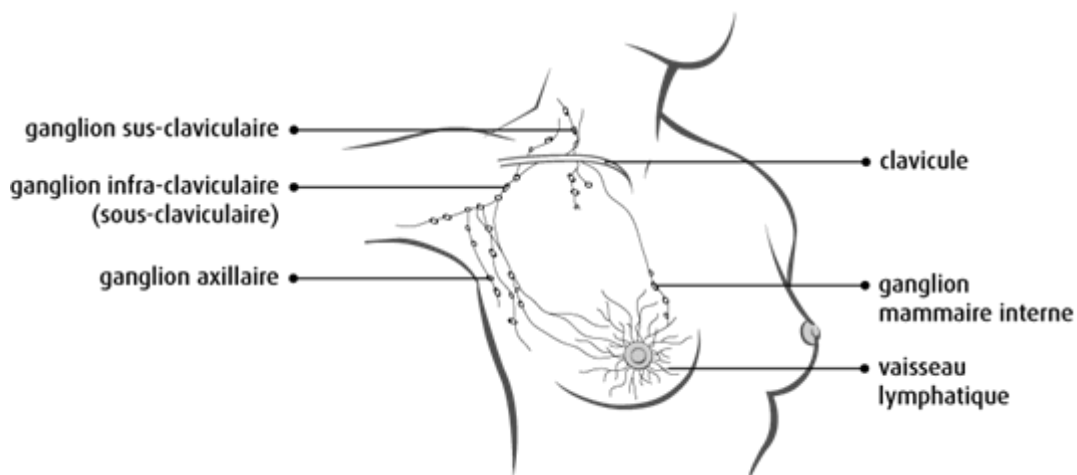


Figure 3 - Schéma des ganglions lymphatiques du sein (5)

## C. La fonction biologique de la glande mammaire

La fonction biologique de la glande mammaire concerne la production de lait. L'activité de ce mécanisme est orchestrée par les hormones sexuelles que sont les estrogènes et la progestérone.

Ces deux hormones sont produites au niveau des ovaires et ont différentes propriétés (4) :

- La progestérone agit sur le cycle menstruel et joue un rôle au niveau de la différenciation des cellules composant le sein.
- Les estrogènes sont importants au moment de la puberté, jouant un rôle dans le développement des seins. Ils ont aussi une fonction primordiale lors de la grossesse en facilitant l'augmentation du volume sanguin pour favoriser l'alimentation du fœtus, par exemple.

## D. La définition générale d'un cancer du sein

Selon l'Assurance Maladie, un cancer est une maladie se définissant par une prolifération anarchique des cellules en raison d'un dysfonctionnement de ces dernières. Cette multiplication forme premièrement une tumeur maligne locale, qui dans le temps peut se généraliser à l'organisme entier et donner des métastases. (7)

Ainsi, un dérèglement de la prolifération des cellules mammaires peut causer l'apparition de cellules cancéreuses et le développement d'un cancer du sein. Dans 95% des cas, les cancers du sein sont des adénocarcinomes avec un développement se faisant au niveau des cellules épithéliales de la glande mammaire.

Quant aux cellules cancéreuses, elles peuvent provenir soit des canaux galactophores, on parle alors de cancer canalaire. Si elles proviennent des lobules, on parlera ainsi de cancer lobulaire.

Le cancer peut être non infiltrant (in situ), c'est-à-dire que sa propagation est limitée aux canaux et aux lobules. Néanmoins, on peut retrouver des formes de cancers infiltrants, où les cellules cancéreuses vont se propager aux tissus voisins, donnant lieu à des métastases. (8)

La majorité des cancers du sein touchent les femmes. Toutefois, il est important de noter que les hommes peuvent aussi être atteints de la maladie. Bien que les glandes mammaires soient moins développées chez l'homme, leur présence les expose à un risque.

Le cancer du sein chez l'homme se présente dans la majorité des cas sous la forme d'un carcinome canalaire infiltrant. Cela représente moins de 1% des cancers du sein, avec comme facteur de risque principal l'âge ou bien l'existence préalable d'un cancer du sein chez un parent proche.

D'autres facteurs peuvent augmenter le risque de survenue de la maladie, tels que des prédispositions génétiques ou bien une exposition antérieure à des rayonnements.

La survenue d'une cirrhose hépatique peut aussi accentuer le risque de développer un cancer du sein puisque la pathologie augmente le taux des estrogènes tout en diminuant celui des androgènes.

Pareillement, chez un homme, être porteur du syndrome de Klinefelter, qui est une aneuploïdie héréditaire (présence d'un chromosome X supplémentaire), accroît le risque étant donné que le patient a un faible taux d'androgènes par rapport aux estrogènes. (8)

# CHAPITRE 2 : ÉPIDÉMIOLOGIE

Nous allons maintenant nous pencher sur l'épidémiologie du cancer du sein et de son sous-type triple négatif, tout d'abord au niveau mondial, avant d'analyser les chiffres du territoire français.

## A. Le cancer du sein dans le monde

### 1. L'incidence mondiale

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2022, le cancer du sein est la première cause de mortalité chez la femme. Près de 2,3 millions de femmes auraient été atteintes d'un cancer du sein et cela a provoqué le décès de 670 000 personnes dans le monde. (9)

Les incidences du cancer du sein varient selon les régions du monde. En Asie centrale-Est et en Afrique centrale, l'incidence est de 27 cas pour 100 000 habitants, contre une incidence comprise entre 85 et 94 cas pour 100 000 habitants en Europe et en Amérique du Nord. (10)

La différence d'incidence peut s'expliquer de diverses manières (10) :

- L'espérance de vie plus courte dans certaines régions du monde, sachant qu'une partie des cancers du sein surviennent après la ménopause.
- Une exposition plus faible aux facteurs de risque, en raison des modes de vie différents.
- Une amélioration de l'enregistrement des cas dans les pays les plus industrialisés.

### 2. Les inégalités entre les différentes régions du monde

D'un point de vue mondial, des inégalités surviennent au niveau de la prise en charge. Cette dernière est dépendante de l'indice de développement humain (IDH). (9)

L'IDH est un indicateur cherchant à mesurer le bien-être d'une société, il a été développé par le Programme des Nations Unies pour le développement (Pnud) en 1990. Il se mesure à travers 3 dimensions : l'éducation (durée de scolarisation), la santé (espérance de vie à la naissance) et le produit intérieur brut (PIB) par habitant.

Quant à son score, il se calcule sur 1 : plus l'IDH est proche de 1, plus le développement humain du pays est important, et inversement.

En 2021, selon le Pnud :

- Un pays est considéré comme ayant un développement humain très élevé, si son IDH est de 0,896.
- Un IDH de 0,518 indique un niveau de développement humain faible pour un pays.

Des disparités importantes d'IDH sont observées dans le monde. Les régions de l'Asie centrale et l'Europe ont les IDH les plus élevés, de l'ordre de 0,796. En revanche, l'Afrique subsaharienne possède l'IDH le plus faible, avec une valeur de 0,547. (11)

Concernant le lien entre l'IDH et le cancer du sein, plus cet indice est faible, plus le taux de diagnostic est réduit (1/27), et indistinctement le taux de mortalité augmente (1/48). A titre de comparaison, un pays qui a un IDH élevé voit son taux de diagnostic augmenter (1/12) et sa mortalité diminuer (1/71). (9)

Pour illustrer cela, nous allons nous pencher sur une étude rétrospective effectuée dans les hôpitaux en République du Bénin, un pays de l'Afrique subsaharienne, où la mortalité est accrue.

Cette étude a été effectuée sur 5 ans, de 2013 à 2018, et impliquait 263 femmes. La majorité des cancers enregistrés étaient de stade III ou IV, avec le sous-type triple négatif présent chez 31,9% des femmes.

Ainsi, le CSTN a un pronostic défavorable, puisque la survie à 5 ans n'était que de 17%, en comparaison avec les autres types de cancers du sein où elle est de 40%. De plus, le diagnostic se fait de façon tardive, puisque l'accès aux services est limité. (12)

### 3. La disparité raciale

Dans le rapport de 2018 de l'Observatoire Mondial du Cancer (Global Cancer Observatory), il est rapporté que les taux de mortalité varient de 15,4 à 18,4 pour 100 000 personnes en Afrique. Cependant, en Amérique du Nord ou en Europe, le taux est plus faible malgré l'incidence plus importante. Ainsi, une disparité raciale est observée.

Par conséquent, il est suggéré que le CSTN est plus agressif chez les patients africains. En Amérique du Nord, le cancer du sein triple négatif est fréquemment

rencontré chez les femmes afro-américaines avec les facteurs de risque suivants : une multiparité, un faible taux d'allaitement et une masse pondérale importante.

De plus, une hétérogénéité existe parmi les femmes noires puisque des différences d'incidence du CSTN existent : chez les femmes afro-américaines, le CSTN représente 23,7% des cas, contre 11,6% chez les femmes d'Afrique de l'Est.

Par ailleurs, les femmes noires ont un taux de survie à 5 ans plus faible de 6% par rapport aux femmes de groupes ethniques différents.

Qui plus est, l'hétérogénéité est aussi rencontrée chez les femmes hispaniques puisque des différences d'incidence sont également observées entre les Mexicaines, les Cubaines et les Porto-ricaines. Or, dans le cas des femmes asiatiques, une incidence plus faible du CSTN est observée par rapport aux autres groupes ethniques.  
(2)

## **B. Les chiffres en France**

### **1. Les généralités sur l'INCa**

En France, les chiffres nous proviennent principalement de l'Institut National du Cancer (INCa), qui est officialisé par la loi de santé publique du 9 août 2004 et mis en place en 2005 par les ministres chargés de la Santé et de la Recherche.

L'initiative tend à avoir un acteur central pour lutter contre le cancer, qui est devenu une priorité nationale. Cela permet donc de coordonner la prévention, les soins et la recherche.

Les missions principales de l'INCa sont de :

- Mettre en place des campagnes de prévention, de sensibilisation et promouvoir le dépistage
- Assurer une qualité de soins homogène sur l'ensemble du territoire français et prendre en compte les besoins des patients
- Anticiper les innovations et diffuser des référentiels sur les stratégies thérapeutiques
- Coordonner la recherche et renforcer la coopération internationale (13)

A l'occasion de son 20<sup>e</sup> anniversaire, l'Institut a édité une brochure spéciale du « Panorama des cancers en France » reprenant les chiffres clés et l'évolution des différents cancers sur le territoire français.

## 2. Les chiffres clés du cancer du sein en France

En France, le cancer du sein est le cancer survenant le plus chez la femme ; c'est aussi la première cause de décès. Il représente environ 25% des cancers chez la femme et est un problème de santé publique. (1,14)

L'incidence du cancer du sein chez les femmes a évolué entre 2003 et 2023, passant de 46 971 cas à 61 214 nouveaux cas. Le taux de mortalité augmente légèrement en 2022, passant de 11 836 décès, par rapport à 12 757 décès en 2012. Or, le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale a diminué en moyenne de 1,2% par an [VAM du TSM : -1,2% (variation moyenne annuelle standardisée sur la population mondiale)].

La survie des patients atteints d'un cancer du sein s'est, quant à elle, nettement améliorée. En 1990, la survie nette standardisée (SNS) à 5 ans était de 79% et est passée à 89% en 2015. Sur 25 ans, elle a évolué de 9 points de pourcentage. (14)

Les taux de survie en France sont parmi les plus élevés de l'Europe de l'Ouest. (10)  
L'amélioration de la survie à cinq ans, combinée à la baisse de la mortalité, s'explique d'une part par la mise en place d'un programme national de dépistage, permettant une détection plus précoce des cancers, et d'autre part par les progrès thérapeutiques significatifs. (1,14)

<b>Incidence du cancer du sein chez la femme :</b>	
<b>2003 : 46 971</b>	<b>2023 : 61 214</b>
<b>Taux de mortalité du cancer du sein :</b>	
<b>2012 : 11 836</b>	<b>2022 : 12 757</b>
<b>Survie nette standardisée à 5 ans du cancer du sein :</b>	
<b>1990 : 79%</b>	<b>2015 : 89%</b>

*Tableau 1 - Récapitulatif des chiffres principaux issus de la brochure « Panorama des cancers en France » édité en juin 2025 par l'Institut National des Cancers (14)*

En France, l'incidence présente une hétérogénéité géographique variant de 89 à 94 cas pour 100 000 habitants, selon les régions. Les régions comme les Hauts-de-France ou bien l'Île-de-France ont une incidence supérieure à la moyenne. A l'inverse, la Bretagne et la Corse ont une incidence inférieure à la moyenne. (10)

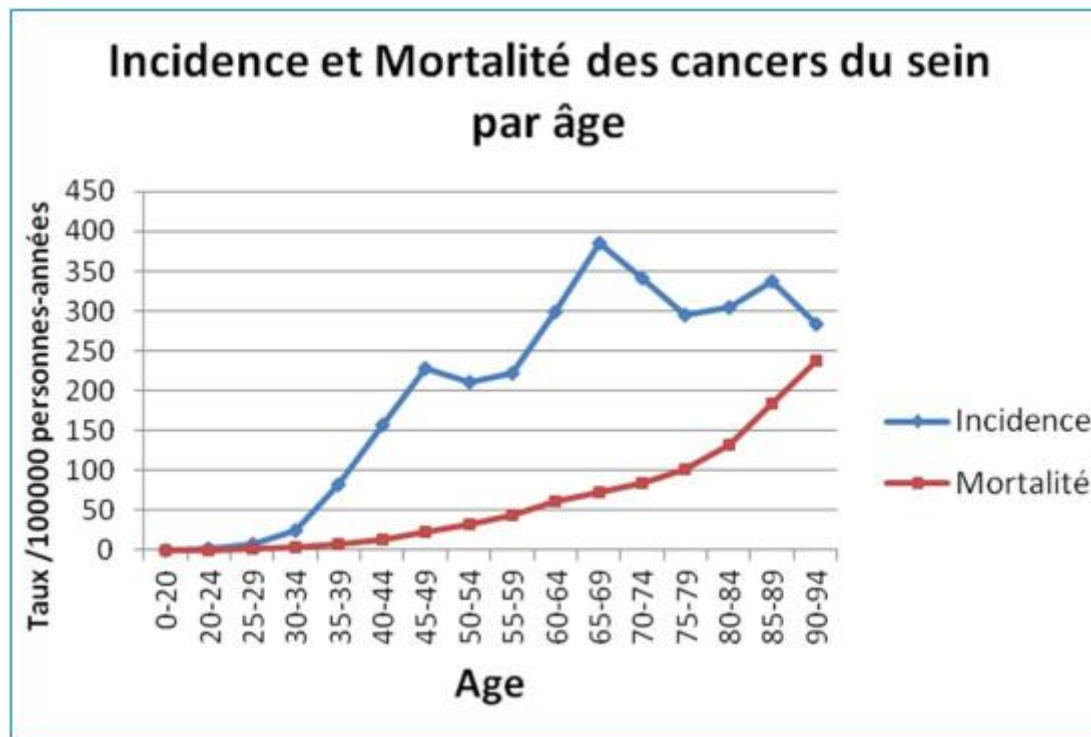


Figure 4 - Incidence et mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 (10)

Selon le graphique ci-contre, on remarque que l'incidence augmente de manière corrélée avec l'âge. On peut observer 3 pics d'incidence : l'un vers 45 ans, un deuxième vers 70 ans, et un dernier vers 85 ans.

La mortalité, quant à elle, augmente progressivement en fonction des tranches d'âge.

Nous allons maintenant nous intéresser aux chiffres du CSTN en France.

### 3. Le cancer du sein triple négatif en France

Les cancers du sein triple négatif peuvent se manifester à tout âge, sans distinction. Cependant, en France, le nombre de cas de cancer chez les jeunes femmes a augmenté. De plus, chez les jeunes femmes, le diagnostic est souvent tardif, avec un cancer ayant des symptômes plus agressifs, et souvent de sous-type triple négatif ou avec une surexpression de HER2.

Une étude rétrospective a été menée en Isère incluant les femmes ayant eu un cancer du sein entre 1990 et 2018. De 2011 à 2018, 8,4% des femmes tous âges confondus présentaient un cancer du sein triple négatif. Chez les jeunes femmes (<40 ans), en revanche, le CSTN représentait 18,3% des cas de cancer. (1)

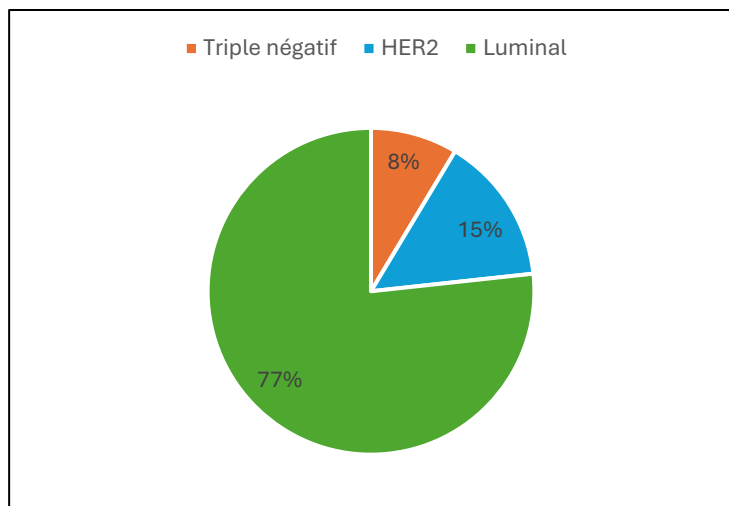


Figure 6 - Part des cancers du sein selon le sous-type, chez les femmes de tout âge confondu (1)

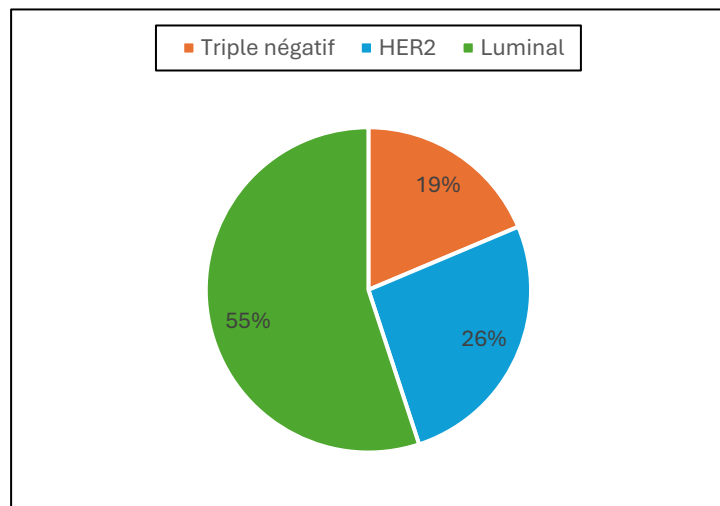


Figure 5 - Part des cancers chez les femmes jeunes en fonction de leur sous-type (1)

Des différences concernant la survie à 5 ans sont aussi constatées : chez les jeunes femmes ayant eu un CSTN, elle est de 86,9% (IC95% : 75,6 - 93,1), alors que pour les cancers luminaux, la survie est de 97%. (1)

## CHAPITRE 3 : LES FACTEURS DE RISQUE

La survenue d'un cancer du sein, qu'il soit triple négatif ou non, est multifactorielle. Cela signifie qu'une multitude de facteurs peut influencer son développement.

Les facteurs de risque principaux sont : le sexe, l'âge, les prédispositions génétiques, les antécédents familiaux et personnels, la densité mammaire, l'ethnicité, le mode de vie et l'environnement. (15)

Certains de ces facteurs de risque sont inévitables, alors que d'autres peuvent être réduits en minimisant les comportements à risque.

### A. Les facteurs de risque inévitables

#### 1. Le sexe

Plus de 99% des personnes ayant un cancer du sein sont des femmes puisque les cellules mammaires sont sensibles aux estrogènes et à la progestérone. Par conséquent, la circulation de ces hormones est corrélée à un risque accru de cancer du sein, qui pourra être accentué si un dysfonctionnement hormonal est présent.

De plus, les femmes sont sujettes à la préménopause et la ménopause, qui engendrent des changements physiologiques. En d'autres termes, la fluctuation hormonale qu'une femme peut rencontrer au cours de sa vie augmente le risque de développer la maladie, dont un CSTN. (16)

#### 2. L'âge

La majeure partie des cancers du sein se développent à partir de 50 ans ; le risque augmente de façon corrélée avec l'âge. Toutefois, dans le cas du CSTN, la maladie est majoritairement observée vers la trentaine. Seul 10% des cas de cancer du sein sont diagnostiqués chez les femmes de moins de 35 ans. (16,17)

### 3. Les prédispositions génétiques

Concernant les prédispositions génétiques, seulement 5% des cancers du sein sont héréditaires et imputables à une mutation génétique. La recherche permet dorénavant d'identifier les mutations augmentant le risque de développer un cancer. (18)

Dans le cas du cancer du sein, on retrouve principalement les mutations sur les gènes suivants :

- BRCA (BREast CAncer) 1 et BRCA 2 : la mutation de l'un de ces deux gènes est fortement associée à un risque de développer un CSTN. Les tumeurs issues de la mutation BRCA1 ont un profil plus semblable au sous-type triple négatif que celles issues de BRCA2.

