



HAL
open science

Le cancer du sein triple négatif, une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire : ou comment définir le rôle central de l'onco-sénologue pour une prise en charge optimale

Imane Bouallagui

► To cite this version:

Imane Bouallagui. Le cancer du sein triple négatif, une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire : ou comment définir le rôle central de l'onco-sénologue pour une prise en charge optimale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932333

HAL Id: hal-01932333

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932333>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2017

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Imane BOUALLAGUI

le 4 mai 2017

**LE CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF, UNE PRISE EN CHARGE SPECIALISEE ET
PLURIDISCIPLINAIRE
OU COMMENT DEFINIR LE ROLE CENTRAL DE L'ONCO-SENOLOGUE POUR UNE PRISE EN
CHARGE OPTIMALE**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Philippe Jonveaux,
Monsieur Jean-Michel Vignaud,
Monsieur Philippe Judlin,
Madame Elisabeth Luporsi,

Professeur, Président de thèse
Professeur, Juge
Professeur, Juge
Docteur, Directrice de thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

16 février 2017

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur
Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT – Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER – Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET – Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER –
Professeur François KOHLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU –
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles
GROSDIDIER – Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN -
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC -
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel
CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER **2^{ème} sous-
section : (*Physiologie*)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL **4^{ème} sous-
section : (*Nutrition*)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER **3^{ème} sous-
section : (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale) Professeur

Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE **3^{ème} sous-**

section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*) Docteure Véronique - DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis

HAUTEMANIÈRE **2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*) **2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA **4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

Au Président du jury, Monsieur le Professeur Philippe Jonveaux,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail qui sans vous n'aurait pas pu voir le jour.

Au membre du Jury, Monsieur le Professeur Jean-Michel Vignaud

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Recevez ici toute ma gratitude soyez sûr de mon immense plaisir de vous compter parmi mes juges.

Au membre du jury, Monsieur le Professeur Philippe Judlin,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'apporter votre regard de chirurgien sur ce projet.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Au membre du jury, Madame le Docteur Elisabeth Luporsi

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

Sans vous, ce projet n'aurait pu aboutir et je sais que vous y avez apporté votre enthousiasme et toute votre implication. Je suis heureuse d'avoir mené à terme ce projet avec vous.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de cette expérience.

Recevez là toute ma gratitude.

A ma famille,

A mes parents, pour leur présence et leur indéfectible soutien.

A ma maman chérie, pour m'avoir encouragée à choisir cette discipline et sans qui je ne serai jamais arrivée là où j'en suis. Merci pour ton incroyable confiance en moi (plus que moi-même !)

A mon papa chéri, pour m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'études, pour m'avoir enseigné toutes ces valeurs qui sont miennes. Merci.

Merci à tous les deux, juste d'être là.

A mes sœurs et frère adorés, pour ces merveilleux moments passés ensemble à jamais gravés en moi.

A ma grand-mère, mes tantes et oncles, mes cousines et cousins en Tunisie et au Maroc. Malgré la distance qui nous sépare, mes pensées vont vers vous lors des grands moments de ma vie.

A mes amis,

A Samira Zitouni, pour sa présence, son soutien et son écoute. Merci d'avoir partagé avec moi tous ces moments à prendre le café en discutant de nos vies. Ton aide à été précieuse lorsque j'en avais besoin.

A Claire Gamelon-Bénichou, pour sa délicieuse compagnie durant ce long semestre de radiothérapie à Mercy. Je n'oublierai jamais toutes ces pauses café entre deux consultations à réfléchir sur nos parcours professionnels. Merci d'avoir été là.

A Farah, pour sa présence et son écoute. Merci d'avoir été là, de m'avoir tant conseillée quand j'en avais besoin.

A Ines Vaz Luis, avec qui j'ai adoré travaillé bien que ce ne soit pour aussi peu de temps mais un temps tellement enrichissant. Merci pour ta sympathie, ton agréable compagnie et ta charmante personnalité.

A Charles Mazeaud, pour son accompagnement et son soutien lors des moments difficiles à la préparation de cette thèse.

A mes collègues,

Au CHU de Nancy, pour m'avoir formé à mes débuts d'internat. Un grand merci.

A l'Institut de Cancérologie de Lorraine, mon centre de référence pour m'avoir formée en oncologie médicale.

Un grand merci.

Au service d'Oncologie du Centre Hospitalier Emile Durkheim à Epinal. Merci au Dr Ruck, au Dr Dietemann et au Dr Diab pour leurs enseignements. Merci à Valérie, Elsa et Robyne pour leur compagnie et tous ces moments passés à discuter au secrétariat.

Au service d'Oncologie de l'Institut Jean Godinot à Reims pour m'avoir enseignée la sérénité et le sang froid.

Au service d'Onco-Sénologie de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif. Un grand merci à Suzette Delalogue, pour sa personne, ses innombrables qualités et pour le rôle qu'elle a joué dans mon cursus professionnel. Merci de faire partie des gens qui considèrent l'humain avant tout. A Fabrice, Mahasti, Amal et Christelle.

Au Centre d'Oncologie de Gentilly, à Dominique, Célia et Fabien pour leurs enseignements, leur sérénité et le plaisir de travailler à leurs côtés chaque jour dans la bonne humeur. Merci de m'avoir tant appris, de m'avoir fait confiance, et pour avoir supporté ma légèreté ! Une pensée particulière à la magnifique équipe de secrétaire : Aurélie, Amandine, Delphine Marjorie, Sylvie, Adeline et Sandrine. A leur charmante standardiste Pascale et notre cadre préférée Fabienne. Une si belle famille ne peut aller que trop loin.

A Nadia Ouamara du CHR de Mercy, pour son aide concernant la partie statistique.

Et enfin une pensée toute particulière au piano.

Toutes ces heures passées à en jouer qui m'ont tant aidé durant les instants difficiles.

