



HAL
open science

L'amélioration de la survie des patientes atteintes de cancer du sein à travers l'évolution des thérapies ciblées : de l'hormonothérapie à l'immunothérapie

Orlane Thibo

► To cite this version:

Orlane Thibo. L'amélioration de la survie des patientes atteintes de cancer du sein à travers l'évolution des thérapies ciblées : de l'hormonothérapie à l'immunothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297542

HAL Id: hal-03297542

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297542v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2018**

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 mai 2018, sur un sujet dédié à :

**L'AMÉLIORATION DE LA SURVIE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN
À TRAVERS L'ÉVOLUTION DES THÉRAPIES CIBLÉES :
DE L'HORMONOTHÉRAPIE À L'IMMUNOTHÉRAPIE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par THIBO Orlane

née le 13 février 1992

Membres du Jury

Président :	M. Jean-Louis MERLIN,	Pharmacien Biologiste, PU-PH
Juges :	M. Alexandre HARLE, M. Vincent MASSARD, Mme Sandra RICHARDET,	Pharmacien Biologiste, MCU-PH Médecin oncologue, PH Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen/Directrice des études

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Responsables de la filière Industrie

Julien GRAFOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication

Igor CLAROT

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie

Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À mon Président de jury, Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN, Pharmacien Biologiste,

Je vous remercie, Monsieur, d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. Je tiens à vous témoigner toute ma gratitude pour m'avoir accompagnée durant cette étape importante et pour votre disponibilité.

À mon Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Alexandre HARLE, Pharmacien Biologiste,

Je vous remercie, Monsieur, d'avoir accepté de diriger la rédaction de ma thèse, de m'avoir accordé le temps et promulgué les conseils nécessaires à son aboutissement. Votre exigence m'a permis de progresser et d'être fière aujourd'hui du résultat de notre travail commun. Même si ça n'a pas été tous les jours facile, ça a été un réel honneur de vous avoir à mes côtés dans cette étape importante de ma vie professionnelle et je tenais à vous témoigner tout mon respect.

À Monsieur Vincent MASSARD, Médecin oncologue, membre de jury

Je vous remercie, Monsieur, d'avoir répondu favorablement à la participation de ce travail. C'est un honneur pour moi d'avoir, parmi les membres de mon jury, un médecin spécialisé en oncologie. Je vous témoigne toute ma reconnaissance, pour vos conseils et le temps que vous m'avez accordé, en espérant être à la hauteur de vos attentes.

À Madame le Docteur Sandra RICHARDET, Pharmacien d'officine, membre de jury

Je vous remercie, Madame, de l'aide et de l'écoute que vous m'avez proposées, c'est un honneur pour moi que vous fassiez partie de mon jury de thèse. Je tenais à vous témoigner toute ma considération pour avoir accepté de juger mon travail, en espérant qu'il correspondra à vos attentes.

À ma grand-mère,

Je te remercie, ma grand-mère, pour tous les moments merveilleux passés à tes côtés, pour ton soutien, ton écoute, tes conseils, tout simplement pour avoir eu la chance de te connaître et de partager 25 ans de ma vie avec toi. Je tiens à te dédier ce travail, c'est pour toi que j'ai choisi ce sujet, pour t'accompagner au mieux dans la maladie et essayer d'améliorer autant que possible ton quotidien. Tu nous as quittés il y a quelques mois, avant que je n'aie eu le temps de le finir, mais j'espère que de là où tu es, tu restes fière de moi. C'est dans l'espoir que la recherche de nouveaux traitements contre le cancer du sein permettra aux patientes d'éviter la souffrance que tu as traversée, que j'ai effectué mes recherches. Ta force, ton courage et ta détermination ont toujours été un exemple pour moi et m'ont permis de traverser les différentes étapes de ma vie. Je tenais simplement à te remercier d'avoir existé, d'avoir été cette personne extraordinaire qui m'a aidée à me construire et de m'avoir donné la force de continuer sans toi...

À mes parents,

Je vous remercie, mes parents, pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour mon bonheur et mon bien-être. Depuis toujours, vous m'avez soutenue, encouragée et donné la force nécessaire pour tout surmonter et réussir au mieux. J'ai une chance extraordinaire d'avoir des parents aussi géniaux que vous, votre amour, votre confiance en moi et tous les moments merveilleux partagés m'ont permis de m'épanouir. De jour en jour, vous m'avez permis de me construire et devenir celle que je suis aujourd'hui. J'espère vous rendre aussi fiers de moi que je suis fière d'être votre fille et de pouvoir un jour vous rendre tout ce que vous m'avez apporté. Tout simplement, je vous aime et je continuerai à vous le prouver chaque jour de ma vie.

À mon conjoint,

Je te remercie, Thomas, pour ton soutien et surtout ta patience, pour m'avoir accompagnée durant les moments de stress et d'angoisse. T'avoir à mes côtés pour la fin de mes études et dans les moments les plus difficiles de la maladie de ma grand-mère a été une réelle chance pour moi. Tout simplement, je te remercie de partager mon quotidien et d'être devenu le pilier qui m'aide à traverser toutes les étapes importantes de ma vie.

À ma meilleure amie,

Je te remercie, Chloé, de m'avoir apporté ton soutien tout au long de mes études et à chaque étape importante de ma vie. Tu restes l'oreille attentive, l'épaule sur laquelle je pouvais me reposer dans mes moments de doutes et de stress. La confiance que tu as en moi m'a permis de me surpasser, alors merci pour tout ma sœur de cœur.

À ma famille et mes amis,

Je remercie tous les membres de ma famille ainsi que tous mes amis sur qui j'ai pu compter, pour leur soutien inconditionnel, pour leur bonne humeur et la joie qu'ils m'ont apportées tout au long de ma vie. Chaque réussite partagée à vos côtés, a été permise par vos encouragements et votre confiance en moi.

Au Docteur Bernard TORMEN, médecin de famille

Je te remercie pour le soutien que tu m'as apporté dès le jour où j'ai commencé mes études supérieures et surtout pour avoir été présent dans les moments les plus difficiles, pour le temps que tu nous as accordé dans l'accompagnement de la maladie de ma grand-mère, ton empathie et ta gentillesse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	17
I. EPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.....	19
1) EPIDÉMIOLOGIE.....	19
A. QUELQUES CHIFFRES :	19
B. INCIDENCE ET MORTALITÉ :	19
C. TAUX DE SURVIE NETTE :	20
D. EVOLUTION DES THÉRAPIES CIBLÉES ET IMPACT SUR L'INCIDENCE ET LA MORTALITÉ DES CANCERS DU SEIN :	20
E. COMPARAISONS INTERNATIONALES : INCIDENCE ET MORTALITÉ ESTIMÉES EN 2012 :	21
2) FACTEURS DE RISQUE	21
II. CANCÉROGÈNESE : DÉVELOPPEMENT MOLÉCULAIRE DES CELLULES CANCÉREUSES.....	23
III. THÉRAPIES CIBLÉES DÉJÀ EN PLACE :.....	27
1) HORMONOTHÉRAPIE.....	27
A. LES ANTI-AROMATASES.....	28
B. LES SERMS = TAMOXIFÈNE.....	31
C. LES ANTAGONISTES COMPÉTITIFS DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (ERDs).....	33
D. CONCLUSION SUR L'HORMONOTHÉRAPIE	34
2) ANTICORPS MONOCLONAUX.....	35
A. ANTI HER-2.....	35
B. ANTI-ANGIOGÉNIQUES	39
3) INHIBITEURS DE KINASE	41
A. LAPATINIB (TYVERB®)	42
B. NERATINIB (NERLYNX®)	43
C. PROTÉINE TYROSINE KINASE 6 (PTK6).....	44
4) INHIBITEUR DE MTOR ET PI3K.....	46
A. INHIBITEUR DE MTOR	46
B. INHIBITEUR DE PI3K : TOUJOURS À L'ÉTUDE	49
5) ANTI CYCLINE DÉPENDANTE KINASE (ANTI CDK – 4/6)	50
A. PALBOCICLIB (IBRANCE®)	51
B. RIBOCICLIB (KISQALI®).....	55
C. ABEMACICLIB (VERZENIO®)	57

D. TRILACICLIB (G1T28)	60
6) G1-T38	60
7) G1-T48	61
<u>IV. CANCÉROLOGIE : RÉUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE MOLÉCULAIRE ET MÉDECINE DE PRÉCISION.....</u>	62
1) DÉVELOPPEMENT MOLÉCULAIRE DES CANCERS	64
2) TECHNIQUES DE SÉQUENÇAGE.....	64
3) CANCERS SOLIDES : TYPAGE MOLÉCULAIRE EN PHASE DE SOIN.....	65
4) DIFFÉRENCE ENTRE OBJECTIF THÉRAPEUTIQUE ET SYNDROME DE PRÉDISPOSITION :	66
5) LA RÉUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP).....	66
6) CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE	67
<u>V. ETUDE SHIVA</u>	68
1) PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	68
2) EN PRATIQUE :	68
3) RÉSULTAT DE L'ESSAI :	69
<u>VI. IMMUNOTHÉRAPIE</u>	71
1) INHIBITEUR DE PD-1	72
A. NIVOLUMAB (OPDIVO®)	72
B. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®).....	73
2) INHIBITEUR DE PD-L1	75
A. ATEZOLIZUMAB	75
B. AVÉLUMAB.....	77
C. DURVALUMAB	78
3) OLAPARIB (LYNPARZA®)	80
4) LURBINECTÉDINE	81
5) ADC (ANTIBODY DRUG CONJUGATES)	82
<u>VII. VACCINOTHÉRAPIE</u>	85
1) LES VACCINS THÉRAPEUTIQUES : PRÉSENTATION ET RECHERCHE	85
2) VACCINOTHÉRAPIE ET CANCER DU SEIN	86
<u>VIII. CONCLUSION</u>	89

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des médicaments anti-cancéreux et place de la médecine de précision (2)	18
Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein entre 1980 et 2012 en France (Les cancers en France en 2015 d'après InCa)	19
Figure 3 : Capacités acquises des cellules cancéreuses permettant leur survie et prolifération (d'après Hanahan et Weinberg, 2010).....	23
Figure 4 : Les différents niveaux des cellules cancéreuses bloquées de manière générale par les thérapies ciblées. (10).....	24
Figure 5 : Mécanismes d'action des thérapies ciblées contre les protéines de surface ou les cibles internes de la cellule conduisant à la mort de la cellule (11)	25
Figure 6 : Signalisation moléculaire après activation des récepteurs des cellules cancéreuses hormonodépendantes ou HER2 positive (<i>adaptée de</i> (12, 13))	25
Figure 7 : Action du tamoxifène sur les cellules cancéreuses (27).....	31
Figure 8 : Schéma des mécanismes d'action des différentes hormonothérapie sur les cellules cancéreuses hormonodépendantes (<i>adaptée de</i> (13))	34
Figure 9 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux (trastuzumab et pertuzumab) ciblant les récepteurs HER2 surexprimés dans le cancer du sein afin de stopper la signalisation de la cellule et arrêter son développement et sa croissance (40)	35
Figure 10 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (55).....	41
Figure 11 : Comparaison des associations de traitements chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ et HR+(59)	43
Figure 12 : Prolifération cellulaire en milieu de croissance complet comparée avec expression de PTK6 et en l'absence de PTK6 (66)	45
Figure 13 : Prolifération cellulaire de deux lignées cellulaires différentes en milieu de croissance contenant du tamoxifène et dépourvu d'œstrogènes avec et sans expression de PTK6 (66).....	45
Figure 14 : Action de l'évérolimus sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR (68)	46
Figure 15 : Action du buparlisib sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR (<i>adaptée de</i> (68))	49
Figure 16 : Cycle du développement cellulaire et ses différents intervenants (79).....	51
Figure 17 : Courbes de survie sans progression de la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé en fonction du traitement palbociclib-létrozole ou placebo-létrozole (83)	52