Si la mutation touche le gène BRCA1, le risque de développer un cancer du sein augmente de 65% contre 45% si la mutation est retrouvée sur BRCA2. De plus, ces mutations sont corrélées à un risque accru de développer un cancer du sein avant 45 ans, de 25% pour BRCA1 et de 7% pour BRCA2. (18)

- p53
- PTEN
- STK11
- CDH1

Ces gènes sont impliqués soit dans la réparation de l'ADN, soit dans le contrôle de la réplication cellulaire. Ils sont donc suppresseurs de tumeurs. Ainsi, l'altération de ces gènes inhibe partiellement ou totalement leur fonction originelle. (16,18)

### 4. L'ethnicité

Comme mentionné précédemment, l'ethnicité influence l'incidence du CSTN chez les femmes. De plus, le taux de survie chez les femmes noires est plus faible, et par conséquent la mortalité est donc significativement supérieure. (16)

### 5. Les antécédents familiaux et personnels

Près de 30% des cancers du sein sont liés à des antécédents familiaux. Le degré de parenté joue un rôle primordial et augmente considérablement le risque de développer un cancer. Le risque augmente selon le degré de parenté.

Par exemple, si une personne au premier degré (la mère, la sœur ou la fille) a eu un cancer du sein avant la ménopause, ce qui est considéré comme un âge jeune (<50 ans), le risque est double. Toutefois, si le degré de parenté est plus éloigné, alors le risque augmente modérément. (19)

En ce qui concerne les antécédents personnels, il faut prendre en compte, l'influence d'une précédente exposition à des radiations médicales au niveau du thorax ; cela augmente le risque et est dépendant de la dose totale de radiation reçue.

En outre, le risque de développer un cancer du sein augmente de 3 à 4 fois si l'on a déjà eu dans le passé un cancer du sein. C'est pour cela que le suivi post-rémission est rigoureux et se déroule sur plusieurs années.

Enfin, il faut aussi considérer les troubles bénins de la glande mammaire pouvant exister. On retrouve majoritairement l'hyperplasie atypique qui se caractérise par la prolifération de cellules anormales. Cela augmente la probabilité de développer ultérieurement un cancer du sein de 3 à 5 fois. En revanche, si les cellules sont normales, le risque demeure et est 1,5 ou 2 fois plus élevé que la population générale. (20)

## 6. La densité du tissu mammaire

Pour terminer sur les facteurs de risque inévitables, nous allons maintenant examiner l'influence de la densité du tissu mammaire sur le risque de développer la maladie. La corrélation a été mise en avant à la suite d'une méta-analyse de 42 études. Plus la densité est importante, plus le risque est accru. (16,21)

On distingue 4 niveaux de densité mammaire, selon la classification ACR-BIRADS (American College of Radiology – Breast Imaging-Reporting And Data System) ci-contre. Lors d'un examen, la densité mammaire doit être renseignée puisque plus le tissu mammaire est présent, plus la sensibilité des examens est amoindrie. (21)

### Encadré 1 Classification ACR-BIRADS.

Type 1 : le sein est presque entièrement graisseux (graisseux homogène) correspondant à moins de 25 % de la glande mammaire (Fig. 1).

Type 2 : il y a des opacités fibroglandulaires éparses (graisseux hétérogène) (approximativement 25 à 50 % de glande)(Fig. 2).

Type 3 : le tissu mammaire est dense et hétérogène ce qui rend difficile la détection des petites masses (approximativement 51 à 75 % de glande) (Fig. 3).

Type 4 : le tissu mammaire est extrêmement dense (dense homogène). Ceci peut diminuer la sensibilité de la mammographie (> 75 % de glande) (Fig. 4).

Figure 7 - Classification ACR-BIRADS de la densité mammaire (21)

Les femmes ayant une densité mammaire supérieure à 50% présentent un risque 3,39 fois supérieur comparé aux femmes ayant un sein graisseux de type 1 (densité <25%).

Lors de cette analyse, il a aussi été observé que les tumeurs de haut grade étaient retrouvées de manière significative chez les femmes ayant une densité mammaire importante. Ces tumeurs présentent une absence de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, rendant ainsi le cancer plus agressif. (21)

La densité mammaire peut être influencée par la prise d'un traitement hormonal substitutif, ce qui augmente en parallèle le risque de développer un cancer du sein. (16)

## B. Les facteurs de risque évitables

Le mode de vie peut avoir un impact sur la survenue d'un cancer du sein, soit en augmentant, soit en diminuant le risque. Cela concerne principalement le poids, l'alimentation, l'alcool, le tabac, mais aussi la pratique ou non d'une activité physique.

Ces facteurs sont considérés comme évitables et sont principalement liés au comportement de l'individu. (22)

### 1. L'alimentation et le poids

Le surpoids (IMC > 25) ou l'obésité jouent un rôle primordial en augmentant considérablement le risque chez la femme ménopausée. Cette augmentation est aussi constatée chez les femmes en préménopause.

En complément du poids, il faut aussi prendre en compte l'alimentation. La consommation excessive de produits transformés et de graisses saturées augmente le risque de cancer. A l'inverse, les légumineuses, les céréales enrichies en protéines ou bien les régimes enrichis en fibres ou en vitamine D jouent un rôle protecteur. (16,22)

Ainsi, il est fortement recommandé de pratiquer une activité physique pour maintenir un poids stable et limiter l'augmentation du risque.

## 2. La sédentarité

Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), la pratique d'une activité physique pourrait diminuer le risque de survenue de la maladie voire éviter environ 13 000 cas de cancer du sein par an dans l'Union Européenne.

Une réduction du risque de 25% est observée chez les femmes pratiquant une activité physique. Cette diminution serait expliquée par les différents procédés physiopathologiques en lien avec le développement d'un cancer du sein.

La pratique d'une activité physique diminue les taux de concentrations circulantes des hormones sexuelles, dont les estrogènes. Par conséquent, leurs effets biologiques diminuent.

En parallèle, le taux de SHBG, qui est une globuline liant les hormones sexuelles, augmente. Cela diminue la biodisponibilité de l'estradiol, qui est l'un des principaux estrogènes. La corrélation entre hormones et activité physique est principalement observée chez les femmes ménopausées.

De plus, un style de vie actif permet de réguler les hormones en liant avec le métabolisme comme l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ou bien de diminuer l'insulino-résistance. Le lien de causalité est établi par le fait que les femmes diabétiques ont 20% de probabilité de développer un cancer du sein par rapport à la population générale.

Finalement, l'activité physique diminue aussi le taux de graisse viscérale et, intrinsèquement, limite le risque d'inflammation en diminuant le taux de cellules immunitaires pro-inflammatoires. (23)

### 3. Le tabac et l'alcool

En ce qui concerne, la consommation tabagique, le risque de développer un cancer du sein augmente que la consommation soit active ou bien passive. Le tabac contient des agents mutagènes engendrant des altérations génétiques, notamment sur le gène p53, qui est suppresseur de tumeur.

La consommation d'alcool joue également un rôle néfaste, puisque cela stimule la production des estrogènes. L'augmentation des estrogènes a un impact considérable sur la prise de poids et le développement de cellules tumorales. (16,22)

### 4. L'environnement

Enfin, l'environnement quotidien joue un rôle clé, puisque l'exposition à des produits chimiques cancérigènes augmente le risque de développer la maladie. Ces produits provoquent des modifications épigénétiques, c'est-à-dire des changements dans l'activité génétique sans modification de l'ADN. (16)

# CHAPITRE 4 : PHYSIOPATHOLOGIE

## A. Les récepteurs aux estrogènes, à la progestérone et HER2

Le cancer du sein triple négatif se caractérise par l'absence d'expression de récepteurs aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP). En Europe, l'expression des récepteurs chez les cellules tumorales est conditionnée à un seuil de positivité de 10%, alors qu'en Amérique du Nord ce taux est diminué à 1%. (63)

De plus, une absence de surexpression de HER2 est observée lors de l'examen immunohistochimique (IHC) ou d'essais d'hybridation in situ (ISH). Selon l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et le Collège des pathologistes américains, l'absence d'amplification de HER2 se traduit soit par un test immuno-histochimique avec un niveau d'expression de 0 ou +1, soit par un test d'hybridation in situ négatif. (24)

## B. Les sous-types moléculaires du cancer du sein triple négatif

Le CSTN est un cancer hétérogène et présente plusieurs sous-types basés sur des profils moléculaires différents.

Selon la classification initiale de Lehmann, six sous-types de CSTN ont été définis, chacun caractérisé par une expression génique spécifique.

On pouvait retrouver deux sous-types basaux, basal-like 1 et basal-like 2, enrichis en gènes de prolifération. Un sous-type immunomodulateur (IM) surexprimant les gènes de la signalisation immunitaire, ainsi qu'un sous-type luminal aux androgènes, aussi appelé LAR, caractérisé par la présence de récepteurs aux androgènes.

Finalement, les deux derniers sous-types étaient caractérisés par une motilité cellulaire importante et une expression génique à l'angiogenèse supérieure à la normale, et étaient de genre mésenchymateux et mésenchymateux à cellules souches (MSL). (25,26)

Toutefois, en 2016, la classification de Lehmann a été révisée, réduisant le nombre de sous-types du CSTN à quatre (26,27):

- Basal-like 1
- Basal-like 2
- Mésenchymateux
- Luminal aux androgènes

Les sous-types immunomodulateur et mésenchymateux à cellules souches ont été retirés de la classification révisée de Lehmann, puisque leur origine reflétait de l'influence du microenvironnement tumoral. Le sous-type IM était influencé par la présence de l'infiltration lymphocytaire, tandis que le sous-type MSL dépendait du stroma tumoral. (26)

Récemment, un nouveau sous-type de cancer commence à être caractérisé : le cancer HER2-faible. Environ 50% des cancers du sein sont considérés comme étant HER2-faible, c'est-à-dire, un test IHC de +1 ou un IHC de +2 couplé à un FISH (examen d'hybridation in situ en fluorescence) de résultat 0. Cette nouvelle catégorie de cancer permet de reconsidérer les stratégies thérapeutiques du CSTN quant aux médicaments ciblant le HER2. (28)

Nous allons maintenant nous intéresser aux caractéristiques spécifiques à sous-types présents dans la classification de Lehmann.

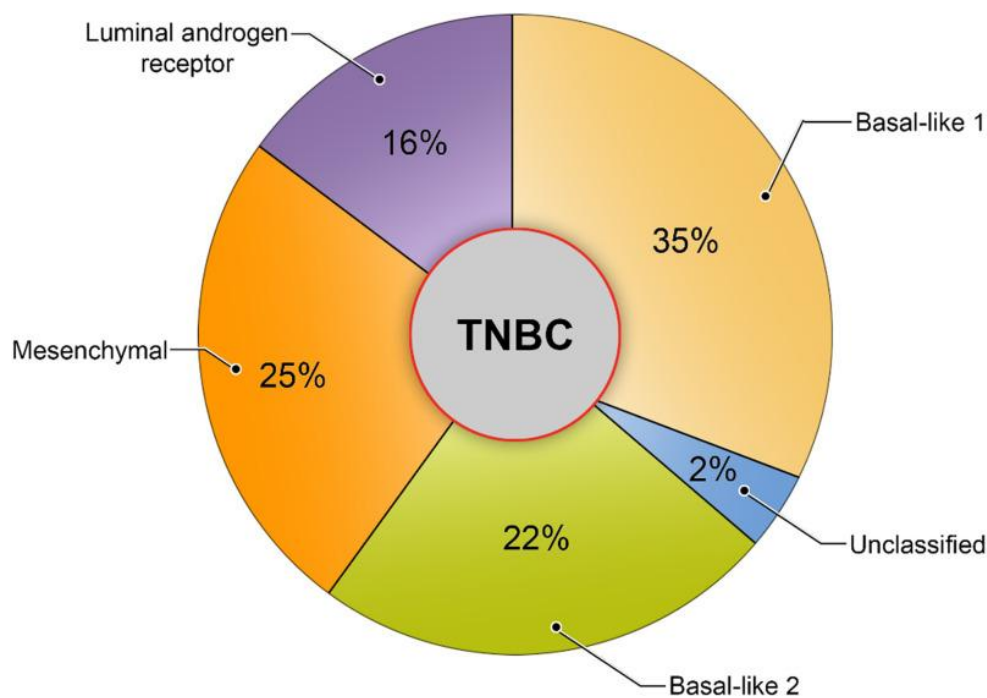
### **C. Les caractéristiques spécifiques aux sous-types de cancer du sein triple négatif**

Le CSTN Basal-like 1 est un cancer de haut grade. Il présente une sensibilité importante à la chimiothérapie néoadjuvante, ce qui se traduit par un taux de réponse pathologique complète (pCR) important. Quant au CSTN Basal-like 2, il se caractérise par un faible taux de pCR lors de la chimiothérapie néoadjuvante et est associé à une survie réduite.

Dans le sous-type luminal, des récepteurs aux androgènes (LAR) sont observés. Ce sous-type de CSTN est majoritairement diagnostiqué chez les femmes âgées et est de haut grade. Des métastases peuvent généralement être retrouvées au niveau des os.

Concernant le CSTN mésenchymateux, il ne montre qu'une faible réponse pathologique complète aux traitements et est également un cancer de haut grade. Les métastases sont principalement retrouvées au niveau des poumons. De plus, on peut observer chez certains patients des sarcomes ou du tissu squameux.

Lors de l'analyse effectuée sur 306 patients, la répartition des sous-types LAR, mésenchymateux et Basal-like 2 est homogène, tandis que le sous-type le plus fréquemment observé est le Basal-like 1, dans 35% des cas.



*Figure 8 - Répartition des sous-types de cancer du sein triple négatif rencontrés chez 306 patients (27)*

Selon l'étude Plasilova et al, dans 85% des cas, le CSTN provoque un carcinome canalaire invasif de haut grade, pouvant présenter des zones nécrotiques et un pléomorphisme nucléaire important.

Toutefois, d'autres tumeurs peuvent être rencontrées, telles que des carcinomes lobulaires invasifs chez 1,4% des patients ou des carcinomes métaplasiques. (27)

## D. Les altérations génétiques rencontrées

Le cancer du sein triple négatif présente une instabilité génomique du fait de l'altération de nombreuses copies de gènes et de mutations somatiques. (24) Cette instabilité entraîne l'inactivation de gènes dits suppresseurs de tumeurs.

Les mutations génétiques sont le plus souvent retrouvées sur les gènes BRCA. Le gène BRCA1 se trouve sur le chromosome 17 et joue un rôle multifonctionnel dans le métabolisme de l'ADN. Comme évoqué précédemment, la majorité des CSTN de la femme jeune en préménopause est causée par la mutation du BRCA1. (27)

Quant au BRCA2, il se situe sur le chromosome 13 et joue un rôle de médiateur dans la recombinaison homologue de l'ADN. Comme nous l'avons déjà souligné, bien que l'on puisse retrouver la mutation dans les CSTN, son implication est moins significative que l'altération du gène BRCA1. (27)

Cette instabilité génomique entraîne aussi l'inactivation de PTEN ou du p53. (24) Concernant l'altération du p53, elle est retrouvée dans près de 62% des CSTN de type basal et dans 43% des autres sous-types. (27)

En parallèle, cela entraîne l'activation de gènes favorisant la survenue de cancer. On parle alors d'oncogènes comme le PIK3CA. On observe aussi une surexpression des gènes liés à la prolifération cellulaire, à la réplication de l'ADN, mais aussi à l'angiogenèse. (24)

Outre ces gènes, on peut aussi retrouver des variants pathogènes comme le PALB2 ou le RAD51D.

## E. Les biomarqueurs

Dans le cancer du sein triple négatif, il existe de nombreux biomarqueurs qui permettent de détecter la prolifération, l'agressivité du cancer, mais aussi la réponse thérapeutique.

### 1. EGFR

L'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor ou récepteur du facteur de croissance épidermique) est une protéine à la surface des cellules qui joue un rôle essentiel dans la survie des cellules tumorales. Elle est impliquée dans la prolifération cellulaire, l'angiogénèse, l'apoptose et dans la propagation de métastases. L'EGFR est souvent surexprimée, ce qui engendre la prolifération incontrôlée des cellules tumorales. (29)

### 2. VEGF

Le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) est une protéine clé de l'angiogénèse. Elle facilite le développement des nouveaux vaisseaux sanguins qui sont nécessaires au développement tumoral.

Son expression est dépendante de plusieurs facteurs, tels que le HER-2 ou les oncogènes. Dans le CSTN, son expression est significative. Les tumeurs présentent une densité vasculaire accrue, ce qui contribue au comportement agressif du cancer. (29)

### 3. Lymphocytes d'infiltration tumorale

L'infiltration lymphocytaire tumorale est caractérisée par la présence de lymphocytes T CD8+, de lymphocytes T CD4+ auxiliaires, de lymphocytes NK, de cellules dendritiques et de macrophages de type M1. (25)

Ils sont considérés comme des biomarqueurs prédictifs et pronostiques, ce qui indique une probabilité accrue d'avoir une réponse pathologique complète. De plus, l'augmentation des TILs est corrélée à une survie globale plus significative. (27)

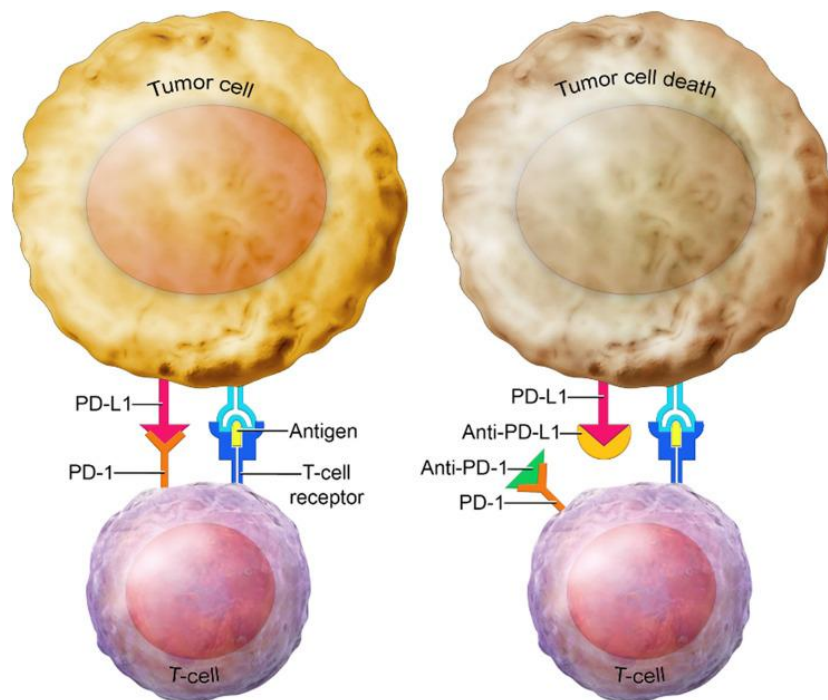
Néanmoins, si on constate la présence de lymphocytes T régulateurs et de macrophages M2, cela est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. (25)

#### 4. Checkpoint : PD-1/PD-L1

Le PD-1 est un récepteur exprimé par les lymphocytes T. Il joue le rôle de point de contrôle et permet de distinguer les cellules normales des cellules anormales. Néanmoins, les cellules tumorales arrivent à contourner ce système en surexprimant le ligand PD-L1.

Lorsque le récepteur PD-1 reconnaît le ligand PD-L1, les lymphocytes ne déclenchent pas de réponse immunitaire. Dans le cas du CSTN, près de 20% des patientes ont une surexpression de PD-L1.

Sa présence est associée à un meilleur pronostic et il est considéré comme un biomarqueur prédictif. De plus, sa présence permet d'orienter la prise en charge du cancer vers des traitements d'immunothérapie anti-PD-1. (27)



*Figure 9 - Illustration du fonctionnement du récepteur PD-1 et de son ligand PD-L1, ainsi que des traitements anti PD-L1 (27)*

## 5. Ki67

Le Ki67 est un marqueur de la prolifération cellulaire. Il est présent dans les cellules en division et absent lors de la phase de repos. Ainsi, l'évaluation de son expression permet de déterminer la prolifération cellulaire.

Un taux important de Ki67 est observé dans les cancers du sein triple négatif, ce qui est synonyme d'une activité mitotique significative. Son expression indique régulièrement un cancer agressif. Toutefois, ces derniers sont plus sensibles à la chimiothérapie. (29)

## 6. PARP

Les Poly(ADP-ribose)polymérase ou PARP sont des enzymes de signalisation cellulaire impliquées dans la réparation de l'ADN. Elles jouent un rôle de biomarqueur permettant d'identifier les patients pouvant répondre à l'utilisation des inhibiteurs de la PARP. (29)

## F. La récurrence du cancer

Le cancer du sein triple négatif est caractérisé par un risque de rechute plus important et plus précoce que pour les autres types de cancer du sein.

Le risque de rechute à distance à cinq ans est trois fois plus élevé que chez les autres cancers. Les sites les plus courants sont les poumons, les ganglions lymphatiques et le cerveau. (25)

## CHAPITRE 5 : DIAGNOSTIC

Nous allons explorer les différentes étapes du diagnostic. Tout d'abord, examinons les symptômes les plus courants de la maladie avant d'aborder les divers examens réalisés.

### A. Les symptômes du cancer du sein

Le symptôme le plus courant est l'apparition d'une masse dure, non douloureuse, de forme irrégulière dans l'un des seins. On peut aussi observer des masses dures et indolores au niveau des ganglions lymphatiques axillaires.