« Le piano ce n'est pas de la musique, c'est de la magie »

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	20
II. Matériel et Méthode	22
1 Analyse statistique	22
2 Autorisations	22
3 Le statut ganglionnaire	23
4 Référentiels	23
5 La consultation onco-génétique	23
6 La consultation de préservation de la fertilité	24
7 L'activité proliférative	24
8 Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante	24
III. Résultats	25
1 Généralités	25
2 La consultation onco-génétique	25
3 La consultation de préservation de la fertilité	26
4 Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante	26
A. Le grade	27
B. L'activité proliférative	27
C. Les emboles	27
D. La taille tumorale	28
E. L'âge	28
F. Le statut ganglionnaire	28
G. La réponse histologique complète	28

IV. Discussion	29
1 La consultation onco-génétique	29
2 La consultation de préservation de la fertilité	30
3 Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante	31
A. Généralités	31
B. Les antécédents	32
C. Les données anatomopathologiques	32
D. Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante	32
V. Conclusion	35
VI. Bibliographie	37

I. INTRODUCTION

Avec environ 1,3 millions de cas annuels et près de 465 000 décès qui lui sont attribuables, le cancer du sein reste la première cause de mortalité féminine par cancer dans le monde, ceci en dépit des avancées thérapeutiques et des progrès du dépistage. Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est une entité à part entière dans la classification des cancers du sein. Bien qu'il ne représente qu'environ 15% des cas de cancer du sein, il représente un enjeu significatif en raison de deux éléments majeurs. D'une part il concerne une population relativement plus jeune, puisque l'âge médian au diagnostic de CSTN est de 47 ans-54 ans vs 60 ans pour les autres sous-types restants avec une proportion de femmes jeunes (<40 ans) qui double de 12% vs 6% ($p < 0,001$). D'autre part, il présente le pronostic le plus défavorable de tous les sous-types de cancer du sein et ceci malgré une plus grande chimio-sensibilité. La survie globale (SG) à 5 ans peut atteindre des taux de 64% vs 93% pour les autres sous-types.

La première apparition du terme triple négatif remonte à Octobre 2005. Il se définit par l'absence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone ainsi qu'au Human Epidermal Growth Factor de type 2 (HER 2) à la surface de ses cellules constitutives. Il est à noter d'emblée la différence de seuil de positivité entre les définitions américaine et européenne concernant les récepteurs hormonaux. Ainsi les récepteurs hormonaux sont positifs lorsqu'ils sont supérieurs à 1% en Amérique du Nord, alors qu'en Europe le seuil est de 10%.

Le CSTN regroupe lui-même au moins 7 sous-types dont le plus fréquent est le « basal-like » représentant près de 80% des cas et qui présente des similarités avec les cancers développés sur mutation germinale de BRCA1. Il se définit par l'absence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone ainsi qu'au Human Epidermal Growth Factor de type 2 (HER 2) à la surface de ses cellules constitutives. Les CSTN sont classiquement de haut grade. Leur courbe de survie est également différente de celle des autres sous-types, en effet, on observe un risque de récurrence majeur durant les 5 premières années après le diagnostic avec un pic à 3 ans où la survie sans récurrence (SSR) est de 63%, la PFS à 5 ans est de 61%, tandis qu'au décours, le risque diminue rapidement. Après 10 ans, les courbes de survie ont tendance à se rapprocher de celles des cancers du sein hormono-dépendants.

Les CSTN sont associés à un risque de récurrence invasive et de décès plus important. Leur pronostic est notamment lié à l'impossibilité d'utiliser les hormonothérapies, les anti-HER2 et également à l'absence de cible thérapeutique le mettant hors champs du vaste et

novateur domaine des thérapies ciblées. En effet, en faisant une revue de la littérature, on s'aperçoit que ces dernières années, les progrès thérapeutiques dans la prise en charge du CSTN notamment dans sa phase initiale restent mineurs, le peu d'études disponibles portant surtout sur sa phase métastatique où le pronostic s'effondre avec une médiane de survie de 13 mois. On identifie donc l'enjeu majeur du traitement de la phase initiale. Il reste le seul type de cancer du sein dont le traitement médical repose exclusivement sur la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle.

A l'heure actuelle où l'oncologie médicale, de par son énorme développement, se sectorise de plus en plus en spécialité d'organes, la sénologie a toute sa légitimité en tant que spécialisation à part entière. En outre, au vu des caractéristiques décrites précédemment, cela justifie une prise en charge spécifique et particulière du cancer du sein en général et du CSTN en particulier pour laquelle un acteur central est nécessaire à la coordination de l'ensemble des acteurs sus-cités et qui correspond à l'Onco-Sénologue.

La sénologie est selon la définition du Centre Nationale de Ressources Textuelles et Lexicales du CNRS, la science médicale spécialisée dans les problèmes du sein. Ce terme est né à l'hôpital civil de Strasbourg, dans les années 60, grâce au Professeur Charles-Marie Gros, qui en est l'inventeur. Il a voulu que cet organe, écartelé entre le pédiatre, le gynécologue et le cancérologue, soit l'objet de soins regroupés et spécialisés. D'où la vision d'une société savante multidisciplinaire où coexisteraient des radiologues, des spécialistes cliniciens de tous horizons, des anatomopathologistes, des psychologues, des représentants de patients... et qui serait la base scientifique d'une spécialité nouvelle : la sénologie.

Pour les médecins concernés, ceci implique l'ensemble des pathologies mammaires qu'elles soient bénignes ou malignes. La sénologie oncologique s'intéresse donc plus particulièrement aux pathologies malignes du sein.

Comme l'écrit le Dr Khrisna B. Clough, chirurgien à l'Institut du Sein à Paris, l'onco-sénologue est tout médecin spécialisé dans la prise en charge des cancers du sein qu'il soit oncologue médical ou radiothérapeute, radiologue ou chirurgien. A l'instar du radio-sénologue (radiologue spécialisé en sénologie) déjà bien reconnu, l'onco-sénologue médical est l'oncologue médical spécialisé en sénologie.