Figure 18 : Courbes de survie sans progression de la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé en fonction du traitement (84).....	53
Figure 19 : Schéma posologique palbociclib combiné au létrozole (86).....	54
Figure 20 : Schéma posologique du palbociclib associé au fulvestrant (86)	54
Figure 21 : Courbes des survies sans progression des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+HER2- en fonction du traitement (87)	56
Figure 22 : Schéma posologique du ribociclib combiné à un anti-aromatase (91).....	56
Figure 23 : Comparaison des taux de survies sans progression de la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2- et HR+ en fonction du traitement fulvestrant seul ou associé à l'abémaciclib (78).....	58
Figure 24 : Posologie de l'abemaciclib associé au fulvestrant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé HER2- et HR+ (94).....	59
Figure 25 : Posologie de l'abémaciclib en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé HER2- et HR+ (94)	59
Figure 26 : Evolution des concentrations plasmatiques au sein des cellules normales et cancéreuses chez un modèle murin atteint d'un cancer du sein HER2 positif (100)	61
Figure 27 : Essai basket (panier) consiste à évaluer un même traitement anti-cancéreux dans plusieurs localisations (2).....	62
Figure 28 : Essai umbrella (parapluie) consiste à évaluer plusieurs traitements anti-cancéreux dans une même localisation (2).....	63
Figure 29 : Mode opératoire de l'étude SHIVA (104)	69
Figure 30 : Expression de PD-1 et PD-L1 à la surface des lymphocytes T et des cellules cancéreuses (107).....	71
Figure 31 : Survie sans progression de la tumeur comparée entre deux groupes (vaccinées ou non) en fonction du temps dans un essai de phase I (141).....	87
Figure 32 : Classification des thérapies ciblées utilisées dans les cancers du sein et médecine de précision (2)	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des effets indésirables osseux chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant traitées par 5 ans supplémentaires de létrozole ou placebo (20)	29
Tableau 2 : Comparaison de l'incidence du cancer du sein chez des patientes ménopausées à haut risque de cancer du sein en fonction du traitement par placebo ou anastrozole (23)	29
Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité et de la tolérance du létrozole en fonction de son administration (continue ou intermittente) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant. (25).....	30
Tableau 4 : Comparaison des risques de décès et de récurrence en fonction de la durée de traitement par tamoxifène chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant. (29, 30)	32
Tableau 5 : Etude de phase III FALCON comparaison des hormonothérapies chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique hormonodépendant (34).....	33
Tableau 6 : Comparaison des survies et toxicité cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce traitées ou non par trastuzumab (44).....	36
Tableau 7 : Comparaison des survies et toxicité cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées ou non par trastuzumab (45).....	37
Tableau 8 : Incidence de l'association du pertuzumab au traitement standard chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (40)	38
Tableau 9 : Etudes comparant l'efficacité du bevacizumab associé à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (53).....	40
Tableau 10 : Comparaison de la survie sans progression de la maladie et de la tolérance du neratinib par rapport au placebo (63).....	44
Tableau 11 : Résultats de l'étude BOLERO-2 sur des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade avancé et hormonodépendant recevant un traitement par exemestane associé au non à l'évérolimus. (72, 73)	48
Tableau 12 : Comparaison des survies sans progression médiane en fonction du statut PI3K des patientes de l'étude BELLE-2 traitées par fulvestrant associé ou non au buparlisib (77)	50
Tableau 13 : Comparaison de l'efficacité de l'association palbociclib/létrozole par rapport au létrozole/placebo chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 négatif et hormonodépendant (83)	52

Tableau 14 : Comparaison de l'efficacité de l'association palpociclib/fulvestrant par rapport au fulvestrant/placebo chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 négatif et hormonodépendant (84)	53
Tableau 15 : Comparaison des taux de survie sans progression et de réponse globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+HER2- au cours de l'étude MONALEESA-2 en fonction du traitement létrozole/placebo et létrozole/ribociclib (87) 55	55
Tableau 16 : Résultat de l'étude de phase III (MONARCH 2) de l'association abémaciclib et fulvestrant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2- et HR+ (78)	58
Tableau 17 : Résultat de l'étude de phase III (MONARCH 3) comparant l'efficacité et la tolérance de l'association de l'abémaciclib aux anti-aromatases chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé HER2- et HR+ (95).....	59
Tableau 18 : Différents bras de traitements des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, préalablement traitées par chimiothérapie et ou radiothérapie, au cours de l'essai TONIC (111).....	72
Tableau 19 : Taux de réponse objective au traitement par nivolumab en fonction du traitement d'induction reçu par les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (108).....	73
Tableau 20 : Taux de réponse complète des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ou hormonodépendant et HER2 négatif en fonction du traitement par chimiothérapie seule ou associée au pembrolizumab (114)	74
Tableau 21 : Taux de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif recevant un traitement par atezolizumab en première ou deuxième intention, répondeurs ou non au traitement confondues (117)	76
Tableau 22 :Taux de réponse du traitement par avelumab chez des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif, HER+ ou encore RE+/HER2- (107).....	77
Tableau 23 : Comparaison des taux de réponse et maladie stable des patientes atteintes d'un cancer du sein (triple négatif ou hormonodépendant) traitées par durvalumab et tremelimumab (122)	79
Tableau 24 : Résultats de l'étude OlympiAD comparant l'olaparib aux chimiothérapies classiques chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatiques HER2- <i>BRCA</i> muté (124).....	80
Tableau 25 : Efficacité et tolérance de la lurbinectédine en fonction de la dose de traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique <i>BRCA</i> muté (129, 130) 82	82
Tableau 26 : Présentation des bénéfices observés au cours de différentes études sur les thérapies ciblées et les cancers du sein en fonction des anomalies moléculaires présentes	93

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	<i>Autorisation de mise sur le marché</i>
ATP	<i>Adénosine triphosphate</i>
BRCA	<i>BReast CAncer (gène)</i>
CT	<i>Chimiothérapie</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)</i>
ERDs	<i>Antagonistes compétitifs des récepteurs aux œstrogènes</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
HER	<i>Human epidermal growth factor receptor</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IM	<i>Intramusculaire</i>
INSERM	<i>Institut national de la santé et de la recherche médicale</i>
IV	<i>Intraveineuse</i>
PARP	<i>Poly ADP ribose polymérase (enzyme)</i>
PD-(L)1	<i>Programmed cell death (ligand) 1</i>
RE ou RH	<i>Récepteurs aux œstrogènes</i>
RR	<i>Risque relatif</i>
SC	<i>Sous-cutanée</i>
SERM	<i>Selective estrogen receptor modulator (modulateur de récepteurs aux estrogènes)</i>
SG	<i>Survie globale</i>
SSP	<i>Survie sans progression</i>
TNBC	<i>Cancer du sein triple négatif</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

Introduction

A l'heure actuelle, le cancer le plus fréquent chez les femmes reste le cancer du sein. En effet, il représente plus d'un tiers des nouveaux cas tumoraux diagnostiqués parmi l'ensemble des cancers et son évolution depuis presque 40 ans est continue, c'est pour cela qu'il s'agit d'un problème de santé publique qui conduit à un dépistage de plus en plus actif. (1)

La chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie ont pendant très longtemps été les seuls traitements disponibles pour lutter contre le cancer. L'arsenal thérapeutique disponible est aujourd'hui beaucoup plus large et s'ajoutent aux traitements standards les immunothérapies ainsi que les thérapies ciblées.

L'utilisation des thérapies ciblées a été validée par de nombreuses études et a marqué le début de la médecine de précision. Plus récemment, la mise en place d'essais de type «basket » et « umbrella » permet l'étude de l'utilisation d'une thérapie ciblée non plus par rapport à l'organe touché mais selon l'anomalie moléculaire présente au niveau tumoral.

La médecine de précision permet une réelle amélioration du taux de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein et regroupe diverses thérapies : les radioéléments vectorisés, les anticorps monoclonaux, les thérapies cellulaires, les vaccins personnalisés et les inhibiteurs intra et extra cellulaire de mécanismes oncogéniques. (2)

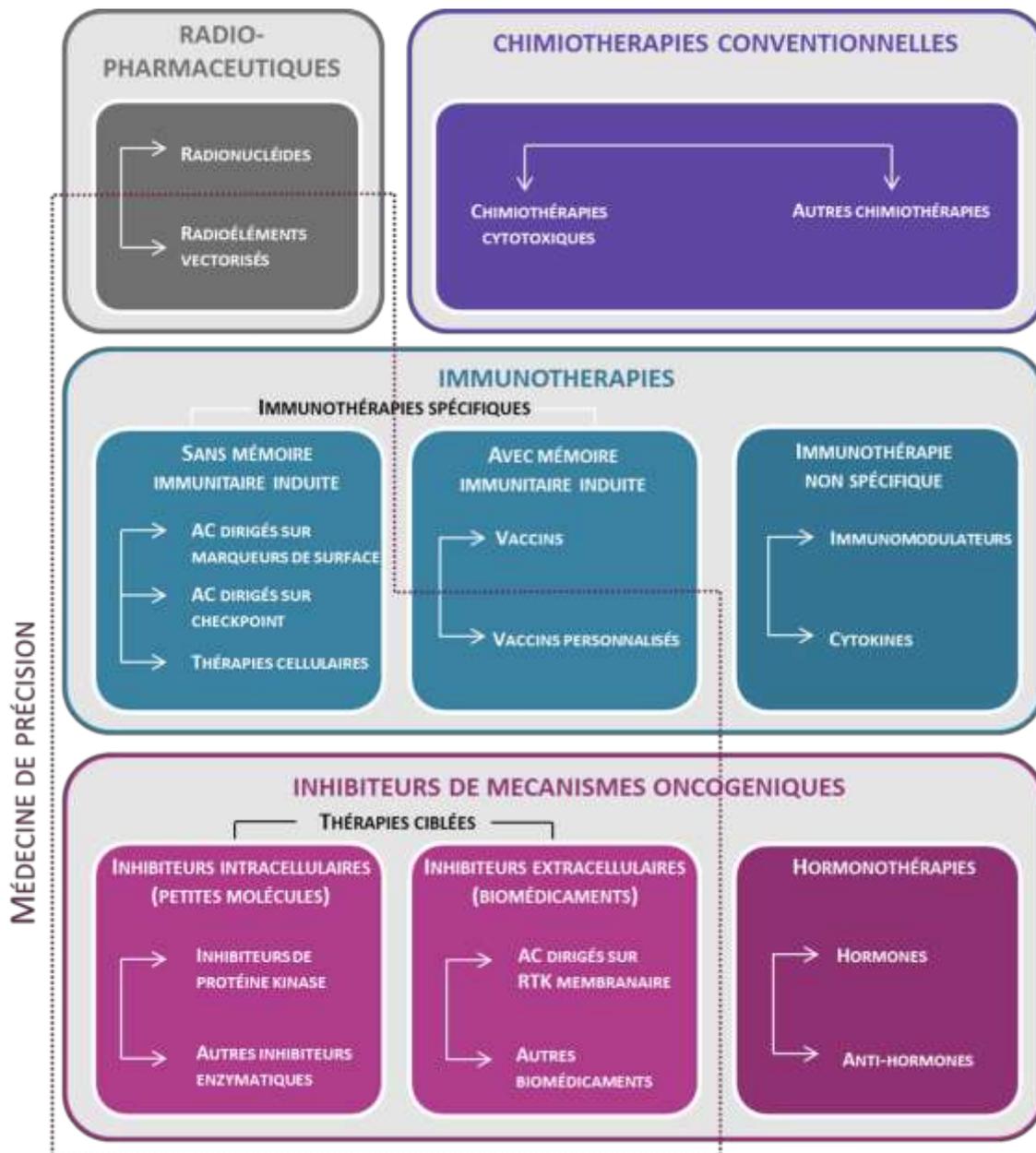


Figure 1 : Classification des médicaments anti-cancéreux et place de la médecine de précision (2)

Nous verrons donc, dans une première partie, les données épidémiologiques et les facteurs de risque du cancer du sein. Par la suite, nous évoquerons la cancérogénèse avec les mécanismes moléculaires responsables du développement des cellules cancéreuses avant de présenter les thérapies ciblées déjà validées (hormonothérapie, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase et anti-cycline dépendante kinase 4/6). Les réunions de concertations pluridisciplinaires moléculaires seront expliquées dans une troisième partie avant de présenter les thérapies en recherche actuellement (immunothérapie) et la notion de vaccinothérapie dans le cancer du sein.

I. Epidémiologie et facteurs de risque

Nous nous intéresserons dans cette partie, à l'évolution des cancers du sein chez les patientes en France et dans le reste du monde depuis l'apparition des thérapies ciblées (1980 à 2015).

1) Epidémiologie

A. Quelques chiffres :

En France, en 2015, 54 062 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués chez la femme. A l'échelle mondiale, on recense 94,7 cas pour 100 000 femmes.

Au niveau national, 11 913 décès liés au cancer du sein ont été rapportés. Au niveau mondial, le taux de mortalité est de 14,6 pour 100 000 femmes.

On note également une diminution de la progression des cancers (tous confondus) :

- 0,2% de progression entre 2005 et 2012
- comparé à 1,6% entre 1980 et 2005.