Des modifications de l'apparence de la peau et du mamelon peuvent aussi être retrouvées, comme le montre l'image ci-dessous issue du site de l'institut du sein Henri Hartmann. (30)

En ce qui concerne la peau du sein, elle peut présenter des rougeurs ou un aspect de peau d'orange, par exemple. Le mamelon et l'aréole, quant à eux, peuvent suinter, se rétracter ou changer de couleur. (31)

institut du sein  
HENRI HARTMANN

### SYMPTÔMES DU CANCER DU SEIN

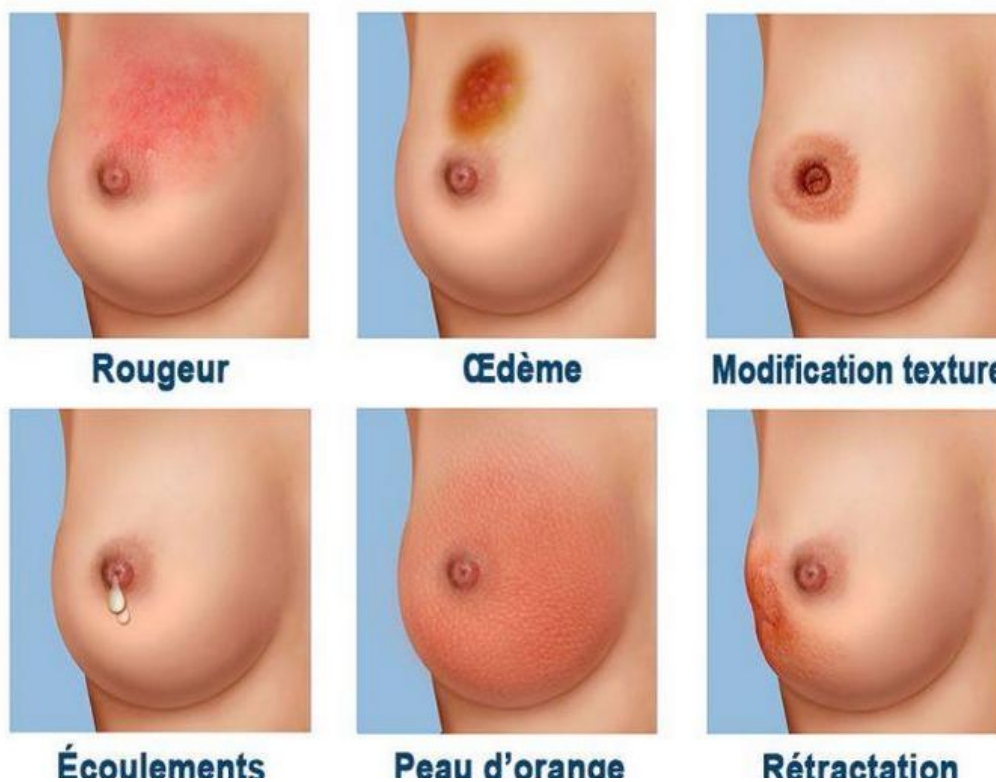


Figure 10 - Illustration des symptômes du cancer du sein, issue du site de l'institut du sein Henri Hartmann (30)

Bien que ces symptômes n'indiquent pas nécessairement la présence d'un cancer du sein, il est vivement recommandé d'y prêter attention et de demander un avis médical.

En plus de ces éléments, des symptômes tardifs peuvent aussi être rencontrés, tels que des douleurs osseuses, une perte de poids, une faiblesse musculaire et bien d'autres. (31)

Le diagnostic du cancer du sein se déroule en plusieurs étapes et est différent en fonction de la situation. Si on suspecte un cancer, on parle de bilan initial ; cependant, si le diagnostic a été établi, on parle alors de bilan complémentaire.

Le bilan initial permet d'affirmer le diagnostic, puis de caractériser le type de tumeur. Il se compose de la façon suivante : un examen clinique de la poitrine, des examens d'imagerie médicale, ainsi qu'une biopsie pour l'analyse histologique des tissus. (32)

## **B. L'examen clinique de la poitrine**

L'examen clinique des seins (ECS) implique une entrevue avec un praticien pour faire une anamnèse et détecter de potentiels facteurs de risque. En complément, un examen des seins et des creux axillaires sera effectué par palpation.

L'ECS est un examen physique où le praticien va observer les seins de la patiente en position assise puis en position allongée. Cela permet de détecter des signes avant-coureurs, tels des masses visibles, une différence de taille, ou bien des éruptions cutanées. Lors de l'observation, le médecin va demander à la patiente de changer régulièrement de position pour avoir des angles de vue différents.

A la suite de l'inspection visuelle, le professionnel de santé va effectuer une palpation des seins en position allongée. L'examen couvre l'entièreté de la région où reposent les glandes mammaires, tout en remontant vers les aisselles et les clavicules.

Pour palper correctement, le praticien va exercer une pression pour sentir les tissus les plus profonds. Cela va permettre de détecter des douleurs dans la glande mammaire, mais aussi des épaissements du tissu mammaire ou une masse. (33,34)

Bien que cet examen ne soit pas invasif, les patientes peuvent ressentir un sentiment d'anxiété. Ainsi, il est important que le professionnel de santé explique de manière claire et détaillée les gestes effectués pour reconforter et mettre la patiente en confiance. (34)

Les éléments anormaux détectés lors de l'examen clinique des seins sont documentés, ce qui amène le médecin à prescrire des examens complémentaires de radiologie.

## C. Les examens radiologiques

Plusieurs examens radiologiques seront prescrits, principalement une mammographie, puis une échographie mammaire, et potentiellement une IRM (imagerie par résonance magnétique) s'il est nécessaire d'affiner le diagnostic.

### 1. La mammographie

Tout d'abord, nous allons nous pencher sur le déroulement d'une mammographie. Quel est l'objectif de cet examen et comment se déroule-t-il ?

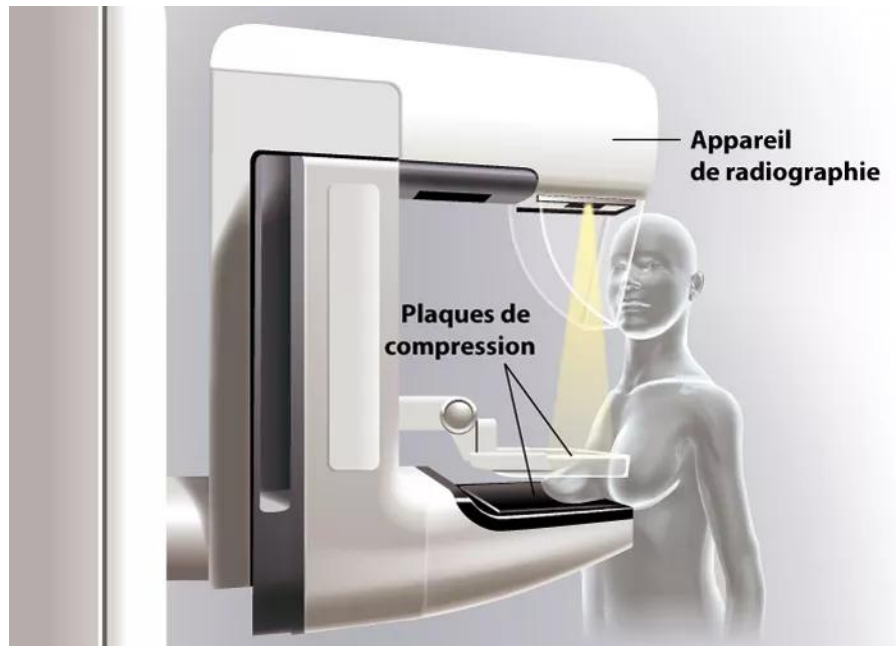
La mammographie est une radiographie des seins effectuée à l'aide d'un mammographe. Une faible dose de rayons X est utilisée pour obtenir des images des glandes mammaires.

L'examen donne suite à la découverte d'une anomalie lors d'un ECS, ou dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel. Il permet aussi de faire le suivi à la suite d'un traitement contre le cancer du sein. (35)

#### *a. Le déroulé de l'examen*

La mammographie se déroule de la manière suivante : l'un des seins est placé contre une plaque et une deuxième vient s'apposer sur la surface supérieure pour le comprimer. La compression permet d'obtenir une image plus nette tout en diminuant la quantité de rayons nécessaire. Bien que désagréable, la prise d'image est rapide et se fait en moins d'une minute.

Pour que l'analyse des clichés soit correctement réalisée, il est nécessaire d'avoir plusieurs angles d'images. Ainsi, l'action sera répétée plusieurs fois pour les deux seins. (35)



*Figure 11 - Fonctionnement d'un mammographe (36)*

Une fois la mammographie effectuée, le radiologue va examiner et lire les clichés obtenus, qui lui permettront d'établir un compte-rendu qui sera transmis au praticien prescripteur.

Lors de la lecture, des régions à haute densité ou des zones où les tissus ont une configuration anormale seront recherchées. Si une anomalie est détectée, le radiologue examinera alors ses caractéristiques, telles que sa taille, sa forme et son contraste.

Des zones de microcalcifications calciques peuvent aussi être détectées lors de l'analyse de l'image ; ces morceaux de calcium sont bénins, mais peuvent être spécifiques à certains types de cancer. (37)

### *b. La classification des images mammographiques*

Les images mammographiques peuvent être catégorisées en 6 classes, de 0 à 5, selon le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR). (38)

<b>Niveau de la classe</b>	<b>Conclusion apportée</b>
<b>ACR 0</b>	Des investigations supplémentaires sont nécessaires, c'est une classification d'attente
<b>ACR 1</b>	Examen normal
<b>ACR 2</b>	Présence d'anomalies sans gravité ne nécessitant pas de surveillance particulière ou d'examen complémentaire
<b>ACR 3</b>	Présence d'une anomalie bénigne qui nécessite une surveillance de courte durée : entre 3 et 6 mois
<b>ACR 4</b>	Présence d'une anomalie suspecte ou indéterminée
<b>ACR 5</b>	Présence d'une anomalie évoquant un cancer

*Tableau 2 - Les catégories d'images mammographiques selon le système BIRADS de l'ACR (38)*

Les niveaux ACR 4 et 5 évoquent des anomalies suspectes. Des examens complémentaires seront nécessaires, tels que la biopsie mammaire.

### *c. La mammographie d'un cancer du sein triple négatif*

Lors d'une mammographie, la majorité des CSTN se présentent sous forme de masses irrégulières sans calcifications. Les marges sont dans 45% des cas mal définies, tandis que dans 20% des cas, elles sont stellaires. Dans 12 à 29% des cas, les masses peuvent présenter des calcifications.

Une asymétrie ou des distorsions architecturales de la tumeur sont rarement retrouvées. Il a été observé que les CSTN sont fréquemment retrouvés proches de la paroi thoracique, dans le tiers postérieur du sein.

Toutefois, il a été mis en évidence que chez les patientes en préménopause, les tumeurs d'un CSTN sont souvent de forme ovale. A l'inverse, chez les femmes ménopausées, leurs formes sont irrégulières. (27)

## 2. L'échographie mammaire

Bien que la mammographie soit considérée comme le gold-standard des examens d'imagerie mammaire, sa sensibilité n'est que de l'ordre de 69 à 90%.

Selon les recommandations de l'ACR, une échographie mammaire doit être réalisée en complément de la mammographie pour les femmes qui ont une densité mammaire élevée de 3 à 4, mais aussi chez celles dont une mutation génétique a été documentée.

L'obtention des images se fait à l'aide d'ultrasons. Une sonde est utilisée pour projeter des ondes de hautes fréquences permettant de générer des images.

Cet examen se fait majoritairement à la suite d'une mammographie ayant détecté des anomalies suspectes. Elle permet d'apporter des compléments d'information que l'on ne peut pas obtenir avec les rayons X.

En effet, l'échographie mammaire permet de définir la nature solide d'une masse. Ainsi, si une masse solide est détectée lors de l'examen, le praticien prescripteur va prescrire une biopsie permettant d'analyser les tissus et de les caractériser. L'analyse des résultats se fait en utilisant la même classification que pour les mammographies, le système BIRADS avec les 6 niveaux associés. (39)

Lors d'une échographie mammaire, les CSTN apparaissent dans 65 à 80% sous la forme d'une masse de forme irrégulière. Les contours de la masse sont non circonscrits et le plus souvent microlobulés. De plus, la masse est hypoéchogène dans près de 80% des cas. Il est important de noter que certaines masses malignes peuvent présenter une apparence échographique trompeuse, similaire à celle de masses bénignes. (27)

## 3. Le Doppler mammaire

La technique Doppler peut aussi être utilisée. Elle permet de visualiser la vascularisation des lésions mammaires. Il est important de noter que les lésions bénignes sont 2,2 fois plus vascularisées que du tissu normal, tandis que les lésions malignes le sont 5 fois plus. (39)

Bien que l'imagerie médicale permette d'apporter des informations importantes, un seul examen permet d'avérer la présence d'un cancer dans l'organisme : la biopsie mammaire et son examen anatomopathologique.

## D. L'examen anatomopathologique

Si une lésion est considérée comme suspecte, ACR 4 ou 5, une biopsie mammaire sera faite pour pouvoir effectuer une analyse anatomopathologique. Cet examen permet de déterminer la présence ou non d'une lésion cancéreuse et d'en apprécier la nature ainsi que les caractéristiques. (32)

### 1. La biopsie mammaire

Pour effectuer l'analyse, le prélèvement se fait sous anesthésie locale à l'aide d'une biopsie percutanée. Cela signifie que l'on insère une aiguille dans la glande mammaire jusqu'à l'anomalie suspecte pour y prélever quelques tissus. (32) Pour atteindre la lésion, le trajet est échoguidé par échographie.



*Figure 12 - Pistolet et aiguilles utilisés lors d'une microbiopsie mammaire (40)*

La biopsie percutanée est devenue une alternative de choix à la biopsie chirurgicale ; elle a une sensibilité de 94,73 % et une spécificité de 100 %. Bien qu'encore considérée comme l'examen de référence pour les diagnostics, la biopsie chirurgicale nécessite un geste invasif, douloureux et coûteux. (40)

Après avoir collecté des tissus, ces derniers seront préparés pour l'analyse anatomopathologique. Cela va permettre de caractériser plusieurs éléments (32) :

- Le type de cancer et son stade
- Les caractéristiques des cellules, on parle alors de grade
- La présence ou non de récepteurs hormonaux : estrogènes, progestérone
- La présence de récepteurs HER2

Cette analyse poussée va ainsi permettre de différencier les cancers hormono-sensibles des cancers HER2 positifs, mais aussi mettre en avant la présence d'un cancer du sein triple négatif. (32)

## 2. L'évaluation du stade du cancer

L'évaluation du stade du cancer se fait principalement à l'aide de 3 critères bien définis et permet de caractériser l'étendue de la maladie :

- Le critère (T) qui permet de déterminer la taille, ainsi que l'infiltration de la tumeur au niveau des tissus voisins. Il se traduit en 4 niveaux et se note de la façon suivante : Tx (non évaluable), T1, T2, T3 et T4.

Au début, la tumeur se trouve au niveau des canaux ou des lobules de la glande mammaire ce qui correspond à un carcinome in situ. Par la suite, ce dernier peut potentiellement évoluer en un cancer infiltrant, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses ont passé la membrane basale du canal ou du lobule.

- Le critère (N) permet d'apprécier la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques. Il comporte 3 niveaux : Nx (envahissement non évaluable), N1, N2 et N3.

Si les ganglions sont atteints, alors cela veut dire que la maladie s'est disséminée ailleurs que dans le sein. Il est nécessaire de quantifier le degré de propagation en recherchant le nombre de ganglions envahis.

Pour déterminer l'atteinte ganglionnaire, on fait en premier lieu un examen clinique puis un prélèvement ganglionnaire pour faire une analyse microscopique permettant de confirmer la présence de cellules cancéreuses.

- Le critère (M) permet d'établir la présence de métastases et donc la propagation du cancer aux tissus avoisinants : M0 signifie une absence de métastase, tandis que M1 indique leur présence.

Les critères permettent d'évaluer le stade du cancer selon la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) de l'Union Internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7<sup>e</sup> édition.

On distingue deux évaluations TNM :

- Le cTNM, pour clinique TNM, est l'examen clinique réalisé avant le traitement et qui définit un stade pré-thérapeutique.
- Le pTNM, pour post-chirurgie TNM, est la classification permettant de définir le stade anatomopathologique de la pièce opératoire retirée. (41,42)

Le cancer peut être classé selon cinq stades, de 0 aux stades I à IV. Plus le stade augmente, plus le cancer est important et propagé. L'objectif de la stadification est de permettre à l'équipe soignante de planifier au mieux le traitement clinique le plus adéquat ainsi que d'établir le pronostic.

Nous allons détailler les différents stades que l'on peut observer lors d'un cancer du sein :

- Le stade 0, aussi communément appelé le carcinome in situ, se caractérise par la présence de cellules cancéreuses dans un canal mammaire
- Le stade 1A se traduit par la présence d'une tumeur dont la taille ne dépasse pas les 20 millimètres et qui ne s'est pas propagée dans les ganglions lymphatiques.
- Le stade 1B diffère du stade précédent au niveau de la propagation des cellules. On peut trouver des petits amas de cellules d'une taille de 2 millimètres dans les ganglions lymphatiques. Quant à la tumeur, cette dernière ne doit toujours pas excéder les 20 millimètres.
- Le stade 2A est un stade où l'on peut retrouver 2 scénarios distincts :
  - Premier scénario : la tumeur n'excède pas 20 mm, mais la propagation est retrouvée dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires ou mammaires internes.
  - Deuxième scénario : les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints, mais la tumeur mesure entre 20 et 50 millimètres.
- Le stade 2B présente 2 finalités :
  - Soit on observe une tumeur qui mesure entre 20 et 50 millimètres et une atteinte de 4 à 9 ganglions lymphatiques, qu'ils soient axillaires ou mammaires internes.
  - Soit on observe une tumeur dont la taille est supérieure à 50 millimètres, sans atteinte lymphatique.

- Le stade 3A se traduit soit par :
  - o Une tumeur de n'importe quelle taille, avec une atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires ou mammaires internes. Toutefois, aucune propagation de cellules cancéreuses à d'autres parties du corps n'est observée.
  - o Une tumeur qui mesure plus de 50 millimètres, et dont des cellules cancéreuses sont retrouvées dans 1 à 3 ganglions axillaires ou mammaires internes ; sans propagation au reste du corps.
  
- Le stade 3B est un stade où la tumeur commence à envahir la paroi thoracique ou bien la peau. Environ 1 à 9 ganglions axillaires peuvent être atteints, de même que les ganglions mammaires internes.
  
- Le stade 3C se traduit par une tumeur de n'importe quelle taille, mais qui présente l'une des caractéristiques ci-dessous :
  - o Propagation à au moins 10 ganglions lymphatiques axillaires ou infra-claviculaires
  - o Propagation à des ganglions axillaires et mammaires internes
  - o Propagation à des ganglions sous-claviculaires
  
- Le stade 4 fait référence à un cancer qui a atteint d'autres parties du corps, on retrouve alors des métastases. On parle donc de cancer du sein métastatique. (43)

Nous allons maintenant comprendre comment corréler un stade à un score TNM de manière simplifiée :

<b>Stade</b>	<b>TNM</b>
<b>Stade 0</b>	Tx, N0, M0
<b>Stade I</b>	T1-T2, N0, M0
<b>Stade II</b>	T1-T2, N1, M0
<b>Stade III</b>	T1-T4, N2-3, M0
<b>Stade IV</b>	T1-T4, N1-3, M1

*Tableau 3 - Correspondance entre un score TNM et un stade (42)*

Pour donner suite à la description des différents stades, nous allons maintenant voir ce que ces stades peuvent évoquer quant à la description de la maladie.

On parle de cancer du sein in situ lorsqu'on trouve des cellules cancéreuses uniquement dans le canal ou le lobule. Cela correspond à un stade 0.

Les stades 1A, 1B et 2A évoquent un cancer du sein précoce, c'est-à-dire qu'on est en présence d'une tumeur mesurant entre 20 et 50 millimètres, avec une atteinte ganglionnaire possible (3 ganglions lymphatiques).

Quant aux stades 2B, 3A, 3B, 3C, on parle de cancer du sein localement avancé. Ainsi, on est en présence d'une tumeur de plus de 50 millimètres, avec une propagation locale à la peau ou à la paroi thoracique couplée à une atteinte de plus de 3 ganglions lymphatiques.

Comme évoqué précédemment, le stade 4 fait référence à un cancer du sein métastatique. (42,43)

Le stade doit être réévalué à la suite de chaque traitement pour pouvoir observer l'évolution de la maladie. (41)

Par la suite le grade de la tumeur est analysé, c'est-à-dire, que l'on observe l'apparence des cellules cancéreuses.

### 3. Le grade d'un cancer

L'examen du grade permet d'évaluer 3 critères : l'architecture cellulaire, le noyau de la cellule, puis l'activité de division cellulaire.

Concernant l'architecture cellulaire, on observe le degré de différenciation de la cellule. Si la cellule cancéreuse est semblable aux cellules normales, on dit qu'elle est différenciée et donc moins maligne. A contrario, plus elle est indifférenciée, plus la cellule est maligne.

En plus de la modification architecturale, le noyau subit des modifications en termes de taille, devenant plus imposant. La forme peut changer et devenir moins uniforme.

Enfin, on analyse aussi l'activité mitotique, c'est-à-dire la division cellulaire, puisqu'une cellule cancéreuse se développe et se divise plus vite que la normale. (44)

L'évaluation de chaque critère est notée sur 3, ce qui permet d'obtenir un score total qui nous permet de déterminer le grade de la tumeur (44) :

- Un total de 3, 4 ou 5 indique un grade I, ce qui correspond aux tumeurs les moins agressives ou de « bas grade »
- Un score de 6 ou 7 détermine un grade II, qui est le grade intermédiaire
- Un total de 8 ou 9 désigne un grade III, ce qui signifie que les tumeurs sont agressives ou de « haut grade » (61)

Finalement, la dernière étape est l'analyse du statut des différents récepteurs hormonaux, ainsi que celui de HER2.

### 4. Les récepteurs hormonaux aux estrogènes, à la progestérone et HER2

On cherche à savoir si les cellules tumorales présentent les récepteurs pour les estrogènes (RE) et pour la progestérone (RP). Cela permet de déterminer la susceptibilité de réponse à l'hormonothérapie.