L'objectif principal de cette étude est d'apporter une réflexion supplémentaire pour confirmer le caractère indispensable d'un acteur central dans la prise en charge des CSTN en particulier et donc des cancers du sein en général et qui ne peut être autre que l'Onco-

Sénologue. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive. Cette étude s'est portée sur les patientes traitées pour un CSTN de 2010 à 2015 dans deux centres de soins en Lorraine.

L'objectif secondaire est d'étudier les facteurs influençant la décision d'une chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) dans le cas du CSTN.

II. MATERIEL ET METHODE

Le recueil des données s'est basé sur les dossiers médicaux des patientes suivies pour un cancer du sein triple négatif de 2010 à 2015 dans deux centres de soin en Lorraine : le Centre d'Oncologie de Gentilly et le Centre Hospitalier Régional de Mercy. Au Centre d'Oncologie de Gentilly, il n'y avait pas de base de données des triple négatif, la recherche s'est donc effectuée à partir d'une base comportant tous les cancers du sein suivis de 2010 à 2015 à partir de laquelle, seuls les TN ont été retenus. Les différentes informations étaient facilement accessibles et les dossiers étaient quasiment tous informatisés.

II.1 Analyse statistique

Les tests statistiques utilisés qui ont été adaptés aux variables sont le test t de Student ainsi que le test du Chi deux. La gestion et l'analyse statistique des données ont été réalisées au moyen du logiciel SAS (version 9.1) ou SPSS.

Pour le test du Chi deux, une correction de Yates a été réalisée dans les cas où elle pouvait être appliquée.

II.2 Autorisations

Pour cette étude, aucune autorisation spécifique n'a été nécessaire, en effet, l'ensemble des données a été collecté de manière anonyme. Celles-ci ont été recueillies et stockées sans aucune correspondance avec des noms, prénoms ou numéros de dossier. Tous les dossiers ont été consultés sur place et aucun élément ne permet de déduire d'une quelconque manière que ce soit une identité même partielle.

II.3 Le statut ganglionnaire

Le statut ganglionnaire positif ou négatif a été évalué au mieux de façon histologique sur les résultats du curage axillaire ou du ganglion sentinelle. Pour des cas où cela n'a pas été possible en raison de l'absence de geste axillaire concernaient : les maladies inflammatoires, localement avancée, métastatique et quelques cas de chimiothérapie néo adjuvante de fin 2015 en attente du geste ganglionnaire.

Dans ces cas pré-cités, le statut ganglionnaire a été évalué de façon clinique et radiologique. Une patiente était considérée comme N+ si au moins un critère sur les deux était positif et N- si les deux critères étaient négatifs. A noter que les patientes dont les ganglions axillaires revenaient positifs avec quelques cellules identifiées soit i+ étaient considérées comme N-.

A noter : en cas de curage complémentaire à un GS positif, la somme des ganglions prélevés lors du GS et du curage était considérée.

II.4 Référentiels

Les recommandations utilisées comme référence dans cette étude sont tirées des référentiels Oncolor et Oncorif. Ces réseaux de santé mettent en partenariat des établissements de santé, publics et privés de la région et implique les médecins libéraux, généralistes et spécialistes, ainsi que les autres professionnels de santé concernés avec pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer. Pour Oncolor, la version 2010 (dont le pocket correspond également à celui de 2009) a été utilisée comme référence puisque bien évidemment on ne pouvait se baser sur le référentiel 2015 pour une population de patientes prises en charges depuis 2010.

II.5 La consultation oncogénétique

Il s'agissait tout d'abord d'évaluer le bon respect de des indications de la proposition d'une consultation d'oncogénétique. Cela reposait sur deux éléments principaux. Le premier consistait à vérifier la proposition de cette consultation indépendamment du souhait de la patiente d'en bénéficier, cette donnée se retrouvait soit dans un courrier médical notamment le courrier de la consultation d'annonce soit dans le compte-rendu de la fiche RCP. Le deuxième élément était de vérifier si cette consultation avait bien eu lieu sous

réserve que la patiente était d'accord pour y participer par la disponibilité du compte rendu onco-génétique dans le dossier médical qui doit suivre toute consultation d'onco-génétique ou toute autre trace écrite justifiant la réalisation de cette consultation. Donc, l'absence de ce compte-rendu signifie soit que la patiente a refusé l'évaluation onco-génétique soit que celle-ci n'a pas été programmée même si elle avait été demandée. Ce qui reflète l'absence de suivi spécifique de la prise en charge oncogénétique.

Par ailleurs, on note également des cas où la consultation a été demandée, a été réalisée mais dont les résultats ne sont pas disponibles dans le dossier médical, ceci après le délai nécessaire pour les obtenir.

II.6 La consultation de préservation de la fertilité

Tout comme la COG, la consultation de fertilité a été évaluée sur deux points. D'une part, on recherchait si elle avait été proposée lors de la consultation initiale ou en RCP. D'autre part, on recherchait un compte-rendu de cette consultation dans le dossier.

II. 7 L'activité proliférative

L'activité proliférative est estimée par le Ki67. Le cut-off utilisé sera le dernier retenu dans les recommandations c'est-à-dire celui de 30%. Cependant, le Ki 67 est largement utilisé seulement depuis 2012, avant sa généralisation, l'activité proliférative s'estimait surtout par l'index mitotique. Sera retenu ici comme indicateur, un index mitotique à 3.

II.8 Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante

Après avoir effectué une revue de la littérature, différents facteurs ont été identifiés comme pouvant impacter la décision d'une CNA. Dans notre étude, six facteurs ont été étudiés : le caractère triple négatif, l'âge au diagnostic, la taille tumorale, l'activité proliférative (mesurée par le Ki 67 ou à défaut l'index mitotique), le grade, le statut ganglionnaire et enfin la présence d'embolies vasculaires, lymphatiques ou péri-nerveux. Nous avons donc étudié ces différents facteurs dans les deux groupes. Le critère de jugement principal était la décision d'une CNA, ce qui a permis de diviser la population en deux groupes : le groupe CNA et le groupe sans chimiothérapie néo-adjuvante (SCNA).

