



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

**L'UTILISATION DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT
DES CANCERS DU SEIN**

Présenté par Charlotte EYERMANN

Soutenu le 7 juin 2024 devant le jury constitué de

Pauline SOULAS-SPRAUEL, Présidente

Maria ZENIOU MEYER, Directrice de thèse

Abdelmalek BENDJAMA et Mathieu COTTON, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen

Directeurs adjoints

Directeur adjoint étudiant

Responsable administrative

Esther KELLERBERGER

JULIEN GODET

Séverine HEUSTAULT

Emilie SICK

Léo FERRERA-HOURMAY

RACHEL HOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs

Philippe BOUCHER
 Mathieu BOUTANGER
 Cécile BOUTEL
 Pascal CECIL
 Sabine DENANNE
 Valérie GEORGIN
 Philippe GEORGE
 Séverine HEUSTAULT
 Catherine KELLERBERGER
 Maxime LEMANN
 Eric MARCHON
 Rachel MATZ-NESTHAL
 Francis NEZELIN
 Yves RIELT
 Jean-Yves RABET
 Françoise RONS
 Valérie SCHWERTY
 Florence TOTT
 Thierry VANCKENNE
 Catherine VENTHON
 Pascal VIBRILÉ

Physiologie
 Parasitologie
 Chimie thérapeutique
 Biochimie
 Chimie analytique
 Microbiologie
 Bactériologie, virologie
 Pharmacie galénique
 Bio-informatique
 Biologie cellulaire
 Chimie analytique
 Pharmacologie
 Droit et économie pharm.
 Physique et Biophysique
 Droit Economie pharm.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacologie
 Biogénétique
 Pharmacognosie
 Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences

Nicolas ANTON
 Farouk BATOOL
 Martine BERGENTZLE
 Elise BOMBARDI
 Aurélie BOURBONNE
 Emmanuel BOUTANT
 Véronique BRUBAN
 Anne CAISSE
 Thierry CHATAIGNEAU
 Maroua CHIBI
 Guillaume CONZATTI
 Marcella DE GIORGI
 Serge DUMONT
 Gisèle HAMM-ARCHONOFF
 Céline JACQUEMARD
 Julie KARRERARD
 Katharine KEDERHOFFER
 Sergio OTTEZ AGUIAR
 Sylvie PERRETTE
 Saman PERTSCH
 Frédéric PIZYELLA
 Patricia SASSAM
 Eléonore REAL
 Andréas REISCH
 Ludovine SIFFAULT-VALETTE
 Carole SIKSMA
 Emile SICK
 Yessia SOUBRIEU
 Maria-vittoria SPANZON
 Jérôme TERRAND
 Soeun TOUNSI
 Aurélie URBAIN
 Bruno VAN OVERLOOP
 Marie ZENOU

Pharmacie biogénétique
 Biochimie
 Chimie analytique
 Biochimie
 Pharmacochimie
 Virologie et Microbiologie
 Physiologie et physiopath.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacie biogénétique
 Pharmacie galénique
 Pharmacochimie
 Biologie cellulaire
 Plantas médicinales
 Chimie pharmaceutique
 Pharmacochimie
 Pharmacologie
 Pharmacognosie
 Parasitologie
 Chimie en flux
 Statistiques
 Microbiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Analyse de médicament
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacognosie
 Chimie thérapeutique
 Physiopathologie
 Chimie physique
 Pharmacognosie
 Physiologie
 Chronopharmacologie

Professeurs praticiens hospitaliers

Julien GODET
 Jean-Marc L'ESCORTEUR
 Bruno REICHEL
 Pauline SCULAS-SPRAUEL
 Geneviève UREAUD-SOUJAT

Biostatistiques – science des données
 Biochimie
 Pharm. clinique santé publique
 Immunologie
 Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHARENTY
 Mathieu FOMER
 Philippe GALIS
 Philippe MANDE

Pharmacie d'officine
 Pharmacie d'officine
 Droit et économie pharm.
 Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BOUTET
 Nelly ETIENNE-SILLIQUET
 Vincent GEE

Parasitologie
 Pharmacologie - pharm. clinique
 Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Adematek BENOJANA
 Maxime PETIT
 Damien SITA

Production de médicaments anticancéreux
 Pharmacochimie
 Biochimie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

L'accomplissement de cette thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie me permet de conclure mon cursus d'études de pharmacie, réalisé dans les Universités de Strasbourg et de Lyon. Ces années étudiantes ont été riches en nouvelles connaissances, en nouvelles rencontres et ont permis de façonner au mieux mon projet professionnel.

Je remercie Madame Maria ZENIOU MEYER, d'avoir accepté avec enthousiasme le rôle de Directrice de Thèse. Votre encadrement et votre bienveillance m'ont permis de préparer au mieux cette thèse et vos commentaires lors de la rédaction du mémoire m'ont poussée à explorer le sujet en profondeur ce qui a attisé ma curiosité, notamment sur l'oncogénétique.

J'aimerais remercier également Madame Pauline SOULAS-SPRAUEL de me faire l'honneur d'être Présidente du Jury. Vos enseignements d'immunologie m'ont passionnée et ils ont influencé le choix du sujet. Merci pour votre disponibilité et le partage de votre expertise.

Un grand merci à Messieurs Abdelmalek BENDJAMA et Mathieu COTTON, qui ont accepté d'être Membres du Jury. Votre implication dans cette thèse et le partage de vos connaissances théoriques et pratiques en oncologie m'ont permis d'avoir une vision plus pertinente sur la prise en charge réelle des cancers.

Merci à mes parents, Lucie et Patrice EYERMANN, à ma sœur Violette et à toute ma famille pour votre soutien sans faille, durant toutes ces années, m'ayant permis de mener à bien cette thèse, enfin. Vos encouragements sont précieux, et la façon que vous avez de relativiser chaque situation pour finir par en rire m'a permis de surmonter chaque difficulté rencontrée jusqu'ici.

Merci à mes amies Gina-Maria et Inès et mes collègues de Sanofi pour votre soutien tout au long de la préparation de cette thèse.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION.....	11
I. LE CANCER.....	12
1) LES ALTERATIONS GENETIQUES A L'ORIGINE DES CANCERS.....	13
2) LES CARACTERISTIQUES DES CELLULES CANCEREUSES.....	16
3) LE CANCER, UNE MALADIE EVOLUTIVE.....	19
4) L'HETEROGENEITE TUMORALE.....	20
a) L'hétérogénéité intertumorale.....	20
b) L'hétérogénéité intratumorale.....	21
c) Le microenvironnement tumoral.....	22
II. LES CANCERS DU SEIN.....	23
1) L'ANATOMIE DU SEIN ET LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES CANCERS.....	24
2) LES SYMPTOMES ET LE DEPISTAGE DES CANCERS DU SEIN.....	25
3) LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE.....	26
a) Bilan initial.....	27
b) Bilan d'extension.....	28
c) Classification des tumeurs : TNM, stade, grade et anomalies moléculaires.....	29
III. LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN.....	33
1) LES DIFFERENTES FAMILLES DE THERAPIES CIBLEES.....	34
a) Les anticorps monoclonaux.....	34
b) Les médicaments à petites molécules.....	39
2) LES THERAPIES CIBLEES ANTI-HER2 (CANCER DU SEIN HER2+).....	39
a) Les anticorps anti-HER2 : trastuzumab et pertuzumab.....	43
b) Les anticorps conjugués-médicaments : trastuzumab emtansine et trastuzumab déruxtécán.....	48
c) Les inhibiteurs de tyrosine kinase qui ciblent HER2 : le lapatinib.....	54
d) Conclusion sur les thérapies ciblées anti-HER2.....	57
3) LES INHIBITEURS DE KINASES DEPENDANTES DES CYCLINES 4/6 (CANCER DU SEIN RH+, HER2-).....	58
a) Le palbociclib (IBRANCE®).....	59
b) L'abémaciclib (VERZENIOS®).....	60
c) Le ribociclib (KISQALI®).....	61
d) Conclusion sur les inhibiteurs de CDK4/6.....	64
4) LES ANTICORPS CONJUGUES-MEDICAMENTS ANTI-TROP-2 (CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF).....	64
a) Le sacituzumab govitécan (TRODELVY®).....	65
b) Conclusion sur les anticorps conjugués-médicaments anti-Trop-2.....	67
5) LES INHIBITEURS DE PARP (CANCERS DU SEIN BRCA1/2 MUTES).....	68

a)	<i>L'olaparib (LYNPARZA®)</i>	70
b)	<i>Le talazoparib (TALZENNA®)</i>	71
c)	<i>Conclusion sur les inhibiteurs de PARP</i>	72
6)	LES THERAPIES CIBLEES ANTI-ANGIOGENIQUES (CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2-).....	73
a)	<i>Le b�evacizumab (AVASTIN®)</i>	74
b)	<i>Conclusion sur les anticorps anti-VEGF</i>	75
CONCLUSION		76
BIBLIOGRAPHIE		78

Liste des abréviations

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
ACMG : *American College of Medical Genetics*
ACP : *Association for Molecular Pathology*
ACR : *American College of Radiology*
ADA : *Anti-Drug Antibody*
ADC : *Antibody Drug Conjugate*
ADCC : *Antibody-dependent cell cytotoxicity*
ADN : Acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARC : Association pour la Recherche sur le Cancer
ARN : Acide ribonucléique
ATP : Adénosine triphosphate
Bcl-2 : *B-cell lymphoma 2*
BIRADS : *Breast Imaging Reporting And Data System*
BRCA1, BRCA2 : Breast Cancer susceptibility gene 1, Breast Cancer susceptibility gene 2
CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant
CCIS : Carcinome Canalaire *In Situ*
CDK : *Cyclin-dependent kinase*
CHO : *Chinese Hamster Ovary*
CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS : Carcinome Lobulaire *In Situ*
cm : centimètres
COVID-19 : *Coronavirus disease 2019*
CSC : Cellules Souches Cancéreuses
DAPI : 4',6-diamidino-2-phenylindole
DAR : *Drug to Antibody Ratio*
DFS : *Disease-free survival*
DM1 : Emtansine
DXd : Déruxtécan
ECG : électrocardiogramme
EGF : *Epidermal Growth Factor*
EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*
EMA : *European Medicines Agency*
ER : Récepteurs des œstrogènes
ESMO : *European Society for Medical Oncology*
Fc : fragment cristallisable
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FISH : *Fluorescence In Situ Hybridization*
HAMA : *Human anti-mouse antibody*
HAS : Haute Autorité de Santé
HBOC : *Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer*
HER2 (Erb-B2) : *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*
IDFS : *Invasive Disease Free Survival*
IGF-1R : *Insulin-like growth factor-1 receptor*

IgG : immunoglobuline G
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISH : Hybridation *in situ*
MAPK : *Mitogen-activated protein kinases*
MEC : Matrice extracellulaire
mTOR : *Mammalian target of rapamycin*
NFS : Numération Formule Sanguine
NGS : *Next Generation Sequencing*
NHEJ : *Non-Homologous End-Joining*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAP : Phosphatase Alcaline Prostatique
PARP : *PolyADP-ribose polymerase*
pCR : *pathological Complete Response*
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*
PD-1 : *Programmed cell death protein-1*
PET scan : Tomographie par émission de positons
PFS : *Progression-Free Survival*
PID : Pneumopathie interstitielle diffuse
PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase
PR : Récepteurs de la progestérone
pRB : protéine du rétinoblastome
P53 : *Tumor protein 53*
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RT-PCR : *Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction*
SASP : *Senescent-associated secreted phenotype*
Scanner TAP : Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien
scFv : *Single-chain variable fragment*
SN-38 : govitécan
TCB : *T cell bispecific antibodies*
TEM : Transition Epithélio-Mésenchymateuse
TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta*
TNM (classification) : *Tumor, Nodes, Metastasis*
Trop-2 : *Trophoblast cell-surface antigen 2*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

Les abréviations sont définies dans leur langue d'origine.

Liste des figures

<i>Figure 1 : Réparation d'une cassure double brin de l'ADN par recombinaison homologue</i>	14
<i>Figure 2 : Système de contrôle des altérations génétiques</i>	15
<i>Figure 3 : Les dix caractéristiques de la cellule cancéreuse</i>	19
<i>Figure 4 : Les cellules du microenvironnement tumoral</i>	23
<i>Figure 5 : La structure du sein</i>	24
<i>Figure 6 : Mammographie numérique (2D)</i>	27
<i>Figure 7 : Structure d'un anticorps monoclonal</i>	35
<i>Figure 8 : Technologie de l'ADN recombinant pour la production d'anticorps recombinants</i>	37
<i>Figure 9 : Représentation de la surexpression de la protéine HER2/neu dans un cancer du sein, mis en évidence par immunohistochimie (IHC)</i>	41
<i>Figure 10 : Représentation de l'amplification de HER2 dans un cancer du sein, mis en évidence par hybridation in situ en fluorescence (FISH)</i>	42
<i>Figure 11 : Récapitulatif de la détermination du statut HER2 d'une tumeur [76]</i>	42
<i>Figure 12 : Structure du trastuzumab emtansine, un ADC anti-HER2</i>	48
<i>Figure 13 : Schématisation du mécanisme d'action du trastuzumab emtansine</i>	49
<i>Figure 14 : Structure du trastuzumab déruxtécane, un ADC anti-HER2</i>	51
<i>Figure 15 : Schématisation du mécanisme d'action du trastuzumab déruxtécane et de l'effet bystander</i>	53
<i>Figure 16 : Mécanisme d'action du lapatinib</i>	55
<i>Figure 17 : Structure d'un anticorps bispécifique</i>	58
<i>Figure 18 : Concept de létalité synthétique liée à l'inhibition de PARP dans une cellule présentant des mutations des gènes BRCA1/2</i>	69

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Classification TNM, T pour « Tumor » ou Tumeur</i>	29
<i>Tableau 2 : Classification TNM, N pour « Nodes » ou Adénopathies</i>	30
<i>Tableau 3 : Classification TNM, M pour « Metastasis » ou Métastases</i>	30
<i>Tableau 4 : Résultats de la recherche du statut HER2 par IHC</i>	41
<i>Tableau 5 : Résultats de la recherche du statut HER2 par FISH</i>	41
<i>Tableau 6 : Bilan à effectuer avant l'initiation du traitement par les inhibiteurs de CDK4/6 [151]</i>	62

Introduction

Les découvertes récentes et l'avancée remarquable de la recherche contre le cancer ont de quoi nous rendre optimistes pour l'avenir. C'est l'ensemble de la prise en charge des patients atteints du cancer qui évolue, avec un accès plus précoce au diagnostic et l'apparition de nouveaux traitements performants tels que les thérapies ciblées, l'immunothérapie et les nouvelles générations de cytotoxiques, associés aux progrès importants des traitements par chirurgie et/ou radiothérapie.

Dès sa prise de fonction à la présidence de la Commission Européenne, Ursula Van der Leyen a annoncé la mise en place du plan européen pour vaincre le cancer, avec un soutien financier de quatre milliards d'euros pour la période de 2021 à 2027. Nous pouvons espérer contrôler ou guérir trois cancers sur quatre en 2030 et proposer une prise en charge thérapeutique efficace pour tous les cancers, à l'horizon 2040 [1].

Avec plus de 61 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, le cancer du sein est la pathologie cancéreuse la plus rencontrée chez les femmes françaises, et une problématique de santé publique. Une femme sur huit risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie, et une femme sur vingt-cinq en décède [2]. Derrière ces chiffres, ce sont des vies bouleversées. Les décès, les séquelles et les souffrances de la maladie ou liées aux traitements, demeurent une terrible épreuve pour les personnes qui ont eu, ou vivent avec un cancer, et restent inacceptables.

La recherche de traitements toujours plus ciblés, moins lourds et plus efficaces est considérée comme un des axes majeurs de la lutte contre le cancer. Les thérapies ciblées font partie des avancées les plus probantes de la médecine oncologique moderne. Ces médicaments récemment mis sur le marché sont un nouvel espoir pour les patients atteints de cancers du sein particulièrement complexes à traiter.

Les thérapies ciblées sont caractérisées par leur spécificité : elles ciblent une anomalie ou un mécanisme moléculaire à l'origine du développement et/ou de la dissémination des cellules cancéreuses. Leur objectif est de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en interférant avec ces mécanismes. Qu'elles soient administrées par voie injectable ou par voie orale, les thérapies ciblées connaissent un essor considérable depuis leur apparition dans les années 2000 et représentent aujourd'hui un médicament anticancéreux sur trois [3]. De plus, elles apportent de nouvelles alternatives à la chimiothérapie en épargnant davantage les tissus sains pour se concentrer sur les cellules cancéreuses. Il en résulte une augmentation de l'efficacité du traitement liée à l'augmentation de la sélectivité thérapeutique et une diminution notable des effets indésirables, ceux liés aux chimiothérapies étant

particulièrement lourds, pouvant même conduire à l'arrêt du traitement (anémie, neutropénie, dégradation de l'état général...) [4].

Après le diagnostic, la prise en charge du cancer du sein débute par la classification de la tumeur, l'évaluation des récepteurs hormonaux, du statut HER2 et de son activité proliférative. L'existence d'adénopathies régionales et de métastases à distance est recherchée. Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire va permettre de déterminer la stratégie thérapeutique pouvant inclure la chirurgie, la technique du ganglion sentinelle, la radiothérapie (systématique après une chirurgie conservatrice), l'hormonothérapie (utilisée dans le traitement de deux tiers des cancers du sein, 80% des cancers du sein étant hormonosensibles [5]), la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. La reconstruction mammaire fait partie intégrante du traitement du cancer de sein et doit être évoquée dès l'annonce de la maladie.

Cette thèse porte sur les cancers du sein complexes à traiter, car ils nécessitent une approche personnalisée ; la stratégie de prise en charge est à adapter au type de cancer et au profil du patient. Nous aborderons ici le traitement des cancers du sein surexprimant le gène HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), appelés cancers HER2-positif, les cancers exprimant des récepteurs hormonaux mais ne surexprimant généralement pas HER2, pour lesquels les inhibiteurs de CDK4/6 pourront être ajoutés à l'hormonothérapie (cancers de type luminal A et B), et les cancers caractérisés par l'absence de récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le gène HER2, les cancers du sein triple négatifs. Les particularités de traitement des cancers en fonction de leur statut sauvage ou présentant des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* (*Breast Cancer susceptibility gene 1*, *Breast Cancer susceptibility gene 2*) vont également être décrites.

Les patients souffrant de ces types de cancers peuvent se retrouver confrontés à une impasse thérapeutique au cours de leur parcours de soin, ces cancers étant moins communs que les autres types. De plus, ils sont de gravité supérieure car associés à une prolifération cellulaire importante et une forte capacité de propagation et de formation de métastases. L'enjeu de cette thèse est d'exposer les opportunités de traitement actuelles des cancers du sein reposant sur les thérapies ciblées et constituant un nouvel espoir pour les patients.

I. LE CANCER

L'Institut National du Cancer (INCa) définit le cancer comme une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégulées finissent par former une masse que l'on appelle tumeur maligne. Lorsque la tumeur est

localisée et qu'elle n'est pas située dans un organe vital, il est rare qu'elle entraîne le décès. C'est notamment le cas des cancers du sein, de la prostate et du côlon. Cependant, les cellules cancéreuses ont tendance à se détacher de la tumeur pour envahir les tissus voisins. Elles migrent par les vaisseaux sanguins et lymphatiques et forment d'autres tumeurs à distance de la tumeur primaire, ce sont les métastases [6].

Les métastases peuvent atteindre un organe et perturber son fonctionnement jusqu'à l'empêcher totalement. Il s'agit le plus souvent d'organes très vascularisés comme le foie, les poumons, le cerveau ou les os. Cela peut engager le pronostic vital du patient : les métastases pulmonaires vont empêcher les poumons de capter de l'air, entraînant une asphyxie, les métastases hépatiques vont priver l'organisme du rôle détoxifiant que joue le foie, ce qui conduit à l'accumulation de déchets au niveau du sang et à une possible encéphalopathie hépatique, enfin, les métastases ayant atteint le cerveau peuvent provoquer des lésions menant au coma ou au décès. Les métastases sont responsables de 90% des décès par cancer [7].

1) Les altérations génétiques à l'origine des cancers

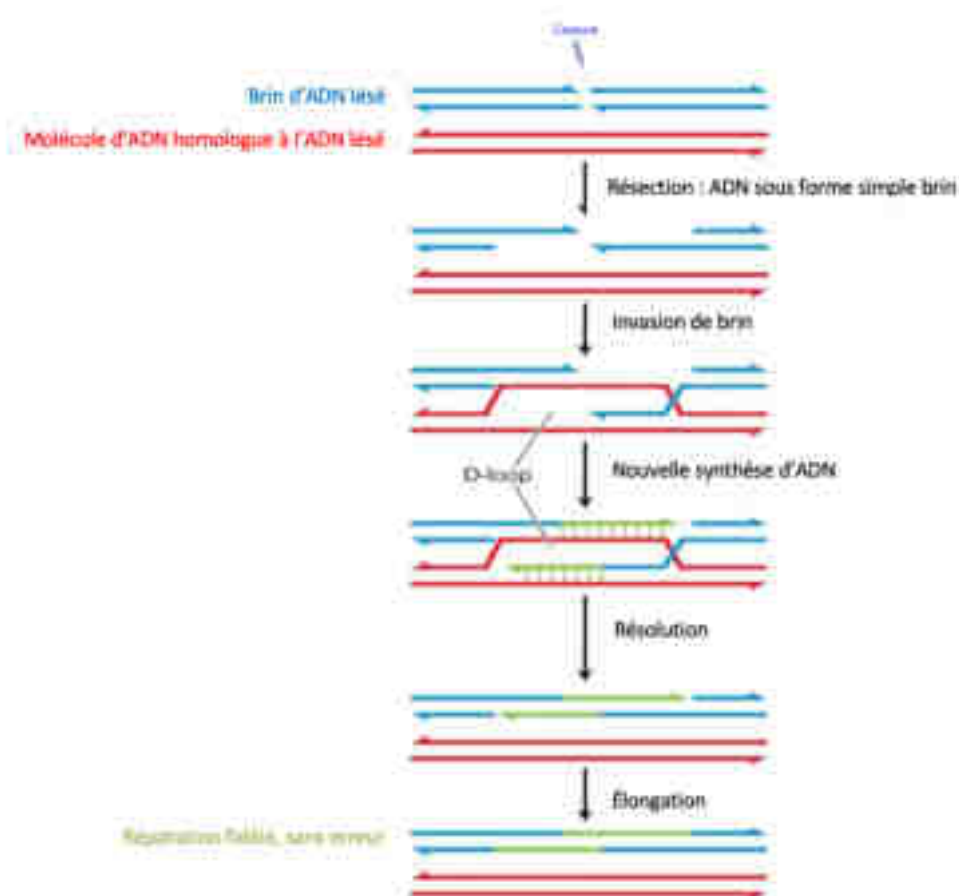
Les altérations génétiques sont des modifications du génome qui peuvent concerner chaque cellule de l'organisme. Lorsqu'une anomalie apparaît sur un gène, sa fonction peut être modifiée ou supprimée, c'est ce qu'on appelle une mutation [8]. Ce sont les mutations subies par l'ADN (Acide désoxyribonucléique) d'une cellule, et plus particulièrement l'accumulation de ces mutations, qui sont à l'origine du processus de cancérisation.

Les mutations peuvent se produire de façon spontanée, mais différents facteurs augmentent leur fréquence : les agents carcinogènes (les rayonnements ultraviolets, les radiations ionisantes, l'amiante...), les agressions endogènes du génome (des erreurs de la polymérase lors de la réplication de l'ADN, la présence de radicaux libres oxygénés en excès...), certaines infections virales (plus de 95% des cancers du col de l'utérus sont dus au papillomavirus humain), la consommation d'alcool et/ou de tabac, ou encore des prédispositions génétiques [9].

Lorsque la mutation est somatique, toutes les cellules de l'organisme peuvent être concernées, à l'exception des cellules de la lignée germinale (impliquées dans la reproduction). Si les cellules de la lignée germinale présentent un variant pathogène, celui-ci pourra alors être transmis à la descendance, la mutation est constitutionnelle. On estime qu'environ 5% des cancers du sein sont liés à ce type de mutation [10].

Les mutations sont des phénomènes naturels et nous possédons des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies. Parmi l'ensemble des lésions du génome pouvant survenir, les cassures double brin de l'ADN sont les plus dangereuses [11]. La réparation de ces lésions est une étape cruciale dans la préservation de l'intégrité du génome afin d'éviter la tumorigénèse. Un des mécanismes majeurs de réparation de ces cassures est la voie de la recombinaison homologue, schématisée en Figure 1. Cette voie utilise une séquence homologue à la région de la cassure pour permettre une réparation fidèle des brins d'ADN. Le défaut de cette voie est retrouvé dans un nombre significatif de tumeurs solides dont les cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas, de la prostate, de l'estomac et du poumon [12].

Figure 1 : Réparation d'une cassure double brin de l'ADN par recombinaison homologue



D'après Nogueira et al., *DNA Damage Repair and Cancer*, 2011 [13]

La recombinaison homologue est une voie de réparation de l'ADN qui agit sur les cassures double brin et implique l'appariement et l'échange de matériel génétique entre deux molécules d'ADN homologues. Les différentes étapes sont la résection (par des hélicases et des nucléases) afin de former un ADN simple brin, l'invasion du simple brin après appariement homologue, une nouvelle synthèse d'ADN (grâce à l'ADN polymérase) et la restauration de chromosomes intacts.