Le statut peut alors être positif (+) : RE(+), RP(+); ou négatif (-) : RE(-), RP(-).

En complément, on veut aussi connaître le statut HER2 (Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique) puisque la protéine stimule la croissance des cellules. Un cancer HER2(+) n'évolue pas de la même manière qu'un autre cancer et nécessite une attention ainsi qu'un traitement particulier. (45)

Selon les recommandations de l'ASCO, le statut HER2 doit être exploré pour tous les cancers du sein invasifs. L'examen d'amplification de HER2 comprend un test immunohistochimie et un test d'hybridation in situ en fluorescence.

Le test immunohistochimique est considéré comme positif si la coloration membranaire est intense, soit supérieure à 30% des cellules, on parle alors de IHC 3+. A l'inverse, si l'IHC est de +1 ou 0, alors le test est négatif, ce qui indique une absence ou une insuffisance de coloration membranaire.

En ce qui concerne le test FISH, le résultat est positif si plus de six copies du gène HER2 sont observées par noyau ou si le ratio HER2/CEP17 est supérieur à 2,2. Il est considéré comme négatif si moins de quatre copies du gène sont retrouvées. (46)

## 5. Les caractéristiques macroscopiques et microscopiques d'un cancer du sein triple négatif

D'un point de vue macroscopique, le cancer du sein triple négatif se caractérise par une taille tumorale importante avec une atteinte ganglionnaire fréquente.

En ce qui concerne le grade, le CSTN est dans 75% des cas de haut grade, généralement de grade 3. Il présente un haut index mitotique et des atypies nucléaires prononcées.

De plus, des travées tumorales sont observées, sans différenciation glandulaire. Les cellules sont aussi caractérisées par une nécrose centrale fréquente associée à une infiltration lymphocytaire et à une composante apoptotique significative.

Enfin, concernant les récepteurs, ces derniers ne sont pas exprimés pour la progestérone et les estrogènes. (24) Quant à HER2, comme précédemment énoncé, son expression peut être faible.

Une fois le diagnostic établi, il est nécessaire d'effectuer un bilan d'extension qui va compléter le bilan initial. Cela va permettre d'étudier plus en détail la tumeur à l'aide d'échographie, de scintigraphie osseuse ; tout en effectuant des analyses cardiaques et sanguines pour déterminer la meilleure prise en charge possible. (32)

# CHAPITRE 6 : LA PRISE EN CHARGE HOSPITALIÈRE DE LA MALADIE

La prise en charge du cancer du sein triple négatif repose sur différents traitements : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou bien l'hormonothérapie. Elle se fait différemment, en fonction de si la maladie est au stade précoce ou métastatique.

## A. Chirurgie mammaire

Lors de la prise en charge, la chirurgie est souvent la première solution. L'acte chirurgical peut être précédé d'une chimiothérapie néoadjuvante, ce qui va permettre de diminuer la taille de la tumeur et la rendre opérable. De plus, elle peut être complétée par une chimiothérapie adjuvante, d'une radiothérapie ou d'une hormonothérapie.

Deux types d'intervention chirurgicale existent et dépendent du degré de conservation du sein : la chirurgie conservatrice et la chirurgie dite non conservatrice. (47)

### 1. La chirurgie mammaire conservatrice

La chirurgie conservatrice est l'acte privilégié, puisqu'elle implique le retrait de la tumeur et d'une petite partie des tissus mammaires. Cela permet de préserver la majeure partie du sein.

Par conséquent, il est possible de subir une tumorectomie qui se restreint à la zone de la tumeur, ou une quadrantectomie, qui est plus étendue, mais se limite à un seul quadrant mammaire. (48)

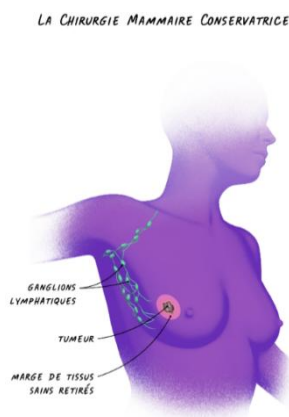


Figure 13 - Illustration de la zone de chirurgie conservatrice (75)

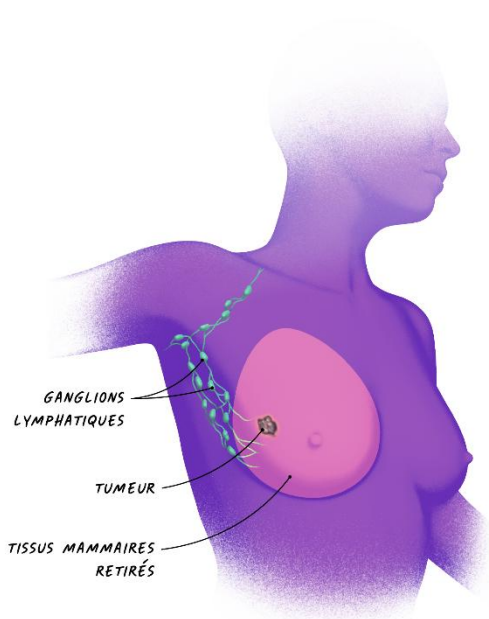
## 2. La chirurgie mammaire non conservatrice

Aussi couramment appelée mastectomie, la chirurgie non conservatrice consiste au retrait de l'entièreté du sein, incluant l'aréole et le mamelon. Elle est préconisée lorsque la tumeur est trop volumineuse ou si sa position rend la chirurgie conservatrice impossible.

L'apparence physique des patientes et l'image de soi sont fortement affectées par cet acte chirurgical, c'est pourquoi une reconstruction mammaire peut être envisagée. Elle peut être réalisée immédiatement après le retrait du sein ou après les traitements.

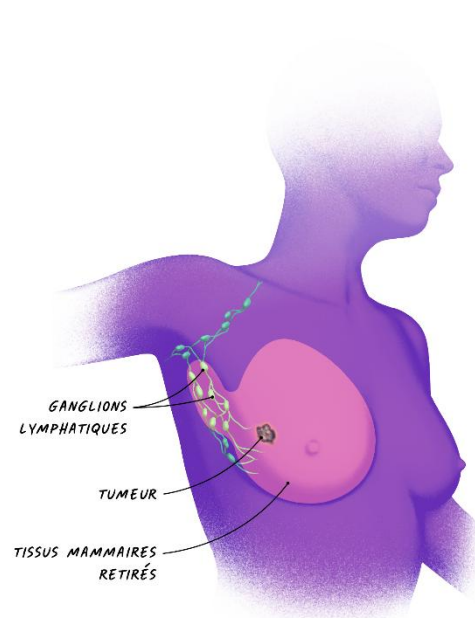
La mastectomie peut être totale, c'est-à-dire que le sein, le mamelon, ainsi que le revêtement des muscles du thorax sont retirés, mais que les ganglions lymphatiques, les nerfs et les muscles sont épargnés. En revanche, elle peut être radicale modifiée si une atteinte ganglionnaire est présente. Cela se traduit par le retrait des ganglions axillaires. (49)

*LA MASTECTOMIE TOTALE*



*Figure 14 - Illustration d'une mastectomie totale (76)*

*LA MASTECTOMIE RADICALE MODIFIÉE*



*Figure 15 - Illustration d'une mastectomie radicale modifiée (76)*

## B. Radiothérapie

L'objectif de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses, puis de limiter la multiplication cellulaire en envoyant précisément les radiations sur la zone à traiter. La zone irradiée est restreinte pour protéger au maximum les tissus et organes sains. Les rayons sont produits à l'aide d'un accélérateur de particules.

Elle peut être utilisée en complément d'une chirurgie pour éliminer le restant des cellules cancéreuses, on parle alors de radiothérapie adjuvante.

Si la chirurgie est conservatrice, le rayonnement se fera majoritairement au niveau de la glande mammaire pour limiter le risque de récurrence. Néanmoins, dans le cas d'une mastectomie totale, la radiothérapie est indiquée uniquement dans le cadre d'un cancer infiltrant à haut risque de récurrence.

Concernant les ganglions lymphatiques, l'utilisation de radiations se fera selon l'envahissement ganglionnaire. (50)

L'utilisation de rayons entraîne des effets indésirables immédiats, tels qu'un érythème cutané, une fatigue accrue, un œdème du sein. Toutefois, certains de ces effets peuvent être tardifs, comme des troubles cutanés avec une irritation de la peau, des douleurs mammaires, ou un lymphœdème du bras. (51)

## C. Prise en charge médicamenteuse d'un cancer du sein triple négatif au stade précoce

Nous allons tout d'abord voir la prise en charge médicamenteuse du stade précoce.

En raison de l'absence de récepteurs hormonaux RE et RP, la chimiothérapie a été pendant longtemps le traitement de référence. Toutefois, la réponse au traitement est correcte puisque le CSTN présente une grande chimio sensibilité. Néanmoins, des résistances précoces sont à noter. (52)

### 1. La situation néoadjuvante

Pour rappel, un traitement néoadjuvant consiste en l'administration d'un traitement avant un acte chirurgical afin de réduire la taille de la tumeur.

Le traitement se fait soit par dose-dense de chimiothérapie, soit à l'aide du carboplatine ou d'une immunothérapie.

#### a. Schéma dose-dense

Un schéma dose-dense de chimiothérapie consiste en l'administration hebdomadaire de taxanes combinées à un anthracycline administré tous les quinze jours. Selon une méta-analyse de 26 essais randomisés, l'utilisation d'un schéma dose-dense permet de diminuer la mortalité par cancer à 10 ans (RR : 0,86 [IC95% : 0,79 – 0,93] ;  $p = 0,0002$ ) et le taux de récurrence à 10 ans (RR 0,85 [IC95% : 0,80 – 0,92] ;  $p < 0,0001$ ). (52)

Concernant les taxanes, les deux médicaments les plus couramment utilisés sont le Docétaxel et le Paclitaxel. Les taxanes sont des agents antimicrotubulaires, c'est-à-dire qu'ils vont stimuler l'assemblage des microtubules tout en les stabilisant pour empêcher leur réorganisation dynamique. L'intérêt de cette stabilité accrue est de bloquer la division cellulaire et donc d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses. (53)

Quant aux anthracyclines, ce sont des médicaments cytostatiques. Ils vont empêcher la croissance cellulaire en s'intercalant dans l'ADN, puis en perturbant la réparation de celui-ci par la topoisomérase II. De plus, des radicaux libres vont être générés, ce qui va induire des dommages cellulaires et donc la mort de la cellule. (54)

Les anthracyclines principalement retrouvées sont les suivantes : l'Épirubine et la Doxorubicine.

Toutefois, il est important de noter que les médicaments de cette classe thérapeutique présentent des effets indésirables cardiotoxiques. Les signes de cardiotoxicité peuvent se manifester immédiatement, comme des tachycardies ou des anomalies de l'électrocardiogramme ; mais aussi de manière retardée, pouvant aller jusqu'à 2 à 3 mois après la fin du traitement. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'évaluer avant, puis pendant la prise du traitement, la fonction cardiaque. (55)

#### *b. Carboplatine*

Selon la méta-analyse de Poggio et al., une amélioration des taux de réponse complète histologique est observée dans les groupes ayant du carboplatine, avec un pCR de 52,1 % (OR : 1,96, [IC95 % : 1,46–2,62],  $p < 0,001$ ) contre 37,0% dans les groupes témoins. L'utilisation du carboplatine se fait en combinaison avec une chimiothérapie. (52)

Le mécanisme d'action du médicament est le suivant : c'est un agent cytostatique qui va se fixer sur l'ADN, et qui va ensuite former des ponts entre les chaînes de l'ADN pour en inhiber sa réplication. (56)

#### *c. Immunothérapie anti PD-L1*

Finalement, en situation néoadjuvante pour un cancer précoce, on peut aussi utiliser une immunothérapie associée à une chimiothérapie comme le pembrolizumab.

Le KEYTRUDA ou Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti PD-1, produit dans les cellules ovariennes d'hamster chinois à l'aide d'une technique spécifique : l'ADN recombinant.

Il est indiqué dans le CSTN pour l'indication suivante en cas de cancer localement avancé ou à un stade précoce à haut risque de récurrence : en tant que traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante à la suite d'une chirurgie.

Le traitement se fait jusqu'à atteindre une toxicité inacceptable ou si la progression de la maladie empêche définitivement une chirurgie. De plus, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'utilisation du KEYTRUDA sont les suivants : fatigue, nausées, diarrhées, anémie et des effets à médiation immunitaire. (57)

Pour comprendre l'intérêt du pembrolizumab dans cette indication, nous allons nous intéresser à l'étude KEYNOTE-522, qui est une étude de phase 3. On cherche à observer la réponse pathologique complète (pCR) entre l'association de la

chimiothérapie néoadjuvante avec le pembrolizumab vs le groupe témoin (chimiothérapie néoadjuvante + placebo). Les deux critères primaires de l'étude sont la réponse pathologique complète et la survie sans événement chez la population en intention de traiter ; pour cela, 602 patients ont été randomisés dans le cadre de l'étude.

Dans le groupe Pembrolizumab + chimiothérapie, 260 patients sur 401, soit 64,8%, ont eu une pCR, alors que dans le groupe placebo seulement 103 patients sur 201 (51,2%) en ont eu une. Une différence de 13,6% est observée entre les 2 groupes ([IC95% : 5,4 – 21,8] ;  $p < 0,001$ ). La p-value ( $< 0,001$ ) est inférieure au seuil de significativité alpha spécifié pour le critère  $p = 0,003$ . (58)

De plus, le hazard ratio (HR = 0,63) pour la progression de la maladie montre que l'association de la chimiothérapie avec le KEYTRUDA diminue de 37% (HR : 0,63 ; [IC95% : 0,43 – 0,93]) le risque de récurrence, de développement d'une seconde tumeur primaire et de décès. (58)

D'autres immunothérapies ont été sujets à des essais cliniques, comme l'atézolizumab associé à une chimiothérapie ; néanmoins, l'absence de bénéfice a freiné le développement dans l'indication. (52)

## 2. La situation post-néoadjuvante

Une situation post-néoadjuvante signifie que la patiente a reçu un traitement néoadjuvant permettant de diminuer la taille de la tumeur et a eu recours à la chirurgie. Dans cette situation, les critères principaux à analyser sont l'amélioration de la survie sans récurrence et la survie globale.

### a. 5-fluorouracile

En l'absence de réponse complète histologique, on peut recourir à l'utilisation de la capécitabine en 6 à 8 cycles en tant que traitement adjuvant. Cela se traduit par une amélioration de la survie sans risque de récurrence à 5 ans (HR : 0,58 ; [IC95% : 0,39 – 0,87]).

De plus, la capécitabine diminue le risque de décès (HR : 0,52 ; [IC95% : 0,30 – 0,90]) et se traduit par une amélioration de la survie globale à 5 ans. (52)

La capécitabine est une prodrogue de la famille des fluoropyrimidine. Non-cytotoxique, son activation in vivo va libérer du 5-FU ou 5-fluorouracile, qui va bloquer la synthèse

de l'ADN, de l'ARN et des protéines des cellules cancéreuses. Ainsi, la perturbation de la croissance cellulaire des cellules tumorales va entraîner leur mort cellulaire. (59)

#### *b. Inhibiteurs de la PARP*

En situation adjuvante, on peut aussi utiliser des inhibiteurs de la PARP, tel que l'olaparib qui est efficace pour les patientes ayant une mutation BRCA 1 ou 2 germinale ou somatique.

Les cancers incluant une mutation BRCA présentent un déficit de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue. Ainsi, les cellules tumorales vont utiliser la réparation par excision de base qui implique l'enzyme PARP1. (60)

Toutefois, les inhibiteurs de la PARP vont venir inhiber l'enzyme, ce qui va engendrer des dommages à l'ADN tumoral et engendrer la mort cellulaire. L'inhibition de la PARP repose sur le concept de la létalité synthétique, c'est-à-dire que toutes les voies de réparation de l'ADN sont bloquées, ce qui a un effet létal sur la cellule.

En somme, l'olaparib va venir cibler la PARP, cela va inhiber la réparation de l'ADN. Ainsi, les cellules tumorales vont accumuler des dommages, dont des cassures dans l'ADN, ce qui va les fragiliser et les conduire à la mort cellulaire. (60)

Selon l'étude OlympiA, qui est un essai de phase 3 incluant 1836 patientes dont 82,2% avaient un cancer du sein triple négatif, l'utilisation de l'olaparib pendant un an permet d'améliorer la survie globale, se traduisant par une diminution du risque de décès (HR : 0,68 ; [IC95% : 0,47 – 0,97] ; p = 0,009).

Après 1 an de suivi supplémentaire, il est a été constaté que l'olaparib diminuait le risque de récurrence invasive ou de décès par rapport au groupe témoin (HR : 0,63 ; [IC95% : 0,50 – 0,78] ; p < 0,001). De plus, à 4 ans, la survie sans récurrence de maladie invasive était de 82,7% sous olaparib contre 75,4% pour le groupe placebo.

Concernant la survie sans récurrence à distance, le risque est diminué de 39% (HR = 0,61 ; IC95 % : 0,48–0,97 ; p = 0,009), avec une survie globale à 4 ans passant de 79,1% à 86,5% soit une différence de 7,4 points (IC95% : 3,6 – 11,3). (52,60)

De plus, l'analyse a été effectuée sur le sous-groupe de patients ayant un cancer du sein triple négatif. D'une part, en ce qui concerne la survie sans maladie invasive, l'olaparib diminue de 38% (HR : 0,62) le risque de récurrence invasive ou de décès. D'autre part en ce qui concerne, la survie sans récurrence à distance, le risque est diminué de 41% (HR : 0,59). (60)

### 3. Le standard de prise en charge thérapeutique

Ainsi, selon l'ESMO et les recommandations nationales de cours de Saint-Paul, le standard de prise en charge d'une patiente ayant un CSTN se fait de la manière suivante (52) :

- Si la patiente a une tumeur de stade I, une chimiothérapie dose-dense est envisagée.
- Si la tumeur est de stade II, il est préférable de combiner la chimiothérapie à une immunothérapie comme le KEYTRUDA.

Si la réponse est complète, le traitement adjuvant se fera par KEYTRUDA, selon le schéma thérapeutique indiqué dans l'étude KEYNOTE-522.

Toutefois, si la réponse n'est pas complète, on peut soit (52) :

- Inclure la patiente dans un essai clinique puisque de nombreux essais sont en cours, concernant l'association du cisplatine ou carboplatine aux taxanes (NCT03201861, NCT02455141, NCT02488967) ou en renforçant la chimiothérapie adjuvante par l'ajout de gemcitabine-cisplatine (NCT02641847)
- Poursuivre le pembrolizumab
- Utiliser la capécitabine pendant 6 mois
- Passer sous olaparib pendant une année, si les cellules tumorales présentent la mutation BRCA-1 ou BRCA-2

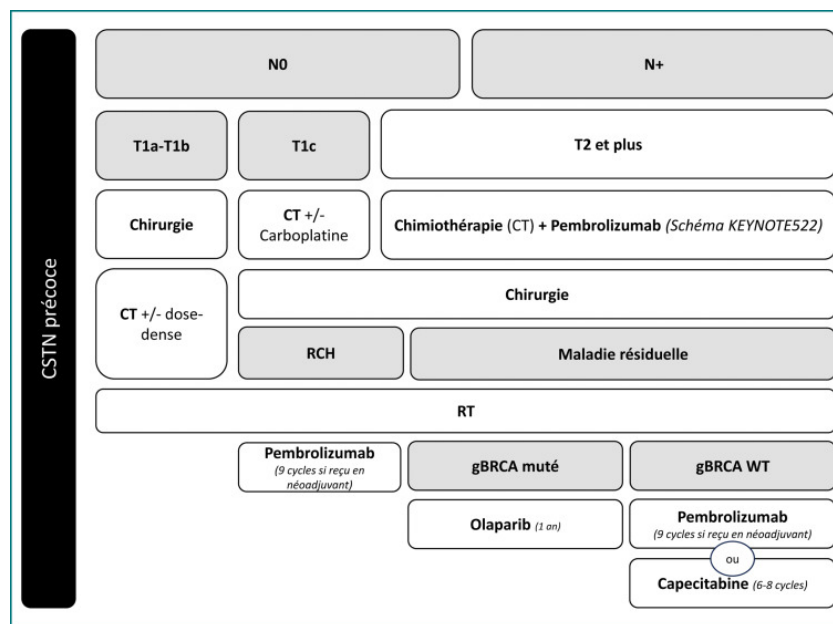


Figure 16 - Algorithme de prise en charge des cancers du sein triple négatif au stade précoce (52)

## **D. Prise en charge médicamenteuse d'un cancer du sein triple négatif au stade avancé**

Le pronostic d'un cancer du sein triple négatif au stade métastatique est défavorable et sa prise en charge s'oriente vers une prolongation de la survie, tout en contrôlant au maximum les symptômes, la qualité de vie et les effets indésirables des traitements.

Les traitements mis à disposition sont limités et consistent en une chimiothérapie cytotoxique classique, une thérapie ciblée anti-angiogénique. Toutefois, au cours des dernières années, de nouveaux traitements, offrant de nouvelles options, ont été approuvés, tels que les anti PD-L1, les inhibiteurs de la PARP et les anticorps conjugués. (52)

### **1. Chimiothérapie cytotoxique**

Les traitements de première ligne sont les taxanes et les anthracyclines. Néanmoins, des antimétabolites ou bien des sels de platine peuvent aussi être utilisés. Leur utilisation dépendra des traitements utilisés au stade précoce.