III. RESULTATS

Entre 2010 et 2015, plus de 3000 patientes ont été suivies pour un cancer du sein à la Polyclinique de Gentilly à Nancy et au Centre Hospitalier Régional de Mercy. Parmi elles, 363 ont été traitées pour un CSTN. Parmi elles, 23 dossiers étaient inexploitable en raison d'informations incomplètes ou non saisies. L'étude s'est donc portée sur les 340 dossiers restants.

III. 1 Généralités

L'âge médian était de 54 ans et l'âge moyen de 58 ans. 77% (n=262/340) des tumeurs était de grade 3. (p<0,005).

41% (n=138/340) des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire. Dans le cas particulier de patientes ayant eu une chimiothérapie néo-adjuvante qui concerne 19,7% (n=67/340) d'entre elles, 66%(n=44/67) étaient N+ avant le traitement néo-adjuvant, 24%(n=16/67) étaient N- et dans 11% (n=7/67) des cas, le statut ganglionnaire pré CNA n'était pas précisé. Sur ces 44 patientes, 45%(n=20/44) d'entre elles sont restées N+ après CNA et 55% (n=24/44) sont devenues N-. (p<0,005)

III.2 La consultation onco-génétique

Sur les 340 patientes, dans 49%(n=166/340) des cas, une COG avait été demandée et dans 42% (n=144/340) des cas, une COG a effectivement été réalisée. Dans 6% (n=22/340) des cas, une COG a été demandée ou évoquée en consultation ou en RCP mais n'a pas été réalisée correspondant à 13% (n=22/166) des COG demandées. Elle était recommandée dans 58% (n=196/340) des cas. On note donc 54 cas de discordances d'une manière significative avec une valeur de p < 0,00001.

Par ailleurs, 49% (n=165/340) des patientes avaient des ATCD au 1^{er} degré, 52% (n=177/340) des ATCD au 2^{ème} degré et 18% (n=61/340) des ATCD au 3^{ème} degré ou au-delà.

Au total, 8% (n=26/340) des patientes présentaient une mutation BRCA1, 2% (n=6/340) une mutation BRCA2 et 40% (n=136/340) n'avait aucune mutation identifiée malgré un tableau d'histoire familiale évocatrice. 50% (n=172/340) des patientes restantes présentaient un CSTN sans élément en faveur d'une prédisposition génétique.

COG	Recommandée	Non recommandée	Total
Demandée	154	12	166
Non demandée	42	132	174
Total	196	144	340

Tableau1 de contingence croisant la demande et la recommandation d'une COG

III.3 La consultation de préservation de la fertilité

Sur les 340 patientes, 36 avaient moins de 40 ans au moment du diagnostic initial. Sur ces jeunes patientes, en s'appuyant sur les données disponibles dans les dossiers médicaux seulement 23 d'entre elles se sont vu proposer une consultation de fertilité soit seulement 64%. Il y a donc 36% (n=13/36) des patientes de moins de 40 ans pour lesquelles les informations concernant la consultation de fertilité ne sont pas précisées dans leur dossier (p<0,0009).

Parmi ces patientes de moins de 40 ans, 61% (n=22/36) d'entre elles étaient primi ou multipares, 33%(n=12/36) nullipares et pour 17%(n=6/36), la parité n'était pas précisée.

Ces chiffres diffèrent en considérant uniquement les 13 patientes pour lesquelles la CPF n'a pas été proposée : 77%(n=10/13) étaient primi ou multipares, 15%(n=2/13) étaient nullipares et pour 8%(n=1/13), la parité n'était pas précisée.

III.4 Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante

67 patientes ont reçu de la CNA et 273 de la CA. Deux groupes ont été constitués. Les différents facteurs décisionnels ont été étudiés et comparés entre les deux groupes. Le phénotype triple négatif seul n'a pas été un facteur décisionnel. Sur les 340 patientes suivies pour un CSTN, seules 19,7% (n=67/340) ont bénéficié d'une CNA.

Les facteurs qui ont été décisionnels sont : le jeune âge, la taille tumorale et la présence d'embolie. Dans la plupart des cas, la décision était multifactorielle. On constate une tendance à l'augmentation des décisions de CNA dans le temps.

	Groupe SCNA n=273	Groupe CNA n=67
Age moyen au diagnostic	59,9 ans	50,1 ans
Taille tumorale moyenne	24,8 mm	47,2 mm
Grade III	79,9% (n=218)	80,6% (n=54)
Activité proliférative élevée	63,4% (n=173)	56,7% (n=38)
Emboles	33% (n=90)	16,4 % (n=11)
Envahissement ganglionnaire	34,1% (n=93)	74,6% (n=50)

Tableau 2 Moyennes et proportions des principaux facteurs décisionnels de CNA dans chacun des deux groupes.

III.4.A Le grade

Dans le groupe CNA, il y avait 0,01% (n=1/67) de tumeur de grade I, 17,9% (n=12/67) de grades II et 80,6% (n=54/67) de grades III. Dans le groupe SCNA, on rapporte 79,9% (n=218/273) de grade III. La différence concernant le nombre de tumeurs de grade 3 entre les deux groupes n'est pas significative avec p=0,93.

III.4.B L'activité proliférative

Sur les 67 patientes, il y avait 56,7% (n=38/67) de cas d'activité proliférative élevée (Ki67>30 ou IM=3), alors que dans le groupe SCNA, il y avait 63,4% (n=173/273) de cas d'activité proliférative élevée. La différence entre les deux groupes n'est pas significative avec p=0,37.