Lorsque l'ADN subit une cassure double brin, il peut être réparé en utilisant une molécule d'ADN homologue, c'est-à-dire possédant la même séquence nucléotidique (quelques dizaines de paires de bases d'homologie sont nécessaires). La réparation commence par une première étape de résection au niveau de la cassure générant un ADN simple brin avec des extrémités libres, pouvant être utilisées comme amorce par des ADN polymérase. Une recombinaise va ensuite initier l'invasion du brin d'ADN fragmenté par le brin homologue, formant une *D-loop* ou « boucle de déplacement ». La polymérase permet la nouvelle synthèse d'ADN en utilisant l'ADN complémentaire intact comme matrice. La réparation se termine par la résolution et l'élongation du brin d'ADN [14].

Des anomalies dans la recombinaison homologue peuvent contribuer au développement du cancer, en provoquant une instabilité génétique favorisant l'accumulation de mutations oncogéniques, ou en entraînant une résistance à certaines chimiothérapies lorsque les cellules cancéreuses utilisent la recombinaison homologue pour réparer les dommages de l'ADN créés par ces traitements [15].

Lorsque les mutations sont trop importantes ou nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit par apoptose, dite mort cellulaire programmée. L'apoptose joue un rôle majeur dans la prévention naturelle du développement d'un cancer par l'élimination de cellules anormales ou endommagées. En effet, l'inhibition de l'apoptose permet aux cellules cancéreuses de survivre, de se multiplier, d'exploiter leur potentiel métastatique et d'induire une potentielle résistance aux agents cytotoxiques [16].

La cellule possède différents systèmes de contrôle permettant de maintenir l'intégrité des gènes et réguler le processus de division cellulaire, décrits en Figure 2.

Figure 2 : Système de contrôle des altérations génétiques



D'après l'article de la Fondation ARC, *Qu'est-ce qu'un cancer ?*, 2022 [17]

La cellule possède des mécanismes de réparation qui permettent de repérer et corriger les anomalies génétiques. Lorsque les mutations sont trop importantes ou trop nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit par apoptose. Lorsqu'il existe un défaut du mécanisme de réparation ou de l'apoptose, le système de contrôle dysfonctionne et des cellules cancéreuses ayant accumulé un grand nombre de mutations se forment.

Parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule continue alors à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement devenir incontrôlable. Elle se multiplie et conduit à la formation d'une tumeur, maligne ou bénigne.

La notion selon laquelle les cancers sont des maladies des gènes des cellules de l'hôte résulte de la découverte en 1976 du premier oncogène [18]. Les oncogènes sont des gènes ayant muté, qui stimulent de façon anormale la prolifération cellulaire et peuvent engendrer un cancer. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes normaux ayant pour but de ralentir la croissance et la division des cellules. De plus, lorsqu'une mutation est détectée dans la cellule, ces gènes peuvent activer des systèmes de réparation et l'apoptose. Ils contribuent à nous protéger contre le cancer. Lorsque ces gènes subissent une mutation perte de fonction, ils deviennent inactifs et les cellules peuvent alors se développer de manière incontrôlée, résultant en la formation d'un cancer [18].

On connaît déjà plus d'une centaine d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs, ainsi que de nombreux gènes de réparation de l'ADN [19]. Les recherches sur ces gènes ont permis de découvrir de nouvelles pistes de traitement, notamment dans le cadre de la médecine personnalisée. On peut citer l'exemple des thérapies ciblées anti-HER2, HER2 étant un oncogène codant pour les protéines constitutives du récepteur HER2, homologue des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor*). La surexpression d'HER2 est retrouvée dans 15 à 30% des cancers du sein, dans certains cancers œsophagiens, gastriques, des glandes salivaires et de l'ovaire [20].

2) Les caractéristiques des cellules cancéreuses

L'extraordinaire complexité de la cellule cancéreuse offre de nouvelles pistes en matière de recherche ; l'identification et la connaissance des caractéristiques de ces cellules permettent de définir un grand nombre de cibles thérapeutiques et le développement de nouveaux traitements toujours plus spécifiques et efficaces.

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent huit particularités (résumées en Figure 3) :

- Une prolifération activée en continu et non contrôlée. Les cellules normales contrôlent minutieusement le processus de prolifération en régulant notamment la production de facteurs de croissance. Cela permet d'assurer l'homéostasie et la maintenance d'un tissu cellulaire sain et fonctionnel. Les cellules cancéreuses sont caractérisées par la dérégulation de ce mécanisme, entraînant leur prolifération de manière continue et incontrôlée [21]. Elles peuvent présenter un grand nombre de récepteurs de ces facteurs de croissance, on parle de surexpression. Le récepteur de l'EGF est surexprimé dans un grand nombre de cancers : poumon, vessie, sein... [22].
- L'insensibilité aux signaux anti-prolifératifs. Ces signaux fonctionnent en favorisant la sortie des cellules du cycle cellulaire, empêchant leur croissance incontrôlée, et en les maintenant dans un état de non-prolifération appelé la phase G0. Certains gènes suppresseurs de tumeurs fonctionnent comme des signaux anti-prolifératifs et leur perte de fonction (par mutation) contribue à l'oncogenèse [21]. Le gène P53 est considéré comme suppresseur de tumeur car il peut interrompre la division cellulaire et déclencher l'apoptose des cellules anormales. Dans plus de 50% des tumeurs, les cellules cancéreuses possèdent un allèle muté du gène P53 [23].
- La résistance à l'apoptose : les cellules possédant cette résistance tendent à devenir « immortelles » [21]. Il a été démontré que l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 est augmentée dans les blastes de leucémies aiguës myéloblastiques et permet à ces cellules de développer un potentiel malin de haut-grade et une résistance à certaines thérapies [24].
- L'acquisition d'un potentiel répliatif illimité. La télomérase est réactivée dans plus de 90% des cancers, c'est une ADN polymérase ARN (Acide ribonucléique) dépendante qui, lors de la réplication de l'ADN, permet de conserver la longueur du chromosome en ajoutant une structure spécifique à ses extrémités : le télomère. A chaque division cellulaire normale, on constate un raccourcissement progressif des télomères, et au bout d'un certain nombre de divisions apparaît un phénomène de dégénérescence de la cellule et sa mort. La croissance physiologique des cellules est régulée par ce nombre limité de cycles de division successifs et l'érosion des télomères. La télomérase permet la réparation des télomères et leur maintien à leur longueur initiale, conférant aux cellules cancéreuses ayant réactivé cette télomérase un potentiel de réplication illimité permettant de générer une tumeur [21,25].
- L'induction de l'angiogenèse. Cela consiste en la formation de nouveaux réseaux microvasculaires qui permettront d'irriguer la tumeur, de l'alimenter en oxygène et en nutriments et d'assurer sa croissance [21]. Le VEGF est un facteur inducteur de la croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dont la sécrétion est régulée positivement par des oncogènes. Le Switch Angiogénique se produit lorsque qu'il y a un déséquilibre entre les signaux pro- et anti-angiogéniques, en faveur des signaux pro-

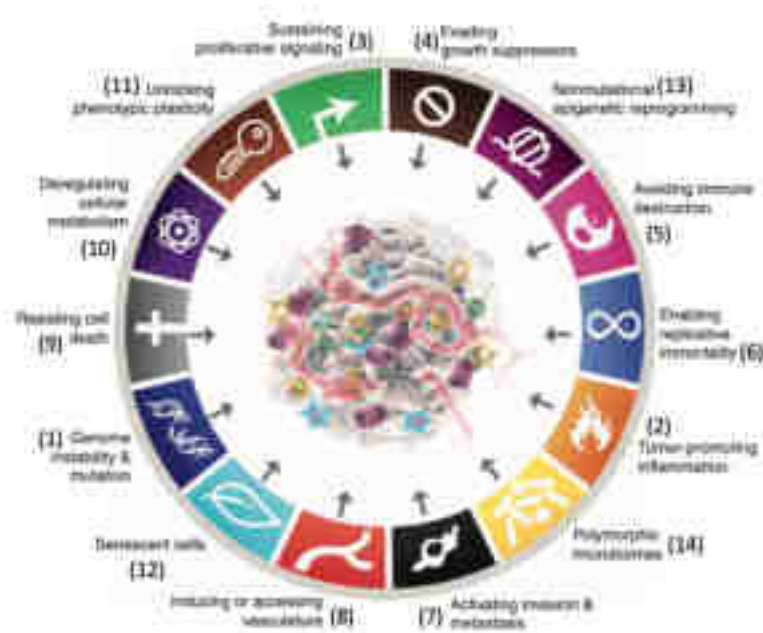
angiogéniques, et permet à la tumeur de croître de manière exponentielle grâce à la formation d'un nouveau système vasculaire [26]. Les cellules cancéreuses peuvent également accéder à un réseau vasculaire déjà existant (cooptation) [27].

- L'acquisition d'un phénotype mobile et invasif. Les cellules cancéreuses sont capables de sortir de leur tissu d'origine et de se disséminer dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques par intravasation. Les cellules qui survivent aux contraintes soumises par la circulation pourront ensuite procéder à l'étape d'extravasation afin d'atteindre et de coloniser l'organe cible. Il s'ensuit la formation de petits nodules de cellules cancéreuses, appelés micrométastases, et leur croissance en tumeurs macroscopiques, cette dernière étape étant appelée « colonisation » [21,28]. La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus morphogénique fondamental au cours duquel les cellules perdent un nombre important de leurs caractéristiques épithéliales (adhérence cellulaire et polarité) pour acquérir des propriétés de cellules mésenchymateuses (plus grande mobilité et capacité à envahir les tissus environnants) [29].
- La reprogrammation métabolique de la cellule néoplasique lui permettant de soutenir sa prolifération [30]. En condition aérobie, les cellules normales transforment le glucose en pyruvate via la glycolyse (dans le cytosol), puis en dioxyde de carbone dans la mitochondrie. Ce procédé très efficace ayant un rendement énergétique très élevé se nomme la phosphorylation oxydative. En anaérobie, la glycolyse est favorisée au dépend de la phosphorylation oxydative, peu de pyruvate est envoyé dans la mitochondrie car elle consomme de l'oxygène [21]. La reprogrammation métabolique de la cellule cancéreuse signifie que ces cellules vont choisir d'utiliser majoritairement la glycolyse comme métabolisme énergétique, même en présence d'oxygène, on parle de « glycolyse aérobie ». Ce procédé leur permet de synthétiser de grandes quantités d'ATP (Adénosine triphosphate) et démontre leur adaptation aux contraintes de leur environnement, telle que l'hypoxie (fréquente au sein des tumeurs) [31].
- La capacité d'échapper à l'attaque des cellules du système immunitaire (lymphocytes T, B, cellules *Natural Killer* et macrophages). Le système immunitaire est responsable de la détection puis l'élimination des cellules cancéreuses. Toutefois, ces dernières ont développé des mécanismes permettant d'échapper à la détection du système immunitaire, par la sécrétion de facteurs immunosuppresseurs tels que le TGF- β (*Transforming Growth Factor Beta*) [32] ou le recrutement de lymphocytes T régulateurs (Treg), ayant la propriété de neutraliser l'action cytotoxique des lymphocytes T effecteurs [33].

Les nouvelles connaissances des mécanismes du cancer ont permis d'identifier deux autres particularités de la cellule cancéreuse. En corrompant la différenciation normale des cellules progénitrices en cellules matures dans les lignées en développement, la tumorigénèse est facilitée. Ces cellules ont acquis la capacité physiologiquement restreinte de plasticité phénotypique et vont échapper

à l'état de différenciation terminale ; la cellule est maintenue dans un état partiellement différencié, appelé “*progenitor-like*”, avec une forte capacité de prolifération permettant la progression maligne [27]. De plus, les cellules sénescentes peuvent également être considérées comme favorisant la tumorigénèse. Elles exercent une action pro-tumorale sur les cellules voisines *via* la sécrétion de molécules bioactives. Les cellules sénescentes présentent un profil de sécrétion particulier appelé le *senescent-associated secreted phenotype* (SASP) [27,34].

Figure 3 : Les dix caractéristiques de la cellule cancéreuse



D’après Hanahan, *Hallmarks of Cancer: New dimensions*, 2022 [27]

Les cellules cancéreuses possèdent un certain nombre de caractéristiques, résultant de l’instabilité génomique et de mutations (1). L’inflammation contribue également au processus d’oncogénèse en fournissant des molécules bioactives telles que des facteurs de croissance et des facteurs pro-angiogéniques (2). On peut dénombrer dix propriétés clés: une prolifération activée en continu (3), la capacité d’échapper aux signaux anti-prolifératifs (4), à la surveillance du système immunitaire (5), l’acquisition d’un potentiel répliatif illimité (6), d’un phénotype invasif et la capacité de former des métastases (7), l’induction de l’angiogenèse (8), la résistance à la mort cellulaire (9), la dérégulation du métabolisme cellulaire (10), la plasticité phénotypique (11) et l’état sénescence promoteur de tumeur (12). Les modifications épigénétiques non mutationnelles (13) et le microbiome (14) sont d’autres facteurs pouvant favoriser la tumorigénèse.

3) Le cancer, une maladie évolutive

Les cellules tumorales se développent à partir de cellules originelles mutantes. On considère qu’il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse [19]. Sur le

plan phénotypique, la cellule cancéreuse perd ses caractères de différenciation. Les anomalies génétiques répétées à l'origine du cancer transforment les cellules de sorte qu'elles ne présentent plus leurs caractéristiques d'origine. Lors de la découverte d'un cancer, il est possible que l'on n'arrive pas à définir l'origine de la cellule selon son analyse microscopique ; on parle de tumeur « indifférenciée ». A l'inverse, certaines tumeurs sont constituées de cellules assez similaires aux cellules d'origine ; elles sont dites « différenciées » [6].

La perte des caractéristiques histologiques d'origine des cellules constitue un des critères d'agressivité de la tumeur [6]. Ces cellules ont une apparence et un comportement très différents de ceux des cellules normales du tissu dans lequel elles ont commencé à se développer. Elles vont croître plus rapidement et se propager dans l'organisme en formant des métastases. Les tumeurs peu différenciées ou indifférenciées sont des cancers de haut grade. Les tumeurs qui contiennent des cellules cancéreuses bien différenciées ont tendance à être moins agressives. Ces cancers de bas grade se développent plus lentement et sont moins susceptibles de se propager [35].

4) L'hétérogénéité tumorale

Intertumorale ou intratumorale, l'hétérogénéité s'exprime à de multiples niveaux : morphologique, phénotypique, génomique, dans le temps et l'espace, et joue un rôle tant dans la progression tumorale que dans la résistance aux traitements.

a) L'hétérogénéité intertumorale

L'hétérogénéité intertumorale, c'est-à-dire l'hétérogénéité entre les patients porteurs de tumeurs du même type histologique, résulte de facteurs spécifiques au patient notamment des différences dans le profil des mutations constitutionnelles et somatiques, et l'influence de facteurs environnementaux [36]. Il en résulte d'importantes variations en termes d'agressivité du cancer et de sensibilité aux traitements.

Les tumeurs sont classées en sous-groupes de pronostics différents ou de sensibilité prévisible aux traitements grâce à la génétique moléculaire. Elle implique l'utilisation de l'information contenue dans le génome des individus comme part entière de leur prise en charge clinique. La recherche d'une mutation somatique et/ou constitutionnelle va permettre d'obtenir un diagnostic plus précis, d'orienter le choix du traitement, d'identifier des marqueurs pronostics de récurrence (à l'aide de la signature moléculaire Oncotype DX® par exemple, pour le carcinome du sein) et des marqueurs de résistance [37].

Vingt-huit plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers ont été mises en place en France [38]. Elles sont toutes dotées de la technologie de séquençage à haut-débit, le *Next-Generation Sequencing* (NGS). Les séquenceurs NGS opèrent en parallèle sur un très grand nombre de séquences

et permettent l'analyse simultanée de plusieurs milliers, voire millions de molécules d'ADN. Le séquençage par synthèse effectué à l'aide de la méthode Illumina® est le plus couramment utilisé. Un autre avantage du NGS est la possibilité d'effectuer une analyse multi-patients permettant de diminuer les coûts liés au matériel utilisé et l'obtention plus rapide des résultats (en 15 jours s'ils sont nécessaires à la mise en place du traitement) [39].

Le séquençage à haut-débit permet de faire la distinction entre les mutations *drivers*, qui déterminent le développement du cancer [40] et les mutations *passengers*, présentes, mais ne jouant pas un rôle important dans la croissance tumorale [41]. Les recommandations émises par l'ACMG/AMP (*American College of Medical Genetics/ Association for Molecular Pathology*) permettent de classer chacun des variants identifiés en pathogène, probablement pathogène, bénin, probablement bénin ou de signification incertaine, selon des données génétiques, cliniques, épidémiologiques et bioinformatiques [42]. Cette différenciation est déterminée pour chaque patient et il existe un réseau national qui classe de manière régulière tous les variants et permet la mise en commun des informations.

En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, l'analyse génétique actuellement recommandée correspond à une analyse en panel de gènes incluant 13 gènes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire. Ces 13 gènes d'utilité clinique (*BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* et *EPCAM*) constituent le panel HBOC (*Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer*) et des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil ont été publiées pour chacun d'entre eux [43,44]. Dans le cas des cancers du sein, la recherche constitutionnelle du panel HBOC est effectuée par NGS, puis confirmée par la méthode de Sanger (qui analyse uniquement la séquence dans laquelle une potentielle mutation a été mise en évidence) [45].

L'analyse génomique mène à une stratégie thérapeutique plus ciblée, sécuritaire et efficace.

b) L'hétérogénéité intratumorale

L'hétérogénéité intratumorale se réfère aux différences observées entre les cellules cancéreuses au sein d'une même tumeur [36]. Elle résulte de la combinaison de deux mécanismes :

- Théorie de l'évolution clonale : différents sous-clones coexistent au sein d'une même tumeur et se différencient par des variations génétiques intercellulaires. Des niveaux élevés d'instabilité génomique favorisent l'émergence de sous-clones plus compétitifs, possédant un avantage sélectif en termes de croissance et/ou de survie [21]. Ces sous-clones aux propriétés malignes vont pouvoir se développer, de façon toujours plus hétérogène sur le plan génétique, et l'emporter sur les clones ancestraux [46]. Une compréhension globale de la dynamique des tumeurs est essentielle pour le

développement de stratégies thérapeutiques efficaces : les sous-clones auront des capacités variables d'invasion, de métastase et de résistance aux traitements.

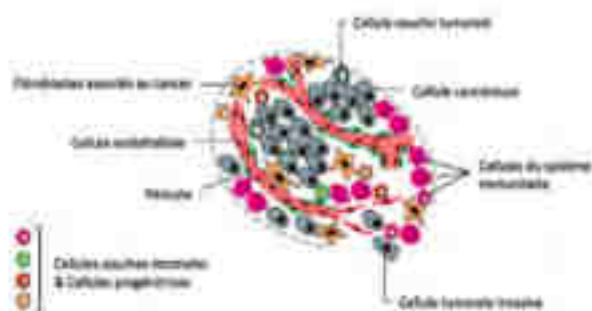
- Théorie des cellules souches cancéreuses : cette théorie évoque une organisation hiérarchique au sein des tumeurs. Au sommet de cette hiérarchie se trouverait un contingent minoritaire de cellules souches cancéreuses (CSC), pouvant générer des tumeurs grâce aux processus d'auto-renouvellement et de différenciation de ces CSC vers l'ensemble des composants cellulaires formant la tumeur. Les cellules souches cancéreuses ont été identifiées puis isolées dans de nombreuses tumeurs solides telles que le cancer du sein, du pancréas, et le glioblastome. On suppose que ces cellules persistent dans les tumeurs comme une population distincte et provoquent des résistances aux traitements, des rechutes et la formation de métastases. Le développement de thérapies ciblées ayant une action sur les CSC permettrait d'améliorer la survie des patients atteints du cancer [47].

Les modèles d'évolution clonale et de cellules souches cancéreuses jouent un rôle dans le développement de tumeur hétérogènes et peuvent agir en synergie : le concept de plasticité indique que l'évolution clonale peut donner naissance à des cellules cancéreuses semblables à des cellules souches [46]. La recherche de nouvelles thérapies tient compte de ces deux modèles.

c) Le microenvironnement tumoral

L'étude du microenvironnement tumoral nous permet de mieux comprendre l'hétérogénéité tumorale. Le stroma tumoral diffère du microenvironnement normal par la composition biochimique de la matrice extracellulaire (MEC) et du fait que les populations cellulaires sont contrôlées par les cellules tumorales pour répondre à leurs propres besoins [27]. On retrouve des cellules souches cancéreuses, des fibroblastes associés au cancer (cellules de soutien), des cellules endothéliales, des péricytes (ayant un rôle important dans la néovascularisation tumorale) ou encore des cellules du système immunitaire (voir Figure 4). En plus d'assurer la croissance tumorale, le microenvironnement protège la tumeur du système immunitaire, en bloquant notamment l'accès des lymphocytes cytotoxiques au site tumoral [48].

Figure 4 : Les cellules du microenvironnement tumoral



D'après Hanahan et Weinberg, *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*, 2011 [21]

Le processus de cancérisation et la perturbation du microenvironnement sont intimement liés, l'un participant au développement et au maintien de l'autre, et *vice versa*. Il est clairement établi que le cancer ne résulte pas seulement d'une série d'événements oncogénétiques, mais que le microenvironnement est un partenaire à part entière exerçant un impact important sur l'évolution de la maladie [48].

Le stroma tumoral est pris en considération dans le traitement du cancer. En effet, différents agents ont été développés et sont utilisés pour moduler les interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement. Ainsi, les agents anti-angiogéniques tels que les anticorps anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) empêchent la liaison du VEGF à ses récepteurs, ce qui inhibe le développement d'un nouveau réseau de vascularisation et bloque la croissance tumorale [49].

II. LES CANCERS DU SEIN

En 2022, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recensé 2,3 millions de femmes atteintes d'un cancer du sein, ce cancer étant le plus courant à l'échelle du globe [50].

En France, environ 61 000 nouveaux cas de cancers du sein ont été diagnostiqués en 2023 (cela représente 33% des cancers). Le nombre de décès liés à cette maladie est estimé à 12 000 par an, toutefois ce chiffre diminue régulièrement. L'amélioration de la survie s'explique par un meilleur dépistage, 60% des cancers étant aujourd'hui détectés à un stade précoce, et par le développement de nouvelles thérapeutiques toujours plus efficaces. Actuellement, 88% des patientes sont en vie 5 ans après le diagnostic [2,51].

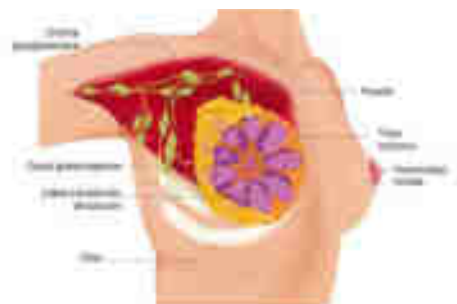
Le traitement du cancer du sein peut être très efficace, en particulier si la maladie est détectée précocement. Il associe souvent une ablation de la tumeur par chirurgie et l'utilisation de la radiothérapie afin de contrôler la maladie dans le sein, les ganglions lymphatiques et les régions voisines. Un traitement systémique peut être administré, visant à traiter la tumeur, les métastases et/ou réduire le

risque de réapparition et de propagation du cancer. Nous pouvons citer l'hormonothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées [52].

1) L'anatomie du sein et la classification histologique des cancers

Le sein est composé principalement de tissu glandulaire et de tissu adipeux. La glande mammaire est formée de lobes glandulaires constitués de nombreux lobules à l'origine de la production de lait. Le lait est transporté des lobules vers le mamelon grâce aux canaux galactophores, représentés en Figure 5.

Figure 5 : La structure du sein



D'après l'article de la Fondation ARC, *Qu'est-ce qu'un cancer du sein ?*, 2023 [53]

Le sein est de nature glandulaire. Il se divise en 15 à 20 secteurs appelés lobes. Chaque lobe se divise ensuite en lobules qui s'achèvent en de minuscules bulbes sécrétant le lait. Les lobes et lobules sont reliés entre eux par les canaux galactophores, qui aboutissent au mamelon.

En fonction de leur localisation et de leur extension, plusieurs types de cancer du sein peuvent être identifiés. La variété histologique la plus fréquemment rencontrée est l'adénocarcinome. C'est une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire et il représente 95% des cancers du sein [54].

Les carcinomes *in situ* sont des cancers du sein où les cellules cancéreuses n'ont pas diffusé dans les tissus environnants. Ils correspondent à un stade précoce de la maladie et représentent près de 15 à 20% des cancers du sein. Il existe deux types de carcinomes *in situ* :

- Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) : les cellules cancéreuses sont localisées au niveau des canaux de la glande mammaire. Il s'agit de la forme majoritaire des carcinomes *in situ* [55].
- Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) : les cellules cancéreuses sont localisées au niveau des lobules.

Les carcinomes infiltrants sont des cancers du sein pour lesquels les cellules cancéreuses ont diffusé et envahi les tissus entourant les canaux et les lobules. Ces cancers sont dits invasifs car ils peuvent

atteindre les ganglions axillaires ou d'autres parties du corps (les os, les poumons, le foie, le cerveau) grâce à la formation de métastases. Ils représentent 75% des cancers du sein et il existe deux types fréquents :

- Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) : le développement initial des cellules cancéreuses est localisé dans le canal galactophore. Il correspond au type de cancer du sein le plus répandu et représente 8 cancers du sein infiltrants sur 10 [56].
- Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) : correspond au deuxième type le plus fréquent de cancer du sein, le développement initial des cellules cancéreuses est localisé dans les lobules.

D'autres types de cancers moins communs ont été identifiés tels que le carcinome inflammatoire du sein (qui représente 1 à 4% des cancers du sein [57]), la maladie de Paget du mamelon (liée dans 80% des cas à une tumeur mammaire maligne sous-jacente, CCIS ou CCI [58]) et l'angiosarcome mammaire (très rare [59]).