Si une patiente présente un CSTN métastatique avec une mutation germinale BRCA, il est préconisé d'utiliser des sels de platine en tant que chimiothérapie cytotoxique. (52)

### **2. Inhibiteur de PARP**

L'olaparib, inhibiteur de PARP, a montré son efficacité dans l'essai OlympiAD chez les patients ayant un CSTN métastatique HER2 non exprimé et ayant reçu au préalable des anthracyclines et des taxanes. Le traitement diminuait le risque de progression de la maladie et de décès (HR : 0,58 ; [IC95% 0,43 – 0,80] ; p-value < 0,001).

Un second inhibiteur de PARP existe, le talazoparib. Ce dernier a été analysé lors de l'étude EMBRACA et montrait des résultats concluants avec une diminution du risque de progression de la maladie (HR : 0,54 ; [IC95% 0,41 – 0,71]). (52)

### 3. Thérapie ciblée anti-VEGF (anti-angiogénique)

Le bévacizumab est un anticorps anti-VEGF (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Le VEGF joue un rôle dans la vasculogénèse et l'angiogénèse des vaisseaux tumoraux.

L'anticorps va se lier au facteur VEGF pour inhiber la liaison à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 se trouvant à la surface des cellules. Ainsi, la croissance tumorale est inhibée puisqu'aucun nouveau vaisseau tumoral ne peut se former. (61)

Certains pays ont fait le choix d'utiliser le bévacizumab associé à une chimiothérapie cytotoxique en tant que traitement de première ligne. (52)

Actuellement en France, le bévacizumab est indiqué pour (61) :

- Un cancer du sein métastatique en association avec le paclitaxel en tant que traitement de première ligne.
- Un cancer du sein métastatique en association avec la capécitabine en tant que traitement de première ligne si l'association avec un taxane ou une anthracycline n'est pas possible.

À la suite d'une analyse de 3 différentes études, il a été démontré que le bévacizumab offrait un bénéfice quant à la survie sans progression. En revanche, le traitement ne montrait pas de bénéfice au niveau de la survie globale. (52)

### 4. Immunothérapie ciblant les points de contrôle immunitaires

#### a. *Pembrolizumab*

Le pembrolizumab est indiqué dans le cancer du sein triple négatif en association avec une chimiothérapie en tant que traitement de première ligne. Depuis mars 2022, la CEESP (Commission d'évaluation économique et de santé publique) de la HAS a émis un avis favorable pour le remboursement du KEYTRUDA pour l'extension d'indication suivante : cancer du sein triple négatif local récurrent non résécable ou métastatique avec des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS (Combined Positive Score) supérieur ou égal à 10. (62)

Nous allons maintenant nous intéresser brièvement à l'étude KEYNOTE-355 portant sur l'association entre le pembrolizumab et la chimiothérapie dans le cadre des CSTN avancés exprimant le PD-L1 et dont le CPS est égal ou supérieur à 10.

KEYNOTE-355 est une analyse intermédiaire de phase 3 dont les critères principaux sont la survie sans progression de la maladie et la survie globale. 847 patients ont été randomisés de la façon suivante : 566 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 281 dans le groupe de contrôle placebo + chimiothérapie.

Les critères primaires sont analysés dans la population en intention de traiter et dans deux sous-groupes distincts selon le CPS :

- Les patients avec un CPS supérieur ou égal à 10
- Les patients avec un CPS de 1 ou plus

Le risque alpha bilatéral est de 5% et est réparti de la façon suivante entre les différents critères : survie sans progression : 0,01 ; survie globale : 0,036 et réponse objective : 0,004.

Lors de l'analyse de la survie globale, le risque alpha a été attribué de manière spécifique à chaque sous-groupe :

- CPS-10 avec un risque alpha de 0,0227
- CPS-1 avec un risque alpha de 0,013 si les résultats du sous-groupe CPS-10 ne sont pas significatifs
- CPS-1 avec un risque alpha de 0,0344 si les résultats du sous-groupe CPS-10 sont significatifs

Quant à la survie globale, elle est analysée dans la population en intention de traiter seulement si la survie globale est significative dans le sous-groupe CPS-1.

Concernant la survie globale dans le sous-groupe CPS-10 : 81,6% (84/103) des patients du groupe témoin sont décédés contre 70,5% (155/220) des patients ayant reçu du pembrolizumab + chimiothérapie. L'association du pembrolizumab à la chimiothérapie réduit le risque de décès (HR : 0,73 ; [IC95% : 0,55 – 0,95]). La p-value (0,0185) est inférieure au seuil de significativité attribuée au sous-groupe (0,0227), ainsi l'association du KEYTRUDA à la chimiothérapie permet d'avoir une survie globale significativement plus longue.

En ce qui concerne la survie globale dans le sous-groupe CPS-1, le risque alpha est de 0,0344 puisque les résultats obtenus dans le sous-groupe CPS-10 sont significatifs. 79,1% (336/425) des patients ayant reçu l'association de médicaments sont décédés contre 83,9% (177/211) dans le groupe placebo.

L'association des deux réduits de 14% (HR = 0,86 ; [IC95% 0,72 – 1,04]). Toutefois, l'intervalle de confiance est supérieur à 1 ce qui indique que les résultats ne sont pas significatifs. De plus, la p-value est de 0,1125 ce qui est supérieure au seuil indiqué.

La significativité dans le sous-groupe CPS-1 n'est donc pas établie. Ainsi, les tests de significativité de la survie globale dans la population en intention de traiter n'ont pas été effectués.

Toutefois, l'étude KEYNOTE-355 montre l'intérêt d'associer le Pembrolizumab à une chimiothérapie chez les patientes exprimant PD-L1 et ayant un CPS supérieur ou égal à 10. (63)

#### *b. Atezolizumab*

L'atezolizumab ou TECENTRIQ est un anticorps monoclonal humanisé anti PD-L1 indiqué en association avec le nab-paclitaxel pour les patients ayant un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique, n'ayant pas eu au préalable une chimiothérapie en situation métastatique et dont les cellules expriment le PD-L1. (64)

L'intérêt de l'atezolizumab et du nab-paclitaxel dans le CSTN métastatique a été testé lors de l'étude IMPassion130 qui met en avant une amélioration significative de la survie sans progression de la maladie chez les patients atteints d'un CSTN et présentant une expression positive de PD-L1. (65)

Toutefois, les résultats de l'étude IMPassion131, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association de l'atezolizumab avec le paclitaxel, se sont relevés être insuffisants. (52)

Cependant, selon la HAS, le manque de comparaison pertinente empêche de considérer l'association de l'atezolizumab et du nab-paclitaxel dans la stratégie thérapeutique des CSTN localement avancés inopérables ou métastatiques. (66)

## 5. Les conjugué anticorps-médicament

### a. Sacituzumab govitecan

Le sacituzumab govitecan (TRODELVY) est un conjugué anticorps-médicament (ADC) se dirigeant contre le Trop-2.

Son mécanisme d'action est le suivant : le sacituzumab est un anticorps monoclonal humanisé reconnaissant le Trop-2, tandis que le SN-38 est un inhibiteur de la topoisomérase 1.

Les deux éléments sont liés ensemble par un agent de liaison hydrolysable. La molécule se lie aux cellules cancéreuses exprimant le Trop-2, puis est internalisée, ce qui entraîne la libération du SN-38. Ce dernier interagit avec la topoisomérase 1, entraînant alors des lésions de l'ADN, ce qui provoque donc l'apoptose de la cellule cancéreuse. (67)

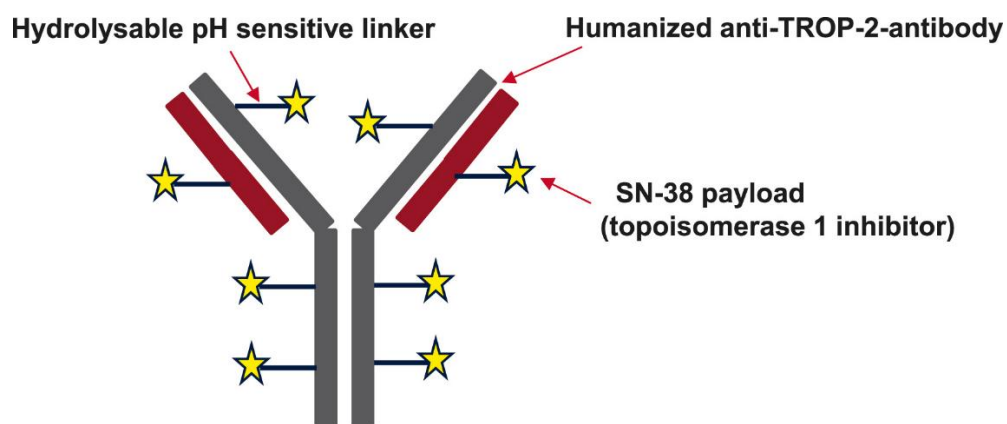


Figure 17 - Représentation du Sacituzumab govitecan (67)

Le Trop-2 est une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans la transduction du signal calcique. Il est exprimé chez plusieurs types de cellules tumorales dont celles impliquées dans le cancer du sein triple négatif. Le Sacituzumab govitecan est le premier ADC ayant ce mécanisme d'action et est donc le first-in-class. (67)

Dans le CSTN, il est indiqué en monothérapie pour les patients avec un cancer non résecable ou métastatique, ayant eu deux traitements systémiques, dont un pour la forme avancée du cancer.

Néanmoins, le médicament présente des effets indésirables notables : de la fatigue, des diarrhées, des nausées et vomissements, une hypersensibilité, mais aussi une possibilité de développer une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital. Il est

nécessaire de vérifier la numération de la formule sanguine des patients recevant des doses de TRODELVY. (68)

Pour mieux comprendre l'intérêt du TRODELVY dans la prise en charge du CSTN, nous allons nous intéresser à l'essai clinique ASCENT qui est une étude de phase 3 comparant le TRODELVY en monothérapie à une chimiothérapie standard (capecitabine, gemcitabine, ...).

Lors de cette étude, 468 patients ont été randomisés dans deux groupes : 235 patients dans le groupe Sacituzumab govitecan et 233 dans le groupe témoin. Le critère principal de l'étude est l'analyse de la survie sans progression de la maladie ; l'un des critères secondaires est la survie globale.

Pour les patients traités par TRODELVY, la médiane de survie sans progression est de 5,6 mois ([IC95% : 4,3 – 6,3]), contre 1,7 mois ([IC95% : 1,5 – 2,6]) pour le groupe témoin sous chimiothérapie standard. De plus, le TRODELVY réduit le risque de progression de la maladie ou de décès [HR : 0,41 ; [IC95% 0,32 – 0,52] ; p-value : <0,001].

Concernant la médiane de survie globale, on a pu observer que les patients dans le groupe témoin avait une survie de 6,7 mois ([IC95% 5,8 – 7,7]) contre 12,1 mois ([IC95% 10,7 – 14,0]) pour les patients sous Sacituzumab govitecan. Ce dernier diminuait ainsi le risque de décès (HR : 0,48 ; [IC95% 0,38 – 0,59] ; p-value <0,001).

L'essai ASCENT permet de montrer que le TRODELVY allonge à la fois la médiane de survie sans progression de la maladie et la médiane de survie globale en tant que monothérapie chez les patients avec un CSTN avancé. (69)

#### *b. Trastuzumab déruxtécan*

Le trastuzumab déruxtécan ou ENHERTU est un anticorps conjugué-médicament. Il est composé du trastuzumab, un anticorps monoclonal anti-HER2 humanisé lié par une liaison clivable au DXd, un dérivé de l'exatécan, un inhibiteur de la topoisomérase 1.

Le complexe se lie aux cellules cancéreuses exprimant faiblement le HER2, avant d'être internalisé. La liaison sera clivée par les enzymes lysosomales, libérant ainsi le DXd qui va causer des dommages à l'ADN et ainsi déclencher la mort cellulaire de la cellule. (70)

Il est indiqué en monothérapie chez les patients présentant un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résecable ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie pour la maladie métastatique, ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant le traitement adjuvant, ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. (71)

L'efficacité du trastuzumab déruxtécane pour les cancers du sein exprimant faiblement le HER2 a été testée lors de l'étude DESTINY-Breast04, un essai de phase 3. Sur les 557 patients randomisés, 494 patients présentaient une expression des récepteurs HER2, tandis que 63 n'en présentaient pas. (72)

Le critère principal de l'étude était la survie sans progression de la maladie dans la cohorte de patients exprimant le récepteur HER2. Selon ce critère, le trastuzumab déruxtécane présente une médiane de survie sans progression de la maladie de 10,1 mois contre 5,4 mois dans le groupe témoin [IC95% : 9,5 – 11,5]. Ainsi, le traitement diminuait le risque de décès ou de progression de la maladie [HR : 0,51 ; IC95% : 0,40 – 0,64 ; p-value <0,001]. (72)

De plus, l'analyse a aussi été effectuée dans des sous-groupes selon le degré d'expression de HER2 (72) :

- Dans le sous-groupe HER2 IHC 1+, la médiane de survie sans progression était de 10,3 mois
- Dans le sous-groupe HER2 IHC 2+/ISH (-), la médiane de survie sans progression était de 10,1 mois

Ainsi, l'étude DESTINY-Breast04 met en évidence une amélioration significative de la survie sans progression de la maladie chez les patients atteints d'un cancer du sein exprimant faiblement HER2, justifiant son autorisation d'accès précoce.

## 6. Le standard de prise en charge thérapeutique

Actuellement, le standard de prise en charge se fait de la manière suivante (52) :

- Si la tumeur présente un score CPS PD-L1 supérieur ou égal à 10, alors le traitement de première ligne est le pembrolizumab associé à une chimiothérapie cytotoxique, comme le paclitaxel ou bien un carboplatine couplé à la gemcitabine.
- Si le score CPS PD-L1 ne dépasse pas le seuil réglementaire, alors la chimiothérapie cytotoxique en monothérapie reste le traitement privilégié.

- Si une mutation BRCA-1 ou BRCA-2 est observée, alors les inhibiteurs de PARP sont utilisables en première ligne. Toutefois, si en complément de la mutation, un score CPS PD-L1 >10 est observé, il est préconisé d'utiliser une combinaison d'immunothérapie et de chimiothérapie.

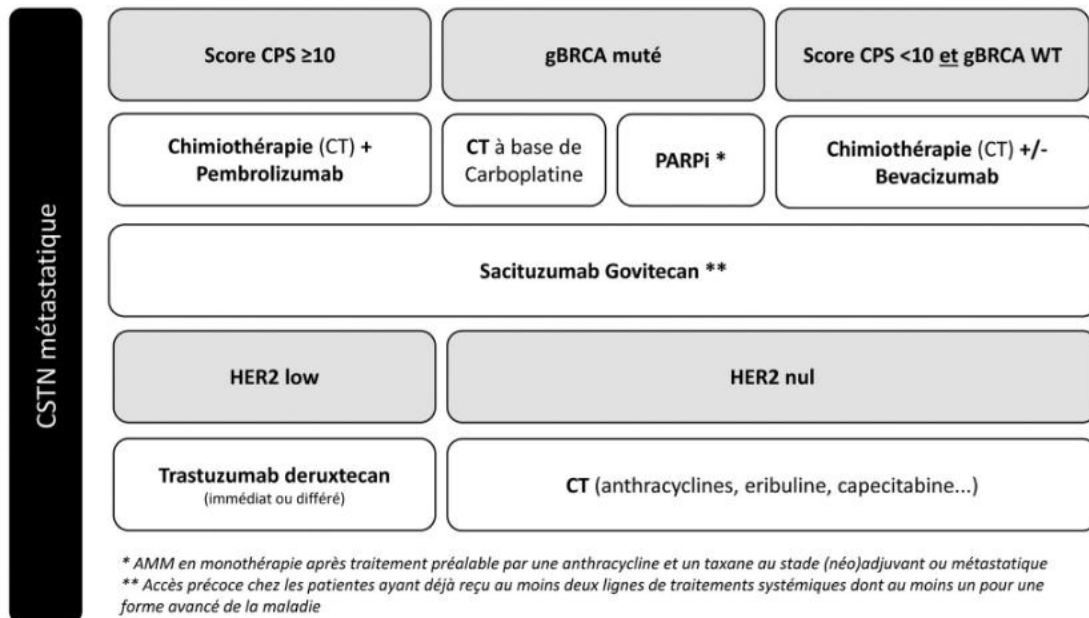


Figure 18 - Algorithme de prise en charge des cancers du sein triple négatif au stade métastatique (52)

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour étoffer les options thérapeutiques possibles, tels que :

- L'association du moxifloxacine à la gemcitabine et au carboplatine
- L'association d'un anti-VEGFR le famitinib à un anti PD-1 le camrelizumab

De nombreux essais cliniques impliquent le sacituzumab govitecan : ASCENT-03 en tant que monothérapie, mais aussi ASCENT-04 en association avec le pembrolizumab. De plus, un nouvel anticorps conjugué-médicament est en cours de test : le sacituzumab tirumotécan. (52)

Malgré les progrès récents, le cancer du sein triple négatif reste un défi thérapeutique majeur du fait de son agressivité.

## E. Les soins de support

Les soins oncologiques de support permettent d'accompagner les malades tout au long de leur parcours de prise en charge. L'objectif des soins de support est de conserver, voire d'améliorer la qualité de vie du patient à la suite des effets indésirables de la maladie et des traitements. (73)

Selon l'instruction DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017, l'accès aux soins de support se font sur la base d'un socle de 4 soins primordiaux :

- Prise en charge de la santé mentale
- Prise en charge nutritionnelle
- Prise en charge sociale, professionnelle
- Prise en charge de la douleur

En complément des quatre socles primordiaux, on retrouve aussi l'activité physique adaptée (APA), la prise en charge des troubles de la sexualité et de la fertilité, ainsi que l'accompagnement au sevrage alcoolique et tabagique pour diminuer les comportements à risque. (74)

En outre, selon l'arrêté du 24 décembre 2020 relatif au parcours de soins global après le traitement d'un cancer, les professionnels de santé doivent prescrire des bilans et des consultations de suivi pour accompagner le patient à la suite de sa prise en charge thérapeutique.

Ainsi, les patients peuvent avoir recours à des soins supports comportant un bilan diététique et psychologique accompagné de six consultations de suivi par un diététicien ou un psychologue, mais aussi un bilan d'APA. (75)

Les soins de support incluent aussi les soins palliatifs. Ils sont délivrés lorsqu'un patient est atteint d'une maladie grave, évolutive ou en phase terminale. Ces soins permettent de sauvegarder la dignité du patient, et de maintenir la qualité de vie en prévenant et soulageant les douleurs. On parle de soins de fin de vie lorsque la maladie est incurable ou ne peut plus être freinée. (73,76)

# CHAPITRE 7 : PREVENTION ET DEPISTAGE

La prévention du cancer du sein triple négatif est semblable à celle effectuée pour le cancer du sein et comporte trois étapes majeures. On parle plus communément de prévention primaire, secondaire et tertiaire.

Nous allons maintenant expliquer en détail chaque palier en décrivant les objectifs préventifs.

## A. La prévention primaire

La prévention primaire consiste à instaurer des mesures préventives ciblant une population prédisposée à développer un cancer du sein. L'objectif est de prévenir l'apparition de la maladie en limitant l'exposition aux risques cancérogènes comme le tabac, l'alcool ou le surpoids. (77)

La prévention du cancer repose en grande partie sur les professionnels de santé. Environ 140 000 cancers diagnostiqués sur les 355 000 annuels sont imputables à un comportement évitable, ce qui représente 40% des cancers combinés.

Le tabac est considéré comme étant responsable de près de 20% des cancers et est donc le facteur de risque le plus important. Suivi de la consommation d'alcool, des agents infectieux et de l'inactivité physique couplé à un surpoids ou une obésité.

Ainsi, il est indispensable pour le professionnel de santé d'accompagner et de renforcer l'adhésion des patients quant au sevrage des addictions. Pour se faire, les professionnels de santé doivent repérer de manière systématique les comportements à risque. (78)

Par exemple, pour limiter la consommation tabagique, le ministère des Solidarités et de la Santé ainsi que Santé Publique France, en collaboration avec l'Assurance Maladie, ont instauré un défi national annuel pour arrêter de fumer.

Ce défi aussi appelé « Mois sans tabac » se déroule chaque mois de novembre. C'est un outil permettant d'accompagner les fumeurs souhaitant arrêter de fumer.

Lors de leur inscription, les participants ont le droit de bénéficier d'une consultation avec un professionnel de santé spécialisé dans l'arrêt du tabac. De plus, un kit gratuit comprenant un programme de 40 jours est fourni avec des conseils.

Depuis sa création en 2016, le Mois Sans Tabac a attiré et accompagné près de 1,2 millions de personnes. (79)

Outre l'alcool et le tabac, il est nécessaire de faire adopter des pratiques alimentaires correctes, avec une alimentation diversifiée et équilibrée. Les facteurs liés à l'alimentation sont principalement la consommation insuffisante de fibres ainsi que de fruits et légumes. La viande rouge, quant à elle, est consommée de manière excessive et a un impact établi sur le risque de survenue d'un cancer.

En plus des habitudes alimentaires, il est important de prendre en considération la sédentarité des patients. C'est pour cela que la pratique d'une activité sportive est essentielle. (78)

L'OMS recommande chez l'adulte de 18 à 64 ans la pratique régulière d'une activité physique. Il est préconisé de faire entre 150 et 300 minutes d'activité physique aérobique d'intensité modérée, ou, 75 à 150 minutes d'activité physique aérobique d'intensité soutenue.