III.4.C Les emboles

Dans le groupe CNA, sur les 67 patientes, 16,4 % (n=11/67) avaient des emboles vasculaires, lymphatiques ou péri-nerveux, 41,8% (n=28/67) n'avaient pas d'embolie et dans 41,8% (n=28/67) des cas, cette information n'était pas retrouvée dans le dossier.

Dans le groupe SCNA, 33% (n=90/273) des patientes avaient des emboles, 50,2% (n=137/273) n'en avaient pas et dans 16,8% (n=46/273) des cas l'information n'était pas retrouvée. Les différences sont significatives avec un test Chi2 global donnant une valeur de $p < 0,0001$.

III.4.D La taille tumorale

La moyenne de la taille tumorale a été comparée dans les deux groupes, elle est de 24,8 mm dans le groupe SCNA vs 47,2 mm dans le groupe CNA. La différence est significative avec $p < 0,0001$.

III.4.E L'âge

La différence de la moyenne d'âge entre les deux groupes est significative avec $p < 0,0001$ avec un âge moyen de 59,9 ans dans le groupe SCNA versus 50,1 ans dans le groupe CNA. Par ailleurs, dans le groupe CNA, l'âge médian est de 49,0 ans et on compte 29,8% (n=20/67) de patientes avec un âge inférieur ou égal à 40 ans.

III.4.F Le statut ganglionnaire

Dans le groupe CNA, on comptait 74,6% (n=50/67) de cas d'envahissement ganglionnaire avant chimiothérapie. Dans le groupe SCNA, on comptait 34,1% (n=93/273) de cas d'envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire lors du curage ou lors de la procédure de ganglion sentinelle complétée par la suite par un curage. La différence entre les deux groupes est significative avec $p < 0,0001$.

III.4.G La réponse histologique complète (RHC)

La RHC était obtenue dans 37,3% (n=25/67) des cas après CNA, Dans 55,2 % (n=37/67) des cas, elle était incomplète et dans 7,5% (n=5/67) des cas, cette donnée n'était pas précisée dans le compte rendu anatomopathologique.

IV. DISCUSSION

IV.1 La consultation onco-génétique

On note dans 54 cas des discordances, majoritairement il s'agit de cas où une COG était recommandée et n'a pas été réalisée. Mais on constate aussi une part non négligeable de cas où une COG a été demandée alors qu'il n'y avait pas d'indication. En effet, dans cette situation, l'onco-généticien se voit difficilement refuser la consultation à une patiente. En théorie, le médecin demandeur d'une COG remplit un questionnaire pour valider l'indication de la consultation mais on peut aisément imaginer des manquements à cette étape : vacances de médecins, manque de coordination au secrétariat...

Selon Oncolor, depuis au moins 2009, il est recommandé de prévoir une consultation d'oncogénétique selon un score clinique (score de Manchester) ,même s'il est spécifié que les données anatomopathologiques peuvent modifier l'attitude, le critère triple négatif est absent du raisonnement. On apprécie toutefois le statut mutationnel BRCA1/2, p53 ou encore CDH1. L'évolution s'est ensuite faite vers des indications plus larges avec en 2014, la recommandation d'une consultation d'oncogénétique systématique en cas de cancer triple négatif diagnostiqué à moins de 50 ans. On observe donc bien l'identification de la classe des triple négatif comme une catégorie à part entière et surtout comme un facteur de risque indépendant.

Au total, dans cette étude, pour être conforme aux référentiels, il était nécessaire de prévoir une consultation d'oncogénétique en cas de cancer triple négatif du sujet proposant à moins de 50 ans ou s'il était associé à un autre cancer d'un apparenté au 1^{er} degré quelque soit les âges au diagnostic.

Dans cette étude, on observe un décalage entre la COG proposée et sa réalisation effective. Ceci peut s'expliquer par l'absence de suivi des décisions de RCP, en effet, notamment dans les prises en charge rapides voire urgentes de jeunes patientes, la COG est proposée mais non demandée essentiellement par les chirurgiens ou les oncologues médicaux qui interviennent précocement dans la prise en charge. Les cancers du sein TN passent dans les urgences et sont positionnés actuellement sans avis de l'onco-généticien, du fait de l'inclusion possibles dans les essais avec inhibiteurs de PARP. Ceci peut s'expliquer également par les longs délais anciens des résultats de la COG, bien qu'ils aient tendance à diminuer avec les progrès des techniques génétiques actuelles et cela depuis deux ans. On peut voir dans cette situation, l'intérêt de l'Onco-Sénologue qui aurait parmi ses missions, celle de garantir et vérifier la réalisation de la COG. Un partenariat entre l'Onco-Sénologue et l'Onco-généticien est indispensable pour mener à bien cette bonne pratique.

IV.2 La consultation de préservation de la fertilité

Concernant les mesures de préservation de la fertilité, on ne retrouve pas dans le référentiel régional Oncolor 2009/2010 ni dans la version 2012 de recommandations explicites concernant la prise en charge de la fertilité (et de la grossesse) qui correspondent pourtant en 2014 à un chapitre dédié. Ces données sont apparues dans la version 2016. Ceci montre bien l'évolution d'une part des populations concernées (patientes plus jeunes en âge de procréer) mais également l'évolution de la mentalité médicale beaucoup plus attentive à cette problématique et enfin l'évolution des techniques de préservation de la fertilité plus accessibles et plus efficaces.

Même si la fréquence de 36% paraît élevée, il s'agit probablement d'une surestimation. En effet, globalement, la consultation de préservation de la fertilité était régulièrement proposée aux femmes jeunes de moins de 40 ans nullipares. Cependant, on s'aperçoit rapidement qu'elle n'était pas voire jamais proposée à des patientes primi ou multipare, pourtant probablement pour certaines d'entre elles, le désir de grossesse peut persister même après 1, 2 voire 3 parités. Dans tous les cas, l'information quant à la proposition d'une préservation de la fertilité était difficilement accessible dans les dossiers. Et le refus d'une patiente d'en bénéficier (très fréquent chez les femmes multipares) était également rarement précisé.