2) Les symptômes et le dépistage des cancers du sein

Le cancer du sein prend la plupart du temps la forme d'une masse ou d'un épaissement non douloureux dans le sein. Il est important que toute femme remarquant une grosseur anormale au niveau du sein consulte un professionnel de santé dans un délai d'un à deux mois, même si cette grosseur ne provoque aucune douleur.

Les symptômes suivants doivent alerter :

- Une masse ou un épaissement dans le sein,
- Un changement de la taille, de l'apparence ou de la forme du sein,
- Des modifications cutanées du sein ; la peau devient rouge, chaude, gonflée ou prend l'aspect d'une peau d'orange,
- Des modifications de l'apparence du mamelon ou de l'aréole, un suintement ou un écoulement anormal,
- Une grosseur au niveau de l'aisselle, qui peut être le signe que le cancer s'est propagé aux ganglions axillaires.

Certains symptômes peuvent être liés aux métastases : des douleurs osseuses, des nausées, une perte de poids, d'appétit, une jaunisse, l'essoufflement, la toux, des maux de tête ou une faiblesse musculaire [60].

Le dépistage organisé, proposé tous les deux ans aux femmes âgées de 50 à 74 ans, permet la détection et la prise en charge précoce des cancers du sein, augmentant ainsi les chances de guérison. Ce

dépistage consiste en la réalisation d'un examen clinique des seins, par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme et la réalisation d'une mammographie [61].

Trois facteurs de risque principaux favorisent l'apparition du cancer du sein chez la femme :

- L'âge : près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans,
- Le mode de vie : la consommation d'alcool, de tabac, le surpoids et le manque d'activité physique peuvent favoriser l'apparition d'un cancer du sein,
- Les antécédents personnels et familiaux : les femmes ayant déjà eu un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre ont un risque plus élevé d'apparition d'un cancer du sein que les autres femmes au même âge. Ce risque augmente également lors d'antécédents familiaux de cancers ou l'existence de prédispositions génétiques. Seuls 5 à 10% des cancers du sein sont liés à la transmission héréditaire d'une mutation. Les mutations les plus fréquentes portent sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, codant pour des protéines impliquées dans la réparation des cassures double brin de l'ADN. Être porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes augmente le risque de développer un cancer du sein et de l'ovaire.

Certains traitements hormonaux de la ménopause peuvent également exercer une influence sur l'apparition d'un cancer du sein [62].

Les cancers du sein peuvent prendre des formes très variées, ce qui explique l'importance de la réalisation d'exams médicaux complets. La détection du cancer à un stade peu avancé de son développement permet de le soigner plus facilement et de limiter les séquelles liées à certains traitements. La participation des femmes au programme de dépistage organisé en France est en légère hausse depuis 2021 et rattrape la chute constatée en 2020 en lien avec la pandémie de COVID-19. Le dépistage du cancer du sein est un enjeu majeur de santé publique car dépisté à un stade précoce, il peut être guéri dans plus de 90% des cas. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 63 ans et l'on observe une survie nette à 5 ans de près de 88% des patientes [63].

3) La prise en charge diagnostique

La prise en charge diagnostique d'un cancer du sein débute par le bilan initial et l'examen de référence pour le dépistage est la mammographie. Le diagnostic est ensuite affirmé par l'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique. Le bilan d'extension consiste en la recherche de la présence de métastases, à l'aide d'exams d'imagerie plus spécifiques et la réalisation d'un bilan sanguin complet.

Les tumeurs sont classées par les médecins selon la classification TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis*), le stade, le grade et les anomalies moléculaires.

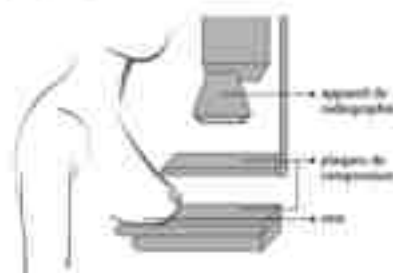
a) Bilan initial

Le bilan initial permet de confirmer toute suspicion de diagnostic de cancer du sein et de préciser le type histologique de la tumeur. Il débute par l'interrogatoire et l'examen clinique du patient.

L'interrogatoire recherche : les symptômes, les facteurs de risque, l'existence d'antécédents familiaux, la prise d'un traitement oestroprogestatif ou progestatif (devant être interrompue), si la patiente est ménopausée ou non. L'examen clinique inclut un examen détaillé des seins ainsi que des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires. Il permet également la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique [64].

L'imagerie médicale joue un rôle prédominant dans la prise en charge des cancers du sein, tant au niveau du dépistage que du diagnostic. L'exploration radiologique du sein la plus courante est la mammographie bilatérale. Cet examen permet de dépister 90% des cancers du sein déjà présents, avant tout symptôme [65]. Une tumeur se traduit visuellement par une masse ou par la présence de microcalcifications, dont le nombre, la forme et la répartition permettent de suspecter ou non l'existence d'un cancer. En pratique, le sein est placé et comprimé entre deux plaques et est soumis à une dose extrêmement faible de rayons X (Figure 6). Deux radiographies par sein sont réalisées, une de face et une en oblique, ce qui permet de visualiser les structures internes du sein et de comparer les deux côtés de chaque sein.

Figure 6 : Mammographie numérique (2D)



D'après l'article de la Société canadienne du cancer, *Mammographie* [66]

La mammographie numérique est un appareil de radiologie permettant d'examiner les tissus internes du sein et de détecter une anomalie. La compression du sein permet d'obtenir une bonne qualité d'image et une irradiation moindre. Les images obtenues apparaissent sur un écran puis sont imprimées sur des films. La mammographie est réalisée lors du dépistage du cancer du sein ou en présence de symptômes.

La mammographie par tomosynthèse (3D) permet d'obtenir un cliché numérique reconstitué en trois dimensions à partir d'images du sein obtenues sous différentes coupes par un mammographe numérique et traitées par un logiciel de reconstruction d'image. Cette méthode, qui n'entraîne pas d'augmentation de la dose d'exposition aux rayons X, permet de limiter les faux positifs et d'améliorer les taux de détection du cancer en séparant les différentes profondeurs du sein afin de mieux visualiser la lésion. La Haute Autorité de Santé (HAS) a actualisé ses recommandations en mars 2023 en intégrant la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein, à condition qu'elle soit systématiquement associée à la mammographie synthétique (2Ds, nécessaire pour garder une vue d'ensemble du sein) [67].

On utilise le système BIRADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*) de l'*American College of Radiology* (ACR) pour classer les images mammographiques en six catégories :

- ACR 0 : classification d'attente, des investigations complémentaires sont nécessaires,
- ACR 1 : mammographie normale,
- ACR 2 : anomalies bénignes qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire,
- ACR 3 : existence d'une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée,
- ACR 4 : existence d'une anomalie indéterminée ou suspecte,
- ACR 5 : existence d'une anomalie évocatrice d'un cancer.

En cas d'images ACR 4 ou ACR 5, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires [68].

La biopsie consiste à prélever des cellules et tissus au niveau des zones présentant des anomalies, afin de les analyser au microscope. Elle permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer, de préciser le type de cancer dont il s'agit et de déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Il sera possible de déterminer les caractéristiques des cellules comme la présence de récepteurs hormonaux et de conclure sur la nature hormono-dépendante ou non du cancer [44]. Cet examen permet également de doser l'antigène Ki67, un marqueur de prolifération des cellules tumorales, renseignant sur l'agressivité de la tumeur. Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais non exprimée pendant la phase de quiescence G0. Il permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. L'expression de Ki67 varie tout au long du cycle cellulaire et atteint son niveau maximal pendant la mitose. L'index Ki67 est utile pour prévoir la sensibilité d'une tumeur aux agents cytotoxiques [44].

b) Bilan d'extension

Le bilan d'extension permet de déterminer si le cancer est localisé ou s'il est étendu à d'autres organes (métastases). Différents examens d'imagerie sont réalisés dont la radiographie du thorax, le

scanner TAP (Thoraco-Abdomino-Pelvien), la scintigraphie osseuse, l'échographie abdominale et pelvienne, l'IRM et le PET scan (tomographie par émission de positons couplée à un scanner).

Un bilan sanguin complet comportant le dosage des marqueurs tumoraux est souvent prescrit. L'antigène tumoral 15-3 (CA15-3) est une protéine fabriquée entre autres par les cellules cancéreuses du sein. Sa concentration sanguine augmente chez plus de trois femmes sur quatre atteintes d'un cancer du sein métastatique (concentration normale : < 30 U/ml). Le dosage de cet antigène est utile pour suivre l'évolution de la tumeur et la réponse au traitement : la baisse du taux de CA15-3 signifie que le traitement est efficace. La détection de cet antigène au cours du temps permet également d'observer l'éventuelle reprise du processus néoplasique [69].

c) Classification des tumeurs : TNM, stade, grade et anomalies moléculaires

Le bilan initial a permis de recueillir les éléments nécessaires pour déterminer le stade du cancer selon la classification TNM [70]. Cette classification se fait selon trois paramètres :

- T pour « *Tumor* » (tumeur) : caractérise la taille de la tumeur primitive et son infiltration dans les tissus voisins (critères décrits dans le Tableau 1),
- N pour « *Nodes* » (adénopathies) : caractérise l'invasion des ganglions lymphatiques par les cellules cancéreuses (critères décrits dans le Tableau 2),
- M pour « *Metastasis* » (métastases) : caractérise la présence de métastases à distance (critères décrits dans le Tableau 3).

Tableau 1 : Classification TNM, T pour « *Tumor* » ou Tumeur

T : Tumeur
TX : détermination de la tumeur primitive impossible.
T0 : aucun signe de tumeur primitive.
Tis : carcinome <i>in situ</i> . <ul style="list-style-type: none"> ○ Tis CCIS : carcinome canalaire <i>in situ</i>. Il s'agit d'un cancer du sein pré-invasif. ○ Tis Paget : maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. Affection cutanée rare, qui apparaît sous la forme d'une éruption cutanée ou d'autres changements sur la peau du mamelon.
T1 (inclut T1mic, T1a, T1b et T1c) signifie que le diamètre de la tumeur est ≤ 2 cm.
T2 : la tumeur fait plus de 2 cm mais moins de 5 cm de diamètre.
T3 : la tumeur fait plus de 5 cm de diamètre.
T4 est divisé en 4 groupes : <ul style="list-style-type: none"> - T4a signifie que la tumeur s'est propagée à la paroi thoracique, - T4b signifie que la tumeur s'est étendue à la peau (œdème ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés), - T4c : à la fois 4a et 4b,

- **T4d** : carcinome inflammatoire. C'est un cancer du sein rare et agressif. Les cellules cancéreuses bloquent les vaisseaux lymphatiques dans la peau du sein. On l'appelle « inflammatoire » parce que le sein atteint peut être rouge, enflé, chaud au toucher et douloureux.

Tableau 2 : Classification TNM, N pour « *Nodes* » ou Adénopathies

N : Adénopathies
NX : il n'est pas possible d'évaluer l'invasion des ganglions lymphatiques.
N0 : absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional.
N1 : Le cancer a envahi 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires, et/ou des cellules cancéreuses sont détectées dans les ganglions lymphatiques mammaires internes lors d'une biopsie du ganglion sentinelle.
N2 : Le cancer a envahi 4 à 9 ganglions axillaires avec une zone de propagation de plus de 2 mm (N2a) ou le cancer a envahi un ou plusieurs ganglions lymphatiques mammaires internes entraînant une augmentation de leur taille (N2b).
<p>N3 : - N3a :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Le cancer s'est propagé à 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus, avec au moins une zone de propagation du cancer supérieure à 2 mm, ○ ou le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques sous-claviculaires, avec au moins une zone de propagation du cancer supérieure à 2 mm. <p>- N3b :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Le cancer est retrouvé dans au moins un ganglion lymphatique axillaire, avec au moins une zone de propagation du cancer supérieure à 2 mm, et a élargi les ganglions lymphatiques mammaires internes, ○ ou le cancer s'est propagé à 4 ganglions lymphatiques axillaires ou plus, avec au moins une zone de propagation du cancer supérieure à 2 mm, et aux ganglions lymphatiques mammaires internes lors de la biopsie du ganglion sentinelle. <p>- N3c : Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques sus-claviculaires avec au moins une zone de propagation du cancer supérieure à 2 mm.</p>

Tableau 3 : Classification TNM, M pour « *Metastasis* » ou Métastases

M : Métastases
MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0 : Aucune propagation de la tumeur à distance n'est constatée sur les examens d'imagerie ou à l'examen physique.
M1 : Le cancer s'est propagé à des organes distants comme le montrent les examens d'imagerie ou l'examen physique, et/ou une biopsie de l'une de ces zones prouve que le cancer s'est propagé et que sa taille est supérieure à 0,2 mm.

Les médecins emploient la classification TNM pour assigner un stade variant de 0 à 4 à de nombreux types de cancer. En général, plus le numéro du stade est élevé, plus le cancer s'est propagé. Pour la plupart des cancers, les stades signifient :

- Stade 0 : correspond à un carcinome *in situ* ou à un changement précancéreux,
- Stade 1 : la tumeur est de petite taille et elle ne s'est pas développée hors de l'organe dans lequel elle a pris naissance,
- Stades 2 et 3 : la tumeur est de grande taille ou s'est développée hors de l'organe dans lequel elle a pris naissance,
- Stade 4 : le cancer s'est propagé par le sang ou le système lymphatique jusqu'à un emplacement éloigné (propagation métastatique) [71].

On classe également les tumeurs en cancers de bas grade ou de haut grade histologique. Le grade est défini selon l'aspect anormal des cellules cancéreuses au microscope. Un numéro est attribué au grade, les numéros les plus bas sont utilisés pour les cancers de bas grade.

Dans les cancers de bas grade, les cellules sont bien différenciées, elles ont un aspect relativement normal. En général, ces cancers ont tendance à se développer lentement, ne pas se propager, et ont de meilleures perspectives de traitement.

Dans les cancers de haut grade, les cellules sont peu différenciées, elles ont un aspect plus anormal. Les cancers de haut grade ont tendance à se développer rapidement, à se propager, et nécessitent des traitements différents et plus agressifs que ceux des cancers de bas grade [72].

La classification des tumeurs selon leurs anomalies moléculaires permet d'identifier des sous-groupes de cancers à pronostics différents et nécessitant une prise en charge thérapeutique personnalisée. La recherche de l'altération moléculaire qui servira de cible thérapeutique nécessite classiquement : un prélèvement de la tumeur, l'extraction des acides nucléiques (ADN, ARN) de ces cellules, l'analyse de ces derniers par différentes techniques en fonction de ce que l'on recherche, l'analyse et l'interprétation des résultats et, finalement, le choix d'un traitement en fonction des anomalies identifiées [38,73].

Les différentes méthodes utilisées pour identifier les anomalies moléculaires sont :

- L'immunohistochimie (IHC) qui détecte la présence et la quantité de certaines protéines cellulaires (couple anticorps-antigène),
- L'hybridation *in situ* (ISH) qui permet de localiser une séquence de nucléotides connue monobrin (ARN ou ADN) sur une coupe histologique de tissu,
- Le séquençage de l'ADN ou de l'ARN qui permet d'identifier les mutations survenues dans les gènes [73].

Les analyses moléculaires permettent de classer les cancers du sein parmi quatre groupes moléculaires : luminal A, luminal B, HER2-positif et de phénotype basal.

Les cancers de type luminal A et B représentent la grande majorité des cancers du sein [74], ils sont hormono-dépendants : les cellules cancéreuses ont à leur surface des récepteurs qui lient les œstrogènes et/ou la progestérone et stimulent leur croissance.

- **Les cancers de type luminal A** : les tumeurs se développent à partir des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules. Ils possèdent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (tumeur ER et PR positive) et sont associés à l'absence de surexpression du gène HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*). Ce sont des tumeurs très peu proliférantes, avec un dosage de Ki67 (marqueur de prolifération) plutôt bas ; elles sont généralement de bas grade histologique [75].

- **Les cancers de type luminal B** expriment de façon moins importante les récepteurs hormonaux. Ils peuvent être caractérisés d'« HER-2 like » lorsqu'ils surexpriment l'oncogène HER2 présent sur le chromosome 17q12. Ce sont généralement des tumeurs proliférantes, avec une expression de Ki67 élevée ; elles sont de grade histologique plus élevé que le type luminal A [75].

- **Les cancers HER2-positif (non luminal)** sont définis par l'amplification du gène HER2, qui se traduit par un taux trop élevé d'une protéine accélératrice de la croissance cellulaire, appelée HER2/neu. Le nombre de récepteurs HER2 exprimés dans la cellule augmente et cela induit un signal de prolifération cellulaire, un signal de survie grâce à la réduction de l'apoptose et un effet pro-angiogénique. Ces tumeurs n'expriment souvent pas de récepteurs hormonaux. Les cancers HER2-positif ont tendance à se développer et s'étendre plus agressivement que les autres types de cancers du sein cités précédemment. Le risque de métastases et de récurrence est plus élevé, cependant, leur pronostic a été fortement amélioré par l'utilisation des thérapies ciblées. La surexpression du récepteur HER2 est retrouvée chez 12 à 20% des femmes atteintes d'un cancer du sein [76].

- **Le cancer du sein « basal-like »** est surnommé ainsi car ses cellules ressemblent aux cellules basales des canaux galactophores, par opposition aux cellules luminales [75]. Il est caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux et l'absence de surexpression du gène HER2. Par extension, on parle de **cancers du sein triple négatifs** (RH-/HER2-) qui comprennent un grand nombre de tumeurs de type « basal-like ». Ces cancers apparaissent le plus souvent chez la femme jeune, ayant une prédisposition génétique. Les tumeurs « basal-like » représentent 15 à 20% des cancers du sein et sont associées à une prolifération cellulaire importante, un grade histologique élevé et un pronostic sombre avec un risque de rechute important [75]. Avant l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, les options thérapeutiques pour traiter ce type de cancer étaient rares et peu efficaces (en cas de cancer métastatique) [77].

Les carcinomes de type basal incluent les **cancers du sein associés aux mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2***. Chez les femmes porteuses de mutations sur ces gènes, le risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans est de 40 à 85%, alors qu'il est de 10% dans la population générale [78]. L'identification de cette prédisposition permet une surveillance plus précoce et plus rigoureuse des sujets à risque (la mastectomie prophylactique est parfois choisie par les patientes).

Le gène *BRCA1* est localisé sur le chromosome 17q21, le gène *BRCA2* est localisé sur le chromosome 13q21. Ces deux gènes de prédisposition possèdent un rôle suppresseur de tumeur permettant de réguler négativement la prolifération cellulaire ainsi que de réparer des cassures double brin de l'ADN, afin de maintenir et de protéger l'intégrité du génome. Les mutations constitutionnelles touchant ces gènes sont majoritairement de type « perte de fonction » et de transmission autosomique dominante. La présence de ces mutations augmente le risque de développer un cancer du sein à un âge précoce, ainsi qu'un cancer de l'ovaire. Les cancers du sein résultants de la mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* représentent 5 à 10% des cancers du sein et sont qualifiés de cancers héréditaires [78].

Les médecins en apprennent toujours plus sur le cancer, sur la façon dont il se développe et se propage, et sur la meilleure façon de le traiter. Au fil du temps, l'ajout de ces découvertes aux systèmes de stadification des différents types de cancer a contribué à rendre plus précise la classification de ces cancers et permet de mieux identifier les perspectives thérapeutiques.

III. LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN

Entre 1990 et 2023, le nombre de nouveaux cas de cancers a doublé, avec une augmentation de 98% des cancers chez l'homme et de 104% chez la femme (toutes localisations confondues). Cette augmentation est principalement liée à l'évolution démographique [79].

Le cancer du sein représente un tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme et la première cause de décès par cancer chez la femme [50]. Cependant, la survie des personnes atteintes d'un cancer du sein s'est améliorée au cours du temps ; la recherche persistante et continue de nouvelles thérapies permet d'espérer une rémission et la guérison.

Jusqu'à la fin des années 90, les médicaments de chimiothérapie constituaient la seule arme médicamenteuse dans le traitement des cancers [80]. Ces traitements systémiques ont pour objectif de détruire les cellules cancéreuses, on parle d'action cytotoxique. Il existe plusieurs types de chimiothérapies : curative (pour induire une rémission, et/ou la guérison), néoadjuvante (préopératoire, afin de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention chirurgicale), adjuvante (postopératoire, ayant pour objectif d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles et de limiter le risque de rechute),

métastatique (pour détruire les cellules cancéreuses qui se sont propagées hors du site initial) et palliative (pour améliorer la qualité de vie des patients en phase avancée).

Les cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit, les altérations cellulaires qu'ils induisent ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses. Ils peuvent exercer une toxicité sur les cellules saines, préférentiellement des cellules avec un potentiel prolifératif élevé comme les cellules de la moelle osseuse, les follicules pileux et l'épithélium intestinal. Cela induit un certain nombre d'effets indésirables : anémie, thrombopénie, leucopénie, pancytopenie, mucite, stomatite, diarrhée, vomissements, alopecie, infertilité... [4]. Ces toxicités sont souvent dose-limitantes et peuvent être à l'origine de complications sévères, voire entraîner l'incapacité du patient à prendre des doses de chimiothérapie suffisamment élevées afin de combattre le cancer le plus efficacement possible.

L'accumulation des connaissances sur les différences entre la cellule saine et la cellule cancéreuse a permis la mise au point de nouveaux traitements ciblant des caractéristiques spécifiques au cancer : les thérapies ciblées. Ces thérapies innovantes sont considérées comme le fondement de la médecine de précision, cette dernière ayant pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux caractéristiques propres de sa tumeur, permettant de gagner en efficacité tout en réduisant le nombre d'effets indésirables. L'autre pilier de la médecine de précision est l'immunothérapie [81].

Les premières thérapies ciblées sont apparues à la fin des années 1990 et le nombre de molécules disponibles n'a cessé d'augmenter depuis. On compte à ce jour plus d'une centaine de thérapies ciblées approuvées par l'*European Medicines Agency* (EMA) [82]. Le qualificatif « ciblé » signifie que ces traitements sont développés pour bloquer une anomalie moléculaire identifiée dans la tumeur et impliquée dans les mécanismes de l'oncogenèse (prolifération tumorale, angiogenèse...). Idéalement, ces molécules détruisent uniquement les cellules cancéreuses et épargnent les autres. Les médicaments destinés à agir sur une certaine cible sont difficiles à développer (dépend de la structure de la cible et/ou de sa fonction dans la cellule) et leur coût est élevé [83].

1) Les différentes familles de thérapies ciblées

Il existe deux familles principales de thérapies ciblées : les anticorps monoclonaux et les médicaments à petites molécules.

a) Les anticorps monoclonaux

Le développement d'une immunité adaptative *vis-à-vis* d'un antigène étranger découle de la reconnaissance de celui-ci par des lymphocytes B ou T (via une cellule présentatrice d'antigène). Les lymphocytes B interagissent directement avec l'antigène, ce qui entraîne leur transformation en

lymphocytes B effecteurs, appelés plasmocytes, qui vont sécréter des anticorps, et en lymphocytes B mémoire. Les anticorps permettent de neutraliser l'antigène lors de la formation du complexe immun (permettant l'activation du complément) et de faciliter la phagocytose [84]

Les anticorps monoclonaux sont spécifiques d'un épitope donné (d'un antigène donné) et sont produits par un clone unique de lymphocytes B. Ils ont une très forte affinité pour l'antigène, donc une spécificité et une efficacité importante. Ils peuvent être fabriqués en laboratoire pour traiter une maladie [85].

Les anticorps monoclonaux existent depuis des décennies mais ils étaient dérivés de souris et manquaient d'activité lorsqu'ils étaient administrés à l'homme. En effet, les anticorps murins (suffixe « -omab ») provoquent l'activation du système immunitaire et la production d'anticorps humains anti-souris, appelés HAMA (*Human anti-mouse antibody*), qui neutralisent l'effet du composé et peuvent avoir des conséquences graves sur la santé du patient [85].

Grâce aux progrès du génie génétique, il est devenu possible de générer des anticorps plus proches des anticorps humains, qui sont nettement plus efficaces. Les anticorps chimériques contiennent des fragments constants d'anticorps humains greffés aux fragments variables d'anticorps murins. Ils sont humains à 70-75% et reconnaissables par leur terminaison en « -ximab » [86]. Les anticorps humanisés (suffixe « -zumab ») sont humains à 90% ; seules les parties hypervariables d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine [87]. Leur structure est décrite en Figure 7.

Figure 7 : Structure d'un anticorps monoclonal



D'après Shepard et al., Clinical Medicine Journal, 2017 [88]

Les anticorps monoclonaux permettent de neutraliser un antigène en reconnaissant un épitope. Ils sont formés de 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères polypeptidiques, reliées entre elles par des ponts disulfures. Les chaînes sont chacune constituées d'un domaine variable et d'un certain nombre de domaines constants. L'association entre un domaine variable porté par une chaîne lourde et un domaine variable adjacent porté par une chaîne légère constitue le site de reconnaissance de l'antigène, le paratope. Dans un anticorps monoclonal humanisé, toutes les séquences d'acides aminés provenant de la souris ont été remplacées par des séquences humaines, à l'exception des régions hypervariables.

Il existe également des anticorps intégralement humains (suffixe « -umab »). La durée de vie et les capacités effectrices des anticorps chimériques, humanisés, et humains sont identiques car liés à la portion cristallisable de l'anticorps (Fc), avec une nette amélioration par rapport aux anticorps de souris. Leurs propriétés d'immunogénicité sont bien moindres que celles des anticorps murins. Cependant, des anticorps anti-anticorps thérapeutiques (ADA, *Anti-Drug Antibodies*) peuvent toujours être produits par le système immunitaire d'un patient traité [89].