Pour obtenir des bénéfices supplémentaires, l'OMS conseille aussi d'effectuer une activité de renforcement musculaire modérée 2 fois par semaine. (80)

Il est important de noter que pour le Centre international de recherche sur le cancer, 2,1% des cancers sont imputables à des traitements hormonaux, tels que les traitements prescrits à la ménopause. Ainsi, il est recommandé de voir la prescription de ce type de traitement à la baisse. (78)

D'après l'INCa, près de 8 000 cancers du sein sont liés à la consommation d'alcool ; suivi par l'excès pondéral qui serait lié à environ 4 500 cas, puis la prise d'un traitement hormonal. (81)



Figure 19 - Illustration du nombre de cancers du sein par an selon les différents facteurs de risque (81)

## B. La prévention secondaire

La prévention secondaire repose sur la détection précoce de la maladie et cible les personnes en bonne santé. (77)

### 1. Le dépistage organisé

Depuis 1994, un programme de dépistage national organisé a été mis en place par la Direction générale de la santé. Il a été généralisé à l'entièreté du territoire français à partir de 2004.

Le programme s'adresse à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans, et comprend un examen clinique des seins, ainsi qu'une mammographie de dépistage tous les deux ans avec deux lectures distinctes.

Toutefois, les femmes présentant des facteurs de risque importants ne sont pas incluses dans le programme, puisqu'elles nécessitent un dépistage spécifique. (82,83)

### 2. Le programme de dépistage national organisé en pratique

Le programme de dépistage national a un réel intérêt dans la détection des cancers du sein puisque sur 1000 femmes dépistées, 90 d'entre elles auront une anomalie détectée, mais seulement 7 d'entre elles auront une confirmation de cancer ; quant aux 83 femmes restantes, elles auront un suivi complémentaire à réaliser. (84)



\*de 50 à 74 ans, dans le cadre du programme national de dépistage des cancers du sein.

Figure 20 - Récapitulatif des résultats obtenus lors du dépistage de 1000 femmes dans le cadre du programme national organisé (85)

Les bénéfices du programme de dépistage sont non négligeables puisqu'une détection précoce d'une anomalie permet à 99 femmes sur 100 d'être en vie 5 ans après le diagnostic.

Néanmoins, des limites sont à prendre en compte. Les examens étant réalisés tous les 2 ans, un cancer de l'intervalle peut survenir entre deux dépistages. On peut observer des cas de surdiagnostic et de surtraitement, c'est-à-dire repérer et traiter un cancer qui n'aurait pas ou peu évolué.

L'objectif futur est de développer des outils permettant d'identifier les cancers considérés comme peu évolutifs pour adapter au mieux la prise en charge.

De plus, des cas de faux négatifs peuvent se produire, c'est-à-dire un résultat négatif alors qu'une anomalie est bien présente. A l'inverse, on peut avoir des faux positifs qui indiquent la présence d'un cancer alors que l'anomalie n'est que bénigne. (82,83)

Nous allons maintenant nous pencher sur le dépistage des femmes qui ont un risque accru de développer un cancer du sein.

### 3. Le dépistage spécifique

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les femmes de 20 ans se trouvant dans l'une de ces quatre situations sont exclues du programme national en raison de modalités de dépistage particulières (82,83) :

- Un antécédent personnel de cancer du sein et de carcinome canalaire in situ. Il est recommandé d'effectuer à la fin du traitement, et ce pendant deux années, un examen clinique semestriel puis annuel. En complément, une mammographie annuelle doit être réalisée.
- Un antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose, dans le cadre d'un traitement d'une maladie antérieure. A partir de 8 ans après la fin du traitement, la HAS recommande de réaliser un examen clinique annuel et une IRM mammaire.
- Un antécédent personnel d'hyperplasie atypique, qu'elle soit canalaire ou lobulaire, ou de carcinome lobulaire in situ. Pour ce cas précis, la HAS préconise une mammographie annuelle pendant 10 ans. A partir de 50 ans, la femme rejoindra naturellement le programme de dépistage national organisé. Toutefois, si elle a moins de 50 ans, une mammographie sera proposée tous les deux ans jusqu'à atteindre l'âge nécessaire pour faire partie du programme.

- Un antécédent familial avec un score d'Eisinger supérieur ou égal à 3, ce qui donne lieu à une consultation d'oncogénétique, et en l'absence de mutation BRCA 1/2 ou si la recherche n'a pas été effectuée.

En ce qui concerne la consultation d'oncogénétique, elle vise à analyser l'histoire personnelle et familiale pour mettre en avant une prédisposition génétique.

Dans le cadre du cancer du sein, plusieurs variants pathogènes peuvent augmenter de façon « très élevée » le risque de développer ultérieurement la maladie. Les gènes BRCA sont principalement responsables, comme le montre la figure ci-dessous.

Par ailleurs, l'oncogénétique sert aussi à identifier les marqueurs guidant la prise en charge thérapeutique. (86)

**Taux de variants pathogènes des gènes de prédisposition majeurs au CS estimés en population de femmes atteintes de CS non sélectionnées (tous CS quels que soient âge de survenue et antécédents familiaux) : d'après Consortium international CARRIERS [5]**

Gène	Taux de variants pathogènes
<i>BRCA2</i>	1,29 %
<i>BRCA1</i>	0,85 %
<i>PALB2</i>	0,46 %
<i>TP53</i>	0,06 %
<i>CDH1</i>	0,05 %
<i>PTEN</i>	0,02 %

CS : cancer du sein.

Figure 21 - Taux des variants pathogènes majeurs rencontrés dans le cancer du sein (86)

Pour donner suite à la consultation d'oncogénétique et suivant l'infographie de la HAS, on peut faire face à deux situations : une patiente avec un risque très élevé, ou une patiente avec un risque élevé de développer la maladie.

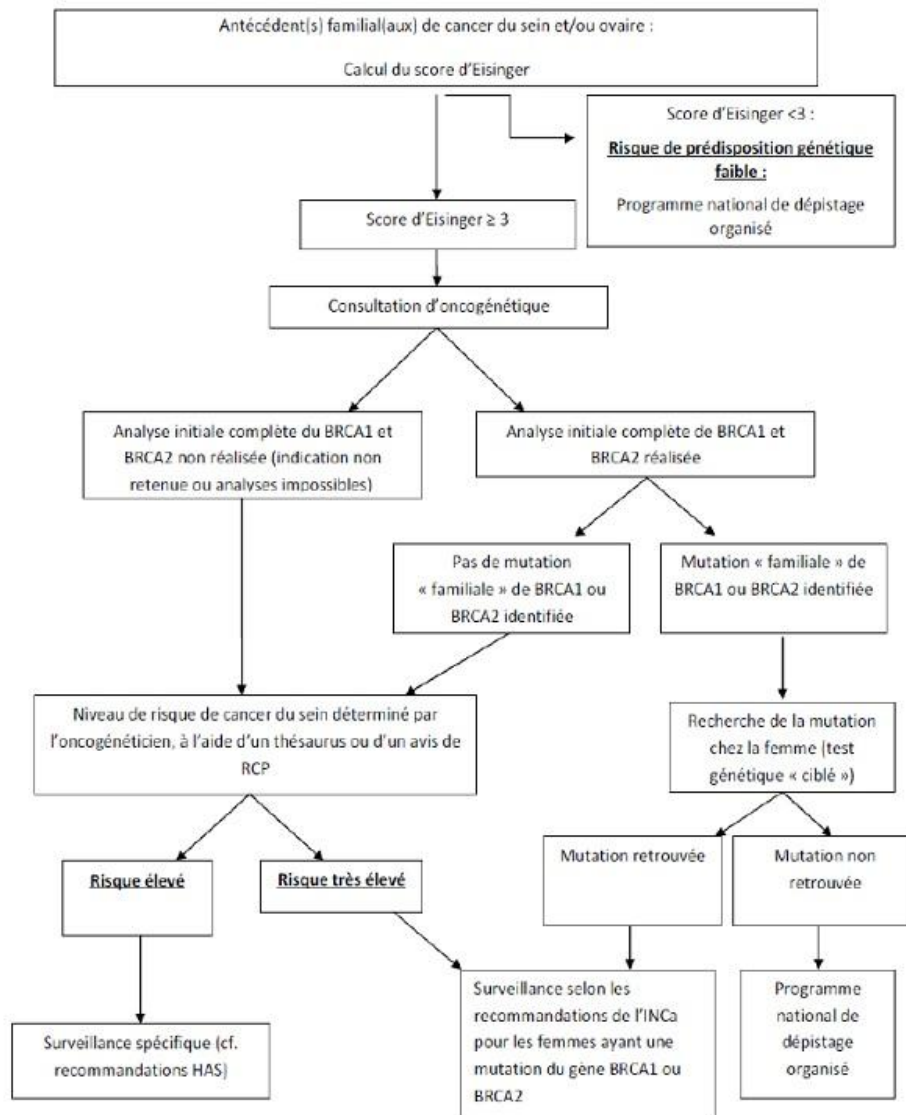


Figure 22 - Infographie de la HAS concernant la démarche à suivre dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique (82)

En ce qui concerne les femmes ayant un risque extrêmement important de développer un cancer du sein, la HAS préconise de se conformer aux recommandations de l'INCa.

Ainsi, un examen clinique semestriel est suggéré par l'INCa à partir de 20 ans. (83)

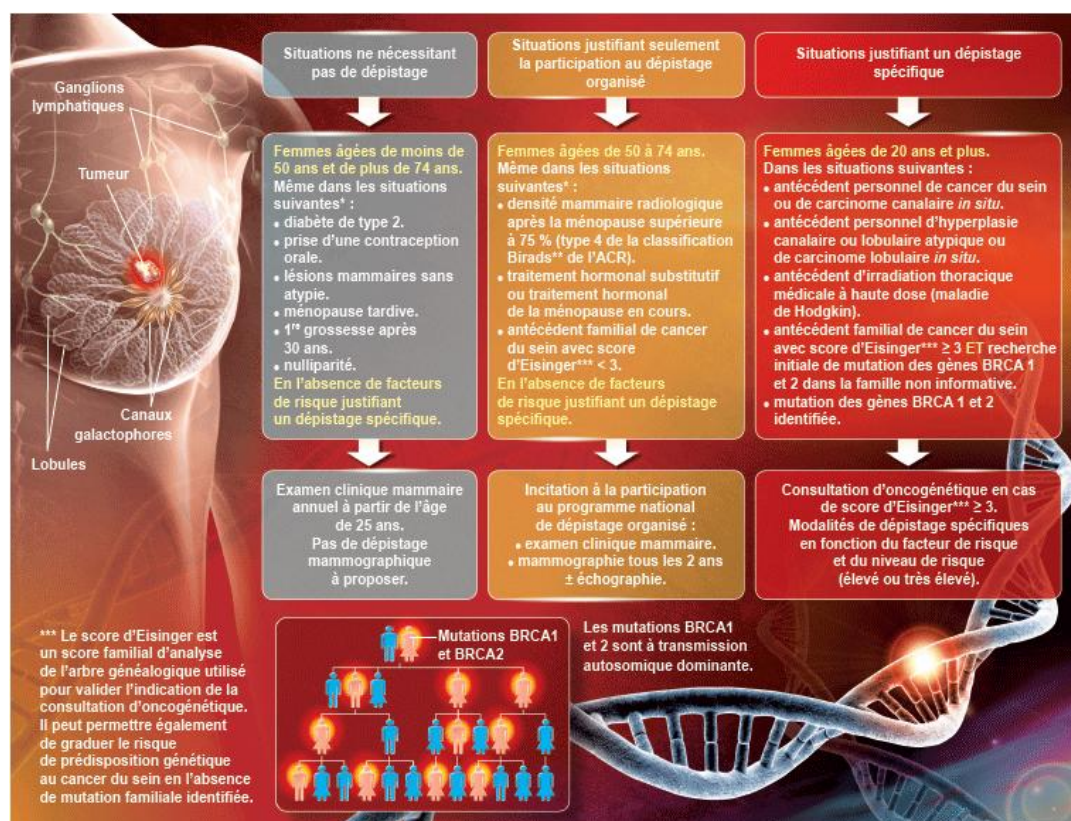
Lors de la conclusion de la consultation d'oncogénétique, un dépistage par une IRM ou une échographie peut être envisagé. Ces examens peuvent être complétés par une mammographie si des anomalies suspectes sont détectées lors de l'IRM. (86)

A partir de 30 ans, un examen d'imagerie mammaire annuel est ajouté de manière systématique et consiste en une IRM et une mammographie. A partir de 65 ans, une mammographie annuelle est recommandée. (83,86)

En revanche, si le risque est considéré comme élevé, la HAS conseille un examen clinique à partir de 20 ans. La surveillance radiologique sera débutée 5 ans avant l'âge du diagnostic le plus jeune, au plus tôt à partir de 40 ans. Puis, à partir de 50 ans, la mammographie sera à faire tous les 2 ans, comme pour le programme national. (82,83)

En presque 20 ans (2003-2020), plus de 48 000 personnes ont été identifiées comme porteurs d'une prédisposition génétique dans le cadre du dispositif d'oncogénétique. L'intérêt de détecter une altération génétique est primordial, puisque cela permet par la suite d'identifier dans le reste de la famille les personnes à risque et de proposer un test génétique. (86)

Ainsi la HAS a réalisé une infographie récapitulant les modalités de dépistage à adapter selon les personnes et le risque associé :



\* Listes non exhaustives.

\*\* Birads (Breast Imaging Reporting And Data System) : classification internationale établie par l'American College of Radiology (ACR). Les images mammographiques sont classées en catégories dites ACR en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique.

Figure 23 – Infographie de la HAS sur les modalités de dépistage du cancer du sein (83)

#### 4. L'autopalpation mammaire

En dehors du programme de dépistage, les femmes peuvent recourir à l'autopalpation. La pratique du geste peut permettre de détecter une anomalie. Si tel est le cas, il est conseillé d'aller consulter un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme qui effectuera le geste et prescrira des examens complémentaires.

Une BD montrant comment bien réaliser le geste a été publiée. Cette dernière est validée par le Syndicat National des Gynécologues Obstétriciens de France et a reçu le soutien de « La ligue contre le cancer ». (87)

Elle rappelle les gestes, ainsi que le comportement à adopter (87) :

- Effectuer l'autopalpation 1 fois par mois à partir de 25 ans après les règles puisque des modifications peuvent être observées lors de menstruations.
- Faire le geste debout devant un miroir pour observer les deux seins, puis palper chaque sein l'un après l'autre en commençant par l'extérieur

*Figure 24 - Page de couverture de la BD « Auto-palpation : Je me fais un examen des seins. » (87)*



## C. La prévention tertiaire

La prévention tertiaire s'oriente vers les personnes symptomatiques et consiste à limiter les séquelles de la maladie. Les actions mises en place à ce niveau sont majoritairement des efforts de réadaptation. (77)

L'objectif est de conserver une qualité de vie correcte, ainsi que de prévenir d'une potentielle récurrence de la maladie. Les recommandations portent sur la pratique d'une activité physique adaptée à la situation, une réadaptation alimentaire, ainsi qu'un suivi psychologique.

Lors de l'enquête nationale VICAN5, 1715 femmes ont été interrogées à la suite d'un diagnostic de cancer du sein. 48% d'entre elles ont diminué leur activité physique après le diagnostic.

D'après l'étude, la pratique d'une activité physique est conditionnée au fait d'avoir un score de développement post-traumatique élevé, ce qui engendre un changement quant à la qualité de vie physique et mentale.

Toutefois, 33% des répondantes ont amélioré leur alimentation à la suite d'une influence tierce. En somme, il est nécessaire d'adapter l'accompagnement selon les besoins physiques et psychologiques de chaque patiente. (88)

## D. Les plans nationaux de lutte contre le cancer

Depuis 2003, la France a instauré des plans nationaux pour lutter contre le cancer. L'objectif de ces plans est de mobiliser les acteurs de santé publique quant à la prévention, au dépistage, à la recherche et à l'accompagnement du patient tout au long de sa maladie.

En 2021, le président de la République a fait part de la stratégie décennale de lutte 2021-2030 pour faire face aux inégalités et réduire la mortalité liée aux cancers. (89)

Le plan national 2021-2030 est composé de 4 grands axes stratégiques (90) :

- Améliorer de la prévention : l'objectif est de développer des approches plus personnalisées pour mieux identifier les personnes à risque et limiter leur exposition. Cela se traduit par la diminution des comportements à risque, tels que le tabagisme ou la consommation d'alcool. De plus, la promotion des facteurs protecteurs, tels que la nutrition ou la pratique sportive, sera mise en avant.
- Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients : l'objectif est de mettre à disposition des soins supports de qualité, ainsi qu'un suivi personnalisé. De plus, cela signifie également faciliter le retour au travail grâce à des mi-temps thérapeutiques.
- Lutter contre les cancers de mauvais pronostic en ayant un diagnostic précoce, par exemple. Cela passe par l'amélioration des parcours patients qui seront plus fluides et de proximité.
- Veiller à ce que les avancées profitent à tous en luttant contre les inégalités sociales et territoriales présentes sur le territoire français.

## E. La journée et le mois dédiés au cancer du sein et à son sous-type triple négatif

### 1. Octobre Rose

Le mois d'octobre est un mois dédié à la sensibilisation et au dépistage du cancer du sein. On le surnomme « Octobre Rose ». Il a été créé en 1992 par Alexandra Penney en collaboration avec la marque de cosmétiques Estée Lauder.

L'événement d'origine américaine s'est par la suite répandu au reste du monde pour améliorer la sensibilisation des femmes au dépistage du cancer du sein, et ainsi représenter un symbole mondial de lutte contre la maladie. Cet événement permet de mettre en avant le dispositif de dépistage national mis en place par le gouvernement.

Lors de ce mois spécial, les organismes et associations se regroupent pour sensibiliser le grand public à travers de plusieurs événements et campagnes de dons. Ces dons servent à soutenir la recherche contre le cancer du sein.

Le 1<sup>er</sup> « Octobre Rose » français s'est déroulé en 1994, lorsque la marque Estée Lauder s'est associée au magazine français Marie-Claire pour lancer l'association « Le Cancer du sein, parlons-en ! ».

Le symbole de cette campagne tourne autour d'une couleur : le rose, et il est représenté principalement par un ruban. De plus, elle est accompagnée d'un slogan « Plus fortes ensemble ! » (91)



Figure 25 - Illustration du ruban rose dans le cadre du mois « Octobre Rose » (91)

## 2. Journée mondiale contre le cancer du sein triple négatif

Une journée mondiale est dédiée au cancer du sein triple négatif et se déroule chaque année le 3 mars. Cela permet de rappeler que le CSTN est l'un des cancers les plus difficiles à prendre en charge.

Lors de cette journée, les différents instituts et associations vont organiser des événements tournant autour du CSTN, tels que des webinaires ou des défis sportifs, pour sensibiliser et faire des innovations actuelles et futures. (3)

## F. Les associations de patients

Les associations de patients sont des groupes de personnes réunis autour d'un même sujet de santé. Les profils des personnes composant ces associations sont diversifiés : cela peut être à la fois des patients, des soignants, mais aussi des proches.

L'objectif est d'apporter un soutien aux malades, mais aussi d'aider les familles dans les démarches permettant d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie du patient. Cela permet aussi de rompre l'isolement que certains patients peuvent ressentir en les soutenant, en partageant leur vécu et leur ressenti concernant leur maladie. (92)

Diverses associations existent autour du cancer. Certaines sont spécialisées sur le cancer en général, d'autres sur le cancer du sein et son sous-type triple négatif.

Nous allons détailler plusieurs associations ainsi que les actions entreprises par ces dernières.

### 1. La Ligue contre le cancer

La Ligue contre le cancer est une association créée en 1918, selon la loi 1901, et est reconnue d'utilité publique. L'organisation caritative milite pour la lutte contre le cancer à travers de plusieurs missions (93) :

- Faire de la prévention des comportements à risque et promouvoir le dépistage des cancers : 40% des cancers peuvent évités
- Accompagner les malades et leurs proches dans la prise en charge
- Faire avancer la recherche en participant aux essais cliniques et en s'engageant financièrement dans l'innovation
- Représenter les personnes malades en s'investissant dans la lutte pour le droit des usagers

La Ligue contre le cancer est présente partout en France avec 103 comités départementaux. L'objectif de ces comités est de promouvoir les actions effectuées par l'organisme, ainsi que d'avoir des espaces dédiés à la lutte contre la maladie.

L'association présente aussi des Espaces Ligues proposant divers services, tels que des offres de soins support ou de bien-être gratuits pour améliorer au mieux la qualité de vie des patients. (94)

Nous allons maintenant nous intéresser à RoseUp, une association dont l'objectif principal est la défense des droits des femmes atteintes d'un cancer.

## 2. RoseUp

RoseUp est une association créée en 2011 par Céline Lis-Raoux et Céline Dupré, et est agréée par le ministère de la Santé et de la Prévention. La volonté du groupe est d'informer, d'accompagner et de défendre les droits des femmes touchées par le cancer.

Pour ce faire, l'association choisit de publier un magazine semestriel destiné aux femmes avec 4 axes majeurs : un magazine transportable, gratuit, féminin et haut de gamme. (95)

Le « Rose magazine » est distribué dans plusieurs centres et services d'oncologie en France et est rédigé par des journalistes accompagnés de conseillers médicaux. (96)

Commander les *derniers* numéros



« Je suis allée en chimio déguisée ! »

Rose magazine n°28 - Printemps-Été 2025

Commander



Réinventer sa féminité

Rose magazine n°27 - Automne-Hiver 2024-2025

Commander



Mon sport, ma thérapie

Rose magazine n°26 - Printemps-Été 2024

Commander

Figure 26 – Les trois dernières éditions de Rose Magazine (96)

Le soutien et l'implication de RoseUp pour la défense des droits de la femme se traduit à travers diverses actions et événements importants.

En 2016, l'association s'est battue pour que la loi « un droit à l'oubli » soit votée. Cette loi permet à ce que les patients ne mentionnent pas un cancer passé dans les questionnaires médicaux demandés par les assurances pour les prêts immobiliers.