Il est important de ne pas préjuger du refus d'une préservation de la fertilité chez une patiente en raison d'une multiparité et de systématiquement en proposer une pour les patientes de moins de 40 ans. L'éthique est de ne pas nuire au projet parental du couple même si celui-ci comporte une multiparité supérieure à 3 ou 4. Ceci serait l'une des missions de l'Onco-Sénologue.

Cela s'explique surtout par le fait que ces femmes soient uni ou multipares et en général refusent la préservation de la fertilité, et ce qui n'est pas notifié dans le dossier. En revanche, dans d'autres cas, la consultation de fertilité n'est pas proposée en raison de la multiparité.

Au final, pour répondre à la problématique principale de cette thèse, un acteur central qui coordonnerait l'ensemble du parcours d'une patiente atteinte d'un CSTN, aurait la responsabilité de s'assurer de la réalisation de cette consultation et éviterait ainsi les oublis de consultations.

IV.3 Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante

IV.3.A Généralités

La valeur de la taille tumorale considérée comme un facteur décisionnel de CNA n'est pas précisée car cela dépend du volume total de la glande mammaire. Mais en moyenne, en recoupant les données retrouvées dans la littérature, on peut convenir d'une taille de 3 cm comme valeur-seuil. En effet, la taille totale du sein est une donnée très peu retrouvée dans les dossiers médicaux contrairement à la taille de la tumeur.

Dans cette étude, on s'aperçoit d'emblée que dans la grande majorité des cas, la décision d'une CNA repose sur plusieurs facteurs et non pas seulement sur le phénotype triple négatif. En effet, pour seulement 2 patientes sur les 67 du groupe CNA, la décision ne reposait sur aucun autre facteur identifié dans la littérature hormis le caractère triple négatif. En outre, sur les 360 patientes atteintes d'un CSTN, seules 19,7% (n=67/340) ont bénéficié d'une CNA.

Les facteurs décisionnels identifiés dans cette étude sont l'âge au diagnostic, la taille tumorale, la présence d'emboles et le statut ganglionnaire. Les facteurs suivants n'ont pas été identifiés comme décisionnels : le haut grade, le phénotype triple négatif et l'activité proliférative. On constate donc que les facteurs décisionnels sont essentiellement clinico-morphologiques et que les facteurs n'ayant pas influencé la décision sont histologiques ou moléculaires.

On observe actuellement en pratique clinique une tendance à une augmentation des décisions de CNA en rapport avec un élargissement de ses indications. En effet, la CNA comporte de nombreux avantages comme augmenter l'opérabilité de tumeurs classées initialement inopérables et donc augmenter le taux de conservation mammaire ; la sélection de thérapies personnalisées par l'identification précoce d'un échec au traitement ; l'évaluation de la survie à long terme grâce à des facteurs de substitution ; et enfin l'évaluation rapide de nouvelles drogues.

En effet, l'obtention rapide et in vivo de la réponse de la tumeur au traitement par la détermination de la réponse histologique peut être considérée comme un facteur de

substitution des données de survie. Ainsi, des groupes hautement à risque pourront être identifiés et pourront bénéficier de nouvelles molécules ou de nouveaux essais.

Pour ces nombreuses raisons, il est donc tout à fait compréhensible que les indications de CNA tendent à s'élargir.

IV. 3. B Les antécédents

Il est à noter que la notion d'antécédent familial de néoplasie n'était pas retrouvée de façon systématique dans les dossiers. Tout d'abord, fréquemment cette donnée n'était pas demandée pour une patiente âgée considérant que son âge avancé justifiait déjà l'apparition d'un cancer sans autre terrain de prédisposition notamment génétique. Ensuite, on retrouvait les antécédents familiaux oncologiques complets mais parfois, étaient recherchés uniquement les antécédents de cancers hormono-dépendants voire uniquement de cancer de sein dans la famille.

Enfin à noter que c'est dans le compte-rendu de consultation d'onco-génétique que les antécédents familiaux étaient systématiquement précisés et détaillés.

IV. 3. C Les données anatomopathologiques

Les données histologiques répertoriées étaient retrouvées dans le compte-rendu anatomopathologique de la pièce opératoire (mastectomie ou tumorectomie) ou à défaut de la microbiopsie. En effet, dans certains cas, des critères notamment les RH et le statut HER2 n'étaient pas recherchés sur la pièce opératoire s'ils l'avaient déjà été sur la microbiopsie, ceci malgré le risque de discordance.

On remarque que ces données sont reprises dans les courriers de consultation mais on constate que la présence d'embolies et/ou d'engainement péri-nerveux d'une part et d'autre part l'activité proliférative mesurée soit par le Ki67 soit par l'index mitotique, sont moins systématiquement retrouvées.

IV. 3. D Chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante

Dans la prise en charge du cancer du sein tous sous-types confondus en phase initiale, il n'y a pas de différence en SG entre la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) ou la chimiothérapie adjuvante (CA). Toutefois le bénéfice à long terme soit dix ans après l'acte chirurgical n'a pas été clairement évalué. Et aucune étude visant spécifiquement le sous-type triple négatif n'a été menée en ce sens.

En effet, selon les dernières guidelines de 2015 de l'ESMO, l'équivalence en termes de bénéfice de la CNA par rapport à la CA repose sur deux références bibliographiques, la première étant l'étude de Gianni L et al. et la seconde est la mise à jour de Rastogi P de l'essai NSABP incluant 2411 patientes et dont le recul est de 8 ans.