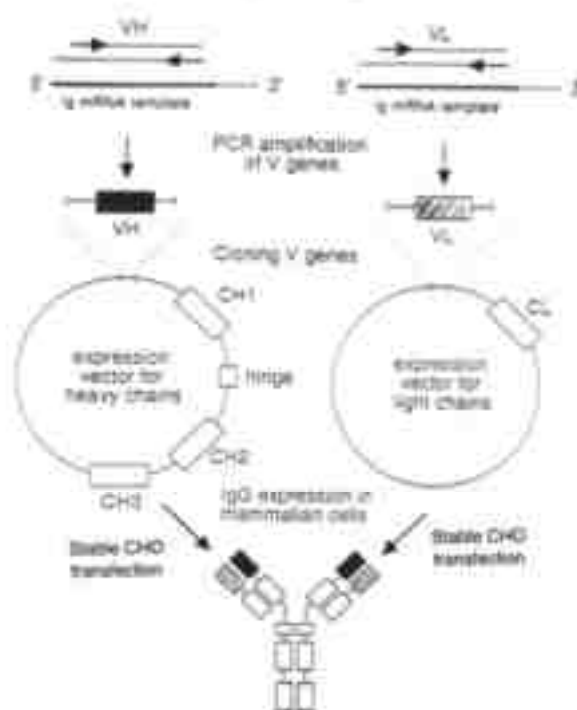
Actuellement, une grande majorité des anticorps sont produits *in-vitro* par la technologie de l'ADN recombinant [86]. La production d'un anticorps recombinant passe par 3 étapes successives : i) l'identification des séquences d'ADN codant l'anticorps, ii) le clonage de ces séquences dans un vecteur d'expression (le plus souvent un plasmide) et iii) le transfert du vecteur recombinant et l'expression du transgène dans une cellule hôte permettant de produire l'anticorps.

L'identification et l'isolement des séquences de l'anticorps à cloner dans le vecteur d'expression peut se faire de différentes manières : par RT-PCR à partir d'hybridomes, à partir de souris transgéniques humanisées, à l'aide de l'approche de *phage display* (ou technique d'exposition à la surface d'un phage) et enfin par le biais de la technologie *single B cell antibody* [90]. La technique de *phage display* permet d'étudier les interactions entre les protéines, les peptides et l'ADN grâce à des bactériophages et a permis de constituer une banque de données de plusieurs millions de bactériophages qui ont été modifiés pour afficher différents fragments d'anticorps à leur surface. Cette approche permet de sélectionner des séquences d'anticorps ayant la plus grande affinité pour des antigènes spécifiques [91].

Une fois les séquences codant pour l'anticorps d'intérêt identifiées et clonées dans un vecteur d'expression approprié, le vecteur va être transféré au sein d'une cellule hôte qui pourra produire l'anticorps après l'expression du transgène. Les cellules hôtes utilisées le plus souvent pour l'expression des anticorps recombinants retrouvés actuellement en clinique sont les cellules ovariennes d'hamster chinois (cellules CHO) car elles sont robustes, faciles à manipuler génétiquement, et permettent surtout d'obtenir des protéines avec des profils de glycosylation et d'activité proches de ceux observés dans les cellules humaines. Les anticorps sont produits dans ces cellules de manière reproductible sont par conséquent de qualité élevée [86]. Les cellules de myélomes murins NS0 et Sp2/0 sont également des systèmes hôtes (dans approximativement 20% des cas) pour la production d'anticorps recombinants utilisés actuellement en thérapeutique (c'est le cas de la production du sacituzumab govitécan, TRODELVY[®], qui sera abordé dans la suite de ce manuscrit).

Le processus de clonage des séquences codant un anticorps dans un vecteur d'expression est schématisé en Figure 8.

Figure 8. Technologie de l'ADN recombinant pour la production d'anticorps recombinants



D'après l'article de Kim et al., *Expression system for production of stable cMAbs*, 2011 [92]

La production d'anticorps recombinants s'effectue selon plusieurs étapes. Elle débute par le clonage des gènes des régions d'intérêt (chaîne lourde et/ou chaîne légère de l'anticorps) dans un vecteur. On peut utiliser un plasmide d'expression par chaîne, ou regrouper les séquences codant les 2 chaînes au sein du même plasmide. Les vecteurs d'expression sont transférés par transfection, dans une cellule mammifère, telle qu'une cellule d'ovaire d'hamster chinois (CHO) par exemple, et cela permet l'expression de nouveaux anticorps.

Les anticorps monoclonaux sont conçus pour viser soit la cellule tumorale, soit le système immunitaire du patient. Lorsque les anticorps se fixent à des cibles présentes sur les cellules cancéreuses, ils peuvent avoir différents modes d'action : se fixer sur la cible pour la signaler au système immunitaire qui va se charger de l'éliminer, empêcher directement la cellule cancéreuse de se développer ou provoquer sa destruction.

Lorsque l'anticorps monoclonal se fixe à une cellule du système immunitaire, on parle d'immunothérapie (et d'anticorps à cible immunitaire). Dans le cas du cancer, elle ne s'attaque pas directement à la tumeur, mais stimule les cellules immunitaires impliquées dans la reconnaissance et la destruction des cellules tumorales.

Le pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1, est indiqué dans le traitement du cancer du sein triple négatif, en association à une chimiothérapie [93]. Le pembrolizumab est dirigé contre une molécule du checkpoint immunitaire, PD-1 (*Programmed cell death protein-1*), qui est exprimée à la surface des

lymphocytes T et permet la stimulation antigénique des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Son ligand, le PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales. L'interaction PD-1/PD-L1 envoie des signaux répresseurs au lymphocyte T qui s'inactive et devient incapable de contrôler l'expansion des cellules tumorales [105]. Le pembrolizumab (KEYTRUDA®) bloque l'interaction du récepteur PD-1 avec le ligand PD-L1, il est qualifié d'inhibiteur de checkpoint. Ce composé n'induit pas une réponse immunitaire antitumorale directe mais amplifie une réponse lymphocytaire T préexistante. Le système immunitaire peut à nouveau reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses.

En France, KEYTRUDA® est accessible de deux manières :

- Il est inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (et la liste en sus) pour le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique en association à la chimiothérapie (publication dans le Journal Officiel en juin 2023) [94,95],
- Il fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce datée de mars 2022 (et renouvelée en mars 2023) pour le traitement néoadjuvant (associé à la chimiothérapie) poursuivi en traitement adjuvant (monothérapie) du cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire et précoce à haut risque de récurrence [96].

Dans le cas des anticorps monoclonaux ayant une cible tumorale, leur action sur le système immunitaire est considérée comme passive [97]. Nous retrouvons dans cette catégorie les anticorps anti-HER2 qui ciblent les cellules cancéreuses surexprimant la protéine HER2/neu, inhibant la prolifération des cellules tumorales et induisant leur mort par apoptose. Nous pouvons citer le trastuzumab (HERCEPTIN®), indiqué dans la prise en charge du cancer du sein HER2-positif [98].

Les anticorps anti-VEGF permettent de neutraliser le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), sécrété par les cellules tumorales, afin de bloquer le développement des cellules endothéliales (constituant la paroi interne des vaisseaux sanguins), d'inhiber l'angiogenèse et d'empêcher la croissance tumorale. Le bévacizumab (AVASTIN®) est dirigé contre le VEGF et est utilisé en association à une chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique [99].

Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie injectable, en sous-cutané ou en perfusion intraveineuse. La prescription et l'administration de ces thérapies s'effectue à l'hôpital, du fait de leur technicité et de leur coût élevé. Les anticorps monoclonaux étant des protéines, s'ils étaient administrés par voie orale ils seraient détruits par les sucs digestifs [100]. Actuellement, une trentaine d'anticorps monoclonaux contre le cancer sont prescrits en pratique quotidienne et l'on recense plus de 1 000 essais cliniques (*EU Clinical Trials Register*, avril 2024).

b) Les médicaments à petites molécules

Les médicaments à petites molécules sont nommés ainsi car ce sont des molécules de faible poids moléculaire ayant l'avantage de traverser facilement la membrane cellulaire afin de fixer une cible intracellulaire. Lorsqu'elles bloquent une fonction de la cellule, on parle d'inhibition et le nom du composé se terminera en « -ib » [101].

Dans le cas du traitement du cancer du sein, nous distinguons :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (dont le nom se termine en « -tinib »), tels que le lapatinib, un inhibiteur du domaine tyrosine kinase des récepteurs de l'EGF et HER2 [102], indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression d'HER2.
- Les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (dont le nom se termine en « -ciclib »), comme le palbociclib, un inhibiteur de CDK4/6, indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et HER2-négatif, en association à l'hormonothérapie [103].
- Les inhibiteurs de PARP (dont le nom se termine en « -parib »), tels que l'olaparib, indiqués dans le traitement des cancers avec mutation des gènes *BRCA1/2* [104].

Les médicaments à petites molécules sont administrés par voie orale et sont généralement prescrits à des doses fixes, indépendamment du poids, de l'âge ou du sexe du patient [105]. Le traitement doit être instauré à l'hôpital par un spécialiste. La plupart de ces composés sont ensuite délivrés en pharmacie de ville.

2) Les thérapies ciblées anti-HER2 (cancer du sein HER2⁺)

Les cancers du sein HER2-positif sont caractérisés par la surexpression de la protéine HER2/neu accélératrice de la croissance cellulaire. Ils représentent 12 à 20% des cancers du sein [76] et sont associés à un développement rapide et agressif, avec la formation de métastases et un risque élevé de rechutes.

HER2 un oncogène situé sur le bras long du chromosome 17. Ce gène code pour les protéines constitutives du récepteur HER2, homologue de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique), localisé dans la paroi des cellules du sein. Lorsque le récepteur est stimulé, il transmet un signal dans la cellule grâce à plusieurs voies de signalisation dont la voie des MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) et celle de PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*). La phosphorylation du domaine tyrosine kinase du récepteur induit un signal de prolifération cellulaire, de survie cellulaire (par réduction de l'apoptose) et un effet pro-angiogénique [106].

L'amplification du gène HER2 dans les cellules cancéreuses entraîne la surexpression de la protéine HER2/neu et l'augmentation du nombre de récepteurs HER2 exprimés [107]. Les anticorps monoclonaux anti-HER2 ciblent les cellules surexprimant HER2 et permettent d'agir spécifiquement sur ces cellules cancéreuses. Ils se lient avec une grande affinité aux récepteurs HER2 et entraînent l'inhibition de l'activation et de la stimulation des voies de signalisation intracellulaires qui lui sont associées, permettant d'inhiber la prolifération cellulaire et d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses. Ils peuvent également induire le mécanisme de cytotoxicité dépendant d'anticorps (ADCC, *Antibody-dependent cell cytotoxicity*) : les cellules tueuses immunitaires reconnaissent les cellules cibles à lyser car elles sont recouvertes d'anticorps spécifiques (anti-HER2) [108].

Une thérapie ciblée n'est efficace que si la tumeur possède la cible que le traitement tente de bloquer. Cette cible est recherchée à l'aide d'un test compagnon ; c'est un test diagnostique qui permet de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est considéré comme « compagnon » d'utilisation du traitement [109].

Le statut HER2-positif de la tumeur doit être confirmé afin de sélectionner rigoureusement les patients susceptibles de recevoir une thérapie ciblée anti-HER2. Il existe deux techniques standard pour déterminer ce statut : l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* (ISH) [76].

La technique d'immunohistochimie est toujours réalisée en première. Son principe repose sur la fixation d'anticorps spéciaux, associés à un marqueur coloré, à la protéine HER2/neu. La surexpression de la protéine HER2/neu va être analysée (voir Figure 9).

Le résultat est exprimé selon une graduation de 0 à 3+, détaillée dans le Tableau 4. Si le résultat de l'IHC est de 0 ou 1+, la protéine HER2/neu n'est pas surexprimée et la tumeur est définie comme HER2-négative. S'il est de 3+, nous avons une surexpression de HER2/neu (taux plus élevé que la normale), la tumeur est dite HER2-positif. Si le résultat est de 2+, le statut HER2 est incertain ; il devra être défini à l'aide de la technique de FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*).

Tableau 4 : Résultats de la recherche du statut HER2 par IHC

Score	Coloration	Signification	Statut
0	Aucune coloration n'est observée ou la coloration de la membrane est observée dans moins de 10% des cellules tumorales	Taux de HER2/neu normal	Négatif
1+	Une coloration faible de la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales	Taux de HER2/neu normal	Négatif
2+	Une coloration modérée de la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales	Protéine HER2/neu légèrement surexprimée, FISH pour confirmer le statut HER2	Incertain
3+	Une coloration forte de la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales	Surexpression de HER2/neu, tumeur HER2-positive	Positif

Figure 9 : Représentation de la surexpression de la protéine HER2/neu dans un cancer du sein, mis en évidence par immunohistochimie (IHC)



D'après Lehr et al., Revue Médicale Suisse, 2009 [110]

En cas de tumeur HER2-positive, la technique d'immunohistochimie permet de mettre en évidence un fort immunomarquage membranaire circonférentiel des cellules tumorales, correspondant à la surexpression de la protéine HER2/neu. Cela se traduit par un score IHC de 3+.

L'hybridation *in situ* (ISH, *In Situ Hybridization*) est utilisée pour confirmer ou infirmer la surexpression de la protéine HER2/neu dans les cas ambigus. C'est une technique quantitative qui étudie l'amplification du gène HER2 en évaluant le nombre de copies de ce gène présentes dans les cellules cancéreuses à l'aide d'une sonde à ADN marquée d'un colorant fluorescent (FISH, *Fluorescence In Situ Hybridization*, Figure 10).

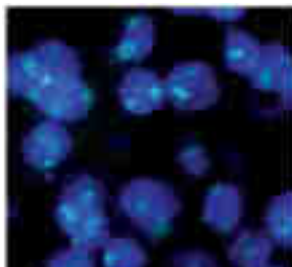
Le résultat pourra être négatif : FISH- ou positif : FISH+ (voir Tableau 5).

Il est positif quand plus de six copies du gène HER2 sont détectées par cellule.

Tableau 5 : Résultats de la recherche du statut HER2 par FISH

Résultat	Signification
FISH-	Taux de HER2 normal, tumeur HER2-négative
FISH+	Nombre de copies du gène HER2 supérieur à 6 ; tumeur HER2-positive

Figure 10 : Représentation de l'amplification de HER2 dans un cancer du sein, mis en évidence par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH)



D'après Lehr et al., Revue Médicale Suisse, 2009 [110]

Grâce à la technique d'hybridation *in situ*, on observe la multiplication des signaux fluorescents caractérisant l'amplification du gène HER2, avec de multiples points verts au sein des noyaux colorés en bleu par DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole).

La quantification par PCR, *Polymerase Chain Reaction*, de l'amplification du gène HER2 pourrait devenir une méthode de substitution à la technique de FISH (plutôt complexe). Les techniques de PCR en temps réel permettent d'analyser l'amplification du gène de façon automatisable, reproductible et rapide.

Figure 11 : Récapitulatif de la détermination du statut HER2 d'une tumeur [76]

Score IHC	0	1+	2+	3+
Statut HER2	Négatif	Négatif	Incertain	Positif

La découverte très prometteuse d'HER2 en tant que cible thérapeutique a constitué une avancée majeure pour le traitement du cancer du sein HER2-positif, conduisant à l'approbation du premier anticorps ciblant HER2, le trastuzumab, il y a près de 25 ans. Dès lors, le trastuzumab est devenu le traitement de référence des tumeurs surexprimant HER2. De plus, les progrès en termes de stratégie de ciblage ont permis de développer d'autres anticorps monoclonaux anti-HER2, des conjugués d'anticorps-médicaments et des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant HER2, tous apportant un bénéfice clinique impressionnant.

Lorsque le statut HER2-positif de la tumeur est clairement établi, le patient est éligible au traitement par thérapie ciblée anti-HER2. Les principaux médicaments ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne dans le traitement des cancers du sein HER2-positif sont le

trastuzumab (HERCEPTIN[®]), le pertuzumab (PERJETA[®]), le trastuzumab emtansine (KADCYLA[®]), le trastuzumab déruxtécan (ENHERTU[®]) et le lapatinib (TYVERB[®]).

a) Les anticorps anti-HER2 : trastuzumab et pertuzumab

Les deux principaux anticorps anti-HER2 utilisés pour le traitement du cancer du sein HER2-positif sont le trastuzumab et le pertuzumab, des immunoglobulines de type IgG1.

Le trastuzumab (HERCEPTIN[®])

Le trastuzumab a été le premier anticorps monoclonal humanisé développé pour cibler HER2. Il est administré par voie intraveineuse et est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2-positif :

- Après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie (si indiquées),
- En association à une chimiothérapie adjuvante incluant le docétaxel et le carboplatine,
- Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel,
- En association avec une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec HERCEPTIN[®], chez les patients ayant une maladie localement avancée ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Dans le cas des cancers HER2-positif métastatiques, le trastuzumab est indiqué :

- En association avec le docétaxel ou le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie (il est préconisé par la HAS d'ajouter le pertuzumab à cette bithérapie [111]),
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs,
- En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie [98].

HERCEPTIN[®] est agréé aux collectivités, il est inscrit sur la liste des spécialités prises en charge par l'Assurance Maladie en sus des tarifs d'hospitalisation (sauf pour l'indication « en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie » considérée comme obsolète par la HAS) [111].

Le trastuzumab est utilisé uniquement chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2/neu et/ou une amplification du gène HER2 démontrées par des méthodes précises et validées (techniques d'IHC et ISH).

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), pour une administration effectuée toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée d'HERCEPTIN® est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 6 mg/kg, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. Pour une administration hebdomadaire, la dose de charge initiale recommandée est de 4 mg/kg et la dose d'entretien est de 2 mg/kg.

La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. La durée du traitement par trastuzumab est de 1 an pour un cancer du sein précoce ou jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité trop importante pour un cancer métastatique [98].

Différentes études cliniques démontrent la réussite sans précédent de ce traitement, notamment en cas d'utilisation concomitante de chimiothérapies (études NSABP B-31¹ et NCCTG N9831²) : pour le critère principal, la survie sans maladie (*Disease-free survival*, DFS), l'ajout de l'HERCEPTIN® au paclitaxel (après une chimiothérapie constituée de doxorubicine et cyclophosphamide) a permis d'obtenir une diminution de 52% du risque de récurrence de la maladie et une diminution de 37% du risque de décès. Tous les sous-groupes de patients ont tiré un bénéfice de l'ajout du trastuzumab.

Mécanisme d'action

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et exerçant une action antinéoplasique. Il se fixe au domaine extracellulaire de HER2, ce qui entraîne l'internalisation du complexe et son inactivation. Le trastuzumab bloque l'activité tyrosine kinase de HER2, neutralise la transduction du signal, ce qui bloque l'activité intrinsèque du récepteur et entraîne l'inhibition des voies de signalisation intracellulaires en aval du récepteur HER2. Le trastuzumab bloque donc le processus de division et de développement des cellules cancéreuses surexprimant le récepteur HER2 et exerce une action de stimulation du système immunitaire afin de l'aider à reconnaître et détruire les cellules cancéreuses (mécanisme d'ADCC).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents liés au trastuzumab sont un dysfonctionnement cardiaque (apparition d'une insuffisance cardiaque), des réactions liées à la perfusion (exprimées chez 40% des patients, cela peut être une dyspnée, de l'hypotension, de la fièvre, des vomissements...), une hématotoxicité (telle qu'une neutropénie) et des réactions indésirables pulmonaires : pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aiguë et insuffisance respiratoire [98].

¹ NSABP B-31 : étude de phase III terminée en 2019, référence ClinicalTrials.gov : NCT00004067.

² NCCTG N9831 : étude de phase III terminée en 2010, référence ClinicalTrials.gov : NCT00005970.

Concernant la toxicité cardiaque du trastuzumab, 5 à 15% des patients vont souffrir d'une altération de leur fonction cardiaque. Une évaluation doit être réalisée avant l'instauration du traitement, puis la Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) doit être mesurée tous les 3 mois lors du traitement [98]. Si le pourcentage de FEVG diminue de ≥ 10 points par rapport à sa valeur initiale et qu'il est inférieur à 50%, le traitement par HERCEPTIN[®] doit être suspendu (selon les recommandations de l'ESMO, *European Society for Medical Oncology* [112]). Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi. Les effets indésirables cardiaques sont d'autant plus prononcés lors de l'association du trastuzumab aux anthracyclines [98]. La cardiotoxicité induite par le trastuzumab est le plus souvent asymptomatique, non liée à la dose et réversible à l'arrêt du traitement.

Afin d'alléger les contraintes liées à l'administration intraveineuse du trastuzumab, une formulation sous-cutanée a été développée (HERCEPTIN[®] 600 mg/ 5 ml), ayant les mêmes indications d'AMM que la forme intraveineuse. Cette formulation est obtenue par l'intermédiaire d'une enzyme, la hyaluronidase recombinante rHUPH20, capable de dégrader l'acide hyaluronique pour permettre l'ouverture des espaces interstitiels de la matrice extracellulaire et l'augmentation temporaire de sa perméabilité, autorisant la diffusion du trastuzumab dans la circulation sanguine.

Cette présentation sous-cutanée (agrée aux collectivités et inscrite sur la liste en sus) est fréquemment utilisée. Elle permet d'utiliser une voie moins invasive que l'intraveineuse, d'espacer les prises (toutes les trois semaines), de diminuer le temps d'administration (à 5 minutes) et d'améliorer la compliance des patients, qui passeront notamment moins de temps à l'hôpital [113].

L'étude MO22982³ évalue la préférence du patient *vis-à-vis* de l'administration du trastuzumab soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée : il a été observé une préférence pour la voie sous-cutanée (avec une diminution du taux d'évènements indésirables de 65 à 49%).

Résistances

Une raison commune de résistance au trastuzumab est l'inhibition incomplète des récepteurs de la famille HER, ce qui peut être surmonté par l'association du trastuzumab à un autre anticorps comme le pertuzumab (ayant une action plus large). De plus, l'utilisation d'anticorps conjugués-médicament dont le composé cytotoxique aurait une activité même lors d'une faible expression d'HER2 permettrait de surmonter une baisse d'efficacité de la thérapie anti-HER2 en cas de faible expression de ce dernier. Un autre mécanisme de résistance implique la formation de p95^{HER2}, une forme tronquée d'HER2 qui ne possède pas le domaine extracellulaire reconnu par les anticorps anti-HER2. Cette résistance peut être surmontée par l'utilisation d'anticorps spécifiques des lymphocytes T (TCB, *T cell bispecific antibodies*), qui redirigent ces lymphocytes contre les tumeurs p95^{HER2} positives.

³ MO22982 : étude de phase II terminée en 2013, référence EudraCT : 2010-024099-25.

Nous pouvons également citer la perte de PTEN (un gène suppresseur de tumeur) qui entraîne l'hyperactivation de la voie des PI3K et conduit à une résistance de la tumeur au trastuzumab [114]. Dans ce cas-là, ce sont les inhibiteurs de PI3K et mTOR qui pourraient offrir une alternative thérapeutique (comme l'alpelisib ou l'évérolimus [115]). Ces inhibiteurs peuvent également être utilisés en cas de mutation activatrice de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR ; l'activation de cette voie diminue la sensibilité de la cellule au trastuzumab et entraîne une résistance au traitement. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR a été décrite comme l'une des voies les plus fréquemment perturbées dans le cancer. L'association du trastuzumab aux inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR permettrait de surmonter cette résistance et est particulièrement efficace sur les cellules souches cancéreuses [116].

La découverte du trastuzumab a constitué un tournant dans le traitement des cancers du sein HER2-positif. Cependant, un nombre important de patients ont développé une résistance, entraînant une rechute de la maladie. Des études ont montré que l'association d'anticorps ciblant plusieurs domaines d'HER2 pourrait exercer un effet antitumoral synergique ; le pertuzumab a été développé.

Le pertuzumab (PERJETA®)

Le pertuzumab a été développé pour contrer les résistances liées au traitement par le trastuzumab. Il présente une structure proche du trastuzumab, c'est également un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant [117].

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, PERJETA® est indiqué en association avec le trastuzumab et le docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie.

Il est également indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif à un stade précoce localement avancé, inflammatoire, ou à risque élevé de récurrence et dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2-positif à risque élevé de récurrence. Cependant, pour ces deux dernières indications, le PERJETA® n'est pas inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (avis défavorable de la HAS) [118].

Le pertuzumab se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. La dose de charge initiale recommandée est de 840 mg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg. PERJETA® doit être administré pendant 3 à 6 cycles en cas de cancer précoce et pendant 1 an pour un cancer avancé. Le pertuzumab et le trastuzumab doivent être administrés de façon séquentielle [117].

Mécanisme d'action

La principale différence entre le pertuzumab et le trastuzumab se situe au niveau du site de liaison avec le récepteur HER2. Le trastuzumab se lie avec une grande affinité au sous-domaine V du récepteur HER2 et le pertuzumab se lie quant à lui au sous-domaine II, le domaine de dimérisation extracellulaire. Cette liaison permet de bloquer l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 (avec HER1, HER3 et HER4), inhibant ainsi l'activation des voies de signalisation intracellulaires et conduisant à un arrêt de la prolifération et la mort cellulaire par apoptose [119]. Les mécanismes d'action complémentaires du trastuzumab et du pertuzumab permettent une synergie lors de leur emploi combiné.