Actuellement, le droit à l'oubli est de 5 ans pour toutes les personnes, tous âges confondus.

De plus, l'association s'est battu pour obtenir une augmentation du remboursement alloué à l'achat de perruque que beaucoup de femmes convoitent par suite des effets indésirables des traitements anticancéreux.

RoseUp agit aussi autour de la prise en charge thérapeutique des patientes, puisque l'association a utilisé sa voix pour que les femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif puissent avoir accès au TRODELVY. (97)

Sur leur site internet, des articles autour de diverses thématiques peuvent être retrouvés : comment comprendre son parcours de soin, les effets secondaires, la vie après un cancer, la fin de vie et bien d'autres encore.

Bien qu'il soit essentiel de disposer d'associations militant pour les droits des femmes malades, il est tout aussi indispensable d'avoir des associations tel que Vivre Comme Avant pour accompagner spécifiquement les femmes atteintes d'un cancer du sein.

### 3. Vivre Comme Avant : association contre le cancer du sein

La naissance de l'association Vivre Comme Avant provient des Etats-Unis, à la suite de la venue de Francine Timothy en France pour implanter le mouvement associatif Reach to Recovery.

La créatrice de l'association, Denise Escudier, a accompagné Francine lors de sa tournée des hôpitaux pour convaincre les professionnels de santé d'intégrer dans le processus des bénévoles à l'écoute des malades. C'est de cette histoire qu'est née en 1975 Vivre Comme Avant, une association dédiée au cancer du sein.

L'association est agréée en 2006 par le ministère de la Santé pour représenter les usagers des instances de santé. (98)

L'association est présente dans 40 villes françaises et est en partenariat avec 70 hôpitaux et cliniques. Son objectif est d'accompagner de façon personnalisée chaque femme ayant un cancer du sein.

Plus de 100 femmes sont bénévoles et sont disponibles pour accompagner les femmes dans la prise en charge de leur maladie, soit au détour d'un échange téléphonique, soit lors d'une rencontre en tête à tête à l'hôpital ou en ville.

La communication se fait à travers plusieurs thématiques : la reprise du travail, le désir de grossesse, la peur ; mais l'objectif principal reste de distribuer un message d'espoir : « la vie continue après le cancer ». (99)

Finalement, la dernière association que nous allons aborder est destinée aux femmes ayant un cancer du sein triple négatif.

#### 4. Le Collectif Triplettes Roses

Selon les informations disponibles sur le site « Le Collectif Triplettes Roses », l'organisation a été créée en décembre 2021, et est issue de la collaboration de deux associations préexistantes : Les Triplettes Roses et le collectif #MobilisationTriplettes.

C'est un groupe dont l'action est d'envergure nationale et qui a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. (100)

Leurs actions tournent autour de 3 grands axes (100) :

- Premier axe : informer et faire connaître le cancer du sein triple négatif
- Deuxième axe : faciliter l'accès aux traitements novateurs
- Troisième axe : soutenir la recherche dédiée au CSTN

Depuis leur création, le collectif des Triplettes Roses a mené à bien plusieurs actions importantes dans l'amélioration de la prise en charge du CSTN (100) :

- En 2021, le collectif a mis en avant les bienfaits du TRODELVY (Sacituzumab Govitecan) pour accélérer l'arrivée et l'autorisation du médicament par les autorités compétentes. Ainsi, la France a été le premier pays d'Europe à autoriser le TRODELVY, traitement qui permet de doubler l'espérance de vie des patientes.
- En 2022, en collaboration avec la start-up Klineo, le collectif a mis en place une plateforme « TripletteAccess » permettant de rechercher les essais

cliniques. Cela permet aux oncologues de trouver facilement les essais pertinents pouvant correspondre aux patients.

En complément de ces actions, l'association a aussi développé une brochure expliquant la nature du CSTN ainsi que sa prise en charge. Cela permet aux patientes de comprendre plus facilement leur maladie et de la faire connaître. (101)



*Figure 27 - Première page de la Brochure Cancer du sein triple négatif « Comprendre ma maladie et sa prise en charge ». Collectif Triplettes Roses & Patients en Réseau - Edition 2023. (101)*

De plus, depuis 2023, pour sensibiliser le grand public au CSTN, le collectif met en place le « Challenge Triplettes Roses », un événement solidaire et sportif pour soutenir la recherche.

En 2025, près de 7 000 personnes ont participé à l'événement, 40 entreprises étaient partenaires ; cela a permis de collecter plus de 100 000 euros de dons. Au total, plus de 230 000 kilomètres ont été effectués par les participants en marchant, en courant, ou en roulant. (102)

L'une des dernières actions du collectif consiste en la collaboration avec le Centre Léon Bérard, un centre de lutte contre le cancer dans le sud de la France, pour débiter une étude nationale et multicentrique intitulée SaGoVie. L'objectif de l'étude SaGoVie est d'évaluer la qualité de vie des patientes ayant un CSTN métastatique traité par TRODELVY. C'est une étude inédite qui va mettre au centre de l'évaluation le vécu des patients pour améliorer l'accompagnement lors de la prise en charge. (103)

# CHAPITRE 8 : LES INNOVATIONS FUTURES ET L'AMÉLIORATION DU PARCOURS DE SOINS

## A. L'intelligence artificielle

D'après le Parlement Européen, l'intelligence artificielle (IA) est un outil utilisé par une machine pour « *reproduire des comportements liés aux humains, tels que le raisonnement, la planification et la créativité* ».

Au niveau européen, des cadres réglementaires ont été mis en place comme le règlement dit « ePrivacy » qui permet de déterminer les règles du RGDP qui sont applicables sur la vie privée dite en ligne, mais aussi le règlement sur l'intelligence artificielle dit « RIA » établi par la Commission Européenne en 2021. (104)

Dans le cadre de la santé, le développement de méthodes utilisant l'intelligence artificielle est en pleine progression. L'objectif principal est d'améliorer la qualité des soins apportés aux patients en concevant des outils capables d'aider les professionnels dans leurs tâches quotidiennes.

L'IA pourrait intervenir à plusieurs niveaux du parcours patient (105) :

- Dans la médecine prédictive, pour pouvoir prédire la maladie et son évolution
- Dans la médecine de précision, pour personnaliser le traitement en fonction de chaque patient
- En tant qu'aide à la prise de décision dans le cadre du diagnostic et de la thérapie : l'IA intègre les bonnes pratiques basées sur l'ontologie du cancer du sein, mais peut aussi évoluer en apprenant de cas déjà résolus ou par évolution selon les décisions prises ultérieurement
- En développant des robots compagnons d'aide aux personnes âgées ou fragiles
- En facilitant la prévention dans le cas de la pharmacovigilance ou en anticipant une future pandémie

Le développement et l'utilisation de l'intelligence artificielle faciliterait le diagnostic et la classification des tumeurs pour les patients ayant un cancer du sein triple négatif.

Actuellement, des algorithmes sont développés pour aider les praticiens à différencier le degré de malignité des lésions mammaires ou la détection de microcalcifications. L'objectif étant d'améliorer l'efficacité et la précision du diagnostic, tout en réduisant le temps de lecture. (106)

Ainsi, l'IA peut être associée aux différents examens de radiologie effectués lors du diagnostic (107) :

- En association avec la mammographie : l'IA permet d'améliorer de façon significative la détection de lésions, même chez les patients ayant une densité mammaire importante. 75% des lésions issues d'un CSTN sont détectées.
- En association avec l'échographie : cela permet d'améliorer la précision quant à la différenciation des CSTN des autres types de cancers, grâce aux caractéristiques des images.
- En association avec l'IRM : l'IA permet de distinguer avec une précision de 92,6% les CSTN des autres sous-types.

En somme, l'IA peut intervenir dans chaque phase du diagnostic pour aider à (106) :

- Déterminer l'activité mitotique et le pléomorphisme nucléaire.
- Détecter la présence de métastases ganglionnaires : à l'heure actuelle, des solutions sont déjà disponibles comme Visiopharm, une application intégrée dans un système de gestion d'images. L'utilisation de cet algorithme a montré une sensibilité de 100%.
- Quantifier les biomarqueurs (RE, RP, Ki67, HER2) : l'utilisation de l'IA rend l'analyse plus objective et cohérente.

L'outil peut aussi être utilisé pour prédire le pronostic et la réponse au traitement. Dans le cas du CSTN, l'usage est intéressant étant donné que seulement la moitié des patients ont une réponse pathologique complète. Ainsi, prévoir de manière précoce la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante permettrait d'adapter et d'optimiser les stratégies thérapeutiques. (106,107)

Comme mentionné précédemment, l'IA peut être utilisée pour quantifier les biomarqueurs. Ainsi, l'intelligence artificielle pourrait aider à identifier les patients ayant un cancer HER2-faible. De nombreux cancers HER2-faibles sont actuellement considérés comme étant négatifs à l'expression de HER2.

Une étude a été effectuée avec 105 pathologistes de 10 pays différents et a montré : une amélioration de la sensibilité, de la précision concernant l'appréciation du statut HER2, ainsi qu'une diminution de classification erronée pour les cas de HER2 très faibles. Ainsi, diverses études multicentriques seront effectuées et utiliseront l'IA dans les diagnostics de routine pour les patients ayant un cancer du sein HER2-faible. (108)

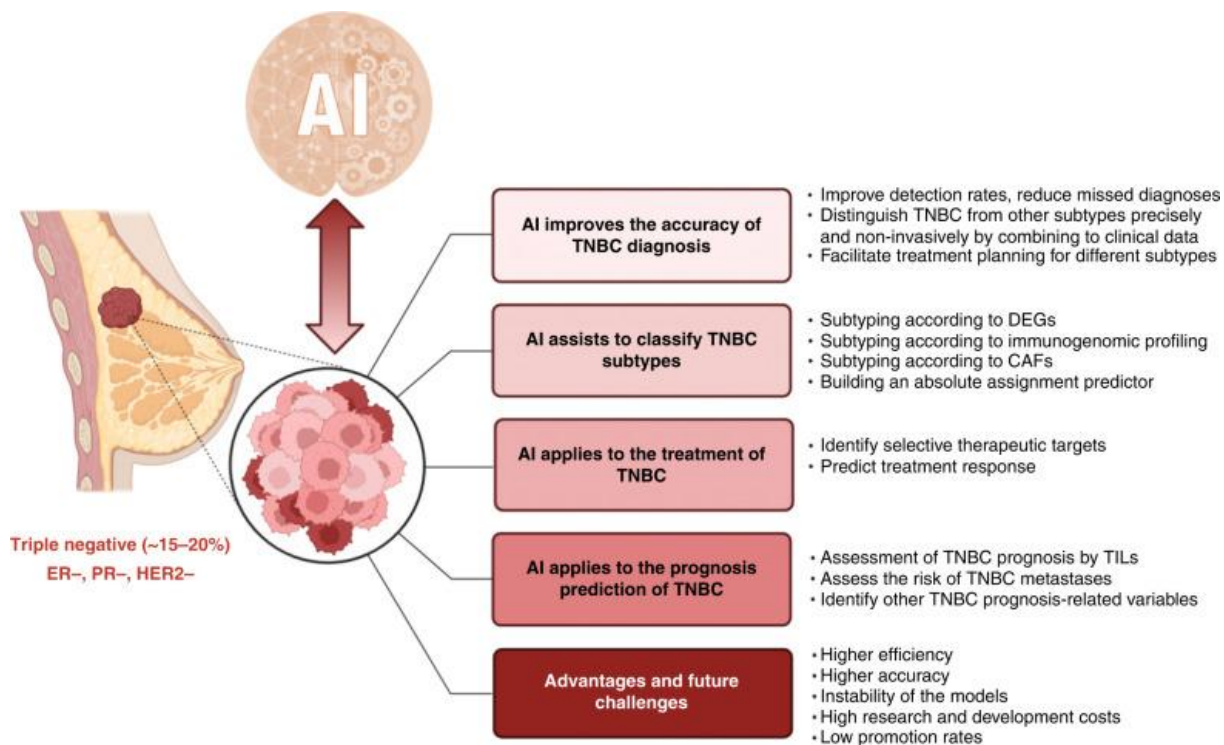


Figure 28 - Cadre d'usage de l'intelligence artificielle dans le cancer du sein triple négatif (107)

Malgré le potentiel de l'intelligence artificielle, des limites sont à prendre en compte. Elle nécessite le développement de modèles de base, de données pour être alimentées et apprendre. De plus, son usage est régi par le respect des différents cadres réglementaires mis en place par les autorités.

## B. Les essais cliniques actuels

### 1. BCTOP-T-A01

L'objectif de l'étude de phase 3 BCTOP-T-A01 est d'analyser la faisabilité de l'utilisation d'une signature multigénique pour personnaliser la prise en charge thérapeutique des patients ayant un CSTN opérable. Pour ce faire, il est nécessaire de comparer dans 3 groupes distincts la prédiction effectuée par la signature multigénique ARNm-ARNInc.

- Groupe A avec des patients à haut risque : docétaxal + épirubicine + cyclophosphamide + gemcitabine + cisplatine
- Groupe B avec des patients à haut risque : épirubicine + cyclophosphamide + docétaxel
- Groupe C avec des patients à faible risque : épirubicine + cyclophosphamide + docétaxel

Concernant le groupe A, le taux de survie sans maladie est de 90,9%, contre 80,6% pour le groupe B. Ainsi, on a une diminution du risque de rechute ou de décès de 49% (HR : 0,51 ; [IC95% 0,28 – 0,95] ; p = 0,030). En ce qui concerne le groupe C, le taux de survie sans maladie est de 90,1%, avec une diminution du risque de 43% (HR : 0,57 ; [IC95% : 0,33 – 0,98] ; p = 0,038).

Les premiers résultats sont sortis en 2024 et indiquent que la signature multigénique montre un potentiel adéquat pour adapter la prise en charge thérapeutique. Actuellement, la fin de l'étude est prévue pour 2027. (109)

### 2. Sacituzumab govitecan

Comme mentionné précédemment, plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation avec le SG, notamment ASCENT-03 et ASCENT-04.

#### a. ASCENT-03

L'étude ASCENT-03 consiste en l'évaluation de la survie sans progression de la maladie (critère principal) du sacituzumab govitecan par rapport à un traitement témoin choisi par le praticien (paclitaxel, nab-paclitaxel, gemcitabine, carboplatine).

L'étude se fait chez des patientes atteintes d'un CSTN avancé, inopérable ou métastatique, n'ayant pas eu de traitement préalable et dont les tumeurs n'expriment

pas le ligand de mort cellulaire PD-L1, ou chez des patientes ayant eu un traitement anti-PD-L1 en situation précoce.

Actuellement, aucun résultat n'est disponible, la fin de l'étude étant estimée à 2028. (110)

#### *b. ASCENT-04/KEYNOTE-D19*

L'essai clinique ASCENT-04/KEYNOTE-D19 consiste en l'étude de la survie sans progression de la maladie (critère principal) du sacituzumab govitecan combiné au pembrolizumab par rapport à un traitement témoin choisi par le praticien comportant une chimiothérapie classique (paclitaxel, nab-paclitaxel, gemcitabine + carboplatine) associée au pembrolizumab.

L'étude se fait chez des patientes atteintes d'un CSTN avancé, non résécable ou métastatique, n'ayant pas eu de traitement anti PD-L1 au préalable et dont les tumeurs sont positives pour le PD-L1 (CPS>10).

Les premiers résultats de l'étude ont été publiés lors de l'ASCO 2025. Lors de l'étude, 443 patientes ont été randomisées. L'association du SG au pembrolizumab montre une amélioration de la médiane de survie sans progression de la maladie de 11,2 mois contre 7,8 mois pour le groupe témoin. Quant au risque de décès ou de progression de la maladie, il est diminué de 35% (HR : 0,65 ; IC95% 0,51 – 0,84 ; p-value : 0,0009).

Dans un avenir proche, l'association des deux molécules pourrait devenir l'une des options thérapeutiques standard pour traiter les patients atteints d'un CSTN. (111)

#### *c. NeoSTAR*

Un dernier essai prometteur mérite d'être abordé : l'essai NeoSTAR. L'objectif de cet essai est d'évaluer l'intérêt du Savituzumab govitecan en tant que traitement néoadjuvant pour les CSTN locaux. 50 patients ont été enrôlés pour l'étude, chez 62% d'entre eux une réponse radiologique était constatée après 4 cycles de traitement.

Par la suite, 26 patients ont subi une chirurgie avec un taux de pCR de 30%. Les résultats prometteurs de l'étude, bien que la taille de la population soit moindre, démontrent que le TRODELVY pourrait avoir un impact positif pour les patients ayant un bon pronostic. Cela éviterait l'utilisation complémentaire ou supplémentaire d'une chimiothérapie. (67)

### 3. Datopotamab deruxtecan

Le Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) est un anticorps monoclonal anti-Trop2 humanisé combiné à un inhibiteur de topoisomérase 1 à l'aide d'une liaison tétrapeptidique clivable. Son mécanisme d'action est le suivant : l'anticorps se lie à la glycoprotéine Trop-2 se trouvant à la surface des cellules cancéreuses. Il est internalisé, puis la liaison liant l'anticorps à l'agent est clivée, ce qui libère de DXd (deruxtecan). Ce dernier va provoquer des lésions de l'ADN entraînant la mort cellulaire par apoptose. En complément, le DXd peut aussi provoquer une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps, ainsi qu'une cytotoxicité collatérale contre les cellules tumorales environnantes exprimant le Trop-2. (112)

Le DXd est dix fois plus puissant que le SN-38 présent dans le TRODELVY et a un meilleur index thérapeutique.

Le premier essai clinique n'était pas dédié au cancer du sein triple négatif, mais concernait plus largement des patients atteints de cancers à un stade avancé. Une réponse objective a été observée chez une partie des patients, dont une proportion a présenté des réponses confirmées.

Les effets indésirables majoritairement observés étaient l'apparition de nausées (66%), mais aussi de stomatites (55%). A la différence d'autres traitements, les diarrhées et la toxicité hématologique étaient moindres.

D'autres essais ont vu le jour, tels que l'essai BEGONIA de phase Ib/II testant l'association du durvalumab et de la Dato-DXd en tant que traitement de première ligne chez le CSTN métastatique. Le taux de réponse objectif était de 74% avec 18 réponses partielles sur 27 patients inclus. (67)

Pour le moment, le Dato-DXd ou Datroway, a été approuvé aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) à la suite de l'essai pivot TROPION-Breast01. Une réduction de 37% du risque de progression de la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer métastatique HR+ ou HER2- a été observée. (113) En Europe, le médicament a obtenu sa première autorisation en avril 2025 pour les mêmes indications. (112)

Bien que l'indication ne concerne pas le CSTN, il est important de mentionner l'approbation de ce médicament. Un essai clinique est en cours chez les patients ayant

une récurrence locale inopérable ou un CSTN métastatique : TROPION-Breast02. [NCT05374512]

L'étude a débuté en 2022 et devrait se terminer à la fin de l'année 2025. Son objectif est de montrer la supériorité de Dato-DXd par rapport aux chimiothérapies standards pour les candidats n'ayant pas accès aux anti-PD-L1 en traitement de première ligne. Les critères primaires sont la survie sans progression de la maladie et la survie globale. (114)

#### 4. Sacituzumab tirumotécan

Un nouvel anticorps conjugué-médicament est en cours de test : le sacituzumab tirumotécan. Les premiers résultats ont été présentés lors de l'ASCO 2024.

Le traitement réduit le risque de décès de 47% (HR = 0,53 ; IC95% 0,36 – 0,78) par rapport au traitement témoin qu'est la chimiothérapie. De plus, la médiane de survie sans progression est passée de 2,3 mois pour le groupe témoin à 5,7 mois pour le groupe ayant reçu du sacituzumab tirumotécan. (52)

### C. Améliorer l'accès au parcours de soins

Comme mentionné précédemment, la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 s'axe autour de l'amélioration de la qualité de vie et la limitation des séquelles. (90)

Les actions entreprises seront les suivantes (90) :

- Faciliter l'accès aux innovations en matière de diagnostic et de thérapeutique
- Prévenir, repérer et traiter les séquelles en mettant en place des recommandations organisationnelles et de bonne pratique
- Faciliter l'accès à une offre de réhabilitation fonctionnelle
- Proposer des soins de support de qualité, accessibles et personnalisés
- Faciliter les démarches administratives et le retour à l'emploi

La Ligue contre le cancer a observé des inégalités d'accès aux soins de support, ce qui est problématique puisque ces soins permettent d'améliorer la qualité de vie du patient.

En 2021, une enquête « Coordonner et orienter pour mieux prendre en charge les conséquences du cancer » a été mise en place par l'Observatoire sociétal des cancers, ce qui a permis de mettre en avant les inégalités de prise en charge.

Selon l'étude, près de 24% des patients n'ont pas été orientés vers des professionnels prodiguant des soins de support.

Les inégalités concernent aussi les démarches administratives puisque près de la moitié des patients interrogés n'ont pas été orientés vers un médecin du travail ou conseiller médico-social. (115)

De plus, la stratégie décennale prévoit de lutter contre les inégalités sociales et territoriales afin de s'assurer que les progrès soient accessibles par l'ensemble des patients. (90)

Selon l'enquête de l'Observatoire sociétal des cancers, 19% des patients ayant été informés des soins de support ont dû y renoncer pour des raisons financières ou géographique. Cela concerne les parcours de soins complexes, les personnes ayant des revenus faibles ou vivant dans des régions où l'offre de soins est moindre. (107)

L'inégalité financière n'a pas seulement un impact sur l'accès aux soins de support ; elle affecte également l'ensemble du parcours de soins.