En 2012, l'âge médian du diagnostic est estimé à 63 ans, et l'âge médian du décès à 73 ans.

(3)

B. Incidence et mortalité :

L'incidence des cancers du sein a augmenté de 1,4% par an entre 1980 et 2005. Depuis 2005, jusqu'en 2007-2008, on remarque une baisse de 1,5% par an.

La mortalité a diminué de 0,6% entre 1980 et 2005, baisse plus importante sur la période 2005-2012, puisque le taux de mortalité diminue alors de 1,5% par an. (4)

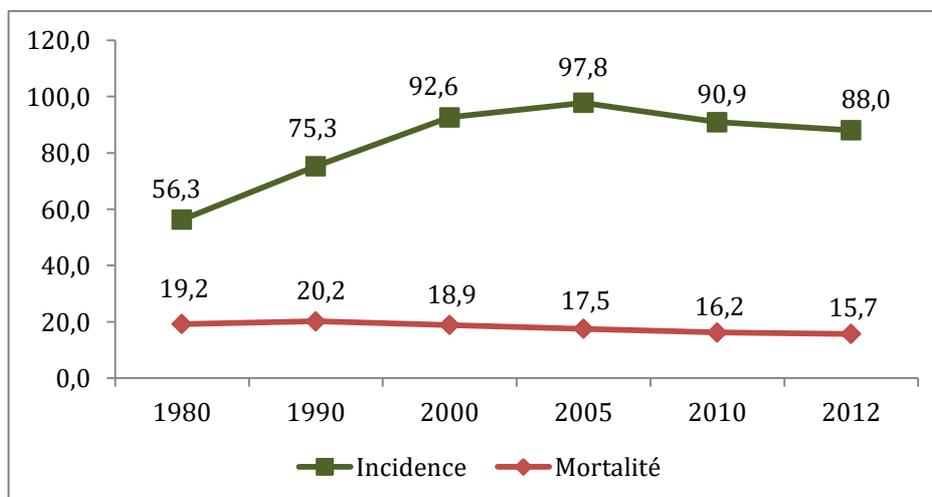


Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein entre 1980 et 2012 en France (Les cancers en France en 2015 d'après InCa)

C. Taux de survie nette :

Le taux de survie nette standardisé était estimé à :

- 87% à 5 ans sur la période 2005 – 2012
- 76% à 10 ans sur la période 1989 – 2010. (4)

La survie nette est maximale à 5 ans chez les femmes de 45 à 74 ans avec un taux à 92-93%. Pour les femmes de 15 à 44 ans, le taux est légèrement plus bas à 90%. En revanche, la diminution du taux de survie nette est plus marquée pour les femmes de plus de 75 ans, puisqu'il est de 76%.

On constate une réelle amélioration de la survie à 5 ans avec le temps. Le taux de survie étant de 80% pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993 et de 87% pour celles diagnostiquées en 2005. (4)

Des données américaines permettent d'avoir un aperçu du taux de survie en fonction du stade d'évolution des cancers du sein. Effectivement, entre 1999 et 2005, le taux de survie à 5 ans, pour un stade local est de 98,3%, lorsqu'il y a un envahissement ganglionnaire le taux de survie passe à 83,7 % pour le stade régional, pour finir lors du stade métastatique le taux de survie à 5 ans n'est plus que de 23,3%. (4)

Ce sont ces données qui corroborent les recommandations françaises sur l'importance du dépistage. Plus un cancer est diagnostiqué tôt, meilleures seront les chances du patient de guérir. (4)

D. Evolution des thérapies ciblées et impact sur l'incidence et la mortalité des cancers du sein :

L'hormonothérapie agit à deux niveaux : sur les récepteurs œstrogéniques et en bloquant l'aromatase des androgènes. C'est la première thérapie ciblée utilisée et il a fallu 20 ans pour prouver son action bénéfique sur les tumeurs RH+.

Sa découverte et son utilisation réduisent dans un premier temps le risque de rechute de 45% à 5 ans et 13% à 15 ans. Quant à la survie, on observe une réduction de risque de 30% à 5 ans, et 9% dans les 15 premières années. (5)

D'autres thérapies ciblées sont ensuite découvertes et participent à la réduction de la mortalité des cancers du sein. C'est notamment le cas des anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase bloquant les récepteurs HER2 (qui peuvent être présents à la surface des cellules cancéreuses) : trastuzumab (en 1998), lapatinib (en 2007), pertuzumab (en 2012) et T-DM1 (en 2013). (6)

E. Comparaisons internationales : incidence et mortalité estimées en 2012 :

A l'échelle mondiale, 1 671 149 nouveaux cas de cancer du sein ont été estimés. Au niveau européen, la variabilité est importante. On observe un taux d'incidence nettement plus élevé (> 89 pour 100 000) en Europe de l'ouest ainsi qu'au Danemark, Finlande, Islande et Royaume uni. *A contrario*, un taux plus bas est rapporté en Europe de l'est (entre 37 et 60 pour 100 000).

En 2012 le cancer du sein est responsable, au niveau mondial, d'une mortalité estimée de 521907 personnes. Contrairement à l'incidence en Europe, le taux de mortalité reste assez homogène entre les différents pays européens et varie de 11,8 à 25,5 pour 100 000.

Le taux de survie à 5 ans en France est l'un des plus élevés d'Europe. (4)

2) Facteurs de risque

De nombreux facteurs participent à la survenue de cancers du sein chez les femmes, certains connus depuis longtemps (tabac, alcool, traitements hormonaux, manque d'activité physique, âge, antécédents familiaux et prédispositions génétiques) et d'autres mis en évidence récemment (travail de nuit, catégorie professionnelle).

En 2008, l'INSERM a publié un rapport stipulant que le risque de cancer du sein chez la femme fumeuse était plus élevé que chez la femme exposée au tabagisme passif, lui-même, plus important que chez la femme non exposée au tabac. (1)

Une consommation de boissons alcoolisées modérée mais régulière (1 verre par jour) entraîne une augmentation du risque de cancer du sein de 17%. Ces données statistiquement significatives s'expliquent par le fait que l'alcool augmente le taux d'œstrogènes dans le sang, ce qui participe au développement des cancers du sein. (1)

Le surpoids ainsi que l'obésité augmente également le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, *a contrario*, l'activité physique permet de réduire le risque de développement de cancer du sein. (1)

L'âge est également un facteur à prendre en compte. Près de la moitié des cancers du sein sont diagnostiqués à un âge médian de 60 ans, alors que 10% seulement surviennent avant 35 ans, 20% entre 35 et 50 ans, et 28% après 69 ans. (1)

Les antécédents familiaux ou personnels participent également aux sur-risques de cancers du sein. Presque 30% des cancers du sein surviennent chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (parentes au premier ou second degré confondus). De plus, 5 à 10% des cancers du sein sont considérés comme étant héréditaires, c'est à dire qu'ils sont dus à une mutation (identifiée ou non) d'un gène. (1)

Lorsqu'une femme a déjà eu un cancer du sein, le risque d'en développer un autre est 3 à 4 fois plus élevé que pour une femme n'en ayant jamais eu. De la même manière, une femme ayant développé une hyperplasie mammaire voit son risque de survenue de cancer du sein 3 à 5 fois supérieur à une autre femme. L'exposition aux radiations médicales sur les femmes jeunes présente également une augmentation du risque de survenue de cancers du sein par la suite. (1)

Les résultats publiés en décembre 2017, mettent en évidence que le travail de nuit chez les femmes augmenterait, notamment en Amérique du Nord et en Europe, le risque de cancer du sein de 32%, avec un risque augmenté de 3,3% pour chaque tranche de 5 ans de travail de nuit. Cette incidence peut s'expliquer par le rythme de vie adopté par les travailleurs de nuit qui favorise le développement de cancer (repas à horaires irréguliers, stress et manque d'activité physique). (7)

Plus particulièrement, une catégorie professionnelle serait plus touchée que les autres, il s'agit des infirmières qui présentent un sur-risque de 58% de cancer du sein lorsqu'elles travaillent de nuit. Ce constat peut s'expliquer par le fait que le dépistage est plus présent dans le domaine médical, ce qui aurait pu éventuellement biaiser l'étude. (7)

De plus, le changement du cycle nyctéméral des travailleurs de nuit, entraîne une modification de la synthèse de mélatonine qui participe à la production des hormones sexuelles. Ces hormones ayant un rôle dans le développement des cancers du sein hormonodépendant (RH+), leur perturbation peut avoir un impact sur l'incidence de la maladie. (7)

En avril 2018, une étude évaluant l'impact de la sarcopénie chez 3241 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (II ou III) non métastatique, avec une durée de suivi médiane de 6 ans, a été réalisée. Les résultats mettent en évidence un risque de mortalité accru (89%) chez les patientes ayant un niveau d'adiposité tissulaire élevé et une masse musculaire squelettique faible (sarcopénie). L'entraînement sportif en résistance semble alors être nécessaire et efficace afin d'augmenter la force musculaire des patientes, de maintenir une masse corporelle maigre et de réduire la masse grasse. (8)

II. Cancérogénèse : développement moléculaire des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses acquièrent diverses capacités au cours de leur développement qui leur permettent de croître, de survivre et de proliférer indéfiniment.

Il existe 6 altérations majeures responsables de la multiplication des cellules cancéreuses. Les oncogènes sont des signaux de croissance qui permettent une prolifération continue, favorisée par une insensibilité des cellules aux gènes suppresseurs de tumeurs. Ces cellules présentent également une résistance à l'apoptose (mort cellulaire programmée) et un pouvoir de réplication illimité par une perte de la sénescence. De plus, les cellules cancéreuses bénéficient d'une angiogenèse soutenue permettant l'invasion tissulaire et la diffusion des métastases dans l'organisme.

Ces altérations sont complétées par l'inhibition de la destruction immunitaire des cellules, une instabilité et un métabolisme perturbé associé à un phénomène inflammatoire. (9)

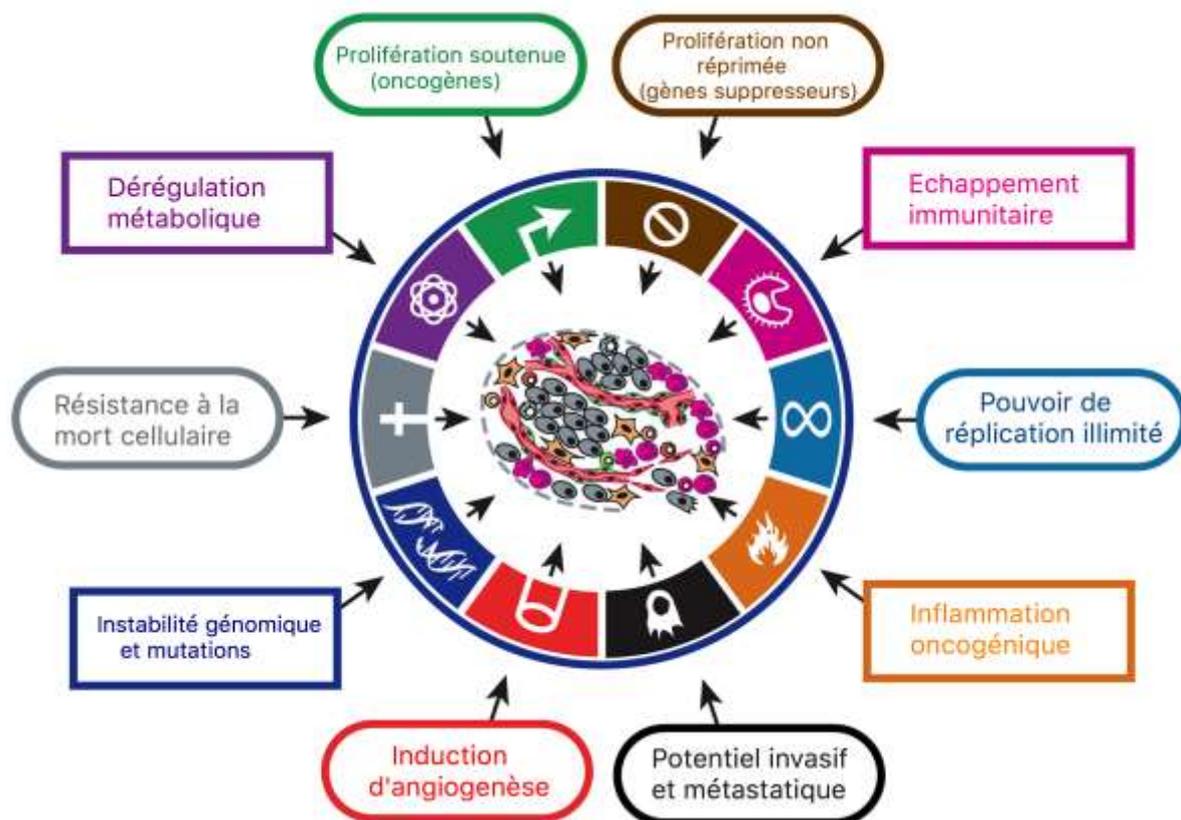


Figure 3 : Capacités acquises des cellules cancéreuses permettant leur survie et prolifération (d'après Hanahan et Weinberg, 2010)

Chaque tumeur a son propre génome. C'est grâce à l'identification de chacune de ces altérations moléculaires que l'on peut choisir l'agent thérapeutique le plus adapté. Le traitement ciblera spécifiquement ces altérations, donc les cellules cancéreuses, ce qui permet une meilleure efficacité. Ces traitements sont connus sous le nom de thérapies ciblées. (D'après cours « Thérapie ciblée et diagnostic moléculaire » d'A. Harlé).