L'efficacité de cette combinaison a été étudiée au cours de deux études cliniques :

- Lors de l'étude de phase III CLEOPATRA⁴, on observe une augmentation de 15,7 mois de la survie globale pour l'association trastuzumab/pertuzumab/docétaxel par rapport au trastuzumab/placebo/docétaxel chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-positif.
- Dans l'étude de phase II NEOSPHERE⁵, c'est le taux de réponse complète qui est étudié (pCR, *pathological Complete Response*). L'étude est menée sur des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif nouvellement diagnostiqué, précoce, inflammatoire ou localement avancé n'ayant pas reçu préalablement de trastuzumab, de chimiothérapie ou de radiothérapie. Une amélioration statistiquement significative du taux de pCR a été observée chez les patientes recevant PERJETA[®] en plus du trastuzumab et du docétaxel, comparé aux patientes recevant uniquement du trastuzumab et du docétaxel (45,8% vs 29,0%).

Effets indésirables

PERJETA[®] peut provoquer une diarrhée sévère ; une prise en charge précoce avec du lopéramide et une réhydratation hydroélectrolytique doivent être envisagées. Le traitement peut être interrompu en l'absence d'amélioration de l'état du patient. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont une alopécie, des nausées, la fatigue, une neutropénie et des vomissements [117].

Une diminution de la Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) a été rapportée lors du traitement par PERJETA[®]. Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une FEVG $\geq 50\%$ dans le cas d'un cancer du sein métastatique et $\geq 55\%$ pour le cancer du sein précoce. La FEVG doit être évaluée à intervalles réguliers durant le traitement. L'association du pertuzumab au trastuzumab n'a pas montré d'exacerbation du risque de cardiotoxicité [117].

⁴ CLEOPATRA : référence EudraCT : 2007-002997-72, fin de l'étude en novembre 2018.

⁵ NEOSPHERE : référence ClinicalTrials.gov : NCT00545688, fin de l'étude en septembre 2014.

Résistances

Les résistances au pertuzumab sont communes aux autres thérapies anti-HER2. On peut citer entre autres l'activation par mutation de voies de signalisation intracellulaires responsables de l'oncogénèse et l'expression hétérogène de HER2 au sein de la tumeur qui entraîne une diminution de la sensibilité de la tumeur aux thérapies anti-HER2 dépendantes de la surexpression de HER2.

La spécialité PHESGO[®] (injection sous-cutanée) associe le trastuzumab et le pertuzumab. Cela permet d'administrer le traitement plus facilement et plus rapidement que lorsque l'on administre les deux composés séparément. PHESGO[®] est inscrit depuis 2021 sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et sur la liste en sus pour l'indication : « association au docétaxel en cas de cancer du sein métastatique ou localement récidivant non-résécable HER2-positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique » [120].

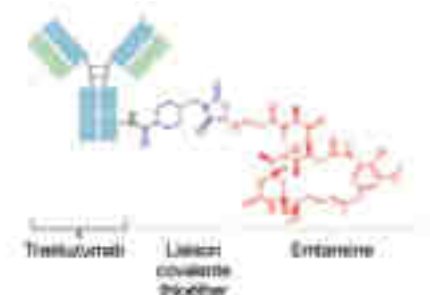
b) Les anticorps conjugués-médicaments : trastuzumab emtansine et trastuzumab déruxtécán

Les anticorps conjugués-médicaments sont conçus afin de délivrer de manière sélective un cytotoxique puissant à l'intérieur des cellules tumorales, en évitant une toxicité sur les cellules saines résultant en un certain nombre d'effets indésirables. L'ADC (*Antibody Drug Conjugate*) est dirigé contre la cellule tumorale surexprimant un antigène de surface spécifique, il va être internalisé, puis la partie cytotoxique du composé est libérée, entraînant la mort de la cellule tumorale [121].

Le trastuzumab emtansine (KADCYLA[®])

Le trastuzumab emtansine est le premier anticorps conjugué-médicament anti-HER2 qui a été développé. Il contient du trastuzumab lié de façon covalente à l'emtansine (DM1), un puissant agent cytotoxique inhibiteur des microtubules de la famille des maytansinoïdes.

Figure 12 : Structure du trastuzumab emtansine, un ADC anti-HER2



D'après Jin et al., *Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment*, 2018 [122]

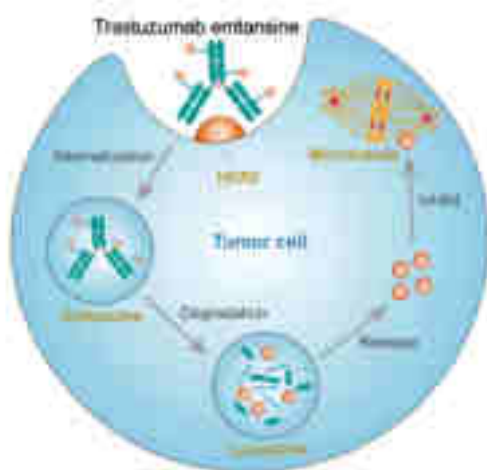
Le trastuzumab emtansine est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et/ou un taxane. Il est également indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2-positif qui présentent une maladie résiduelle invasive après un traitement néoadjuvant par un anti-HER2 et un taxane. KADCYLA® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste en sus pour ces deux indications [123].

KADCYLA® se présente sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion, la dose recommandée est de 3,6 mg/kg de poids corporel, administrée toutes les trois semaines (cycle de 21 jours). 14 cycles sont recommandés en cas de cancer précoce [124].

Mécanisme d'action

Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2. Il contient du trastuzumab lié de façon covalente à l'emtansine, un inhibiteur de microtubules. L'emtansine possède une puissante activité cytotoxique liée à l'inhibition de l'assemblage des tubulines en microtubules, ce qui empêche la division et la croissance des cellules cancéreuses et induit leur apoptose. La conjugaison du trastuzumab à l'emtansine confère à ce dernier une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, augmentant la libération intracellulaire du cytotoxique directement dans les cellules tumorales. En effet, le trastuzumab et l'emtansine sont liés de façon covalente, l'anticorps conjugué-médicament est d'abord internalisé dans la cellule, puis l'emtansine est libérée uniquement après dégradation lysosomale complète du trastuzumab et de la liaison (voir Figure 13). Il n'y aura pas de diffusion de l'emtansine aux cellules alentours car ce composé est chargé positivement [116]. L'emtansine ne peut pas être administrée seul, sa puissante activité cytotoxique et son manque de sélectivité entraîneraient des effets indésirables trop importants.

Figure 13 : Schématisation du mécanisme d'action du trastuzumab emtansine



D'après Creative Biolabs®, *Ado-trastuzumab Emtansine Overview*, 2024 [125]

L'anticorps anti-HER2, le trastuzumab, est conjugué à un puissant composé cytotoxique, l'emtansine, de par une liaison stable thioéther. Cet ADC se lie à sa cible sur la cellule tumorale (le récepteur HER2) et est internalisé puis endocyté dans le milieu intracellulaire. L'emtansine est séparée du trastuzumab lors de la dégradation intégrale du composé dans le lysosome. L'emtansine cytosolique va ensuite inhiber la polymérisation de la tubuline et désorganiser le réseau microtubulaire lors de la mitose, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

L'efficacité des anticorps conjugués-médicaments est liée à la puissance de l'agent cytotoxique, en relation avec la concentration intracellulaire efficace du composé libéré. Le nombre de molécules du cytotoxique liées à l'anticorps est une caractéristique essentielle pour l'optimisation de l'ADC et est représenté par le rapport médicament-anticorps (DAR, *Drug to Antibody Ratio*). Environ 3,5 molécules d'emtansine sont liées à une molécule de trastuzumab [124].

Le trastuzumab emtansine a démontré son efficacité dans le traitement du cancer du sein HER2-positif avec métastases cérébrales lors de l'étude KAMILLA⁶, où l'on observe la réduction du diamètre des métastases cérébrales chez les patients traités par cet ADC [126]. De plus, la survie sans progression et la survie globale ont toutes les deux augmenté par rapport au traitement de référence (sans trastuzumab emtansine).

Effets indésirables

L'administration de KADCYLA[®] peut provoquer une thrombocytopénie liée à l'altération de la différenciation des mégacaryocytes [127]. C'est l'effet indésirable le plus fréquent, qui conduit à une réduction de dose et/ou l'arrêt du traitement. Il est recommandé de mesurer le taux de plaquettes du patient avant chaque administration. Des cas d'évènements hémorragiques ont été rapportés ainsi qu'une hépatotoxicité (augmentation asymptomatique des concentrations des transaminases sériques) et de graves troubles hépatobiliaires. La fonction hépatique doit être surveillée avant l'initiation du traitement puis avant chaque administration.

Les patients traités par le trastuzumab emtansine présentent un risque accru de développer un dysfonctionnement ventriculaire gauche. La FEVG doit être contrôlée avant l'initiation du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement.

⁶ KAMILLA : étude de phase III terminée en 2020, référence EudraCT : 2012-001628-37.

Résistances

Les mécanismes de résistances qui entrent en jeu impliquent ceux du trastuzumab seul ainsi que des mécanismes typiques au trastuzumab emtansine tels que la diminution de l'internalisation du complexe par l'augmentation du mécanisme d'efflux, l'altération de l'endocytose du complexe par l'endosome, la mauvaise dégradation de l'anticorps et de la liaison par le lysosome, ce qui empêche la libération optimale de l'emtansine ou encore l'expression réduite des protéines de transport lysosomales qui nuisent à la bonne libération de l'emtansine dans le cytosol (et qui ne peut pas atteindre les microtubules) [128].

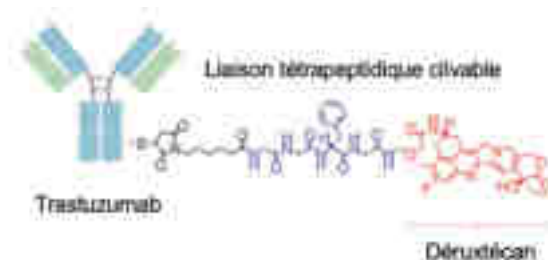
La régulation négative de l'expression de l'antigène est un mécanisme majeur de résistance aux anticorps conjugués-médicaments qui se développe dans les cellules exposées de façon chronique à l'anticorps. Dans le cancer du sein, des cellules 361-TM et JIMT1-TM exposées à de multiples cycles de traitement par le trastuzumab emtansine ont présenté une réduction de 25% et de 58% respectivement de la capacité de liaison anticorps/antigène [129]. Le masquage de l'épitope ciblé constitue un autre mécanisme de résistance observé.

Pour surmonter ces résistances il faut envisager l'utilisation de nouvelles combinaisons de traitements telles le trastuzumab emtansine en association au pertuzumab ou au nératinib (tous deux ayant une action anti-HER2), à l'alpelisib, un inhibiteur de PI3K, et même au pembrolizumab, un inhibiteur de checkpoint immunitaire. Ces combinaisons sont actuellement à l'étude.

Le trastuzumab déruxtécane (ENHERTU®)

Le trastuzumab déruxtécane est un anticorps conjugué-médicament qui contient du trastuzumab lié de façon covalente au déruxtécane (Dxd), un dérivé de l'exatécane, inhibiteur de l'activité de la topoisomérase I qui entraîne la mort cellulaire.

Figure 14 : Structure du trastuzumab déruxtécane, un ADC anti-HER2



D'après Jin et al., *Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment*, 2018 [122]

Environ 8 molécules de déruxtécán sont liées à chaque molécule d'anticorps. ENHERTU® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 [130]. ENHERTU® est pris en charge par l'Assurance Maladie pour cette indication (il est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste en sus depuis février 2024) [131,132].

L'étude DESTINY-Breast04⁷ (phase III) a permis de démontrer pour la première fois l'efficacité d'un anticorps anti-HER2 (le trastuzumab) conjugué à une molécule cytotoxique (le déruxtécán) chez une population de patientes atteintes d'un cancer du sein ne présentant qu'une faible surexpression du récepteur HER2. Ces patientes étaient considérées comme non éligibles à une thérapie ciblée anti-HER2 conventionnelle, le traitement standard au stade métastatique étant alors la chimiothérapie seule. Le trastuzumab déruxtécán permet le doublement de la médiane de survie sans progression (à 10,1 mois) et augmente de 6,4 mois la médiane de survie globale (estimée à 23,9 mois) par rapport à une chimiothérapie seule [133]. L'étude DESTINY-Breast04 définit les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2-faible comme nouvelle population cible du trastuzumab déruxtécán. Cette étude supporte l'extension d'indication d'ENHERTU® en monothérapie dans le traitement des patients présentant un cancer du sein HER2-faible non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante [133]. En France, ENHERTU® fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce délivrée par la HAS en 2022 et renouvelée en 2023 pour cette même indication.

ENHERTU® se présente sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion, la dose recommandée est de 5,4 mg/kg, administrée toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable [130].

Mécanisme d'action

Le trastuzumab déruxtécán est un anticorps conjugué-médicament contenant du trastuzumab lié au déruxtécán qui inhibe la topoisomérase I en formant des complexes réversibles avec l'ADN. Après liaison aux récepteurs HER2 exprimés à la surface des cellules tumorales, le complexe trastuzumab déruxtécán est internalisé et l'agent de liaison est rapidement clivé dans la cellule (environnement à pH bas) par des enzymes lysosomales dont l'expression est régulée positivement dans les cellules cancéreuses. Cela permet une libération préférentielle du composé dans la cellule tumorale. Cette particularité ainsi que la demi-vie courte du déruxtécán *in vivo* permettent d'éviter l'effet systémique de

⁷ DESTINY-Breast04 : référence EudraCT 2018-003069-33, sponsor : Daiichi Sankyo, fin de l'étude en mars 2024.

l'agent cytotoxique et de réduire les toxicités associées. Le déruxtécán bloque l'action de la topoisomérase I et interfère avec l'élongation et la réplication de l'ADN, il provoque des lésions de l'ADN et induit la mort cellulaire par apoptose [130].

Le déruxtécán possède une perméabilité membranaire élevée et diffuse facilement à travers la bicouche phospholipidique des cellules tumorales voisines, on parle d'un effet *bystander* [134]. L'agent cytotoxique exerce un effet dans la cellule tumorale ciblée mais également dans les cellules tumorales alentours (la liaison clivable entre le déruxtécán et le trastuzumab permet une meilleure diffusion du composé car la coupure du lien peut se faire dès la liaison de l'anticorps à sa cible, avant même l'internalisation dans la cellule). L'effet *bystander* peut être exploité dans le cadre d'une forte hétérogénéité tumorale. L'effet du médicament est moins dépendant de l'expression homogène de l'antigène cible et son expression à la surface de toutes les cellules tumorales n'est pas requise. Le mécanisme d'action d'ENHERTU® et l'effet *bystander* sont représentés en Figure 15.

Figure 15 : Schématisation du mécanisme d'action du trastuzumab déruxtécán et de l'effet *bystander*



D'après Shitara K et al., *Gastric cancer*, 2021 [135]

L'anticorps anti-HER2, le trastuzumab, est conjugué à un composé cytotoxique, le déruxtécán par une liaison clivable. Cet ADC se lie à sa cible sur la cellule tumorale (le récepteur HER2) et est endocyté dans le milieu intracellulaire tumoral. L'agent de liaison est rapidement clivé dans la cellule par des enzymes lysosomales et le déruxtécán est libéré. Il va induire l'inhibition de la topoisomérase I et provoquer la mort de la cellule en interférant avec la réplication de l'ADN. Grâce à sa perméabilité membranaire élevée, le déruxtécán peut diffuser à travers les cellules tumorales voisines et également provoquer leur apoptose (effet *bystander*).

Effets indésirables

ENHERTU® est émétisant ; les patients doivent recevoir une prémédication pour la prévention des nausées et des vomissements chimio-induits, avant l'administration de chaque dose. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, l'alopécie, la neutropénie, l'anémie et la diminution de

l'appétit. Des interruptions de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées pour environ un tiers des patients, elles concernent notamment la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) [130] (étude DESTINY-Breast01⁸ : des PID ont été rapportées chez 13,6% des patients, dont 4 ayant mené à une issue fatale [133]).

Résistances

Les principales causes de résistance au trastuzumab déruxtécán sont la diminution de l'expression de HER2 et la présence de la mutation perte de fonction SLX4 [136] (identifiée lors de l'étude clinique de phase II DAISY⁹). Des alternatives thérapeutiques et l'utilisation du trastuzumab déruxtécán en association à d'autres agents thérapeutiques font actuellement l'objet de recherches pour surmonter ces résistances.

Compte tenu du succès du trastuzumab emtansine et du trastuzumab déruxtécán dans le traitement des cancers du sein HER2-positif, plus d'une douzaine d'anticorps conjugués-médicament sont actuellement en cours de développement clinique, avec comme objectif l'optimisation de l'index thérapeutique (rapport bénéfice-risque) : augmenter l'efficacité, tout en diminuant le risque d'effets indésirables [108].

c) Les inhibiteurs de tyrosine kinase qui ciblent HER2 : le lapatinib

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des médicaments à petites molécules qui interagissent avec les récepteurs de tyrosine kinase afin de bloquer la signalisation cellulaire. Des inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent se fixer au domaine tyrosine kinase du récepteur HER2 présent à la surface des cellules cancéreuses pour inhiber les cascades de signalisation intracellulaires, ce qui empêche la prolifération cellulaire et entraîne l'apoptose [108].

Le lapatinib (TYVERB[®]) est un agent antinéoplasique oral de la famille des 4-anilino-quinazolines, c'est inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2).

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, TYVERB[®] est indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 :

- En association à la capécitabine chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane ou du trastuzumab,

⁸ DESTINY-Breast01 : étude de phase II, référence EudraCT 2016-004986-18, sponsor : Daiichi Sankyo, fin de l'étude estimée au 31 mai 2024.

⁹ DAISY : référence EudraCT 2018-004868-57, sponsor : UNICANCER, fin de l'étude estimée au 22 avril 2025.

- En association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un traitement antérieur par trastuzumab en association à une chimiothérapie,
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée [102].

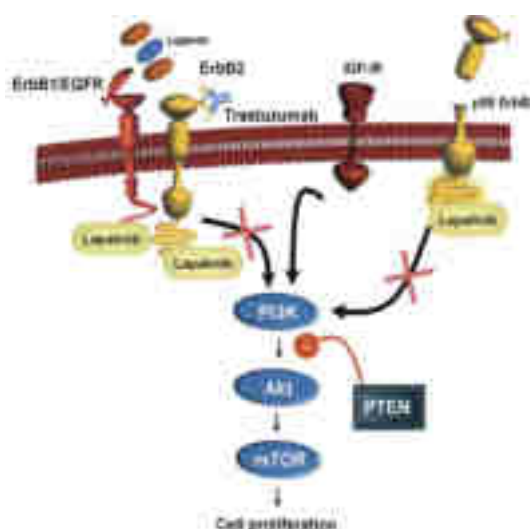
Pour ces trois indications, TYVERB® est inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (il est dispensé en pharmacie de ville, avec un carnet de suivi). Il est également agréé aux collectivités pour son indication en association au trastuzumab [137].

TYVERB® se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, administré par voie orale. Chaque comprimé contient 250 mg de lapatinib et la posologie recommandée est de 1 250 mg en une prise par jour, en association avec la capécitabine, 1 000 mg par jour en association avec le trastuzumab et 1500 mg par jour dans le cas d'une association avec un inhibiteur de l'aromatase. TYVERB® doit être pris au moins une heure avant ou après le repas [102].

Mécanisme d'action

Le lapatinib est un inhibiteur du domaine intracellulaire tyrosine kinase des récepteurs de l'EGF (ErbB1) et HER2 (ErbB2), ayant pour action d'empêcher la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs ErbB. Le mécanisme d'action du lapatinib est représenté en Figure 16.

Figure 16 : Mécanisme d'action du lapatinib



D'après Vogel et al., *Management of ErbB2-positive Breast Cancer: Insights from Preclinical Studies with Lapatinib*, 2010 [138]

La liaison d'ErbB1 (EGFR) avec son ligand entraîne une hétérodimérisation avec ErbB2 (HER2) et l'activation de voies de signalisation intracellulaires telles que la voie PI3K/AKT/mTOR, permettant la prolifération cellulaire. Le lapatinib inhibe l'activité tyrosine kinase d'ErbB1 et d'ErbB2 et bloque l'activation des voies de signalisations en aval de ces récepteurs. Le lapatinib se fixe également au variant tronqué d'HER2 (p95^{HER2}) et permet d'inhiber la prolifération cellulaire.

Le lapatinib est efficace contre les cellules cancéreuses d'une tumeur insensible au trastuzumab, il permet de surmonter les résistances à cet agent. Des études ont été réalisées afin de déterminer les mécanismes qui entrent en jeu et notamment la régulation positive du récepteur du facteur de croissance insulin-like 1 (IGF-1R) par le lapatinib qui bloque l'interaction de ce même récepteur avec HER2 et permet l'apoptose des cellules cancéreuses initialement résistantes au trastuzumab [139]. De plus, le lapatinib permet de contourner la résistance au trastuzumab entraînée par la perte de fonction de PTEN (suppresseur de tumeur) et d'inhiber en amont l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR. Concernant la forme tronquée d'HER2, p95^{HER2}, elle ne possède pas le domaine extracellulaire reconnu par les anticorps anti-HER2 et entraîne une résistance au traitement. Le lapatinib va permettre de bloquer l'activité de ce récepteur et d'inhiber à terme la prolifération cellulaire [138].

Par ailleurs, l'association du lapatinib et du trastuzumab est synergique ; les inhibiteurs de kinase ont une cible intracellulaire et les anticorps monoclonaux ciblent des antigènes de surface et/ou des récepteurs extracellulaires. Lors de cette association, l'effet thérapeutique est complet et il n'existe pas de mécanisme de résistances croisées.

Plus d'un tiers des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif vont développer des métastases cérébrales. La barrière hémato-tumorale, qui évolue à partir de la barrière hémato-encéphalique, régule la distribution des médicaments dans les métastases cérébrales, ce qui pose un défi clinique. La grande taille des anticorps anti-HER2 ne leur permet pas de pénétrer cette barrière. Le lapatinib, du fait de sa petite taille et de sa puissante action anti-HER2, permet de réduire la progression du cancer HER2-positif, d'éviter la formation de nouvelles métastases cérébrales et d'agir sur celles existantes [140].

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des événements gastro-intestinaux : diarrhées, nausées et vomissements. Des diarrhées sévères ont été rapportées lors du traitement par TYVERB[®], accompagnées d'une déshydratation, d'une insuffisance rénale, d'une neutropénie et/ou de déséquilibres électrolytiques. La prise en charge proactive de la diarrhée peut être envisagée, à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques. D'autres effets indésirables sont fréquemment observés tels que l'anorexie,

l'insomnie, des céphalées, une dyspnée, la fatigue et un rash, lié au ciblage du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Une évaluation de la fonction cardiaque doit être réalisée chez tous les patients préalablement à l'initiation du traitement par TYVERB® afin de s'assurer que la valeur de base de la FEVG se situe dans les limites définies. Le traitement devra être interrompu en cas de diminution sévère de la FEVG, pouvant conduire à une insuffisance cardiaque [102].

Résistances

Les mutations activatrices d'HER2 peuvent entraîner une progression du cancer du sein même en l'absence de surexpression ou d'amplification d'HER2. La fréquence de ces mutations est d'environ 3%. HER2L755S est la mutation la plus fréquente, associée à une résistance au lapatinib. Elle entraîne également une résistance au trastuzumab et au pertuzumab, ainsi qu'une baisse de la sensibilité au trastuzumab emtansine. Des études ont montré que les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (comme le nératinib ou le tucatinib) sont une alternative thérapeutique pour ces patients car ils permettent de surmonter cette résistance [141].

d) Conclusion sur les thérapies ciblées anti-HER2

Les innovations en matière de recherche et développement ont permis au cancer du sein HER2-positif, un sous-type historiquement agressif et de mauvais pronostic, de devenir un type de cancer dont les taux de survie actuels dépassent les 90% lorsqu'il est détecté de manière précoce et traité par une chimiothérapie associée à une double thérapie ciblée (trastuzumab et pertuzumab) [108].

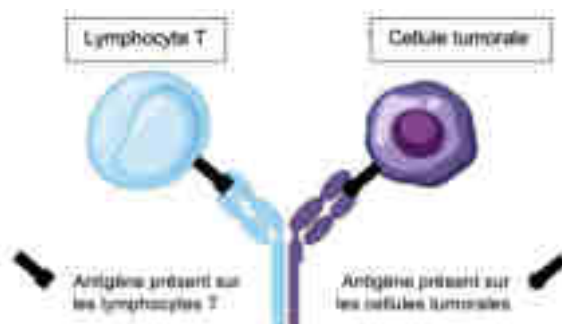
L'intérêt majeur pour la découverte de nouvelles thérapies pour ce type de cancer est démontré par les 1 610 essais cliniques listés actuellement sur *ClinicalTrials.gov* [142]. La constante évolution des caractéristiques de la cellule cancéreuse et sa capacité de résistance aux thérapies existantes sont deux facteurs nécessitant le développement de nouvelles thérapies toujours plus performantes, pouvant surmonter ces résistances. Les recherches se portent sur des anticorps ciblant d'autres domaines d'HER2 ou d'autres récepteurs de la famille HER (comme HER3, dont le ciblage par le pertuzumab a déjà démontré un effet bénéfique contre la tumorigénèse). Le but étant de les associer aux thérapies déjà existantes afin d'offrir au patient une stratégie thérapeutique plus complète et efficace.