L. Gianni et al. ont publié une étude comparant un traitement par 4 cycles de doxorubicine (A) avec ou sans paclitaxel suivis de 4 cycles de l'association CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU) administrés en néo-adjuvant ou en adjuvant (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer [ECTO]). L'étude comportait 3 bras de traitement : chirurgie + 4 cycles d'A + 4 cycles de CMF ; chirurgie + 4 cycles d'AT + 4 cycles de CMF ; 4 cycles d'AT + 4 cycles de CMF + chirurgie. Dans cet essai, 1 348 patientes ont été randomisées. Il n'y avait pas de différence significative en termes de récurrence, de récurrence à distance ou de SG entre les 2 bras de traitement systémique comportant du paclitaxel, que la CT soit administrée en pré- ou en postopératoire. La médiane de suivi était de 76 mois.

L'essai NSABP B-27, qui a inclus 2 411 patientes atteintes d'un cancer du sein opérable d'emblée, avait pour objectif de déterminer l'impact de l'introduction de 4 cycles de docétaxel (T) après 4 cycles d'AC sur la réponse clinique, la réponse histologique, la SG et la SSR. L'essai a inclus 2 411 patientes. La RHC ainsi que le nombre de ganglions axillaires envahis au moment de la chirurgie étaient des facteurs pronostiques significatifs en termes de SG et de SSR. Dans la mise à jour des résultats publiée par P. Rastogi et al. à 8 ans, la RHC restait un marqueur prédictif significatif de meilleure SG (HR = 0,36 ; p = 0,0001) et de meilleure SSR (HR = 0,49 ; p = 0,0001).

Les différentes recommandations actuellement en vigueur, s'accordent sur deux indications standards de la CNA. Elles correspondent aux tumeurs non accessibles à un traitement chirurgical d'emblée. La première est d'ordre technique et concerne des patientes désireuses d'une conservation mammaire lorsque le traitement chirurgical conservateur n'est pas possible d'emblée en raison de la taille ou de la localisation de la tumeur, ceci sous réserve de la chimio-sensibilité, et elle permet donc dans ce cas un taux de conservation mammaire plus important. La seconde concerne les cancers du sein avec une présentation inflammatoire. La CNA comporte de nombreux avantages comme l'accès à une réponse au traitement très précoce par l'évaluation de la réponse histologique. En effet, la réponse histologique complète (RHC) peut être considérée comme un facteur de substitution aux données de survie.

Selon le référentiel d'oncologie en Basse-Normandie, en dehors des cancers inflammatoires, la CNA n'est pas proposée si, quelle que soit la régression, la chirurgie restera radicale.

Cependant, selon d'autres référentiels, la CNA peut se discuter, il s'agit des cas où il existe un « fort risque de récurrence » ou des « signes d'agressivité » : les CSTN ou HER2 positif, le statut ganglionnaire, les tumeurs inopérables d'emblée, un Ki67 élevé, la présence d'embolies vasculaires, lymphatiques ou péri nerveux. D'autres éléments sont également pris en compte comme l'âge, le grade, les comorbidités. Ce « risque de récurrence » n'étant pas mesurable par un score validé, il est donc laissé à l'appréciation du clinicien en fonction des différents éléments suscités.

Ce traitement néo-adjuvant repose sur l'hypothèse qu'une prise en charge précoce de la maladie micro-métastatique modifie potentiellement l'évolution naturelle de la tumeur en prévenant l'émergence de clones résistants. Seulement à cette hypothèse peut s'opposer notamment celle de Goldie-Coldman selon laquelle l'efficacité de la CNA est diminuée en raison d'une population de cellules tumorales plus importante et donc statistiquement une plus grande population de clones cellulaires résistants à la chimiothérapie. Même si Fisher et al. affirment avoir invalidé cette dernière hypothèse par leur étude, il n'en reste pas moins qu'elle n'a pas été invalidée à long terme c'est-à-dire à plus de 10 ans de recul.

IV. CONCLUSION

En se basant sur cette étude rétrospective, le fait d'être triple négatif ne suffit pas à indiquer la CNA plutôt qu'une CA et que cette indication repose sur un faisceau d'argument en dehors des deux indications standardisées que sont la tentative de conservation mammaire et la tumeur inflammatoire.

Les principaux facteurs qui déterminent cette décision sont beaucoup plus clinico-morphologiques qu'histologiques ou moléculaires.

La différence entre CNA et CA en ce qui concerne la SG et la SSR n'a pas été évalué à long terme de façon claire, c'est-à-dire au-delà de 10 ans après la prise en charge chirurgicale et encore moins dans le cas spécifique du CSTN qui possèdent des caractéristiques propres. A l'heure actuelle où la décision d'une CNA séduit de plus en plus en raison de ses nombreux avantages, il serait intéressant d'une part de démontrer clairement son équivalence avec la CA à long terme et notamment dans le cas particulier du CSTN et d'autre part de comparer les deux stratégies thérapeutiques à très long terme pour pouvoir proposer aux patientes la meilleure prise en charge qui leur garantisse les meilleurs chiffres de survie à long terme.

Par ailleurs, pour répondre à la problématique principale de ce travail, et en s'appuyant sur les résultats de cette étude ainsi que sur la littérature, il apparaît clair que la prise en charge du cancer du sein en général et du CSTN en particulier revêt une forme particulière avec des caractéristiques hautement spécifiques par rapport à d'autres spécialités oncologiques. Ceci implique une prise en charge multidisciplinaire nécessitant une coordination par un acteur central qui serait l'Onco-Sénologue. Ce dernier s'investirait de la mission de gestion, de coordination et de planification du parcours de la patiente en Sénologie du diagnostic jusqu'à la surveillance. Il permettrait également de drainer l'immense part de patientes que représente la Sénologie dans l'Oncologie et qui mériterait une sur-spécialité à part entière. En effet, l'Oncologie a tendance à se subdiviser en spécialité d'organes comme on le voit sur le terrain dans les centres de lutte contre le cancer mais il est indéniable que la Sénologie représente l'une des plus grandes si ce n'est la plus grande spécialité d'organe par son effectif de patientes, ses chiffres de survie en constante amélioration, son potentiel de développement et ses thérapeutiques innovantes. Il serait alors licite d'envisager une formation universitaire dédiée afin d'asseoir ce qui existe déjà à savoir une compétence théorique et pratique spécifique de l'Onco-Sénologie.