Les thérapies ciblées permettent d'empêcher l'activation des voies de signalisation responsables de la régulation de la division et de la prolifération cellulaire.

Les thérapies ciblées peuvent intervenir à différents niveaux pour bloquer les facteurs de croissance, inactiver les récepteurs présents à la surface des cellules cancéreuses ou encore empêcher la phosphorylation de protéines intervenant dans les voies de signalisation. (10)

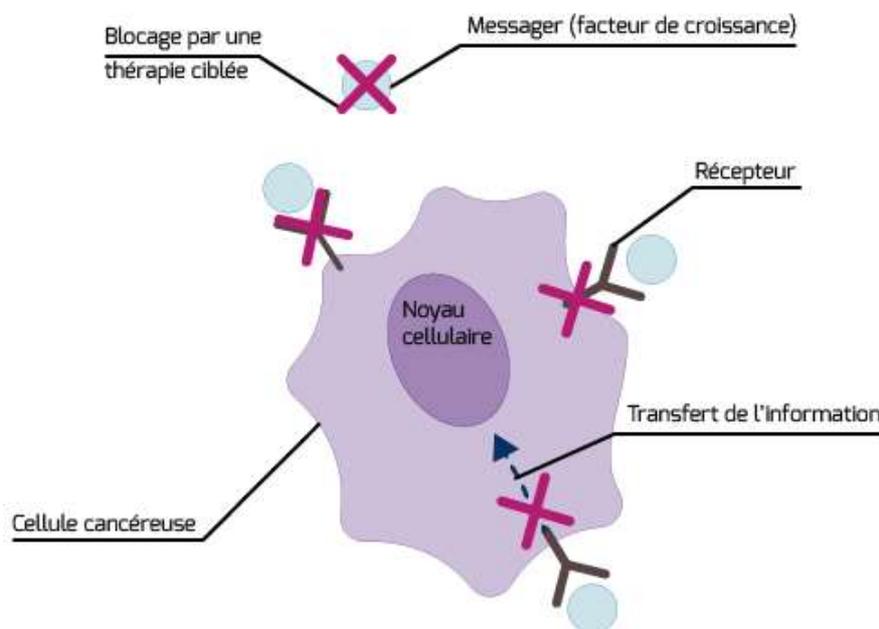


Figure 4 : Les différents niveaux des cellules cancéreuses bloquées de manière générale par les thérapies ciblées. (10)

Les thérapies ciblées peuvent se fixer de manière spécifique sur des protéines présentes à la surface de la cellule cancéreuse ou encore pénétrer à l'intérieur de la cellule pour atteindre leur cible. Ces mécanismes peuvent entraîner l'activation du système immunitaire contre la cellule cancéreuse qui est alors détruite, ou également bloquer des voies de signalisation indispensables au développement et à la survie de la cellule tumorale, la conduisant ainsi à sa mort. (11)

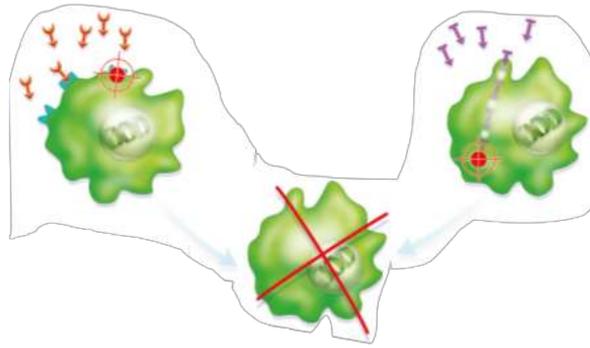


Figure 5 : Mécanismes d'action des thérapies ciblées contre les protéines de surface ou les cibles internes de la cellule conduisant à la mort de la cellule (11)

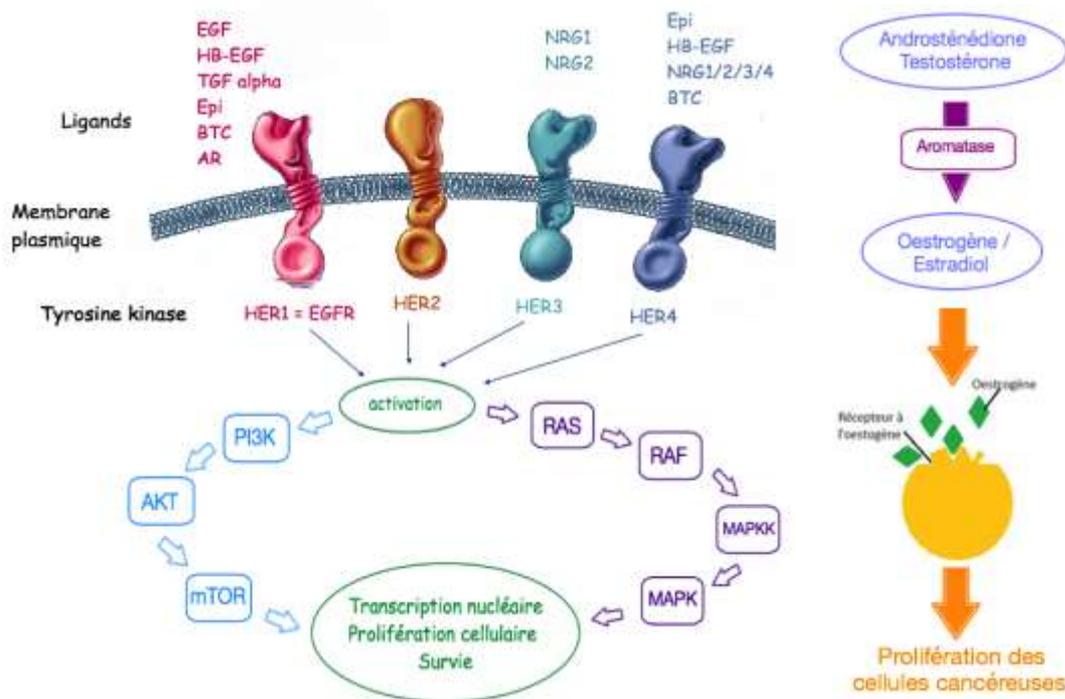


Figure 6 : Signalisation moléculaire après activation des récepteurs des cellules cancéreuses hormonodépendantes ou HER2 positive (adaptée de (12, 13))

Au-delà de 2 millimètres, une cellule cancéreuse ne possède plus la capacité de se nourrir uniquement à partir des nutriments locaux. Pour continuer à croître et à se développer, de nouveaux vaisseaux sanguins sont nécessaires afin de lui apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires. La néo-angiogenèse est la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent alors la diffusion de métastases vers d'autres organes. (10)

Une fois la taille de 2 millimètres atteinte par la cellule cancéreuse, elle se retrouve en hypoxie, ce qui bloque son développement. Ce manque d'oxygène et de nutriments conduit à l'émission de VEGF (vascular endothelial growth factor) par la tumeur, ce qui va permettre sa vascularisation par stimulation de l'angiogenèse. La tumeur peut alors continuer son développement.

Afin d'empêcher la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins, les anti-angiogéniques ont été développés. Ces médicaments ciblent spécifiquement le facteur de croissance VEGF afin d'inhiber son activité (anti-VEGF). (14)

De manière générale, les thérapies ciblées visent les différentes capacités acquises par les cellules cancéreuses au cours de leur développement afin d'inhiber leur prolifération incontrôlée et massive. Elles peuvent cibler différents acteurs des voies de signalisation intracellulaire.

III. Thérapies ciblées déjà en place :

1) Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée dans les traitements de cancers hormonodépendants, c'est à dire que les cellules cancéreuses expriment à leur surface, des récepteurs sensibles aux œstrogènes et à la progestérone. Elle n'a donc aucun effet sur les cellules cancéreuses n'ayant pas de récepteurs hormonaux. (15)

Soixante-dix pourcents des cancers du sein présentent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Le traitement par hormonothérapie pendant 5 ans diminue de manière significative le taux de rechute et de mortalité des cancers du sein hormonodépendants. (16)

L'hormonothérapie présente deux mécanismes distincts par le biais de molécules différentes : les anti-aromatases, les modulateurs spécifiques des récepteurs aux estrogènes (SERM) et antagonistes compétitifs des récepteurs aux estrogènes (ERDs).

Les anti-aromatases diminuent la concentration d'estrogène dans le corps en inhibant l'enzyme responsable de leur synthèse, l'aromatase.

Les modulateurs spécifiques des récepteurs aux estrogènes (SERM) et antagonistes compétitifs des récepteurs aux estrogènes (ERDs) se fixent sur les récepteurs œstrogéniques présents sur les cellules cancéreuses empêchant alors les œstrogènes d'activer ces cellules et d'entraîner leur survie et prolifération. (15)

Le type d'hormonothérapie recommandé, dépend du stade de la maladie ainsi que de l'état ménopausique de la patiente, il est défini par la société Américaine des oncologues cliniciens (ASCO) de la manière suivante :

- une femme ménopausée avec un stade précoce prendra préférentiellement un anti-aromatase, dans le cas où elle a suivi un traitement par tamoxifène pendant 3 ans. Un relai par anti-aromatase pour les deux ans restants pourra être envisagé.
- Pour une femme non ménopausée avec un stade précoce, le traitement par tamoxifène sera préférable.
- Lorsqu'un stade avancé de cancer est diagnostiqué (métastatique), la patiente suit généralement un traitement par tamoxifène puis un relai par anti-aromatase est mis en place lorsque la réponse du traitement par tamoxifène n'est plus satisfaisante. Si l'anti-aromatase n'est plus assez efficace, il faudra alors passer sous fulvestrant (ERDs). (15)

A. Les anti-aromatases

On distingue deux catégories d'anti-aromatases, les inhibiteurs stéroïdiens irréversibles (ex : exemestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (anastrozole, létrozole). L'efficacité et la toxicité de ces trois molécules sont équivalentes. Elles inhibent la transformation des androgènes surrenaliens en œstrogènes.

Cependant, chez la femme non ménopausée, la production ovarienne est trop importante pour que ces molécules diminuent suffisamment les concentrations en œstrogène et donc aient un impact sur l'évolution et le développement tumoral, c'est la raison pour laquelle le traitement par anti-aromatase n'est pas recommandé chez la femme non ou pré ménopausée. (16)

De plus, les études densitométriques montrent que le traitement par anti-aromatases entraîne une baisse de la densitométrie osseuse (DMO) par rapport aux placebos ou tamoxifène (2-3% par an, surtout au niveau du rachis). En effet, un nombre de fractures plus important ainsi que des arthromyalgies parfois invalidantes sont rapportés avec les anti-aromatases. (17)

Les anti-aromatases (comme le létrozole) peuvent être utilisés comme traitement endocrinien néo adjuvant afin d'atteindre un stade opérable de la maladie. C'est ce qui est étudié dans un essai du DBCG (Danish breast cancer cooperative group) qui regroupe 112 patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2- au stade précoce. Les patientes reçoivent quotidiennement du létrozole par voie orale pendant 4 mois. Au cours de l'étude, on remarque une diminution moyenne de 15% de la taille de la tumeur ($p < 0,0001$) chez les patientes traitées par anti-aromatase. Le létrozole est une bonne alternative dans ce cas de figure lorsque la chimiothérapie est exclue. (18)

L'essai randomisé MA.17 R a évalué l'intérêt d'un traitement complémentaire de 5 ans par anti-aromatase ou placebo chez 1918 patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant déjà traitée pendant 5 ans par anti-aromatase. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant la survie globale entre les deux bras de traitement (chacun composé de 959 patientes).