Des anticorps-conjugués médicaments de nouvelle génération sont également en train d'être développés afin d'améliorer l'efficacité, de surmonter les résistances, de tester de nouveaux agents de liaison, et de limiter les toxicités sur les cellules saines. Au vu de l'efficacité du trastuzumab emtansine et du trastuzumab déruxtécán, plus d'une douzaine d'ADC ciblant HER2 sont actuellement au stade de

développement clinique. Du côté des inhibiteurs de tyrosine kinase, le ciblage du domaine kinase intracellulaire d'HER2 est toujours la stratégie principale investiguée pour les inhibiteurs de prochaine génération, tout en essayant de réduire les effets indésirables tels que la diarrhée ou le rash.

Une nouvelle avancée scientifique concerne les anticorps bispécifiques, ils contiennent deux sites de liaison dirigés contre deux antigènes distincts ou alors ils peuvent cibler deux épitopes différents sur le même antigène. La création d'un anticorps bispécifique reliant un scFv (fragment variable simple chaîne) anti-HER2 à un scFv anti-HER3 permettrait d'observer une meilleure efficacité antitumorale. Ce format permet une plus grande diversité car les anticorps bispécifiques peuvent également cibler un antigène tumoral et un antigène présent sur les lymphocytes T, cela est susceptible de provoquer un effet synergique en rapprochant l'effecteur et sa cible, imagé en Figure 17. Un anticorps bispécifique anti-PD1xHER2 est actuellement à l'essai (IBI315, en étude de phase I, créé par Innovent Inc., en Chine).

Figure 17 : Structure d'un anticorps bispécifique



D'après SIRIC ILIAD, *Focus sur les anticorps bispécifiques*, 2022 [143]

3) Les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 (cancer du sein RH^+ , $HER2^-$)

La prolifération cellulaire nécessite l'action coordonnée de complexes protéiques constitués de cyclines et des protéines kinases dépendantes des cyclines, les CDK (*cyclin-dependent kinases*), ces dernières n'étant actives que lorsqu'elles ont fixé leur partenaire cycline.

Les cyclines de type D1 et les kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6) sont en aval de multiples voies de signalisation conduisant à la prolifération cellulaire. Les CDK4/6 forment un complexe avec les cyclines D1 afin de phosphoryler et d'inactiver la protéine du rétinoblastome (pRB), ce qui a pour effet de libérer des facteurs de transcription qui contrôlent l'expression de gènes nécessaires à la transition cellulaire de la phase G1 (phase de présynthèse de l'ADN) à la phase S (phase de synthèse de l'ADN), ainsi qu'à la progression de la phase S [144]. Les complexes cyclines-CDK, impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, sont considérés comme de puissants oncogènes et donc des cibles thérapeutiques intéressantes.

Les inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines sont des médicaments à petites molécules qui permettent d'empêcher le développement de la tumeur en bloquant la division cellulaire. Cette inhibition facilite l'action de l'hormonothérapie ; ces composés sont généralement utilisés en association (synergie).

Les inhibiteurs de CDK 4/6 utilisés dans la prise en charge du cancer du sein sont l'abémaciclib (VERZENIOS®), le palbociclib (IBRANCE®) et le ribociclib (KISQALI®). Ils sont tous les trois indiqués dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique positif aux récepteurs hormonaux (RH⁺) et négatif au récepteur de facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2⁻), en association avec une hormonothérapie (un inhibiteur de l'aromatase tel que le létrozole, ou le fulvestrant, un anti-œstrogène). Ces spécialités se présentent sous la forme de comprimés/gélules pour une prise par voie orale et sont dispensées à l'hôpital et en pharmacie de ville. IBRANCE® est pris en charge par l'Assurance Maladie uniquement pour les femmes ménopausées [145,146,147].

a) Le palbociclib (IBRANCE®)

La dose recommandée de palbociclib est d'une gélule de 125 mg une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, puis 7 jours sans traitement ; cela constitue un cycle complet de 28 jours. IBRANCE® doit être pris au cours d'un repas afin de garantir une exposition constante au palbociclib. Il ne faut pas consommer de pamplemousse lors du traitement car c'est un inhibiteur puissant du CYP3A4 pouvant induire une augmentation de la toxicité du palbociclib en empêchant sa métabolisation [103].

Le palbociclib inhibe les CDK4/6 de manière compétitive, il réduit la prolifération cellulaire car il bloque la progression des cellules de la phase G1 à la phase S. L'examen de l'activité du palbociclib dans un certain nombre de lignées cellulaires du cancer du sein profilées sur le plan moléculaire a révélé une activité élevée *vis-à-vis* des cancers du sein de type luminal, en particulier ceux positifs aux récepteurs des œstrogènes (RE⁺).

L'étude clinique de phase III PALOMA-2¹⁰ évalue l'efficacité du palbociclib en association avec le létrozole par rapport au létrozole seul. L'étude a atteint son objectif principal concernant l'augmentation de la survie sans progression (PFS, *Progression-free survival*) pour l'association palbociclib/létrozole : la médiane de PFS est de 24,8 mois contre 14,5 mois pour le létrozole/placebo.

Concernant l'association du palbociclib avec le fulvestrant, sa supériorité a été démontrée par rapport au fulvestrant seul en termes de PFS avec un gain de 5,4 mois (étude de phase III PALOMA-3¹¹).

¹⁰ PALOMA-2 : référence EudraCT : 2012-004601-27, sponsor : Pfizer, fin de l'étude en novembre 2023.

¹¹ PALOMA-3 : référence EudraCT : 2013-002580-26, sponsor : Pfizer, fin de l'étude en septembre 2022.

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par IBRANCE[®] sont une leucopénie, une anémie, la fatigue et des infections [103].

b) L'abémaciclib (VERZENIOS[®])

L'abémaciclib est un inhibiteur compétitif des CDK4/6. VERZENIOS[®] est pris en charge par l'Assurance Maladie pour son indication « en association à l'hormonothérapie dans les cancers métastatiques RH⁺/HER2⁻ » chez les femmes ménopausées, et « en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH⁺/HER2⁻ avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute, en association à une hormonothérapie » [145].

La dose recommandée de VERZENIOS[®] est de 150 mg deux fois par jour, pris de manière continue (et non de manière cyclique comme le palbociclib ou le ribociclib), pendant 2 ans en cas de cancer précoce et tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable en cas de cancer métastatique. VERZENIOS[®] est à prendre approximativement à la même heure chaque jour. La dose ne doit pas être prise avec du pamplemousse [148].

L'abémaciclib est un inhibiteur compétitif puissant des CDK4/6 et il empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome de manière durable, ce qui entraîne la sénescence cellulaire et l'arrêt de la croissance tumorale. Son efficacité est étudiée en association à un inhibiteur de l'aromatase dans l'étude de phase III MONARCH 3¹². L'étude a atteint son critère principal d'amélioration de la survie sans progression : PFS médiane de 28,18 mois dans le bras VERZENIOS[®]/inhibiteur de l'aromatase contre 14,76 mois dans le bras placebo/inhibiteur de l'aromatase. On observe une diminution cliniquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès de 46% chez les patientes traitées par l'association abémaciclib/inhibiteur de l'aromatase (anastrozole ou létrozole).

L'association du VERZENIOS[®] avec le fulvestrant est étudiée dans l'étude de phase III MONARCH 2¹³. La survie sans progression a été prolongée de manière significative lors de l'association abémaciclib/fulvestrant avec une amélioration de 7,2 mois. Cela correspond à une réduction de 45% du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patientes traitées par l'abémaciclib et le fulvestrant.

La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par l'abémaciclib, associée à une déshydratation. Les patients doivent prendre un agent anti-diarrhéique tel que le loperamide au premier signe de selles molles, augmenter la prise de liquides et informer le médecin [148].

¹² MONARCH 3 : référence EudraCT : 2014-001502-18, fin de l'étude estimée à décembre 2024.

¹³ MONARCH 2 : référence EudraCT : 2013-004728-13, fin de l'étude estimée à décembre 2024.

c) Le ribociclib (KISQALI®)

KISQALI® est pris en charge par l'Assurance Maladie pour ces indications :

- Chez les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH⁺/HER2⁻ localement avancé ou métastatique, en association à un inhibiteur de l'aromatase et à un agoniste de la LH-RH, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH⁺/HER2⁻ localement avancé ou métastatique, en association au fulvestrant ou au létrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme [147].

Chaque comprimé contient 200 mg de ribociclib. La dose recommandée est de 600 mg une fois par jour pendant 21 jours, suivi d'une interruption de 7 jours (cycle de 28 jours). Le traitement doit être pris approximativement à la même heure [149].

L'association du ribociclib avec le létrozole a été évaluée dans l'étude clinique de phase III MONALEESA-2¹⁴. Les résultats ont montré une amélioration de la PFS statistiquement significative chez les patientes ayant reçu KISQALI® et du létrozole (par rapport au bras placebo/létrozole). 54,7% des patientes recevant l'association ribociclib/létrozole n'ont pas observé de progression du cancer à 24 mois contre 35,9% dans le bras placebo/létrozole. De plus, le ribociclib est le seul inhibiteur de CDK4/6 permettant d'observer une prolongation de la survie globale chez des femmes ménopausées traitées en première intention [150]. Ce traitement fait également preuve d'une bonne tolérabilité, les cytopénies sont généralement asymptomatiques et apparaissent le plus souvent uniquement lors des premières semaines de traitement.

L'association du KISQALI® avec le fulvestrant a été évaluée dans l'étude clinique de phase III nommée MONALEESA-3¹⁵. Cette association permet d'atteindre une amélioration de la PFS et une réduction de 41% du risque de progression de la maladie ou de décès dans le bras KISQALI®/fulvestrant (par rapport au bras placebo/fulvestrant). Le gain de survie globale enregistré lors de l'étude MONALEESA-3 se compare à celui observé lors de l'étude MONALEESA-2. Cela confirme l'intérêt d'intégrer le ribociclib à un schéma de traitement de première intention.

Le traitement par KISQALI® peut entraîner une neutropénie plus ou moins sévère, pouvant nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Un électrocardiogramme (ECG) doit être

¹⁴ MONALEESA-2 : référence EudraCT : 2013-003084-61, étude terminée en mars 2023.

¹⁵ MONALEESA-3 : référence EudraCT : 2015-000617-43, fin de l'étude en janvier 2023.

réalisé avant la mise en place du traitement et il faut également contrôler les électrolytes sériques afin de vérifier l'absence d'anomalie de la fonction cardiaque [149].

Examens à réaliser avant le traitement par les inhibiteurs de CDK4/6

Les différents types d'examens à réaliser avant l'instauration du traitement par les inhibiteurs de CDK4/6 sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Bilan à effectuer avant l'initiation du traitement par les inhibiteurs de CDK4/6 [151]

	Palbociclib	Abémaciclib	Ribociclib
<i>Hémogramme</i>	X	X	X
<i>Ionogramme sanguin</i>	X	X	X
<i>Créatine sérique</i>	X	X	X
<i>Bilan hépatique</i>	X	X	X
<i>ECG avec mesure de l'intervalle QT</i>			X

L'hémogramme (ou NFS, Numération Formule Sanguine) est un examen du sang qui permet de dénombrer les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les inhibiteurs de CDK4/6 peuvent entraîner une anémie, une leucopénie et une thrombopénie plus ou moins sévère. Des cas de neutropénie sont très fréquemment observés. Lorsque le nombre de neutrophiles est bas, le système immunitaire est moins efficace et le patient est sujet aux infections [152]. Une prophylaxie anti-infectieuse n'est pas systématiquement recommandée mais la vérification du statut vaccinal des patients avant l'instauration du traitement est nécessaire. La neutropénie fébrile, beaucoup plus rare, constitue une situation d'urgence thérapeutique

L'ionogramme sanguin est le dosage dans le sang des ions ou des électrolytes comme le potassium, le calcium, le phosphore et le magnésium. Cet examen nous renseigne sur l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme. Toute anomalie doit être corrigée avant de commencer le traitement par un inhibiteur de CDK4/6.

La créatine sérique est étudiée car son augmentation traduit l'existence d'un dysfonctionnement rénal. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés et un ajustement des doses du traitement peut être envisagé.

Un bilan hépatique est réalisé avant l'initiation du traitement afin de corriger en amont toute anomalie. De plus, les inhibiteurs de CDK4/6 entraînent fréquemment une augmentation des transaminases,

correspondant à une toxicité hépatobiliaire. Des contrôles réguliers du bilan hépatique sont recommandés et une adaptation de la posologie peut être envisagée.

La réalisation d'un ECG avant l'instauration du traitement est particulière au ribociclib. Le traitement ne doit être instauré que chez les patients ayant des valeurs de QT inférieures à une valeur seuil définie (450 ms). L'intervalle QT correspond au temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules. Lorsque cet intervalle est allongé, les patients sont à risque de tachycardies ventriculaires avec torsades de pointes pouvant entraîner la mort (mais aucun cas de torsade de pointe lié au ribociclib n'a été rapporté à ce jour) [151]. En cas d'allongement de l'intervalle QT lors du traitement par KISQALI[®], une réduction de dose ou l'arrêt du traitement pourra être décidé. Le suivi fréquent de l'ECG est recommandé et il faut éviter la co-administration du ribociclib avec des médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT.

Effets indésirables communs

Les effets indésirables communs aux inhibiteurs de CDK4/6 les plus fréquents sont des événements de myélotoxicité (anémie, leucopénie, thrombopénie), des toxicités gastro-intestinales (nausées, diarrhées, vomissements, stomatite, altération du goût), des toxicités hépatiques, des toxicités dermatologiques (alopécie, sécheresse cutanée, prurit), et une asthénie.

Résistances

Il existe deux enjeux majeurs en termes de résistance aux inhibiteurs de CDK4/6 : découvrir des biomarqueurs de résistance et comprendre les mécanismes moléculaires conduisant à cette résistance.

Le mécanisme de résistance le plus fréquemment rencontré est la stimulation anormale de la voie Cycline D-CDK4/6-pRB (avec une amplification des taux de l'ARN et protéiques de CDK6) permettant la croissance tumorale. Il a été démontré lors d'une étude clinique conduite par Yang et al. [153] que la majorité des cellules qui étaient résistantes à l'abémaciclib contenaient une amplification de l'ARNm de CDK6. Un autre mécanisme de résistance est la perte ou la mutation de pRB et donc l'inactivation du point de contrôle G1/S du cycle cellulaire, ce qui permet la prolifération des cellules tumorales. On retrouve également l'activation du complexe Cycline E-CDK2 qui permet de contourner l'inhibition des CDK4/6 et favorise la croissance tumorale. Il serait bénéfique d'identifier les patients ayant une résistance primaire aux inhibiteurs de CDK4/6 : un patient ayant à l'origine une perte de pRB ou une augmentation de l'expression des cyclines E1/E2 est peu susceptible de présenter une réponse favorable à un traitement par des inhibiteurs de CDK4/6. Cela concerne 10% des patients [154].

d) Conclusion sur les inhibiteurs de CDK4/6

Les cancers du sein hormonodépendants sont le type le plus fréquent de cancer du sein. La stratégie thérapeutique peut comporter une opération chirurgicale (conservatrice ou non), une radiothérapie, une chimiothérapie, une hormonothérapie et une thérapie ciblée [155]. L'association de l'hormonothérapie aux inhibiteurs de CDK4/6 permet de potentialiser l'action antitumorale de ces deux traitements et de surmonter les résistances, elle représente une avancée majeure dans la prise en charge des cancers du sein hormonodépendants.

L'efficacité des différents inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, abémaciclib et ribociclib) n'a pas été comparée directement mais l'on peut les sélectionner selon leur profil de tolérance. La survie sans progression enregistrée dans les différents essais cliniques pour ces trois composés était globalement similaire, toutefois, le ribociclib est le seul composé permettant une augmentation de la survie globale lorsqu'il est utilisé en première intention chez des femmes ménopausées. L'association du ribociclib avec un inhibiteur de l'aromatase ajoute une année de vie supplémentaire en moyenne et elle est bien tolérée [150].

Les inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines sont devenus une classe thérapeutique incontournable dans le traitement des cancers du sein métastatiques qui expriment des récepteurs hormonaux et ne surexpriment pas HER2.

4) Les anticorps conjugués-médicaments anti-Trop-2 (cancer du sein triple négatif)

Les cancers du sein dits triple négatifs constituent un groupe de tumeurs caractérisées par l'absence de récepteurs hormonaux (RH⁻) et l'absence de surexpression du gène HER2 (HER2⁻). Ils ne sont donc pas éligibles à l'hormonothérapie ni aux thérapies ciblées anti-HER2. Les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif sont dans l'attente de nouvelles solutions thérapeutiques efficaces.

Le cancer du sein triple négatif touche des patientes particulièrement jeunes (40% des femmes touchées ont moins de 40 ans) [156]. C'est le sous-type de cancer du sein ayant le moins bon pronostic : il peut être très agressif, d'évolution métastatique et est associé à un risque élevé de récurrence. Beaucoup de cancers du sein de type triple négatif sont diagnostiqués à un stade avancé, alors que le cancer s'est déjà propagé aux ganglions lymphatiques et à d'autres organes (les métastases hépatiques et cérébrales sont les plus fréquentes). Durant ces vingt dernières années, la survie médiane globale d'un cancer du sein triple négatif métastatique était stagnante à 14,5 mois et le taux de survie à 5 ans de seulement 11% [157].

Le diagnostic s'effectue à l'aide d'une biopsie de la tumeur. L'examen anatomopathologique de cet échantillon permettra de mettre en évidence l'absence de récepteurs hormonaux et de surexpression d'HER2. Après une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, plusieurs modalités de traitement seront envisagées : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie (pouvant entraîner une réponse antitumorale plus durable), et les thérapies ciblées, ces deux dernières étant d'apparition récente.

Le mauvais pronostic des tumeurs triples négatives contraste avec leur chimio-sensibilité élevée : elles expriment fortement Ki67, un marqueur de l'activité proliférative prédictif de la réponse immédiate à la chimiothérapie [44]. L'instauration de la chimiothérapie doit se faire le plus rapidement possible. En plus de la chimiothérapie, les patients peuvent désormais bénéficier de nouvelles options de traitement telles que l'immunothérapie, avec les inhibiteurs de checkpoint comme le pembrolizumab, et les thérapies ciblées ayant pour cible Trop-2 (surexprimé à la surface des cellules tumorales triple négatives).

Étant donné que 15% des patientes atteintes d'un cancer du sein sont concernées par le sous-type triple négatif, il est nécessaire de développer au plus vite de nouvelles thérapies efficaces et durables. Les recherches récentes ont identifié un anticorps-conjugué médicament pour traiter ce type de cancer : le sacituzumab govitécan [158].

a) Le sacituzumab govitécan (TRODELVY®)

Le sacituzumab govitécan (TRODELVY®) a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché européenne (procédure centralisée) en novembre 2021 pour son utilisation en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques [157]. TRODELVY® est un médicament *First-in-class* : son mécanisme d'action est innovant, unique, et il offre une nouvelle approche thérapeutique du cancer du sein triple négatif métastatique.

Il est composé du sacituzumab, un anticorps monoclonal humanisé qui reconnaît l'antigène Trop-2 (*Trophoblast cell-surface antigen 2*) présent à la surface des cellules cancéreuses du sein, notamment les cellules triple négatives. Le sacituzumab est lié de façon covalente au govitécan (SN-38), un inhibiteur de la topoisomérase I ayant une puissante action cytotoxique. Environ 7-8 molécules de govitécan sont liées à chaque molécule d'anticorps [159]. D'après le RCP, la dose recommandée de sacituzumab govitécan est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il est toléré et que l'on n'observe pas de progression du cancer.

L'étude clinique de phase III ASCENT¹⁶ a justifié la mise sur le marché de TRODELVY® ; cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitécan par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur pour des patientes ayant un cancer du sein triple négatif métastatique et ayant reçu au préalable deux lignes de traitement systémique. Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression (PFS) qui passe de 1,7 mois (très faible) à 5,6 mois ; en valeur relative cela correspond à une forte augmentation (dans le contexte d'une population très lourdement prétraitée). Avec 35% des patientes répondant au traitement par TRODELVY® contre 5% à la chimiothérapie classique, et une survie globale doublée (gain absolu de survie globale de près de 4 mois), les résultats de l'étude ont marqué le début d'une révolution.

En France, TRODELVY® fait actuellement l'objet d'une autorisation d'accès précoce pour cette indication : « traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé » [160].

Mécanisme d'action

Le sacituzumab govitécan se lie aux cellules cancéreuses surexprimant Trop-2, ce qui permet de délivrer de façon sélective le composé cytotoxique dans la cellule cancéreuse et de limiter les effets indésirables. Trop-2 est exprimé de façon faible à la surface de nombreuses cellules épithéliales normales. Cet antigène est surexprimé dans les cellules tumorales, plus particulièrement dans les cellules cancéreuses triple négatives du sein, et agit comme un oncogène : il stimule la prolifération cellulaire, la croissance tumorale et la formation de métastases. L'inhibition de Trop-2 par le sacituzumab (anticorps monoclonal humanisé anti-Trop-2) fait partie du mécanisme d'action anti-cancéreux de TRODELVY®.

Le sacituzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par une culture de cellules de myélome murin. Il est conjugué au govitécan par un agent de liaison hydrolysable (CL2A). Après l'interaction de l'anticorps conjugué-médicament avec Trop-2, l'ADC est internalisé ce qui va permettre la libération du govitécan dans le cytosol et l'atteinte de sa cible dans le noyau. En effet, le govitécan inhibe la topoisomérase I, empêche ainsi la religation des deux extrémités de l'ADN et forme un complexe avec l'enzyme au niveau de la fourche de réplication, entraînant son blocage. Il induit un arrêt de la division cellulaire et la mort cellulaire par apoptose [159]. L'agent de liaison peut également subir une hydrolyse avant l'internalisation du composé, résultant en un effet *bystander* et une cytotoxicité exercée sur les cellules tumorales voisines.

¹⁶ ASCENT : référence EudraCT : 2017-003019-21, sponsor : Immunomedics, Inc., fin de l'étude en décembre 2020.

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents liés au sacituzumab govitécan sont la diarrhée et les nausées. Ce composé est émétogène ; un traitement antiémétique préventif est recommandé afin de prévenir les nausées et vomissements chimio-induits. Les autres effets indésirables rapportés sont la fatigue, une alopecie, une anémie, une neutropénie, la constipation, la perte d'appétit, la toux et des douleurs abdominales [159].

Résistances

Des mécanismes de résistance au TRODELVY® ont été observés et pourraient expliquer l'inefficacité du traitement chez certaines patientes ayant pourtant bien répondu au traitement au départ. Cette résistance pourrait être liée à des mutations ou à des changements dans les cellules tumorales métastatiques, non présents dans la tumeur primaire (tel qu'une mutation du gène codant pour Trop-2, TACSTD2/TROP2, impactant sa liaison avec l'anticorps thérapeutique). Une alternative pourrait être l'utilisation d'anticorps conjugués-médicament ne ciblant pas Trop-2 [161] comme le trastuzumab déruxtécan et l'immunothérapie (l'étude clinique de phase III ASCENT-04¹⁷ mesure l'efficacité du TRODELVY® en association au pembrolizumab, elle a débuté en 2022 et la fin de l'étude est estimée à février 2027).

b) Conclusion sur les anticorps conjugués-médicaments anti-Trop-2

Les thérapies ciblées anti-Trop-2 ont acquis une place majeure dans la prise en charge des tumeurs du sein triples négatives. Les recherches sur cette classe d'ADC se poursuivent et notamment sur le sacituzumab govitécan. TRODELVY® a obtenu en février 2023 une seconde autorisation d'accès précoce octroyée par l'HAS pour l'extension de son indication au traitement en monothérapie des patients atteints d'un cancer du sein RH⁺/HER2⁻ non résécable ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique [160].

La prescription plus précoce de TRODELVY® est à l'étude, comme pour tout traitement anticancéreux, on peut penser que plus il sera donné tôt, plus il sera efficace. L'étude clinique ASCENT-03¹⁸ (phase III) vise à mesurer l'efficacité du TRODELVY® en première ligne de traitement des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique et ses résultats sont attendus pour 2027.

Les recherches se portent également sur la mise en évidence de biomarqueurs de réponse ou de résistance au traitement, permettant d'identifier les patients qui pourront en tirer un bénéfice clinique.

¹⁷ ASCENT-04 : référence EudraCT : 2021-005742-14, sponsor : Gilead Sciences.

¹⁸ ASCENT-03 : référence EudraCT : 2021-005743-79, sponsor : Gilead Sciences, fin de l'étude estimée à mai 2027.

Dans 30% des cas, les cancers du sein triple négatifs possèdent une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Cette composante génétique ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques telles que les thérapies ciblées inhibitrices de PARP [157].

5) Les inhibiteurs de PARP (cancers du sein *BRCA1/2* mutés)

Les inhibiteurs de PARP sont un type de thérapies ciblées utilisées dans le traitement des cancers *BRCA1/2* mutés et ne surexprimant pas HER2. Ils inhibent des enzymes appelées polyADP-ribose polymérase (PARP) afin d'entraîner la mort de la cellule cancéreuse ciblée.

La recherche de mutations des gènes *BRCA1* (*Breast Cancer susceptibility gene 1*) et *BRCA2* (*Breast Cancer susceptibility gene 2*) est réalisée lors d'une consultation d'oncogénétique, recommandée en cas de suspicion de cancer héréditaire. Il faut d'abord constituer un dossier médical complet rassemblant tous les antécédents familiaux et personnels du patient puis une prise de sang est réalisée pour l'analyse moléculaire (après consentement écrit) ; on teste le panel HBOC par séquençage à haut-débit à la recherche d'une mutation constitutionnelle d'un de ces 13 gènes. Si une mutation est détectée, une deuxième analyse confirmatoire est pratiquée sur un nouvel échantillon sanguin, par la méthode de Sanger [162].