En attendant, une reconnaissance par le public et les universités de la discipline d'Onco-Sénologie et de l'Onco-Sénologue, ce travail en fait l'avant-propos. Définir cette discipline devenait essentiel pour pouvoir proposer aux patientes atteintes d'un cancer du

sein en général et aux patientes atteintes d'un CSTN en particulier une prise en charge globale, pluridisciplinaire et coordonnée optimale en perpétuelle recherche de l'excellence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2017 Feb 17];53(7):465–71.
2. Chiorean R, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Another review on triple negative breast cancer. Are we on the right way towards the exit from the labyrinth? *Breast*. 2013 Dec;22(6):1026–33.
3. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Feb;293(2):247–69.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1938–48.
5. Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF, Orešković S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Feb;173:13–8.
6. Ronn R, Holzer H. Breast cancer and fertility: an update. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015 Sep;9(3):285–93.
7. Dabrosin C. An overview of pregnancy and fertility issues in breast cancer patients. *Ann Med*. 2015;47(8):673–8.
8. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015 Jul;26(7):1291–9.
9. Cinkaya A, Akin M, Sengul A. Evaluation of treatment outcomes of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Ther*. 2016 Jan–Mar;12(1):150–4.
10. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115: 359-63.
11. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-53.
12. Rodríguez-Pinilla SM, Sarrió D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-9.
13. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684-91.

14. L.A. Carey, C.M. Perou, C.A. Livasy, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study *JAMA*, 295 (2006), pp. 2492–2502
15. R. Dent, M. Trudeau, K.I. Pritchard, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence *Clin Cancer Res*, 13 (2007), pp. 4429–4434
16. M. Ono, H. Tsuda, C. Shimizu, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer *Breast Cancer Res Treat*, 132 (2012), pp. 793–805
17. L.A. Carey, E.C. Dees, L. Sawyer, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes *Clin Cancer Res*, 13 (2007), pp. 2329–2334
18. R. Rouzier, C.M. Perou, W.F. Symmans, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy *Clin Cancer Res*, 11 (2005), pp. 5678–5685
19. F. Kassam, K. Enright, R. Dent, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design *Clin Breast Cancer*, 9 (2009), pp. 29–33
20. G.M. Freedman, P.R. Anderson, T. Li, et al. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation *Cancer*, 115 (2009), pp. 946–951
21. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.
22. T. Byrski, J. Gronwald, T. Huzarski, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy *J Clin Oncol*, 28 (2010), pp. 375–379
23. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-94.
24. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. *Ann Oncol* 1999;10(1):47-52.
25. Scholl SM, Asselain B, Palangie T et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27(12):1668-71.
26. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2483-93.

27. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30): 96-102.
28. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85.
29. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19(22):4224-37.
30. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2474-81.
31. Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):552-62
32. Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2015-23.
33. Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125(1):145-56.
34. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER-2 negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84.
35. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Loibl S et al. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. *Ann Oncol* 2011;22(2):301-6.
36. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere'). *SABCS 2010: abstr. S3-2.*

37. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1727–33.
38. Mamounas EP. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Huntingt)* 1997;(6 Suppl 6):37–40.
39. Mamounas EP. Overview of National Surgical Adjuvant Breast Project neoadjuvant chemotherapy studies. *Semin Oncol* 1998;25(2 Suppl 3): 31–5.
40. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:547–52.
41. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1179–84.
42. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005002.
43. Untch M, Möbus V, Kuhn W, et al. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2938–45.
44. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, et al, on behalf of the EORTC 10994/BIG 1-00 Study Investigators. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 527–39.
45. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2024–31.
46. Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, et al, and the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie PREPARE investigators. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbeopetin alfa in primary breast cancer—outcome on prognosis. *Ann Oncol* 2011; 22: 1999–2006.

47. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3351–57.
48. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46: 2578–81.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction. Le cancer du sein triple négatif (CSTN) se distingue par une population plus jeune avec un pronostic plus sombre. L'objectif principal de cette étude est d'apporter une réflexion supplémentaire pour appuyer la nécessité d'un acteur central qui serait l'Onco-Sénologue pour une prise en charge optimale et coordonnée du CSTN.

Matériel et Méthode. Il s'agit d'une étude rétrospective et bicentrique portant sur les patientes suivies pour un CSTN dans deux centres de soins en Lorraine. Ont été incluses toutes les patientes suivies entre 2010 et 2015 pour un CSTN. Plusieurs paramètres ont été étudiés et particulièrement la consultation onco-génétique, la consultation de fertilité, la décision d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, et l'envahissement ganglionnaire.

Résultats. Sur plus de 3000 patientes atteintes d'un cancer du sein suivies sur la dite période, 340 avaient un CSTN. L'âge médian était de 54 ans et 77% (n=263) des tumeurs étaient de grade 3. On pouvait noter 16% (n=54) et 36% (n=13) de cas de discordances entre les recommandations et les pratiques concernant respectivement la consultation oncogénétique et de fertilité. Il y avait 67 cas de chimiothérapie néo-adjuvante et 273 cas de chimiothérapie adjuvante dont les principaux facteurs décisionnels étaient l'âge, la taille tumorale et la présence d'embolies.

Conclusion. Afin d'optimiser la prise en charge du CSTN en particulier et par extrapolation celle du cancer du sein en général, il serait pertinent de centrer celle-ci par un acteur dédié dont la mission serait de coordonner l'ensemble de ces éléments et qui serait l'Onco-Sénologue.

The triple negative breast cancer, a special and multidisciplinary care or how to define the central roll of the Senologist Oncologist to ensure an optimal global care.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

MOTS CLES : cancer du sein ; triple négatif ; chimiothérapie ; oncogénétique ; fertilité

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