Cependant, la diminution du risque de récurrence est de 34% dans le bras recevant 5 ans supplémentaire de traitement par létrozole par rapport à celui recevant le placebo ($p = 0,01$).

De plus, l'incidence de cancer du sein controlatéral est diminuée également de 58% lorsque le traitement par anti-aromatase dure 10 ans par rapport au traitement qui dure uniquement 5 ans. Les effets indésirables osseux, comme les fractures ou l'ostéoporose, sont cependant augmentés dans le bras anti-aromatases par rapport au bras placebo. (19, 20)

	<i>Patientes recevant 5 ans supplémentaires de létrozole (n=959)</i>	<i>Patientes recevant 5 ans de placebo après 5 ans d'hormonothérapie (n=959)</i>
FRACTURES	13,8 %	9,1 %
OSTÉOPOROSE	11,3 %	5,6 %

Tableau 1 : Comparaison des effets indésirables osseux chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant traitées par 5 ans supplémentaires de létrozole ou placebo (20)

Effet préventif des hormonothérapies :

L'intérêt de l'exemestane (un anti-aromatase) en prévention du cancer du sein chez des patientes à haut risque a été évalué au cours de l'essai MAP.3. Dans cette étude clinique, 4560 patientes ménopausées et âgées de plus de 60 ans présentant un risque de cancer du sein sans mutation du gène *BCRA* mais avec des antécédents de lésion au sein, ont été randomisées en deux bras de traitement : le premier bras a reçu de l'exemestane et le second bras un placebo. Au bout de 3 ans d'étude, on remarque une diminution de 65% du risque de cancer du sein (IC à 95% ; $p=0,002$), avec des effets indésirables comparables dans les deux groupes ($p=0,003$), signifiant une efficacité encourageante et une tolérance acceptable du traitement. (21, 22)

L'étude IBIS II a étudié l'intérêt d'une dose quotidienne *per os* d'un milligramme d'anastrozole versus placebo chez des patientes âgées de 40 à 70 ans ménopausées et présentant des risques de cancer du sein. L'étude d'une durée de 5 ans a permis l'inclusion de 1920 patientes dans le bras anastrozole et 1944 dans le bras placebo. (23)

	<u>PLACEBO</u>	<u>ANASTROZOLE</u>
Survenue de cancer pendant les 5 ans	4 % <i>(IC à 95% ; $P<0,0001$)</i>	2 % <i>(IC à 95% ; $P<0,0001$)</i>
Prédiction de l'incidence cumulée à 7 ans	5,6 % <i>(IC à 95% ; $P<0,0001$)</i>	2,8 % <i>(IC à 95% ; $P<0,0001$)</i>

Tableau 2 : Comparaison de l'incidence du cancer du sein chez des patientes ménopausées à haut risque de cancer du sein en fonction du traitement par placebo ou anastrozole (23)

Cette étude démontre une réduction de l'incidence du cancer du sein chez la femme ménopausée à haut risque dans le bras anastrozole, et a également permis de démontrer que les effets indésirables osseux étaient identiques dans les deux groupes, donc probablement dus à la diminution des hormones œstrogéniques (ménopause) et non aux traitement par anti-aromatase. (23)

Solutions pour améliorer la qualité de vie des patientes sous anti-aromatases :

Un effet indésirable fréquent chez les patientes traitées par anti-aromatase est la survenue de douleurs musculo-squelettiques assez invalidantes qui peuvent parfois conduire les patientes à arrêter leur traitement de manière précoce.

L'étude SOLE (Study of letrozole extension) a été réalisée afin de déterminer s'il était possible de limiter le risque de récurrence du cancer du sein tout en gardant une qualité de vie acceptable. Cette étude visait à évaluer, après les 5 années de traitement habituel, l'intérêt d'un schéma hormonothérapie de 9 mois suivis de 3 mois de « wash out » pendant 4 ans puis d'une année complète de traitement. (24)

Un total de 4884 patientes a été randomisé en deux groupes, l'un recevant 2,5 mg par jour de létrozole en continu, l'autre 2,5 mg par jour selon le plan de prise expérimental. (25)

A 60 mois	<u>LÉTROZOLE CONTINU</u>	<u>LÉTROZOLE INTERMITTENT</u>
<i>Survie sans maladie</i>	87,5 % (IC à 95% ; p=0,39)	85,8 % (IC à 95% ; p=0,39)
<i>Arthralgies</i>	6 %	6 %
<i>Hypertension</i>	21 %	24 %

Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité et de la tolérance du létrozole en fonction de son administration (continue ou intermittente) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant. (25)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence quant à la survenue d'effets indésirables dans les deux groupes, cependant, les patientes du groupe expérimental ont bénéficié d'une meilleure qualité de vie, notamment grâce à la diminution des douleurs musculo-squelettiques, de la sécheresse vaginale, des troubles de l'humeur et encore des troubles du sommeil. (24)

Une autre solution peut être présentée aux patientes souffrant de douleurs ostéo-articulaires invalidantes lors du traitement par anti-aromatase. En effet, une étude visant à évaluer l'intérêt de séances d'acupuncture a été réalisée et ses résultats ont été présentés au congrès du SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium).

Sur 226 patientes incluses dans l'étude, certaines recevaient deux séances d'acupuncture par semaine pendant 6 semaines, d'autres ne recevaient aucun traitement ou une technique similaire à l'acupuncture avec des aiguilles plus petites et à des points aléatoires. Une diminution significative des douleurs a été décrite chez 58% des patientes bénéficiant de séances d'acupuncture contre 31% dans l'autre groupe, accompagné d'un effet durable des séances jusqu'à 24 semaines. L'acupuncture pourrait donc améliorer l'observance de ces traitements parfois difficiles à supporter au quotidien. (26)

B. Les SERMs = tamoxifène

Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, le tamoxifène inhibe la croissance des cellules tumorales. Il joue un rôle antagoniste compétitif aux œstrogènes en se fixant sur les récepteurs des cellules tumorales, empêchant alors la liaison entre les œstrogènes et les récepteurs spécifiques à l'origine de la prolifération et la survie des cellules cancéreuses. (16)

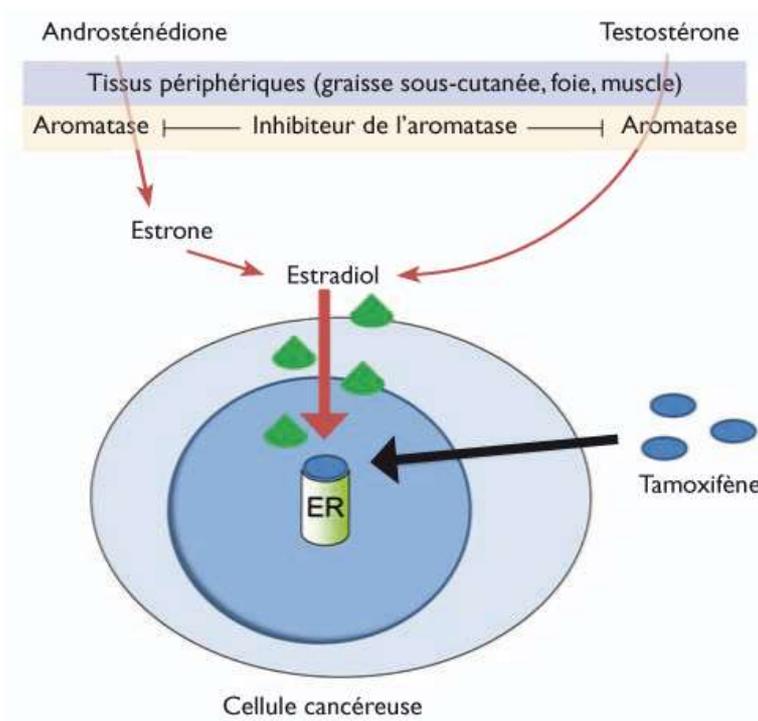


Figure 7 : Action du tamoxifène sur les cellules cancéreuses (27)

Il existe trois molécules modulatrices sélectives des récepteurs aux œstrogènes : le tamoxifène, le raloxifène et le toremifène. Ces molécules sont utilisées préférentiellement chez les patientes non ménopausées mais souvent relayées par un anti-aromatase pour assurer une meilleure efficacité de traitement. (28)

Cependant, les SERMs peuvent causer des effets indésirables graves tels que les accidents vasculaires cérébraux, les maladies thromboemboliques et un risque plus accru de cancer de l'endomètre. Une surveillance particulière est donc nécessaire. Saignements vaginaux, douleurs à la poitrine, essoufflement, vertiges et maux tête sont autant de signes qui doivent amener les patientes suivant un traitement par SERMs à consulter leur médecin. (28)

En 2012, l'étude ATLAS (Adjuvant Tamoxifen longer against shorter, n=6846) a analysé l'efficacité et la tolérance de l'allongement de 5 à 10 ans du traitement par tamoxifène chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant.

Les risques de récurrence et de décès sont diminués respectivement de 25% et 29% avec un allongement de traitement à 10 ans. Même après l'arrêt du traitement, la différence observée entre les patientes traitées pendant 5 et 10 ans persiste. (29, 30)

	<u>TAMOXIFÈNE PENDANT 5 ANS</u> (n=3418)	<u>TAMOXIFÈNE PENDANT 10 ANS</u> (n=3428)
<i>Risque de décès entre 5 et 14 ans après diagnostic</i>	15 %	12,2 %
<i>Risque de récurrence à 15 ans après diagnostic</i>	25,1 %	21,4 %

Tableau 4 : Comparaison des risques de décès et de récurrence en fonction de la durée de traitement par tamoxifène chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant. (29, 30)

L'essai ATTOM (Adjuvant tamoxifen to offer more, n = 6953) analyse également les effets d'un traitement allongé sur des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, non ménopausées, et vient confirmer les résultats de l'étude ATLAS.

Effectivement, le traitement par tamoxifène pendant 10 ans (n= 3485) permet une diminution de 25% du taux de décès et un risque de récurrence de 28% versus 32% pour les patientes traitées seulement sur une durée de 5 ans (n=3468). (29)

Il ne faut cependant pas ignorer la hausse des effets indésirables qui sont liés à l'augmentation de la durée de traitement (risque d'embolie pulmonaire et de cancer de l'endomètre augmenté, ainsi que les bouffées de chaleur). (29)

C. Les antagonistes compétitifs des récepteurs aux œstrogènes (ERDs)

Le mécanisme d'action des ERDs est semblable à celui des SERMs. Ils se fixent aux récepteurs œstrogéniques des cellules mammaires empêchant alors la liaison de ces récepteurs aux œstrogènes. La cellule ne peut donc plus croître et se multiplier.