BRCA1 et *BRCA2* sont qualifiés de gènes de prédisposition ; être porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes augmente fortement le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire (et aussi d'autres types de cancers). En France, on estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1/2* et cela augmente le risque de développer un cancer du sein à un âge précoce, un cancer du sein controlatéral après le diagnostic d'un premier cancer, et un cancer de l'ovaire (essentiellement après 40 ans). L'âge moyen du diagnostic du cancer du sein se situe habituellement à 64 ans (INCa 2023) mais dans ce type de cancer du sein les femmes sont atteintes bien avant cet âge [163].

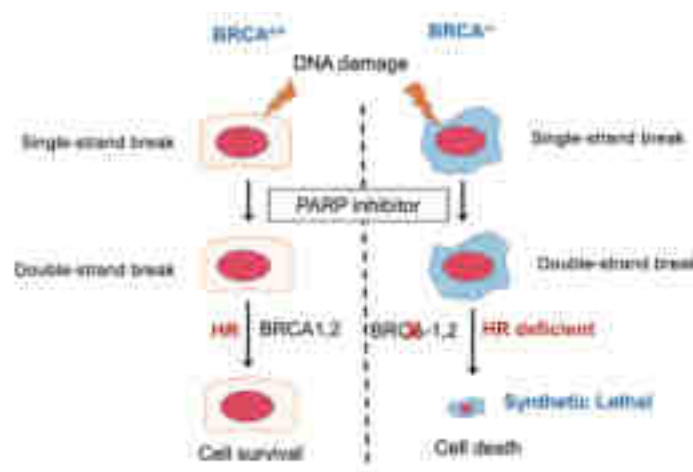
Les mutations du gène *BRCA1* multiplient par 7,6 le risque de développer un cancer du sein et les mutations du gène *BRCA2* par 5,2. Le risque de cancer du sein est augmenté de 40 à 85% avant 70 ans, contre 10% dans la population générale [78]. Chez ces patientes, le dépistage du cancer du sein est renforcé par des suivis réguliers et plus complets, accompagnés d'une stratégie de réduction des risques. Une mastectomie prophylactique peut être proposée à la patiente dès l'âge de 30 ans, c'est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme porteuse de mutations des gènes *BRCA1/2* d'après l'INCa [164]. En parallèle des examens mammaires, le dépistage du cancer de l'ovaire est recommandé et est à effectuer lors d'un examen clinique pelvien annuel.

Les cancers du sein dits *BRCA1/2* mutés présentent une altération des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces deux gènes sont impliqués dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue ; ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs. L'inhibition de leur fonction par mutation entraîne un déficit en recombinaison homologue au sein des cellules. Ce déficit, à l'origine d'une importante instabilité génétique, provoque une accumulation de mutations pouvant mener au développement d'un cancer.

Par ailleurs, les cassures simple brin de l'ADN sont généralement réparées par un ensemble d'enzymes dont les PARP et notamment le membre fondateur de cette famille, PARP1. La survenue d'une lésion de ce type est suivie du recrutement de PARP1 au niveau de l'ADN, son activation puis son automodification (polyADP-ribosylation) et le recrutement des acteurs de réparation nécessaires au site de la cassure. Les inhibiteurs de PARP inhibent de manière compétitive l'activité catalytique de PARP1 et possèdent une capacité plus ou moins importante à empêcher la dissociation de PARP1, ce qui la piège sur l'ADN (phénomène de *Trapping*), entraînant une instabilité de la fourche de réplication et bloquant la réparation. Or, si elles ne sont pas réparées, les cassures simple brin évoluent lors de la duplication de l'ADN en cassures double brin, létales en l'absence de recombinaison homologue [165].

L'inhibition concomitante des enzymes PARP dans les cellules présentant un défaut de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, lié aux mutations des gènes *BRCA1/2*, entraîne la mort cellulaire. Les inhibiteurs de PARP exploitent le concept de létalité synthétique : deux mécanismes sont viables pour la cellule lorsqu'ils se produisent séparément mais peuvent entraîner la mort cellulaire lorsqu'ils se produisent en association [166]. Ceci est représenté en Figure 18 ci-dessous.

Figure 18 : Concept de létalité synthétique liée à l'inhibition de PARP dans une cellule présentant des mutations des gènes *BRCA1/2*



D'après Nambiar et al., *Targeting DNA repair for cancer treatment: Lessons from PARP inhibitor trials*, 2023 [167]

Des cassures simple brin de l'ADN sont créées lorsque celui-ci est endommagé. Les inhibiteurs de PARP bloquent la réparation de ces cassures simple brin, qui se transforment en cassures double brin. Dans les cellules possédant des gènes BRCA1/2 fonctionnels, les cassures double brin sont réparées par recombinaison homologue et la cellule survit. Cependant, dans les cellules ayant une mutation de perte de fonction des gènes BRCA1/2, la recombinaison homologue est inactivée, les cassures double brin ne seront pas réparées, et la cellule va mourir.

Les inhibiteurs des PARP permettent d'obtenir un traitement ciblé des cellules cancéreuses présentant une absence d'activité de *BRCA1* ou *BRCA2*, entraînant une toxicité moindre pour les cellules normales. Ceux utilisés pour le traitement du cancer du sein sont l'olaparib (LYNPARZA®) et le talazoparib (TALZENNA®).

a) L'olaparib (LYNPARZA®)

L'olaparib est un inhibiteur de PARP (essentiellement PARP-1, PARP-2) qui altère le processus de réparation de l'ADN des cellules cancéreuses et dont l'utilisation est limitée aux patients présentant des mutations *BRCA1/2*. Il est indiqué :

- En monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Cette indication fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce délivrée par la HAS en mars 2022 et renouvelée en 2023 [168].
- En monothérapie dans le cancer du sein HER2-négatif, présentant les mutations de *BRCA1* et *BRCA2*, localement avancé ou métastatique, pour des patients ayant reçu précédemment un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane. Les patients atteints d'un cancer du sein hormono-dépendant doivent avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie [169]. LYNPARZA® est inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et celle des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour cette indication [170].

LYNPARZA® se présente sous la forme de comprimés contenant 100 ou 150 mg d'olaparib. Il est administré par voie orale. Lorsqu'il est utilisé en traitement adjuvant pour un cancer précoce, la durée de traitement recommandée est d'un an, ou jusqu'à récurrence de la maladie, ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dans le cas d'un cancer métastatique, ce traitement continue jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable [171].

L'étude clinique de phase III OlympiA¹⁹ évalue la survie sans maladie invasive (IDFS, *Invasive Disease Free Survival*) pour l'olaparib en traitement adjuvant dans le cancer du sein muté *BRCA1/2* précoce à haut risque. L'IDFS est définie comme le temps écoulé entre le début de l'étude et l'apparition de la première récurrence invasive (pouvant être une récurrence loco-régionale, à distance, un cancer du sein controlatéral, un nouveau cancer ou le décès). Une augmentation statistiquement significative de l'IDFS a été observée ; seulement 12% des patients traités par l'olaparib ont vécu une récurrence de la maladie contre 20% des patients ayant reçu un placebo. L'olaparib en traitement adjuvant est associé à une augmentation de la survie sans maladie invasive, par rapport au placebo.

Une toxicité hématologique peut apparaître lors du traitement par LYNPARZA[®] avec une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Un hémogramme doit être réalisée à l'initiation du traitement puis chaque mois pendant la première année.

L'olaparib est généralement bien toléré par le patient, les effets indésirables sont de sévérité légère ou modérée et nécessitent rarement l'arrêt du traitement. On observe chez plus de 10% des patients : des nausées, diarrhées et vomissements, une asthénie, une dyspnée, une anémie, une neutropénie et une leucopénie, des céphalées ou encore une toux [171].

b) Le talazoparib (TALZENNA[®])

TALZENNA[®] se présente sous la forme de gélules contenant 0,25 ou 1 mg de talazoparib. D'après le RCP, la dose recommandée est de 1 mg de talazoparib une fois par jour, à prendre par voie orale [172]. Cet anticancéreux de la classe des inhibiteurs de PARP est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant des mutations germinales *BRCA1/2*. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein RH⁺ doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à l'hormonothérapie. Cette indication ouvre droit à la prise en charge en sus par l'Assurance Maladie [173].

L'efficacité de TALZENNA[®] a été évaluée lors de l'étude EMBRACA²⁰ (phase III), en comparant TALZENNA[®] à une chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2⁻ avec une mutation germinale de *BRCA*, ayant reçu au maximum 3 protocoles antérieurs de chimiothérapie cytotoxique. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie sans progression (PFS) et le talazoparib a apporté un bénéfice significatif pour le patient par rapport à la chimiothérapie.

¹⁹ OlympiA : référence EudraCT : 2013-003839-30, sponsor : AstraZeneca, fin de l'étude estimée à mai 2029.

²⁰ EMBRACA : sponsor : Pfizer, référence EudraCT : 2013-002716-28, fin de l'étude en mars 2021.

Un hémogramme doit être réalisé avant l'instauration du traitement. Des cas d'anémie, de neutropénie et/ou de thrombopénie ont été rapportés chez les patients traités par talazoparib. En cas de survenue de tels évènements, des modifications de dose sont recommandées.

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par TALZENNA® sont une asthénie, une anémie, des nausées, une neutropénie, une thrombopénie, une alopecie et des céphalées [172].

Résistances

Comme pour les autres thérapies ciblées approuvées pour le traitement du cancer du sein, le bénéfice clinique des inhibiteurs de PARP peut être contrecarré par l'émergence de résistances à ces traitements. Le mécanisme de résistance le plus fréquemment rencontré est la réactivation de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue avec la restauration de l'activité de *BRCA1/2* par une mutation secondaire entraînant la réversion de la mutation perte de fonction, et permettant à la cellule cancéreuse de survivre [174].

On observe également une résistance liée à la protection de la fourche de réplication de l'ADN : c'est une étape importante de la réparation des lésions de l'ADN et une anomalie de cette fourche, entraînant son blocage, conduit à l'instabilité génomique et la mort cellulaire. Dans certaines cellules mutées *BRCA1/2*, une série d'évènements moléculaires peuvent conduire à la protection de cette fourche et à la réparation des dommages à l'ADN, entraînant donc une résistance aux inhibiteurs de PARP [175]. Deux autres mécanismes de résistance sont la diminution du *Trapping* de PARP1, lié à une mutation de PARP1, et la surexpression de la glycoprotéine P (pompe d'efflux) [165].

Des combinaisons prometteuses de traitements sont à l'étude telles que l'association des inhibiteurs de PARP aux inhibiteurs de PI3K/AKT (qui rendent la cellule cancéreuse sensible aux inhibiteurs de PARP en régulant négativement la recombinaison homologue) ou associés à des agents anti-angiogéniques (l'hypoxie entraîne un grand nombre de lésions de l'ADN et la pression de réplication augmente, dans ces conditions la voie de la recombinaison homologue peut être défectueuse). Bien que les différentes études cliniques réalisées suggèrent un bénéfice, les profils de toxicité de ces combinaisons restent à étudier.

c) Conclusion sur les inhibiteurs de PARP

L'efficacité des inhibiteurs de PARP est médiée par leurs divers mécanismes d'action :

- l'inhibition de la réparation des cassures simple brin de l'ADN par PARP1,
- la létalité synthétique associée aux mutations des gènes *BRCA1/2*, qui permet l'accumulation de cassures double brin de l'ADN non réparées,

- une cytotoxicité directe due à la perturbation de la réplication de l'ADN grâce au phénomène de *Trapping* de PARP1,
- l'activation de la réparation de l'ADN par la voie de jonction d'extrémités non-homologues (NHEJ, *Non-Homologous End-Joining*) ayant un taux élevé d'erreurs entraînant un degré important d'instabilité génomique pouvant résulter en la mort de la cellule cancéreuse, celle-ci ayant déjà une charge de dommages à l'ADN élevée en comparaison aux cellules normales,
- et l'augmentation de la vitesse de la fourche de réplication, entraînant un stress cellulaire élevé et l'apoptose [165].

L'association des inhibiteurs de PARP aux agents alkylants tels que le cisplatine ou le carboplatine permet d'augmenter leur efficacité : ils fonctionnent en synergie, les cassures de l'ADN induites par les agents alkylants permettent un recrutement élevé de PARP1, et donc une action importante des inhibiteurs de PARP.

La détection des altérations génétiques liées au cancer a une place centrale dans le diagnostic, la classification, le choix de la stratégie thérapeutique et la surveillance d'un nombre croissant de cancers. La détection des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* lors des tests de génétique moléculaire permet d'identifier les patients qui pourront bénéficier d'un traitement par les inhibiteurs de PARP.

Un pourcentage non négligeable de cancers du sein triple négatifs présentent des mutations de *BRCA1* et les inhibiteurs de PARP pourraient être intégrés dans la stratégie thérapeutique [176]. De plus, l'implication des mutations des gènes *BRCA1/2* est plus large que le cancer du sein et de l'ovaire, on les retrouve également dans les cancers du pancréas et de la prostate [171], permettant d'étendre les indications des inhibiteurs de PARP et d'offrir une alternative thérapeutique à un nombre élevé de patients.

6) Les thérapies ciblées anti-angiogéniques (cancer du sein métastatique HER2⁻)

L'angiogenèse est la création de nouveaux vaisseaux sanguins. C'est un processus physiologique qui permet notamment la cicatrisation des plaies et la réparation des tissus endommagés. Lors de l'existence d'une tumeur, ce processus est utilisé afin de créer un nouveau réseau de vascularisation permettant à la tumeur de s'approvisionner en oxygène et nutriments, nécessaires à sa croissance. Il permet également la dissémination métastatique [122].

Les anti-angiogéniques sont un type de thérapie ciblée qui bloquent la liaison du VEGF, le facteur de croissance des vaisseaux sanguins (*Vascular Endothelial Growth Factor*), à ses récepteurs exprimés surtout à la surface des cellules endothéliales [177]. Le premier anti-angiogénique ayant obtenu son

Autorisation de Mise sur le Marché en 2004 est le bévacicumab. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, de l’ovaire, du rein, du poumon et le cancer colorectal [178].

a) Le bévacicumab (AVASTIN®)

Le bévacicumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF (produit par la technologie de l’ADN recombinant dans des cellules d’ovaire de hamster chinois) indiqué en traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2-négatif en association au paclitaxel ou à la capécitabine lorsqu’une chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n’est pas appropriée. Seule son association au paclitaxel ouvre droit à la prise en charge par l’Assurance Maladie (mais AVASTIN® n’est plus inscrit dans la liste en sus) [179].

D’après le RCP, AVASTIN® est administré par voie intraveineuse une fois toutes les 2 semaines à une posologie de 10 mg/kg de poids corporel ou une fois toutes les 3 semaines, à 15 mg/kg. La dose initiale est administrée en perfusion de 90 minutes, les doses suivantes pourront être administrées en 60 ou 30 minutes si elles sont bien tolérées [178].

Deux études cliniques de phase III avaient pour objectif d’évaluer l’effet d’AVASTIN® en association à deux chimiothérapies distinctes : le paclitaxel²¹ et la capécitabine²², avec comme critère principal la survie sans progression (PFS). Une amélioration statistiquement significative de la PFS a été observée dans chacune des deux études.

Mécanisme d’action

Le bévacicumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF qui empêche la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales, le VEGF-R1 et le VEGF-R2, afin d’inhiber la vasculogénèse et l’angiogénèse. Cette inhibition permet la régression des vaisseaux tumoraux et empêche la formation de nouveaux vaisseaux, inhibant ainsi la croissance tumorale [178].

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents des anticorps anti-VEGF sont un défaut de cicatrisation des plaies, l’augmentation de la tension artérielle (contrôlée par un traitement antihypertenseur) et un risque d’hémorragie. De plus, les patients traités par AVASTIN® sont exposés à un risque accru de survenue de fistule.

²¹ E2100 (paclitaxel) : référence ClinicalTrials.gov : NCT00028990, fin de l’étude en mai 2009.

²² AVF3694g (capécitabine) : référence ClinicalTrials.gov : NCT00262067, fin de l’étude en décembre 2013.

Comme toute administration d'anticorps monoclonaux humanisés, les patients sont surveillés lors de la perfusion et après car ils sont exposés à un risque de réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité. D'autres effets indésirables tels qu'une asthénie, des diarrhées ainsi que des douleurs abdominales sont fréquemment observés [178].

Résistances

Les résistances aux thérapies ciblées anti-VEGF sont souvent dues à l'activation de voies pro-angiogéniques autres que la voie du VEGF [180]. Des facteurs pro-angiogéniques alternatifs ont été identifiés tels que l'angiopoïétine-2, essentielle au développement et au remodelage des vaisseaux sanguins, ainsi qu'à la régulation de la perméabilité vasculaire. Dans des conditions précliniques, le double blocage du VEGF et de l'angiopoïétine-2 a empêché la revascularisation et la progression de cancers résistants aux thérapies ciblées anti-VEGF.

Par ailleurs, l'apparition de zones d'hypoxie dans la tumeur à la suite des traitements anti-angiogéniques induit le recrutement de cellules dérivées de la moelle osseuse comme les cellules de type myéloïdes, des précurseurs endothéliaux et des péricytes associés aux tumeurs. Ces progéniteurs libèrent de nouveaux facteurs pro-angiogéniques qui favorisent la création d'un nouveau réseau de vascularisation (phénomène de compensation à l'hypoxie) [181].

b) Conclusion sur les anticorps anti-VEGF

La recherche clinique a prouvé l'efficacité des thérapies ciblées anti-angiogéniques dans le traitement de différents types de cancer. Seul le bévacizumab est utilisé en cas de cancer du sein.

L'association du bévacizumab avec le paclitaxel représente une alternative dans le traitement du cancer du sein triple négatif en raison du besoin thérapeutique important. Cependant, sa place dans cette sous-population ne peut être précisée en l'absence de données cliniques démontrant un bénéfice pour le patient [182]. Cette indication est basée sur des données de vie réelle, qui sont des outils complémentaires pour l'évaluation de l'efficacité de certaines thérapeutiques. L'importance de ces données est majeure pour l'usage de médicaments dont l'utilisation est très restrictive.

Les anti-angiogéniques peuvent être qualifiés de traitement universel ; ce processus est partagé par une majorité de tumeurs et ils permettent d'améliorer la survie des patients atteints d'un cancer du sein, de l'ovaire, du rein, du cancer bronchique non à petites cellules... De nouvelles molécules sont actuellement à l'essai et l'on cherche à identifier de manière plus précise les patients répondeurs car il n'existe aucun marqueur pronostic de réponse au traitement anti-angiogénique. La survenue d'une hypertension artérielle pourrait être corrélée à la réponse thérapeutique, mais cette observation nécessite d'être validée [183].

Conclusion

En France, environ 60 000 nouveaux cas de cancers du sein sont déclarés par an, il représente le cancer de la femme le plus fréquent. La survie des personnes atteintes d'un cancer du sein s'est améliorée ces dernières années, avec un diagnostic plus précoce, rapide et précis, accompagné de la mise sur le marché de nouveaux agents thérapeutiques efficaces.

La stratégie thérapeutique actuelle comporte une combinaison de traitements radicaux localisés, tels que la chirurgie et la radiothérapie, en association à des traitements systémiques : la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et/ou les thérapies ciblées.

Les thérapies ciblées anti-cancéreuses ont pour objectif d'agir spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant leurs caractéristiques propres afin d'obtenir une meilleure efficacité tout en réduisant le risque d'effets indésirables. Cette théorie de ciblage n'est pas nouvelle, elle date du XX^e siècle où Paul Ehrlich, prix Nobel de médecine, imaginait déjà le concept de *Magic bullet* (« balle magique ») qui permettrait de tuer spécifiquement des agents infectieux au sein de l'organisme sans endommager les cellules de l'hôte [184].

La prise en charge des cancers du sein HER2-positif a été révolutionnée par la mise au point des thérapies ciblées anti-HER2. Les tumeurs hormono-dépendantes peuvent être traitées efficacement par l'association de l'hormonothérapie aux inhibiteurs de CDK4/6 alors que le sacituzumab govitécan (un ADC anti-Trop-2) et les inhibiteurs de checkpoint immunitaire offrent un nouvel espoir aux patients atteints de cancers du sein triple négatif métastatiques. Les inhibiteurs de PARP traitent quant à eux efficacement les cancers *BRCAl/2* mutés et les anti-VEGF associés à une chimiothérapie peuvent bénéficier aux patients en situation métastatique. Toutes ces thérapies constituent une option supplémentaire pour lutter contre les cancers du sein, en incluant la dimension de médecine personnalisée : les patients sont traités de façon individualisée en fonction des caractéristiques génétiques et moléculaires de leurs tumeurs, afin d'optimiser l'efficacité et la tolérance des traitements.

L'incroyable bénéfice clinique apporté par ces thérapies s'accompagne de challenges : rechercher des biomarqueurs prédictifs robustes de la réponse thérapeutique qui permettront d'optimiser la prescription des thérapies ciblées, identifier les résistances innées et surmonter les résistances acquises à ces traitements (les résistances constituent la première cause d'échec thérapeutique), et réduire les effets indésirables altérant la compliance et la qualité de vie du patient.

Les thérapies ciblées sont des traitements onéreux dont les prescriptions sont en augmentation, dont les durées de traitement sont plutôt longues et dont le coût de production est élevé. La mise sur le

marché de biosimilaires fait partie d'une stratégie de réduction des coûts ; ce sont des médicaments similaires à un médicament biologique de référence, autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public. L'équivalence thérapeutique entre le princeps et le biosimilaire doit être démontrée mais les exigences d'études cliniques sont plus réduites (études de phase II non nécessaires).

L'intérêt des biosimilaires est double : il est d'abord économique, car les biosimilaires sont moins chers que les princeps. Les coût de production des biosimilaires peuvent être réduits par rapport au princeps, et en tant qu'équivalents thérapeutiques, ils peuvent être mis en concurrence, permettent ainsi une réduction parallèle du coût des princeps. Ensuite, en diversifiant les sources de production, ils viennent limiter les risques de rupture d'approvisionnement de ces produits. Il n'existe actuellement qu'une famille de biosimilaires pour le traitement du cancer du sein, ceux de l'HERCEPTIN® (trastuzumab). Nous pouvons citer entre autres l'HERZUMA®, le KANJINTI® et ZERCEPAC® qui se présentent en administration injectable uniquement.