Comme le montre l'étude DESSEIN, une étude prospective observationnelle effectuée en Ile-de-France, la précarité joue un rôle multidimensionnel important dans la prise en charge et le fragilise.

Premièrement, la précarité a un impact sur le diagnostic. Un retard de diagnostic peut être observé en raison du manque de connaissance du dépistage et d'un accès moins facile. De plus, un diagnostic tardif peut avoir un impact sur le stade de la maladie, puisque le cancer est généralement à un stade plus avancé.

Ensuite, le niveau financier joue un rôle dans l'accès aux traitements. L'innovation et les soins de support sont moins accessibles aux femmes les plus précaires. Selon l'étude, les femmes vulnérables sont moins orientées vers des soins de support, alors que le besoin ressenti est plus conséquent.

De plus, les personnes atteintes d'un cancer sont plus susceptibles de rester sans emploi après la maladie, en raison du faible taux de maintien à l'emploi. Par conséquent, cela aggrave la précarité, puisqu'une diminution des revenus est constatée. (116)

En résumé, il est essentiel que l'ensemble des personnes aient un accès à un parcours de soins adéquat, tout en accordant une attention particulière aux populations les plus vulnérables.

## CONCLUSION

Le cancer du sein triple négatif est une maladie complexe. L'analyse de son état des lieux permet de mettre en évidence l'ampleur du problème de santé publique que représente ce cancer si particulier.

Bien que la pathologie soit mieux connue et prise en charge qu'auparavant, elle demeure un défi majeur pour les systèmes de santé, en raison de son hétérogénéité, et de sa récurrence qui est fréquente en plus d'être agressive.

Malgré l'impact indéniable de la génétique dans la susceptibilité accrue de développer la maladie, telles que les mutations BRCA 1 et 2 ; les facteurs environnementaux et le mode de vie, dont la surcharge pondérale, l'alimentation, les comportements addictifs et la sédentarité, sont des éléments clés de son développement.

C'est pour cela qu'une approche préventive est primordiale, impliquant une modification des habitudes de vie néfastes dès un jeune âge.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein thérapeutique repose sur une combinaison de traitements variés et adaptés, ainsi que par la modification du mode de vie. L'arrivée de l'immunothérapie anti PD-L1 et des anticorps conjugué-médicament ont améliorés et offerts de nouvelles possibilités de traitements. Toutefois, il est indispensable de poursuivre la recherche pour améliorer et étoffer la stratégie thérapeutique.

En conclusion, malgré les progrès significatifs au fil des années quant à la compréhension du fonctionnement du cancer du sein triple négatif et de sa prise en charge, la lutte contre cette maladie reste un enjeu de santé publique majeur.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts de recherche multidisciplinaires pour faciliter son diagnostic, son pronostic et sa prise en charge. Il est indispensable de renforcer les politiques de prévention et d'accentuer la sensibilisation pour limiter l'impact et favoriser un dépistage précoce.

De plus, face aux avancées thérapeutiques, la question du coût des traitements innovants devient un enjeu à prendre en considération pour les systèmes de santé. Il est essentiel de concilier efficacité clinique, accessibilité économique et préservation de la qualité de vie des patients.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Hassaine Y, Jacquet E, Seigneurin A, Delafosse P. Evolution of breast cancer incidence in young women in a French registry from 1990 to 2018: Towards a change in screening strategy? *Breast Cancer Res BCR*. 2022;24:87.
2. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J*. janv 2021;27(1):8-16.
3. Institut Curie [Internet]. [cité 2 août 2025]. Journée mondiale du cancer du sein triple négatif : l'innovation pour guérir plus de femmes. Disponible sur: <https://curie.fr/actualite/institutionnel/journee-mondiale-du-cancer-du-sein-triple-negatif-linnovation-pour-guerir>
4. Cancer IND. Anatomie du sein [Internet]. 2022 [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/anatomie-du-sein>
5. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 23 août 2025]. Les seins. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts>
6. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 23 août 2025]. Lymphœdème - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/lymphoedeme.html>
7. Cancer : définition, processus de développement et fréquence [Internet]. [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancers/definition-processus-developpement>
8. Comprendre le cancer du sein [Internet]. [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/comprendre-cancer-sein>
9. Organisation mondiale de la Santé [Internet]. 2024 [cité 13 juill 2025]. Cancer du sein. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
10. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *Presse Médicale*. 1 oct 2019;48(10):1076-84.
11. Observatoire des inégalités [Internet]. 2022 [cité 13 juill 2025]. Monde : un développement humain inégal. Disponible sur: <https://www.inegalites.fr/Monde-un-developpement-humain-inegal>
12. Gnangnon F, Takin R, Gbessi D, Ahomadegbe C, Amidou S, Denakpo J, et al. Profil épidémiologique, moléculaire et pronostic du cancer du sein au sud de la République du Bénin. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 sept 2020;68:S138.
13. Cancer IND. INCa - Institut National du Cancer. 2025 [cité 13 juill 2025]. La création de l'Institut national du cancer. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/la-creation-de-l-institut-national-du-cancer>

14. INCa. calameo.com. 2025 [cité 14 juill 2025]. Panorama des cancers 2025, édition spéciale 20 ans. Disponible sur: <https://www.calameo.com/institut-national-du-cancer/read/007759608c0cebfd8df3b>
15. Cancer IND. Les facteurs de risque [Internet]. [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque>
16. Almansour NM. Triple-Negative Breast Cancer: A Brief Review About Epidemiology, Risk Factors, Signaling Pathways, Treatment and Role of Artificial Intelligence. *Front Mol Biosci*. 25 janv 2022;9:836417.
17. Cancer IND. Âge [Internet]. 2020 [cité 12 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque/age>
18. Cancer IND. Prédispositions génétiques [Internet]. 2020 [cité 12 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque/predispositions-genetiques>
19. Cancer IND. Antécédents familiaux [Internet]. 2020 [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque/antecedents-familiaux>
20. Cancer IND. Antécédents personnels [Internet]. 2020 [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque/antecedents-personnels>
21. Thomassin-Naggara I, Chopier J, Chabbert-Buffet N, Ballester M, Darai E, Uzan S. Densité mammaire : mécanismes biologiques et implications cliniques. *Imag Femme*. 1 sept 2014;24(3):129-33.
22. Cancer IND. Tabac, alcool et surpoids [Internet]. 2020 [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque/tabac-alcool-et-surpoids>
23. Marinari G, Espitalier-Rivière C, Fédou C, Romain AJ, Raynaud de Mauverger E, Brun JF. Activité physique, obésité et cancer du sein : quelles conclusions pratiques ? *Sci Sports*. 1 sept 2019;34(4):191-8.
24. Gonçalves A, Sabatier R, Charafe-Jauffret E, Gilibert M, Provansal M, Tarpin C, et al. Cancer du sein triple-négatif : caractéristiques histocliniques et moléculaires, prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2013;100(5):453-64.
25. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. *Npj Breast Cancer*. 20 août 2022;8(1):95.

26. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS ONE. 16 juin 2016;11(6):e0157368.
27. Adrada BE, Moseley TW, Kapoor MM, Scoggins ME, Patel MM, Perez F, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Histopathologic Features, Genomics, and Treatment. Radiographics. 4 oct 2023;43(10):e230034.
28. Mallet A, Omblin DC, Robert M, Campone M, Frenel JS. Cancer du sein HER2-*low* : comment un concept biologique s'imisce-t-il dans la décision thérapeutique ? Bull Cancer (Paris). 1 déc 2021;108(11, Supplement):11S19-25.
29. Yadav BS, Chanana P, Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: A review. World J Clin Oncol. 10 déc 2015;6(6):252-63.
30. l'ISHH L de. Symptômes Cancer du sein, signes avant-coureurs & douleurs aisselles [Internet]. ISHH. 2022 [cité 14 juill 2025]. Disponible sur: <https://ishh.fr/cancer-du-sein/symptome-signes-avant-coureurs/>
31. Cancer IND. INCa - Institut National du Cancer. 2020 [cité 14 juill 2025]. Symptômes. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/symptomes>
32. Symptômes et diagnostic du cancer du sein [Internet]. [cité 20 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic>
33. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2024 [cité 21 juill 2025]. Examen clinique des seins (ECS). Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/clinical-breast-exam>
34. Henderson JA, Duffee D, Ferguson T. Breast Examination Techniques. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 21 juill 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459179/>
35. Comment se déroule une mammographie ? [Internet]. [cité 21 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-mammographie>
36. Mammographie - Comment se déroule une mammographie | Ramsay Santé [Internet]. [cité 21 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/mammographie>
37. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering [Internet]. [cité 21 juill 2025]. Mammography. Disponible sur: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/mammography>
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 juill 2025]. Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique - Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272162/fr/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272162/fr/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-)

pathologique-correspondance-avec-le-systeme-birads-de-l-american-college-of-radiology-acr

39. Athanasiou A, Balleyguier C. Nouveautés techniques en échographie mammaire. *Imag Femme*. 1 déc 2007;17(4):247-54.
40. Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R. Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS. *Imag Femme*. 1 mars 2014;24(1):1-13.
41. Cancer IND. Les stades du cancer [Internet]. 2020 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-stades-du-cancer>
42. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
43. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2023 [cité 20 juill 2025]. Stades du cancer du sein. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/staging>
44. Cancer IND. Les grades du cancer [Internet]. 2020 [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-grades-du-cancer>
45. Cancer IND. Examen anatomopathologique [Internet]. 2020 [cité 24 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/diagnostic/examen-anatomopathologique>
46. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 janv 2006;25(1):118-45.
47. Cancer IND. Chirurgie : tumorectomie et mastectomie [Internet]. [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/les-traitements-des-cancers-du-sein/chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
48. Cancer IND. Tumorectomie et quadrantectomie [Internet]. 2020 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/les-traitements-des-cancers-du-sein/chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/tumorectomie-et-quadrantectomie>
49. Cancer IND. Mastectomie [Internet]. 2020 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/les-traitements-des-cancers-du-sein/chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/mastectomie>
50. Cancer IND. Radiothérapie [Internet]. [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/les-traitements-des-cancers-du-sein/radiotherapie>

51. Cancer IND. Effets indésirables [Internet]. 2020 [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/les-traitements-des-cancers-du-sein/radiotherapie/effets-indesirables>
52. Le Du F, Moati E, Vaflard P, Bailleux C, Pierga JY, Dieras V. La prise en charge des cancers du sein triple négatifs : état actuel et perspectives. Bull Cancer (Paris). 1 janv 2025;112(1):82-99.
53. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/65394660/extrait#tab-fiche-info>
54. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. Pharmacogenet Genomics. juill 2011;21(7):440-6.
55. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 25 août 2025]. Disponible sur: [https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62783375/extrait#4.4.\\_Mises\\_en\\_garde\\_sp%C3%A9ciales\\_et\\_pr%C3%A9cautions\\_d\\_emploi](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62783375/extrait#4.4._Mises_en_garde_sp%C3%A9ciales_et_pr%C3%A9cautions_d_emploi)
56. VIDAL [Internet]. [cité 10 août 2025]. Carboplatine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carboplatine-810.html>
57. Keytruda, INN-pembrolizumab - keytruda-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf)
58. Schmid P, Cortes J, Puztai 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.
59. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 13 août 2025]. Disponible sur: [https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60044987/extrait#5.1.\\_Propri%C3%A9t%C3%A9s\\_pharmacodynamiques](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60044987/extrait#5.1._Propri%C3%A9t%C3%A9s_pharmacodynamiques)
60. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. déc 2022;33(12):1250-68.
61. Avastin, INN-bevacizumab - avastin-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 13 août 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf)
62. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 juill 2025]. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer du sein triple négatif. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3338759/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein-triple-negatif](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3338759/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein-triple-negatif)

63. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 20 juill 2022;387(3):217-26.
64. Tecentriq, INN-atezolizumab - anx\_151216\_fr.pdf [Internet]. [cité 20 août 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210331151216/anx\\_151216\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210331151216/anx_151216_fr.pdf)
65. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 29 nov 2018;379(22):2108-21.
66. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 août 2025]. TECENTRIQ (atézolizumab). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3167438/fr/tecentriq-atezolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167438/fr/tecentriq-atezolizumab)
67. Shastry M, Jacob S, Rugo HS, Hamilton E. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer. *Breast Off J Eur Soc Mastology*. 18 oct 2022;66:169-77.
68. Trodelvy, INN-sacituzumab govitecan - anx\_159949\_fr.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230726159949/anx\\_159949\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230726159949/anx_159949_fr.pdf)
69. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 22 avr 2021;384(16):1529-41.
70. Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan - enhertu-epar-product-information\_en.pdf [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf)
71. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 août 2025]. ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) - Cancer du sein HER2- faible. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3471088/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecan-cancer-du-sein-her2-faible](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3471088/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecan-cancer-du-sein-her2-faible)
72. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 6 juill 2022;387(1):9-20.
73. Cancer IND. Les soins de support [Internet]. 2024 [cité 25 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/parcours-de-soins/soins-de-support/les-soins-de-support>
74. Les soins oncologiques de support - ONCORIF [Internet]. 2018 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/prises-en-charge-specifiques/les-soins-oncologiques-de-support/>
75. Ministre des solidarités et de la santé. Arrêté du 24 décembre 2020 relatif au parcours de soins global après le traitement d'un cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042845710>

76. Cancer IND. Soins palliatifs et fin de vie [Internet]. 2025 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/parcours-de-soins/soins-palliatifs-et-fin-de-vie>
77. Kisling LA, Das JM. Prevention Strategies. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 2 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222/>
78. Prévention des cancers en France : quel rôle pour les professionnels de santé ? Bull Cancer (Paris). 1 mars 2017;104(3):237-44.
79. Préparez le Mois sans tabac avec des outils pour relever ce défi ! [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15291>
80. Lignes Directrices de l'OMS Sur l'activité Physique et la Sédentarité: En un Coup D'oeil. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2020. 1 p.
81. Cancer IND. Prévenir et dépister tôt [Internet]. 2025 [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/se-faire-depister/les-depistages/depistage-du-cancer-du-sein/prevenir-et-depister-tot>
82. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 août 2025]. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)
83. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 août 2025]. Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque)
84. Cancer IND. Le dépistage en pratique [Internet]. 2025 [cité 24 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/se-faire-depister/les-depistages/depistage-du-cancer-du-sein/le-depistage-en-pratique>
85. Cancer IND. Bénéfices et limites [Internet]. 2025 [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/se-faire-depister/les-depistages/depistage-du-cancer-du-sein/benefices-et-limites>
86. Moretta J, Livon D, Noguès C. Formes familiales de cancer du sein – dépistage génétique et surveillance en fonction du risque. Bull Cancer (Paris) [Internet]. 1 juill 2025 [cité 4 août 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455125002590>
87. Santé SC. Bande dessinée - Auto-palpation – Je me fais un examen des seins [Internet]. SantéBD. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://santebd.org/je-fais-une-auto-palpation-je-me-fais-un-examen-des-seins>
88. Touzani R, Rey D, Monet A, Préau M, Bendiane M, Bouhnik A, et al. Prévention tertiaire après un cancer de sein : l'enquête VICAN5. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 1 sept 2020;68:S131-2.

89. DGOS\_Michel.C, DGOS\_Michel.C. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 11 août 2025]. Les plans nationaux cancer. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/cancer-11425/article/les-plans-nationaux-cancer>
90. Cancer IND. Les axes stratégiques [Internet]. 2024 [cité 11 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/la-strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-france/strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030/les-orientations-nationales/les-axes-strategiques>
91. Octobre rose : Histoire, symbole et sensibilisation au cancer du sein [Internet]. [cité 2 août 2025]. Disponible sur: <https://www.harmonie-medical-service.fr/blog/post/creation-symbole-octobre-rose>
92. Associations de patients [Internet]. Advenir. [cité 2 août 2025]. Disponible sur: <https://advenir-robertdebre.aphp.fr/etre-jeune-vivre-maladie-chronique/ressources-ados-familles/>
93. Qui sommes-nous ? | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/qui-sommes-nous>
94. La Ligue près de chez vous | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/la-ligue-pres-de-chez-vous-comite>
95. Notre histoire [Internet]. RoseUp Association. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/qui-sommes-nous/>
96. Rose magazine, un magazine unique en son genre [Internet]. RoseUp Association. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/rose-magazine/>
97. Défendre vos droits [Internet]. RoseUp Association. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/defendre-vos-droits/>
98. Notre histoire | Vivre comme avant [Internet]. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.vivrecommeavant.fr/a-propos/notre-histoire/>
99. Vivre-Comme-Avant-Lessentiel-2024.pdf [Internet]. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.vivrecommeavant.fr/wp-content/uploads/2024/02/Vivre-Comme-Avant-Lessentiel-2024.pdf>
100. AssoConnect [Internet]. [cité 2 août 2025]. Présentation du collectif | Collectif Triplettes Roses. Disponible sur: <https://www.collectiftripleteresoses.com/page/1769371-presentation-du-collectif>
101. AssoConnect [Internet]. [cité 2 août 2025]. La brochure | Collectif Triplettes Roses. Disponible sur: <https://www.collectiftripleteresoses.com/page/2424312-la-brochure>
102. AssoConnect [Internet]. [cité 24 août 2025]. Challenge Triplettes Roses | Collectif Triplettes Roses. Disponible sur: <https://www.collectiftripleteresoses.com/page/3393603-challenge-tripleteresoses>

103. AssoConnect [Internet]. [cité 2 août 2025]. Etude SaGoVie sur la qualité de vie | Collectif Triplettes Roses. Disponible sur: <https://www.collectiftripleteresoses.com/articles/181038-etude-sagovie-sur-la-qualite-de-vie>
104. Intelligence artificielle, de quoi parle-t-on? [Internet]. [cité 20 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/intelligence-artificielle/intelligence-artificielle-de-quoi-parle-t-on>
105. Intelligence artificielle et santé · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 20 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/intelligence-artificielle-et-sante/>
106. Datwani S, Khan H, Niazi MKK, Parwani AV, Li Z. Artificial intelligence in breast pathology: Overview and recent updates. *Hum Pathol.* 27 mai 2025;105819.
107. Guo J, Hu J, Zheng Y, Zhao S, Ma J. Artificial intelligence: opportunities and challenges in the clinical applications of triple-negative breast cancer. *Br J Cancer.* 29 juin 2023;128(12):2141-9.
108. Artificial Intelligence Assistance Can Help Improve Accuracy in Identifying HER2-Low and HER2-Ultralow Breast Cancers, Avoid Misclassification - ASCO [Internet]. [cité 20 août 2025]. Disponible sur: <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/artificial-intelligence-assistance-improve-accuracy-identifying-her2-low-ultralow-breast-cancers>
109. He M, Jiang YZ, Gong Y, Fan L, Liu XY, Liu Y, et al. Intensive chemotherapy versus standard chemotherapy among patients with high risk, operable, triple negative breast cancer based on integrated mRNA-lncRNA signature (BCTOP-T-A01): randomised, multicentre, phase 3 trial. *The BMJ.* 23 oct 2024;387:e079603.
110. Gilead Sciences. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 mai [cité 25 août 2025]. Report No.: NCT05382299. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382299>
111. Tolaney SM, de Azambuja E, Kalinsky K, Loi S, Kim SB, Yam C, et al. Sacituzumab govitecan (SG) + pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) + pembro in previously untreated PD-L1–positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study. *J Clin Oncol.* 10 juin 2025;43(17\_suppl):LBA109-LBA109.
112. Datroway, INN-datopotamab deruxtecan - datroway-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 1 août 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/datroway-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/datroway-epar-product-information_fr.pdf)
113. Datopotamab deruxtecan Biologics License Application accepted in the US for patients with previously treated metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer [Internet]. 2024 [cité 31 juill 2025]. Disponible sur:

<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/fda-accepts-dato-dxd-bla-for-breast-cancer.html>

114. AstraZeneca. A Phase 3, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Patients Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in First-line Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION Breast02) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 juill [cité 1 août 2025]. Report No.: NCT05374512. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05374512>
115. Accès aux soins de support et coordination des parcours en cancérologie | Ligue contre le cancer [Internet]. 2022 [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/articles/acces-aux-soins-de-support-et-coordination-des-parcours-en-cancerologie>
116. Ngô C, Bonsang-Kitzis H, Charreire H, Bochaton A, Conti B, Baffert S, et al. Impact de la précarité sur la prise en charge du cancer du sein en Île-de-France : résultats de l'étude DESSEIN. Bull Cancer (Paris). 1 juill 2024;111(7):635-45.

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2024/2025

**Nom : VLERICK**

**Prénom : Sarah**

**Titre de la thèse :** Cancer du sein triple négatif : synthèse des connaissances actuelles

**Mots-clés :** Diagnostic / Prévention / Dépistage / Prise en charge thérapeutique / Santé Publique / Essais Cliniques

---

**Résumé :**

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est une forme complexe et peu commune de cancer du sein. Sa forte agressivité, son hétérogénéité et son pronostic défavorable le caractérisent régulièrement. La prise en charge thérapeutique du CSTN est compliquée par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux habituellement ciblés. Les progrès récents mettent en évidence de nouvelles pistes thérapeutiques et offrent des perspectives pour le développement d'approches thérapeutiques plus individualisées. Outre la prise en charge, il est essentiel d'agir sur le plan préventif en sensibilisant les personnes à l'existence de ce cancer si spécifique, et en agissant sur les comportements à risque.

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur **CAZIN Jean-Louis**, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités en Pharmacologie et Pharmacie Clinique à l'UFR3S Pharmacie (Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret (Centre de lutte contre le Cancer des Hauts de France), Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

**Directeur, conseiller de thèse :** Madame **PINCON Claire**, Maître de conférences en Biomathématiques, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Monsieur **NACHON Pierre**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien au Centre Hospitalier de Lens