Il existe une molécule utilisée dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant, il s'agit du fulvestrant (Faslodex®). Il modifie alors le récepteur afin que les œstrogènes ne puissent plus se lier et remplir leur fonction de croissance. (31)

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes présents sur les cellules tumorales. Contrairement aux SERMs qui n'inhibent qu'un seul récepteur, les ERDs bloquent les deux ce qui permet une meilleure efficacité de traitement. (32)

Une autre étude révèle que la longueur des chaînes des ERDs rend la dimérisation plus difficile des récepteurs et que le nombre de renouvellement de ces récepteurs est augmenté par rapport au traitement par tamoxifène. (33)

Entre 2012 et 2014, l'étude FALCON, essai de phase III, compare l'efficacité et la tolérance des traitements par fulvestrant et anastrozole sur 462 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, présentant des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. Les patientes ont été randomisées en 2 groupes, un bras composé de 230 patientes recevant un traitement par fulvestrant (500 mg en intramusculaire à J0, J14, J28 puis tous les 28 jours) et l'autre bras de 232 patientes recevant un traitement par anastrozole (1mg per os tous les jours). Non seulement l'efficacité supérieure du fulvestrant a été démontrée au cours de l'étude, mais les injections mensuelles améliorent la qualité de vie avec une tolérance comparable à l'anastrozole. (34)

	<u>ANASTROZOLE</u>	<u>FULVESTRANT</u>
Médiane de survie sans progression	13,8 mois <i>(IC à 95% ; p=0,086)</i>	16,6 mois <i>(IC à 95% ; p=0,086)</i>
Douleurs articulaires	10 %	17 %
Bouffées de chaleur	10 %	11 %
Abandon de l'étude	5 %	7 %

Tableau 5 : Etude de phase III FALCON comparaison des hormonothérapies chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique hormonodépendant (34)

D. Conclusion sur l'hormonothérapie

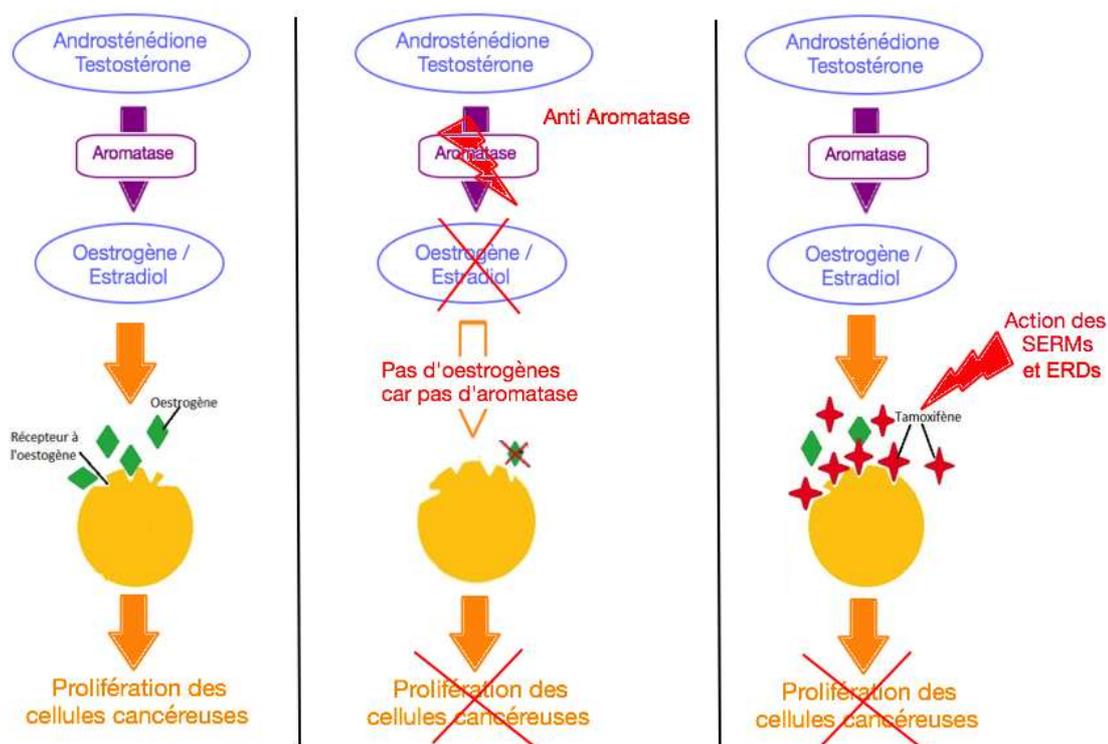


Figure 8 : Schéma des mécanismes d'action des différentes hormonothérapie sur les cellules cancéreuses hormonodépendantes (adaptée de (13))

En comparant différentes études, nous pouvons mettre en évidence une efficacité supérieure de l'anastrozole par rapport au tamoxifène. Les récives, tant locales qu'à distance, sont moindres et les effets indésirables (bouffées de chaleur, cancer de l'endomètre, maladie thromboembolique, accident vasculocérébral) diminués. Cependant, les fractures et risques ostéoporotiques semblent plus élevés avec l'anti-aromatase qu'avec le tamoxifène.

De plus, un schéma thérapeutique associant le tamoxifène (pendant 3 ans) suivi de l'exemestane (pendant 2 ans) améliore le pronostic par rapport à l'utilisation du tamoxifène seul pendant 5 ans. Le risque de récive, de cancer de l'endomètre ou encore de cancer controlatéral est diminué ainsi que la toxicité et les maladies thromboemboliques.

Les anti-aromatases sont donc à privilégier dans le cas où le cancer est sensible aux hormones (œstrogène et progestérone) notamment s'il y a des antécédents de maladies thromboemboliques et de risque de cancer de l'endomètre. Pour les femmes non ménopausées et à risque d'ostéoporose important, le traitement par tamoxifène est préférable. (12, 13)

2) Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des glycoprotéines qui se lient spécifiquement à un antigène. Pour qu'un traitement par anticorps monoclonal soit reconnu comme efficace, l'antigène ciblé doit remplir plusieurs obligations. Il doit être surexprimé et présent uniquement sur les cellules tumorales, il faut qu'il soit nécessaire à la survie et au développement de la cellule cancéreuse et il ne doit pas être muté, variant, sécrété ou relargué.

Les anticorps monoclonaux ont pour but de cibler des récepteurs qui sont surexprimés dans les cellules cancéreuses afin de la neutraliser et la détruire. (37)

La prolifération cellulaire est également régulée par des facteurs de croissance épithéliale (HER). Il en existe quatre (HER1, HER2, HER3 et HER4), ce sont des récepteurs à activité tyrosine kinase. L'activation de HER-2 initie les mécanismes de survie et prolifération de la cellule. Environ 15 à 20% des patientes atteintes d'un cancer du sein présentent une surexpression du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2). Le trastuzumab et pertuzumab se lient spécifiquement à ce facteur de croissance. (38)

Pour survivre et croître, une cellule cancéreuse doit nécessairement être vascularisée afin d'être alimentée. Le VEGF (vascular endothelium growth factor) est une protéine qui permet l'angiogenèse des tissus et des cellules. Elles permettent aux cellules cancéreuses de se développer en créant de nouveaux vaisseaux pour les alimenter. C'est pour cela que cette protéine est l'une des cibles des thérapies ciblées dans les traitements anticancéreux. (39)

A. Anti HER-2

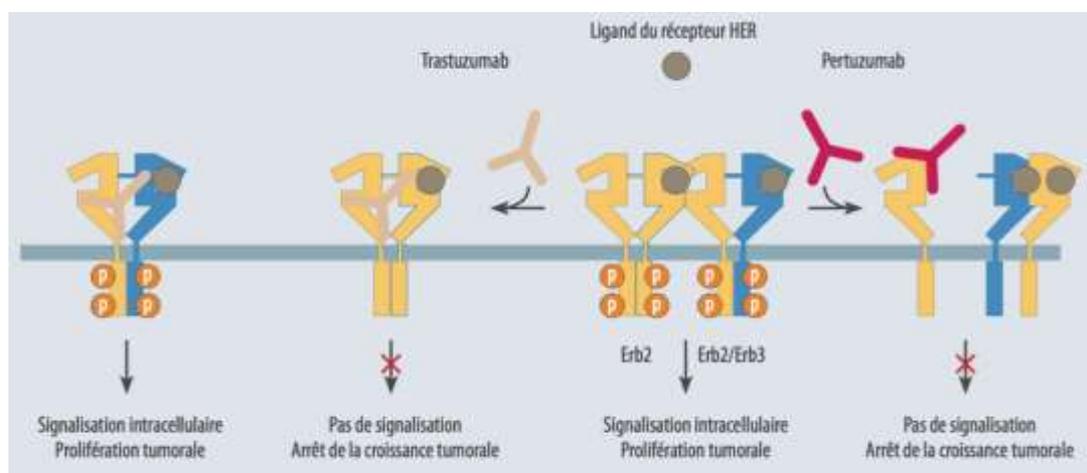


Figure 9 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux (trastuzumab et pertuzumab) ciblant les récepteurs HER2 surexprimés dans le cancer du sein afin de stopper la signalisation de la cellule et arrêter son développement et sa croissance (40)

Trastuzumab (HERCEPTIN®)

Le trastuzumab cible les récepteurs HER-2 des cellules cancéreuses. Il est approuvé dans les traitements de cancers du sein métastatiques HER-2 positifs, et est ensuite étudié pour un rôle thérapeutique adjuvant. (41)

Le trastuzumab est une version humaine d'un anticorps monoclonal murin qui se lie au récepteur HER2 inhibant alors sa phosphorylation et empêchant la transmission de signal et le développement de la cellule.

En 2000, le trastuzumab a été étudié au cours de l'essai B-31 (n=2043) en association avec une chimiothérapie (doxorubicine, paclitaxel et cyclophosphamide) chez 1019 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ traitées par chirurgie, par rapport à un bras de 1024 patientes recevant uniquement le traitement par chimiothérapie. A 3 et 4 ans, les survies globales étaient respectivement de 87,1% et 85,3% avec le trastuzumab versus 75,4% et 67,1% pour le groupe témoin. (42, 43)

D'après huit études portant sur plus de 11000 patientes HER-2 positives suivies pendant 3 ans, le trastuzumab améliore de manière significative la survie des patientes ayant un cancer du sein au stade précoce (par la comparaison des hazard ratio (HR) des survies globales et survies sans progression) mais elles révèlent également une cardiotoxicité non négligeable (par comparaison du risque relatif (RR)). Ces études mettent également en évidence le fait qu'un traitement de courte durée réduit ce risque cardiaque sans altérer l'efficacité du traitement. (44)

A 3 ans	<u>TRAITEMENT STANDARD</u>	<u>AVEC TRASTUZUMAB</u>
Survie globale (HR)	0,57 (IC à 95% ; p<0,00001)	0,77 (IC à 95% ; p<0,00001)
Survie sans progression (HR)	0,5 (IC à 95% ; p<0,00001)	0,71 (IC à 95% ; p<0,00001)
Risque d'insuffisance cardiaque congestive (RR)	3,00 (IC à 90% ; p<0,00001)	8,72 (IC à 90% ; p<0,00001)
Diminution de la FEVG (RR)	1,36 (IC à 90% ; p=0,0008)	2,47 (IC à 90% ; p=0,0008)

Tableau 6 : Comparaison des survies et toxicité cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce traitées ou non par trastuzumab (44)

En ce qui concerne les études sur les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (regroupant 7 essais incluant près de 1500 patientes), les conclusions sont similaires. En effet, la survie globale ainsi que la survie sans progression sont nettement améliorées par le traitement par trastuzumab mais le risque cardiovasculaire est très augmenté. (45)

A 2 ans	<u>TRAITEMENT STANDARD</u>	<u>AVEC TRASTUZUMAB</u>
Survie globale (HR)	0,71 (IC à 95% ; p=0,004)	0,94 (IC à 95% ; p=0,004)
Survie sans progression (HR)	0,54 (IC à 95% ; p<0,00001)	0,70 (IC à 95% ; p<0,00001)
Risque d'insuffisance cardiaque congestive (RR)	1,88 (IC à 90% ; p=0,0009)	6,47 (IC à 90% ; p=0,0009)
Diminution de la FEVG (RR)	1,48 (IC à 90% ; p=0,006)	4,74 (IC à 90% ; p=0,006)

Tableau 7 : Comparaison des survies et toxicité cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées ou non par trastuzumab (45)

A travers les différentes études présentées précédemment, on remarque que le trastuzumab démontre une réelle efficacité avec une amélioration de la survie globale et survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif tant au stade précoce qu'au stade métastatique. Il ne faut cependant pas négliger le possible impact cardiaque du traitement avec un risque d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) augmenté et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEGV) diminuée. (44, 45)

Fin 2017, l'EMA a donné son accord au laboratoire Samsung Bioepis pour produire l'ontruzant[®], premier biosimilaire du trastuzumab (Herceptin[®]). Le biosimilaire devrait arriver sur le marché français au cours de l'année 2018 et sera indiqué dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce ou métastatique. (46)

Un second biosimilaire de l'Herceptin[®] devrait bientôt également recevoir son AMM pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein, il s'agit du Kanjinti[®]. (47)

Pertuzumab (PERJETA®)

Le pertuzumab cible également les récepteurs HER-2. (48)

Il peut être complémentaire du trastuzumab puisqu'il se fixe sur une partie différente du récepteur HER-2 et peut donc permettre un double blocage de ce dernier pour une meilleure efficacité de traitement. (40, 49)

En 2012, l'efficacité du pertuzumab a été mise en évidence, avec une augmentation de la survie sans progression médiane ainsi que du taux de réponse objective, au cours de l'étude CLEOPATRA portant sur 808 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Les participantes sont randomisées dans deux bras, l'un traité par docétaxel/trastuzumab/pertuzumab (n=402), l'autre par docetaxel/trastuzumab/placebo (n=406). (40)

	<u>TRAITEMENT STANDARD</u>	<u>AVEC PERTUZUMAB</u>
Survie sans progression médiane	12,4 mois ($p < 0,001$)	18,5 mois ($p < 0,001$)
Taux de réponse objective	69,4% ($p = 0,001$)	80,2% ($p = 0,001$)

Tableau 8 : Incidence de l'association du pertuzumab au traitement standard chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (40)

La FDA approuve une combinaison pertuzumab-trastuzumab chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique grâce aux résultats probants de différentes études.