Bibliographie

- [1] European Commission. Plan européen pour vaincre le cancer [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_21_342
- [2] Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France - édition 2023 [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
- [3] Institut National du Cancer. Médecine de précision : les thérapies ciblées [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees#:~:text=Actuellement%2C%20un%20médicament%20anticancéreux%20sur,la%20classe%20des%20thérapie s%20ciblées.&text=La%20prescription%20des%20thérapies%20ciblées,la%20tumeur%20de%20chaque%20patient.>
- [4] Institut National du Cancer. Effets secondaires - Chimiothérapie [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>
- [5] Institut National du Cancer. Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
- [6] Institut National du Cancer. Mécanisme de cancérisation [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
- [7] Fondation ARC. Combattre les métastases [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2021-06/Fiche_Combattre_Metastases_0.pdf
- [8] Institut National du Cancer. Les prédispositions génétiques - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Les-predispositions-genetiques>
- [9] Fondation ARC. Cancer : les facteurs de risque [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/facteurs-risque-cancer>
- [10] Institut Curie. Observatoire Cancer : Cancers Héritaires, Prédire Pour Mieux Prévenir [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cancers-hereditaires-predire-pour-mieux-prevenir>
- [11] CNRS Biologie. Les cassures double-brin de l'ADN prennent des risques [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/les-cassures-double-brin-de-ladn-prennent-des-risques>
- [12] Stewart MD, Merino Vega D, Arend RC, Baden JF, Barbash O, Beaubier N, et al. *Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays*. *The Oncologist*. 2022;27(3):p167-74. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab053>
- [13] Nogueira A, Catarino R, Medeiros R. DNA Damage Repair and Cancer: The Role of RAD51 Protein and Its Genetic Variants [Internet]. 2011 [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : <http://www.intechopen.com/books/dna-repair-and-human-health/dna-damage-repair-and-cancer-the-role-of-rad51-protein-and-its-genetic-variants>
- [14] Li X, Heyer WD. *Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance*. *Cell Research*. 2008;18(1):p99-113. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.1>
- [15] Institut Pasteur. Lumière sur la résistance développée par certains patients à une nouvelle classe de médicaments anticancéreux [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/lumiere-resistance-developpee-certains-patients-nouvelle-classe-medicaments-anticancereux>
- [16] Solary É, Bettaieb A, Dubrez-Daloz L, Garrido C. *Implications physiopathologiques des altérations des gènes impliqués dans la régulation de la mort cellulaire*. *Med Sci*. 2002;18(8-9):p861-73. <https://doi.org/10.1051/medsci/20021889861>

- [17] Fondation ARC. Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/quest-ce-quun-cancer>
- [18] VIDAL. Le cancer, une maladie des gènes... mais pas seulement [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28291-le-cancer-une-maladie-des-genes-mais-pas-seulement.html>
- [19] Institut National du Cancer. Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule>
- [20] Iqbal N, Iqbal N. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications*. Molecular Biology International. 2014;852748. <https://doi.org/10.1155/2014/852748>
- [21] Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell. 2011;144(5):p646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [22] Sasaki T, Hiroki K, Yamashita Y. *The Role of Epidermal Growth Factor Receptor in Cancer Metastasis and Microenvironment*. BioMed Research International. 2013;546318. <https://doi.org/10.1155/2013/546318>
- [23] Naoum S. Les fonctions des protéines P53 normale et mutantes [Internet]. 2022 [cité 12 nov 2023]. Disponible sur : <http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/evolution/logiciels/anagene/programmes-de-1ere-s-2011/variabilite-genetique-et-sante/perturbation-du-genome-et-cancerisation/genes-suppresseurs-de-tumeurs/le-gene-p53/les-fonctions-des-proteines-p53-normale-et-mutantes>
- [24] Adams JM, Cory S. *The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy*. Oncogene. 2007;26(9):p1324-37. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210220>
- [25] Brunori M, Gilson E. *Téломère et cancer : quoi de plus à la fin ?* Med Sci. 2005;21:p37-42. <https://doi.org/10.1051/medsci/200521137>
- [26] Carmeliet P. *VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer*. Oncology. 2005;69 Suppl 3:p4-10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
- [27] Hanahan D. *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*. Cancer Discovery. 2022;12(1):p31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- [28] Fouad YA, Aanei C. *Revisiting the hallmarks of cancer*. American Journal of Cancer Research. 2017;7(5):p1016-1036. PMID: 28560055.
- [29] Académie nationale de médecine. Rôle de la transition épithélio-mésenchymateuse au cours de la progression tumorale [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/role-de-la-transition-epithelio-mesenchymateuse-au-cours-de-la-progression-tumorale/>
- [30] Khiati S. *Ciblage thérapeutique de la reprogrammation métabolique des cancers*. Innovations & Thérapeutiques en Oncologie. 2018;4(5):p261-269. doi:10.1684/ito.2018.0137
- [31] Icard P, Lincet H. *La tumeur cancéreuse : un parasite métabolique ?* Bulletin du Cancer. 2013;100(5):p427-33. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1742>
- [32] Yang L, Pang Y, Moses HL. *TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression*. Trends in Immunology. 2010;31(6):p220-7. <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.04.002>
- [33] Ohue Y, Nishikawa H. *Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target?* Cancer Science. 2019;110(7):p2080-9. <https://doi.org/10.1111/cas.14069>
- [34] Augert A, Bernard D. *Les facteurs sécrétés associés à la sénescence*. Med Sci. 2009;25(10):p789-90. <https://doi.org/10.1051/medsci/20092510789>
- [35] National Cancer Institute. Tumor Grade [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur : <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade>

- [36] Dagogo-Jack I, Shaw AT. *Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies*. Nature Reviews Clinical Oncology. 2018;15(2):p81-94. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
- [37] Roche. Analyse génomique et médecine personnalisée [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/articles/analyse-genomique-medecine-personnalisee>
- [38] Institut National du Cancer. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
- [39] Illumina. Introduction to NGS [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur : <https://emea.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html>
- [40] Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, et al. *Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis*. PLOS Medicine. 2016;13(12):e1002201. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002201>
- [41] Académie nationale de médecine. Techniques d'analyse du génome et de son expression : applications médicales [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/techniques-danalyse-du-genome-et-de-son-expression-applications-medicales/>
- [42] Masson E, Zou WB, Génin E, Cooper DN, Le Gac G, Fichou Y et al. *Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework*. Human Genomics. 2022;16(31). <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00407-x>
- [43] Saule C, Mouret-Fourme E. *Prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire*. La Presse Médicale. 2023;4(6):p541-549. doi : 10.1016/j.lpmfor.2023.10.019.
- [44] Oncologik. Sein (principes de prise en charge) [Internet]. [cité 28 avril 2024]. Disponible sur : <http://oncologik.fr/referentiels/dsrc/sein-principes-de-prise-en-charge>
- [45] Bioinfo.net. Le séquençage, une histoire de générations [Internet]. [cité 17 avril 2024]. Disponible sur : <https://bioinfo-fr.net/le-sequencage>
- [46] Canadian Cancer Research Alliance. Comprendre le cancer : hétérogénéité tumorale [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.ccra-acrc.ca/wp-content/uploads/2021/09/Understanding-Cancer-Tumour-Heterogeneity-FR.pdf>
- [47] De Sousa E, Melo F, Vermeulen L, Medema JP, Guessous I. *Cellules souches cancéreuses et futures modalités thérapeutiques du cancer*. Revue Médicale Suisse. 2011;289(13):p774-7. <https://www.revmed.ch/revue-medecale-suisse/2011/revue-medecale-suisse-289/cellules-souches-cancereuses-et-futures-modalites-therapeutiques-du-cancer>
- [48] Institut Pasteur. Découverte, autour de la tumeur, de cellules qui régulent l'immunité antitumorale [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/decouverte-autour-tumeur-cellules-qui-regulent-immunite-antitumorale>
- [49] Fridman WH, Sautès-Fridman C. *Le microenvironnement tumoral*. Med Sci. 2014;30(4):p359-65. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143004007>
- [50] Organisation Mondiale de la Santé. Cancer du sein [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [51] Institut National du Cancer. Le cancer du sein : points clés [Internet]. [cité 24 juin 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>
- [52] Institut National du Cancer. Traitements - Cancer du sein [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>
- [53] Fondation ARC. Qu'est-ce qu'un cancer du sein ? [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/quest-ce-quun-cancer-sein>

- [54] Institut National du Cancer. Les maladies du sein [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
- [55] Institut National du Cancer. Recommandation professionnelles Cancer du Sein in situ [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein>
- [56] Programme québécois de dépistage du cancer du sein. Carcinome infiltrant [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <http://www.depistagesein.ca/carcinome-infiltrant/>
- [57] Institut National du Cancer. Cancer inflammatoire [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancer-inflammatoire>
- [58] Geffroy D, Doutriaux-Dumoulin I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. *Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels*. Journal de Radiologie. 2011;92(10):p889-98. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.010>
- [59] Boufettal H, Noun M, Hermas S, Samouh N, Benayad S, Karkouri M, et al. *Angiosarcome mammaire : à propos d'un cas*. Annales de Pathologie. 2013;33(3):p217-20. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2010.07.007>
- [60] Institut National du Cancer. Symptômes [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Symptomes>
- [61] L'Assurance Maladie. Dépistage organisé du cancer du sein [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/pathologies/cancers/depistage-organise-du-cancer-du-sein>
- [62] VIDAL. Les facteurs de risque de cancer du sein [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/facteurs-risque.html>
- [63] Santé Publique France. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2021-2022 et évolution depuis 2005 [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2021-2022-et-evolution-depuis-2005>
- [64] Institut National du Cancer. Diagnostic d'un cancer du sein [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic>
- [65] Institut National du Cancer. Dépistage des cancers du sein [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions#>
- [66] Société canadienne du cancer. Mammographie [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur : <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/mammography>
- [67] Haute Autorité de Santé. La HAS actualise ses recommandations sur l'examen du dépistage organisé du cancer du sein [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : https://has-sante.fr/jcms/p_3421814/fr/la-has-actualise-ses-recommandations-sur-l-examen-du-depistage-organise-du-cancer-du-sein
- [68] L'Assurance Maladie. Comment se déroule une mammographie ? [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-mammographie>
- [69] Société canadienne du cancer. Dosage de l'antigène tumoral 15-3 [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/cancer-antigen-15-3-ca-15-3>
- [70] Cancer Research UK. TNM staging for breast cancer [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-grades/tnm-staging>
- [71] Institut National du Cancer. Types et stades des cancers [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>

- [72] Institut National du Cancer. Les grades du cancer [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer#>
- [73] Roussy G. Médecine moléculaire. [Internet]. 2018. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/gr-medecine-moleculaire-2018.pdf>
- [74] Roche. Comprendre les différents types de cancers du sein [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/articles/types-cancer-sein>
- [75] InfoCancer. La classification biomoléculaire [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-classification-biomol-culaire-pam50.html/>
- [76] Roche. Cancer du sein : le statut HER2 [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/articles/cancer-sein-statut-her2>
- [77] InfoCancer. Les cancers triple-négatifs [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-triples-negatifs.html/>
- [78] Institut National du Cancer. Prédispositions génétiques [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
- [79] Santé.fr. Cancers : les chiffres clés [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.sante.fr/cancers-les-chiffres-cles>
- [80] VIDAL. La chimiothérapie, première arme médicamenteuse contre les cancers [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28364-la-chimiotherapie-premiere-arme-medicamenteuse-contre-les-cancers.html>
- [81] Institut National du Cancer. Médecine de précision : les thérapies ciblées [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees#>
- [82] Institut National du Cancer. Les thérapies ciblées, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Regarder-les-cancers-autrement/Le-traitement-des-personnes-atteintes-d-un-cancer/Les-therapies-ciblees-qu-est-ce-que-c-est>
- [83] Baseilhac É, Heng C, Dorizon D. *Prix et coûts des traitements anticancéreux : réalités, enjeux et perspectives*. Bulletin Académie Nationale Médecine. 2018;202(5-6):p1013-24. <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/05/P.1013-1024.pdf>
- [84] InformedHealth.org. In brief: The innate and adaptative immune systems [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>
- [85] InfoCancer. Les anticorps monoclonaux [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/ciblee.html/>
- [86] Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. *La bioproduction des anticorps monoclonaux*. Med Sci (Paris). 2019;35:p1153–1159. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019219>
- [87] Scheen AJ. *Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux*. Revue Médicale Liège. 2009;64(5-6):p244-47. https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/23559/1/20090506_03.pdf
- [88] Shepard HM, Phillips GL, Thanos CD, Feldmann M. *Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins*. Clinical Medicine. 2017;17(3):p220-32. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-220>
- [89] Broutin M, Watier H. *Les anticorps thérapeutiques*. Biologie Géologie. 2016;2:p97-108. Disponible sur : <https://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments2.pdf>

- [90] Pedrioli A, Oxenius A. *Single B cell technologies for monoclonal antibody discovery*. Trends in immunology. 2021;42(12):p1143-1158.doi: 10.1016/j.it.2021.10.008.
- [91] What is biotechnology? Phage display [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/science/summary/phage/phage-display-helps-study-the-interaction-of-proteins>
- [92] Kim HY, Tsai S, Lo SC, Wear D, Izadjoo M. *Production and Characterization of Chimeric Monoclonal Antibodies against Burkholderia pseudomallei and B. mallei Using the DHFR Expression System*. PloS one. 2011;6:e19867. 10.1371/journal.pone.0019867
- [93] European Medicines Agency. Keytruda Product Information [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
- [94] Légifrance. Arrêté du 7 juin 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047781858?init=true&page=1&query=keytruda+sein&searchField=ALL&tab_selection=all
- [95] Légifrance. Arrêté du 27 juin 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047781866?init=true&page=1&query=keytruda+sein&searchField=ALL&tab_selection=all
- [96] ANSM. Keytruda [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/keytruda-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion#>
- [97] Goubet A-G, Derosa L, Marabelle A, Zitvogel L. *Anticorps monoclonaux en oncologie : déclencher une réponse immunitaire en plus de la réduction tumorale spécifique*. Bulletin Académie Nationale Médecine. 2018 ;202(3-4):p707-735. <https://www.academie-medecine.fr/anticorps-monoclonaux-en-oncologie-declencher-une-reponse-immunitaire-en-plus-de-la-reduction-tumorale-specifique/>
- [98] European Medicines Agency. Herceptin Product Information [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf
- [99] European Medicines Agency. Avastin Product Information [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf
- [100] VIDAL. Les anticorps monoclonaux [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
- [101] Rosland GV, Engelsen AST. *Novel Points of Attack for Targeted Cancer Therapy*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2015;116(1):p9-18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12313>
- [102] European Medicines Agency. Tyverb Product Information [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230130158191/anx_158191_fr.pdf
- [103] European Medicines Agency. Ibrance Product Information [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_en.pdf
- [104] European Medicines Agency. Lyparza Product Information [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyparza-epar-product-information_fr.pdf
- [105] Lyashchenko AK, Cremers S. *On precision dosing of oral small molecule drugs in oncology*. British Journal of Clinical Pharmacology. 2021;87(2):p263-70. <https://doi.org/10.1111/bcp.14454>
- [106] Kirouac DC, Du J, Lahdenranta J, Onsum MD, Nielsen UB, Schoeberl B, et al. *HER2+ Cancer Cell Dependence on PI3K vs. MAPK Signaling Axes Is Determined by Expression of EGFR, ERBB3 and CDKN1B*. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004827>

- [107] Gonullu B, Angeli E, Pamoukdjian F, Bousquet G. *HER2 Amplification Level Predicts Pathological Complete Response in the Neoadjuvant Setting of HER2-Overexpressing Breast Cancer*. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(4):p3590. <https://doi.org/10.3390/ijms24043590>
- [108] Swain SM, Shastry M, Hamilton E. *Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions*. Nature Reviews Drug Discovery. 2023;22(2):p101-26. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00579-0>
- [109] Haute Autorité de Santé. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf
- [110] Lehr HA, C. Schaefer S, Delaloye JF. *Valeur prédictive de la surexpression/amplification de Her2/neu pour un traitement ciblé du cancer du sein*. Revue Médicale Suisse. 2009;211(27):p1525-9. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-211/valeur-predictive-de-la-surexpression-amplification-de-her2-neu-pour-un-traitement-cible-du-cancer-du-sein>
- [111] Roche. Herceptin IV (trastuzumab) [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/solutions/pharma/herceptin/herceptin-iv#6767e79c-e541-4241-9f2e-f200767f3b89>
- [112] Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. *Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations*. Annals of Oncology. 2020;31(2):p171-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- [113] VIDAL. HERCEPTIN (trastuzumab) : nouvelle formulation prête à l'emploi pour administration sous-cutanée [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/14070-herceptin-trastuzumab-nouvelle-formulation-prete-a-l-emploi-pour-administration-sous-cutanee.html>
- [114] Rimawi MF, De Angelis C, Schiff R. *Resistance to Anti-HER2 Therapies in Breast Cancer*. ASCO Publications. 2015;(35):p157-64. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e157
- [115] André F, Hurvitz S, Fasolo A, Tseng LM, Jerusalem G, Wilks S, et al. *Molecular Alterations and Everolimus Efficacy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancers: Combined Exploratory Biomarker Analysis From BOLERO-1 and BOLERO-3*. ASCO Publications. 2016;34(18):p2115-24. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9161
- [116] Kumar M, Jalota A, Sahu SK, Haque S. *Therapeutic antibodies for the prevention and treatment of cancer*. Journal of Biomedical Sciences 31,6,2024. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-00996-w>
- [117] European Medicines Agency. Perjeta Product Information [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_fr.pdf
- [118] Roche. Perjeta (pertuzumab) [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/solutions/pharma/perjeta#858caf4b-9bab-42f2-ac36-cc0298761cf1>
- [119] Ishii K, Morii N, Yamashiro H. *Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy*. Core Evidence. 2019;14:p51-70. <https://doi.org/10.2147/CE.S217848>
- [120] Roche. Phesgo (pertuzumab et trastuzumab) [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/solutions/pharma/phesgo>
- [121] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaia N. *Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates*. Nature Reviews Drug Discovery. 2017;16(5):p315-37. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.268>
- [122] Jin S, Sun Y, Liang X, Gu X, Ning J, Xu Y et al. *Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment*. Signal Transduction and Targeted Therapy 7,39,2022. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00868-x>
- [123] Légifrance. Kadcylla [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/search/all?tab_selection=all&searchField=ALL&query=kadcyla&page=1&init=true

- [124] European Medicines Agency. Kadcyla Product Information [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127009/anx_127009_fr.pdf
- [125] Creative Biolabs® Recombinant Antibody. Ado-trastuzumab Emtansine Overview [Internet]. [cité 19 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.creativebiolabs.net/ado-trastuzumab-emtansine-overview.htm>
- [126] Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al. *Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial*. *Annals of Oncology*. 2020;31(10):p1350-8. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.020>
- [127] Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, Darbonne WC, Bumbaca D, Shen BQ, et al. *Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1)*. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(1):p123-33. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2093>
- [128] Hunter FW, Barker HR, Lipert, B, Rothé F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ et al. *Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer*. *British Journal of Cancer* 2020, 122, p603–612. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0635-y>
- [129] Loganzo F, Tan X, Sung M, Jin G, Myers JS, Melamud E, et al. *Tumor Cells Chronically Treated with a Trastuzumab–Maytansinoid Antibody–Drug Conjugate Develop Varied Resistance Mechanisms but Respond to Alternate Treatments*. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015;14(4):p952-63. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0862>
- [130] European Medicines Agency. Enhertu Product Information [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211112153261/anx_153261_fr.pdf
- [131] Légifrance. Arrêté du 19 février 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049184393?init=true&page=1&query=enhertu&searchField=ALL&tab_selection=all
- [132] Légifrance. Arrêté du 20 février 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049184420?init=true&page=1&query=enhertu&searchField=ALL&tab_selection=all
- [133] Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):p9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690
- [134] Yver A, Agatsuma T, Soria JC. *The art of innovation: clinical development of trastuzumab deruxtecan and redefining how antibody-drug conjugates target HER2-positive cancers*. *Annals of Oncology*. 2020;31(3):p430-4. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.019>
- [135] Shitara K, Baba E, Fujitani K, Oki E, Fujii S, Yamaguchi K. *Discovery and development of trastuzumab deruxtecan and safety management for patients with HER2-positive gastric cancer*. *Gastric Cancer* 2021,24, p780–789. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01196-3>
- [136] Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. *Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial*. *Nature Medicine*. 2023;29(8):p2110-20. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02478-2>
- [137] Légifrance. Tyverb [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/search/all?tab_selection=all&searchField=ALL&query=tyverb&page=1&init=true
- [138] Vogel C, Chan A, Gril B, Kim SB, Kurebayashi J, Liu L, et al. *Management of ErbB2-positive Breast Cancer: Insights from Preclinical and Clinical Studies with Lapatinib*. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2010;40(11):p999-1013. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq084>

- [139] Nahta R, Yuan LXH, Du Y, Esteva FJ. *Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling*. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2007;6(2):p667-74. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0423>
- [140] Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. *Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer*. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(4):p1452-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1080>
- [141] Xu X, De Angelis C, Burke KA, Nardone A, Hu H, Qin L, et al. *HER2 Reactivation through Acquisition of the HER2 L755S Mutation as a Mechanism of Acquired Resistance to HER2-targeted Therapy in HER2+ Breast Cancer*. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(17):p5123-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2191>
- [142] ClinicalTrials.gov. Search for: HER2-positive Breast Cancer [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/search?cond=HER2-positive%20Breast%20Cancer&city=>
- [143] SIRIC ILIAD. Immunothérapie dans le myélome multiple : focus sur les anticorps bispécifiques [Internet]. [cité 20 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.siric-iliad.com/immunotherapie-dans-le-myelome-multiple-focus-sur-les-anticorps-bispecifiques/>
- [144] Coussy F, Deluche E, Pistilli B, Ladoire S, Ferrero J-M, Cottu P. *Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé*. *Bulletin du Cancer*. 2021;108(9):p843-854. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.04.007>
- [145] Légifrance. Verzenios [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/search/all?tab_selection=all&searchField=ALL&query=verzenios&page=1&init=true
- [146] Légifrance. Ibrance [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/search/all?tab_selection=all&searchField=ALL&query=ibrance&page=1&init=true
- [147] Légifrance. Kisqali [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/search/all?tab_selection=all&searchField=ALL&query=kisqali&page=1&init=true
- [148] European Medicines Agency. Verzenios Product Information [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf
- [149] European Medicines Agency. Kisqali Product Information [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf
- [150] European Society for Medical Oncology. Essai MONALEESA-2 : l'inhibiteur de CDK4/6 permet de prolonger la survie globale dans des cas de cancer du sein avancé [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://themedicalxchange.com/fr/2021/09/30/essai-monaleesa-2-les-inhibiteurs-des-cdk4-6-permet-de-prolonger-la-survie-globale-dans-des-cas-de-cancer-du-sein-avance-exprimant-des-recepteurs-hormonaux/>
- [151] Institut National du Cancer. Inhibiteurs des CDK 4 et 6 : abémaciclib, palbociclib, ribociclib [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Inhibiteurs-des-CDK-4-et-6-abemaciclib-palbociclib-ribociclib>
- [152] MSD Manuals. Neutropénie [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/neutropenie>
- [153] Yang C, Li Z, Bhatt T, Dickler M, Giri D, Scaltriti M, et al. *Acquired CDK6 amplification promotes breast cancer resistance to CDK4/6 inhibitors and loss of ER signaling and dependence*. *Oncogene*. 2017;36(16):p2255-2264. doi: 10.1038/onc.2016.379.
- [154] Stanciu IM, Parosanu AI, Orlov-Slavu C, Iaciu IC, Popa AM, Olaru CM, et al. *Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors and Predictive Biomarkers of Response in HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer*. *Diagnostics*. 2023;13(5):p987. doi: 10.3390/diagnostics13050987.
- [155] Centre Léon Bérard. Les différents cancers du sein [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/cancer-pris-en-charge/cancer-du-sein/les-differents-types-de-cancer-du->

- [172] European Medicines Agency. Talzenna Product Information [Internet]. [cité 27 avril 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_en.pdf
- [173] Légifrance. Talzenna [Internet]. [cité 28 avril 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/search/all?tab_selection=all&searchField=ALL&query=talzenna&page=1&init=true
- [174] Chirag D, Anand P, Sewanti L, Vashishth M, Archita J. *A review on mechanisms of resistance to PARP inhibitors*. Indian Journal of Cancer. 2022;59(1):p119-129.
[https://journals.lww.com/indianjncancer/fulltext/2022/59001/a_review_on_mechanisms_of_resistance_to_parp.10.aspx#:~:text=Overcoming%20Resistance%20to%20PARP%20Inhibitors,-There%20is%20ongoing&text=Perhaps%20the%20most%20challenging%20mechanism,%20Joining%20\(MMEJ\)%20pathway](https://journals.lww.com/indianjncancer/fulltext/2022/59001/a_review_on_mechanisms_of_resistance_to_parp.10.aspx#:~:text=Overcoming%20Resistance%20to%20PARP%20Inhibitors,-There%20is%20ongoing&text=Perhaps%20the%20most%20challenging%20mechanism,%20Joining%20(MMEJ)%20pathway)
- [175] Wang N, Yang Y, Jin D, Zhang Z, Shen K, Yang J et al. *PARP inhibitor resistance in breast and gynecological cancer: Resistance mechanisms and combination therapy strategies*. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:967633. doi: 10.3389/fphar.2022.967633.
- [176] Robbe J, Moretta J, Vicier C, Sabatier R, Noguès C, Gonçalves A. *Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein : développement clinique actuel et perspectives*. Bulletin du Cancer. 2020;107(10):p1024-1041.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.07.011>.
- [177] Cézé N, Lecomte T, Watier H. *Anticorps monoclonaux thérapeutiques et ciblage vasculaire*. Med Sci. 2009;25:p1099–1104. <https://doi.org/10.1051/medsci/200925121099>
- [178] European Medicines Agency. Avastin Product Information [Internet]. [cité 28 avril 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf
- [179] Roche. Avastin (bevacizumab) [Internet]. [cité 28 avril 2024]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/solutions/pharma/avastin#f1c868f7-1834-406a-aa51-460507e88da9>
- [180] Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, Sakai Y. *Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer-Alterations to Anti-VEGF Pathway*. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(4):1232. doi: 10.3390/ijms19041232.
- [181] Gu1 Y, Lu H, Boisson-Vidal C, Li H, Bousquet G, Janin A et al. *La résistance aux traitements anti-angiogénique*. Med Sci. 2016;32:p370–377. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163204015>
- [182] Haute Autorité de Santé. Synthèse d’avis de la Commission de la Transparence – AVASTIN [Internet]. [cité 28 avril 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/avastin_sein_synthese_ct14879.pdf
- [183] Université d’Angers. Les anti-angiogéniques [Internet]. [cité 28 avril 2024]. Disponible sur : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/639436/mod_resource/content/1/co/module_therapies_ciblees_15.html
- [184] Zipfel PF, Skerka C. *From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician coined the term ‘complement’*. Molecular Immunology, 2022;150:p90-98.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.08.002>.



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

Thèse d'Exercice :

**L'UTILISATION DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT
DES CANCERS DU SEIN**

Charlotte EYERMANN

Résumé :

Les thérapies ciblées permettent une prise en charge plus individualisée du cancer. Accompagnées d'un diagnostic plus précoce et de l'arsenal thérapeutique déjà existant, elles ont révolutionné la prise en charge de certains types de cancers du sein tels que les cancers du sein HER2⁺, avec le développement d'anticorps anti-HER2 comme le trastuzumab (qui peut être administré en sous-cutané) et les cancers triple négatifs, pouvant être traités par le sacituzumab govitécan lorsqu'ils sont métastatiques. Les inhibiteurs de PARP sont très efficaces en cas de mutations des gènes *BRCA1/2* et les inhibiteurs de CDK4/6 agissent en synergie avec l'hormonothérapie en cas de cancer RH⁺/HER2⁻. Les thérapies ciblées permettent une meilleure efficacité tout en limitant la toxicité sur les cellules saines. Les recherches se poursuivent sur les mécanismes de résistances rencontrés, l'identification de biomarqueurs prédictifs et la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.

Abstract:

Targeted therapies enable a more individualized approach to cancer therapeutic care. Combined with earlier diagnosis and the existing therapeutic arsenal, they have revolutionized the treatment of certain types of breast cancers, such as HER2⁺ breast cancers, with the development of anti-HER2 antibodies including trastuzumab which can be administered subcutaneously, and metastatic triple-negative breast cancers for which sacituzumab govitecan is now available. PARP inhibitors are highly efficient in the case of *BRCA1/2* gene mutations, and CDK4/6 inhibitors work synergistically with hormone therapy in RH⁺/HER2⁻ cancers. Targeted therapies offer greater efficacy while limiting toxicity on healthy cells. Research is ongoing on the encountered mechanisms of resistance, the identification of predictive biomarkers and the discovery of new therapeutic targets.