L'étude AFFINITY, réalisée sur environ 4000 patientes pendant 52 semaines, établira le rôle adjuvant ou non du pertuzumab pour les cancers non métastatiques. (40, 49)

Le 4 mars 2013, le pertuzumab a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique, associé au trastuzumab et au docétaxel (chimiothérapie). (50)

B. Anti-angiogéniques

Dans le cancer du sein triple négatif, d'autres médicaments ont vu le jour au début des années 2000. Il s'agit des inhibiteurs du VEGF (vascular endothelial growth factor). L'association d'un anti-angiogéniques à la chimiothérapie peut être une alternative thérapeutique intéressante. (51)

Bevacizumab (AVASTIN®)

Cet anticorps est un anti-angiogénique, il est dirigé contre un facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) qui permet l'alimentation de la cellule pour son développement. (48)

Le 12 janvier 2005, le bevacizumab a reçu son autorisation de mise sur le marché en France, il était alors indiqué dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif, associé à une chimiothérapie (paclitaxel ou capécitabine). (52)

Des études sur le bevacizumab s'intéressent à l'efficacité et la toxicité du produit (E2100, AVADO, RIBBON 1, AVF2119g et RIBBON 2). Dans toutes ces études, le bevacizumab est administré en association avec une chimiothérapie (paclitaxel, docetaxel, capecitabine, taxanes, anthracyclines).

L'efficacité du médicament est évaluée par la survie sans progression nettement améliorée par l'utilisation du bevacizumab, d'après les essais de phase III, même si la survie globale n'apporte pas les résultats escomptés.

Son rôle adjuvant avec une chimiothérapie parallèle donne des résultats encore plus encourageants et lui permet de garder son autorisation d'utilisation pour les patientes ayant un cancer du sein métastatique. (53)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le bevacizumab, utilisé dans les cancers du sein, sont des problèmes de cicatrisation, des hémorragies, de l'hypertension, des maladies thromboemboliques ou encore une protéinurie. Malgré leur nombre et le risque de complications associées, ces effets restent généralement gérables et ne sont pas une barrière à l'utilisation du médicament. (54)

Etudes	Traitements	Survie sans progression médiane	Taux de réponse	Survie globale médiane
E2100 (n=722)	<i>Bevacizumab + Paclitaxel (n=368)</i>	11,3 mois	48,9%	26,7 mois
	<i>Paclitaxel seul (n=354)</i>	5,8 mois (p<0,0001)	22,2% (p<0,0001)	25,2 mois (p=0,16)
AVADO (n=454) (n=488)	<i>Bevacizumab (7,5 mg/kg) + Docetaxel (100 mg/m²) (n=248)</i>	9,0 mois	55,2%	30,8 mois
	<i>Docetaxel seul (n=206)</i>	8,1 mois (p=0,045)	46,4% (p=0,0739)	31,9 mois (p=0,72)
RIBBON 1 (n=615) (n=622)	<i>Bevacizumab (15 mg/kg) + capecitabine (2000 mg/m²) (n=409)</i>	8,6 mois	35,4%	29,0 mois
	<i>Capecitabine seul (n=206)</i>	5,7 mois (p=0,0002)	23,6% (p=0,0097)	21,2 mois (p=0,2707)
AVF2119g (n=462)	<i>Bevacizumab + capecitabine</i>	4,86 mois	19,8%	15,1 mois
	<i>Capecitabine seul</i>	4,17 mois (p=0,001)	9,1% (p=0,001)	14,5 mois (p=0,001)
RIBBON 2 (n=684)	<i>Bevacizumab + chimio thérapie</i>	7,2 mois	39,5%	18 mois
	<i>Chimiothérapie seule</i>	5,1 mois (p<0,0072)	29,6% (p=0,0193)	16,4 mois (p=0,372)

Tableau 9 : Etudes comparant l'efficacité du bevacizumab associé à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (53)

3) Inhibiteurs de kinase

Certaines cellules tumorales et cellules endothéliales vasculaires présentent des protéines à activité tyrosine kinase. Ces protéines peuvent être la cible d'inhibiteurs de tyrosine kinase afin de bloquer la prolifération et le développement des cellules tumorales ainsi que l'angiogénèse. (55)

L'activité kinase peut s'exprimer sur les récepteurs des cellules tumorales mais également à l'intérieur de la cellule dans la cascade de signalisation permettant le transfert des adénosines triphosphates (ATP), ce qui participe à la régulation cellulaire.

Les inhibiteurs de kinase interviennent alors tant à la surface des cellules (en bloquant la phosphorylation qui active les récepteurs et leur permet de transmettre l'information à la cellule) qu'au niveau intracellulaire (en empêchant l'activité kinase de la cascade de signalisation) afin de bloquer le développement des cellules cancéreuses. (55)

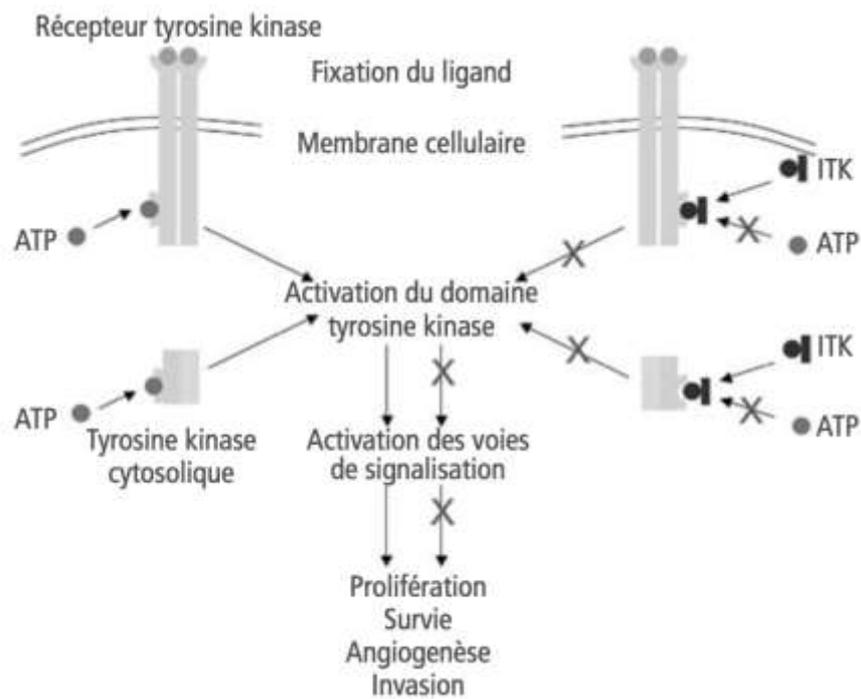


Figure 10 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (55)

A. Lapatinib (Tyverb®)

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase, il cible spécifiquement les récepteurs HER2 et EGFR présents à la surface des cellules tumorales. Il est indiqué pour le traitement des cancers du sein en stade avancé et métastatique, et est généralement associé à la capécitabine. Cette stratégie thérapeutique est envisagée chez les patientes en progression lorsqu'il y a eu échec du traitement par cycline, taxane et trastuzumab. (55)

Dans des études précliniques réalisées *in vitro*, on remarque rapidement une inhibition marquée de la phosphorylation des récepteurs HER1 et HER2, ainsi que de la voie PI3K/AKT/mTOR. Cette inhibition dépend de la dose administrée. Ces études mettent en évidence l'inhibition de la croissance cellulaire des cellules cancéreuses. (56)

Différentes études ont été réalisées sur le lapatinib et son action dans plusieurs types de cancer du sein. Deux essais de phase II pour le cancer du sein métastatique HER2+ réfractaire (EGF20002 et EGF2008).

EGF20002 contenait 78 patientes ayant été traitées auparavant par le trastuzumab mais ayant une maladie qui continuait à progresser. Le taux de bénéfice clinique était de 22% pour les patientes traitées par le lapatinib (1500 mg par jour).

EGF20008 contenait 229 patientes auparavant traitées par chimiothérapie mais dont la maladie continuait à évoluer. Le taux de bénéfice clinique était alors de 14% lorsqu'elles étaient traitées avec le lapatinib (1500 mg par jour).

A partir des résultats des deux études précédemment citées, un essai a été réalisé chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+, mais cette fois ci en première intention (EGF20009). Au moment des analyses intermédiaires, 25% des patientes avaient une maladie stable de stade III et 75% de stade IV. (56)

Le lapatinib est le seul inhibiteur de tyrosine kinase ayant, à l'heure actuelle, obtenu son AMM dans le traitement des cancers du sein en stade avancé. (57)

Il existe également des études révélant que l'association trastuzumab (T), lapatinib (L) et anti-aromatase (AI) augmenterait l'efficacité du traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif et hormonodépendant, par rapport au trastuzumab seul ou encore avec un anti-aromatase. (58, 59)

	<i>LAPATINIB + TRASTUZUMAB + ANTI-AROMATASE</i>	<i>LAPATINIB + ANTI-AROMATASE</i>	<i>TRASTUZUMAB + ANTI-AROMATASE</i>
Survie globale médiane	46,0 mois (IC à 95% ; p=0,070)	45,1 mois (IC à 95% : p=0,440)	40 mois (IC à 95% : p=0,440)
Taux de réponse globale	31,7 % (IC à 95%)	18,5 % (IC à 95%)	13,7 % (IC à 95%)
Incidence globale des évènements indésirables	92 %	92 %	74 %

Figure 11 : Comparaison des associations de traitements chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ et HR+(59)

Cependant, on remarque la survenue d'une résistance rapide aux traitements par lapatinib entraînant l'échec de la stratégie thérapeutique, il est donc nécessaire de comprendre les mécanismes de résistance en cause afin de pouvoir y remédier et permettre une meilleure prise en charge thérapeutique. (60, 61)

B. Neratinib (Nerlynx®)

Le neratinib est un inhibiteur irréversible de tyrosine kinase qui cible également les récepteurs HER2 surexprimés dans les cancers du sein HER2 positif. Il a été approuvé par la FDA dans le traitement du cancer du sein chez les patientes ayant été traitées préalablement pendant une durée minimum d'un an par trastuzumab. Le traitement est donc recommandé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif en stade de développement précoce. (62)

Cette autorisation fait suite à l'étude ExteNET de phase III réalisée entre 2009 et 2011 sur 2840 patientes, atteintes d'un cancer du sein HER2 positif de stade 1 à 3. Les patientes traitées auparavant par trastuzumab sont randomisées en 2 bras, 1420 patientes reçoivent au cours de l'étude un traitement par neratinib (240 mg par jour) et 1420 patientes reçoivent un placebo. La survie sans progression médiane n'est pas encore atteinte à 24 mois, mais les résultats ont permis à la FDA d'approuver le traitement par neratinib pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, ayant déjà été traitées par chimiothérapie et trastuzumab. (63)

A 2 ans	<u>PLACEBO</u>	<u>NERATINIB</u>
<i>Taux de survie sans progression</i>	91,6% <i>(IC à 95% ; p=0,0091)</i>	93,9% <i>(IC à 95% ; p=0,0091)</i>
<i>Effets indésirables graves</i>	6%	7%
<i>Diarrhées</i>	2%	40%
<i>Vomissements</i>	1%	3%
<i>Nausées</i>	<1%	2%
<i>Allongement intervalle QT</i>	7%	3%
<i>Diminution de la FEVG</i>	1%	1%

Tableau 10 : Comparaison de la survie sans progression de la maladie et de la tolérance du neratinib par rapport au placebo (63)

Dans un essai de phase III, les effets indésirables les plus fréquents remarqués avec le neratinib étaient d'ordre digestif (diarrhées, vomissements, nausées). En effet, 95% des patientes traitées par neratinib présentaient une diarrhée contre 25% dans le groupe placebo. De plus, 16,8% des patientes sous neratinib ont arrêté le traitement à cause de la diarrhée. Les patientes recevant le neratinib comme traitement présentaient également des nausées (43% contre 22% avec le placebo), des douleurs abdominales (36% contre 15% pour le placebo) et un état de fatigue (27% contre 20%). (64)

La posologie du neratinib recommandée est de 240 mg par jour en une prise lors des repas pendant un an. Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique de stade sévère, la dose initiale est de 80 mg. En fonction des effets indésirables rencontrés, la dose doit être diminuée de manière progressive (200 mg puis 160 mg puis 120 mg). Lorsque la diarrhée est de stade 4 il est recommandé d'arrêter le traitement par neratinib. (64)

En février 2018, l'EMA a donné un avis négatif quant à l'utilisation du neratinib, cependant en avril 2018 elle s'engage à réexaminer le dossier de demande d'AMM de ce médicament pour le traitement du cancer du sein. (47)

C. Protéine tyrosine kinase 6 (PTK6)

De nombreux cancers du sein sont hormonodépendants mais développent une résistance aux hormonothérapies standards. Les mécanismes de résistance ne sont pas encore complètement élucidés mais l'expression de la protéine tyrosine kinase 6 (PTK6) sur les cellules cancéreuses coïncide avec la survenue de cette résistance tant dans les cancers du

sein présentant des récepteurs aux œstrogènes que dans les cancers du sein présentant une surexpression d'HER2. (65)

Une étude a été réalisée sur différentes lignées cellulaires du cancer du sein présentant des récepteurs aux œstrogènes et sensibles au traitement par tamoxifène. La surexpression de PTK6 permettait la stimulation de la croissance des cellules malgré le traitement par tamoxifène et le milieu dépourvu en œstrogène. (66)

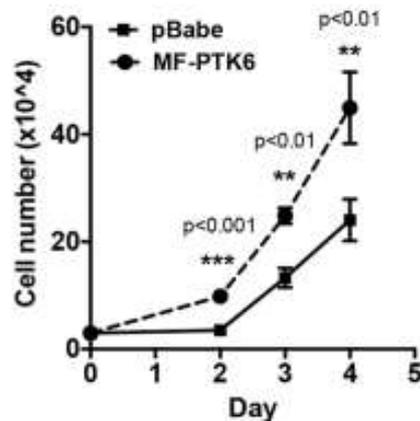


Figure 12 : Prolifération cellulaire en milieu de croissance complet comparée avec expression de PTK6 et en l'absence de PTK6 (66)

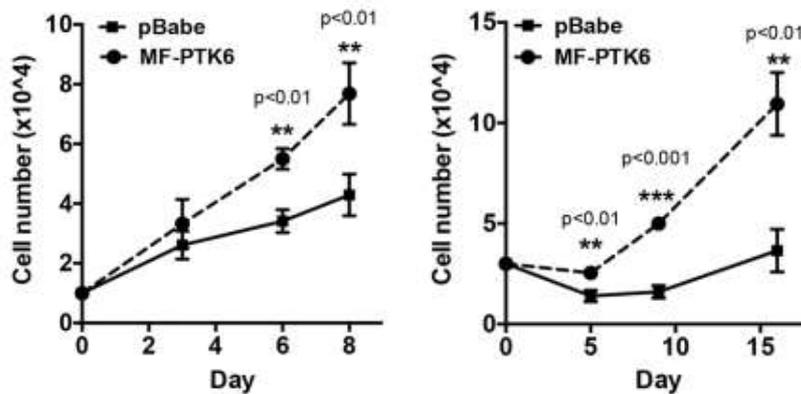


Figure 13 : Prolifération cellulaire de deux lignées cellulaires différentes en milieu de croissance contenant du tamoxifène et dépourvu d'œstrogènes avec et sans expression de PTK6 (66)

Pour poursuivre les recherches, la régulation négative de PTK6 a été étudiée sur les lignées cellulaires. Il a été mis en évidence une suppression de la croissance et l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses de cancer de sein hormonodépendant. (66)

Les voies de signalisation PI3K/AKT et ERK/MAPK ont été étudiées afin de comprendre le mécanisme d'action responsable de l'apoptose induite par la régulation négative de PTK6. Aucune modification n'a été remarquée pour les niveaux d'activation de ERK et AKT.

La régulation négative de PTK6 entraîne l'activation de p38 MAPK dans les cancers du sein RE+ et HER2+ résistants aux hormonothérapies et anti-HER2. L'apoptose serait induite par l'activation de p38 MAPK. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude qui associait la régulation négative de PTK6 et un anti p38 MAPK. En effet, l'apoptose induite par la baisse de PTK6 est inhibée par l'inactivation de p38 MAPK. (66)

La régulation négative de PTK6 devient une cible intéressante dans les traitements du cancer du sein présentant des récepteurs aux œstrogènes et une surexpression de HER2, qui résistent aux traitements endocriniens traditionnels. (65, 66)

4) Inhibiteur de mTOR et PI3K

L'une des voies de signalisation utilisée par les cellules cancéreuses est la voie PI3K/AKT/mTOR. Elle permet la survie et la prolifération des cellules tumorales au sein de l'organisme et sa multiplication dans divers organes.

A. Inhibiteur de mTOR

Il existe plusieurs traitements inhibiteurs de mTOR étudiés dans le cancer du sein métastatique avancé ou non : temsirolimus, évérolimus. (67)

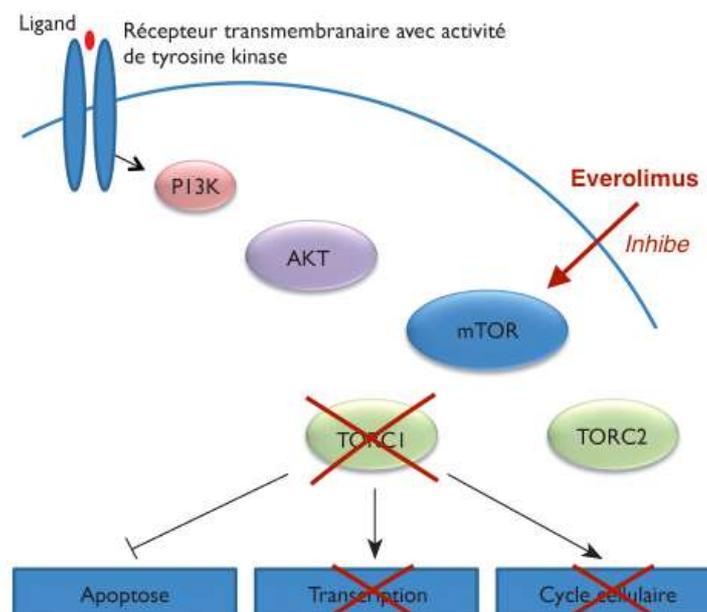


Figure 14 : Action de l'évérolimus sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR (68)

Une étude de phase II démontre un taux de bénéfice clinique de 13,8% pour les patientes traitées par temsirolimus. L'activité de cette molécule restant modeste dans l'action anti-tumorale, elle est cependant intéressante en cas de thérapie combinée. Des études sont en cours pour démontrer un effet bénéfique notable de temsirolimus dans le cancer du sein. (69)

L'évérolimus est un analogue de la rapamycine, il se fixe aux protéines mTOR et inhibe donc son activité. C'est, d'après le FDA, le seul inhibiteur de mTOR approuvé dans les traitements du cancer du sein. (70)

Fin 2016, l'étude PrECOG0102 compare dans un essai de phase II de 48 semaines, l'association fulvestrant/évérolimus (n=64) à un traitement par fulvestrant/placebo (n=66), chez 130 patientes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein de stade avancé HER2 négatif, hormonodépendant et résistant aux anti-aromatases. On remarque un taux de survie sans progression beaucoup plus long lorsque le fulvestrant est associé à l'inhibiteur de mTOR (survie sans progression médiane de 10,4 mois versus 5,1 mois pour le fulvestrant seul, IC à 95% et $p=0,02$) et des effets indésirables plus nombreux avec l'évérolimus expliqués par l'association de deux molécules traitantes comparé au placebo (stomatite, fatigue, anémie, etc.). Cette association est intéressante lorsque les patientes présentant des récepteurs aux œstrogènes ne répondent pas au traitement par anti-aromatase. Elle permet une meilleure prise en charge et efficacité de traitement avec un profil de toxicité « acceptable ». (71)

L'efficacité de l'évérolimus associé à l'exemestane est étudiée dans l'essai de phase III BOLERO-2 randomisant 724 patientes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein de stade avancé et hormonodépendant avec résistance aux traitements par anti-aromatase (létrozole et anastrozole). Les patientes sont randomisées dans deux bras, l'un recevant un traitement de 25 mg par jour d'exemestane *per os* (n=239), l'autre reçoit la même dose d'anti-aromatase associée à 10 mg par jour d'évérolimus (n=485). Les premiers résultats publiés en 2012 révèlent une survie sans progression médiane augmentée dans le bras de patientes recevant le traitement combiné d'exemestane et d'évérolimus. (72, 73)

	<u>EXEMESTANE SEUL</u>	<u>EXEMESTANE + EVEROLIMUS</u>
Survie sans progression médiane	4,1 mois (IC à 95% ; p<0,001)	10,6 mois (IC à 95% ; p<0,001)
Taux de réponse objective	0,4 % (IC à 95% ; p<0,001)	7 % (IC à 95% ; p<0,001)
Survie globale (résultats immatures)	87 % (IC à 95%)	89,3 % (IC à 95%)
<u>Effets indésirables :</u>		
Stomatite	1%	8%
Anémie	<1%	6%
Fatigue	1%	4%
Pneumonie	0%	3%

Tableau 11 : Résultats de l'étude BOLERO-2 sur des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade avancé et hormonodépendant recevant un traitement par exemestane associé au non à l'évérolimus. (72, 73)

L'association de l'évérolimus à l'exemestane présente une réelle amélioration de la survie sans progression de la maladie par rapport au traitement par anti-aromatase seul. Il ne faut cependant pas négliger la survenue d'effets indésirables plus importants et fréquents chez les patientes suivant le traitement combiné évérolimus/exemestane.

Pour tenter de garder l'efficacité de l'évérolimus tout en diminuant ses effets indésirables une étude de pharmacocinétique est réalisée sur 11 patientes.

L'étude compare l'administration de 10 mg d'évérolimus en une prise à deux prises de 5 mg par jour. La prise quotidienne de 10 mg en une fois permet de réduire les effets indésirables de l'évérolimus tout en ayant la même efficacité de traitement (car la prise unique réduit la concentration maximale sans diminuer la concentration efficace) qu'avec deux prises quotidiennes de 5 mg. (74)

Les inhibiteurs de mTOR présentent un réel bénéfice dans les thérapies combinées. En effet que les patientes soient HER2 positives ou présentent des récepteurs aux œstrogènes, les études associant l'évérolimus aux autres thérapies ciblées (hormonothérapies, anticorps monoclonaux ou encore inhibiteurs de tyrosine kinase) démontrent une augmentation du taux de survie avec une survie sans progression plus importante. L'utilisation seule de l'inhibiteur mTOR a un bénéfice modéré, mais une efficacité nettement améliorée en association avec d'autres thérapies. Les études en cours cherchent à diminuer la toxicité de la molécule afin de restreindre les effets indésirables les plus fréquents. (75)

B. Inhibiteur de PI3K : toujours à l'étude ...

Les inhibiteurs de PI3K sont étudiés comme alternative intéressante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant présentant une résistance aux traitements endocriniens. Ils agissent sur la même voie de signalisation que l'évérolimus : PI3K/AKT/mTOR, mais directement sur PI3K. (76)

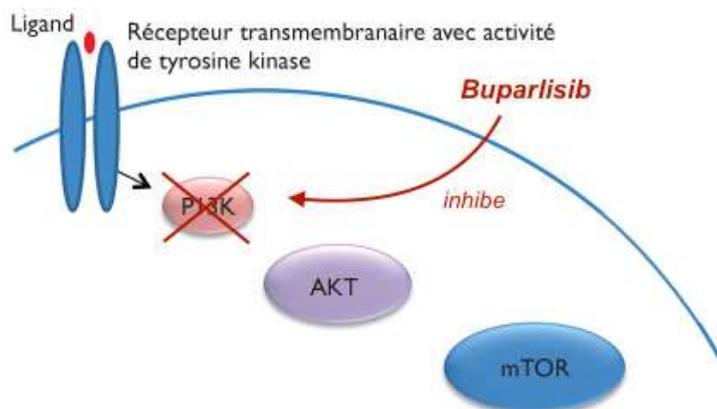


Figure 15 : Action du buparlisib sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR (adaptée de (68))

En 2015, les résultats de l'étude BELLE-2 sont publiés. C'est un essai de phase III portant sur 1147 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou avancé hormonodépendant résistant aux anti-aromatases. Les patientes sont randomisées en deux bras, l'un recevant 100 mg par jour *per os* de buparlisib et 500 mg en intramusculaire de fulvestrant deux fois par mois lors du premier cycle, à J1 et J15, puis une fois par mois (n=576) ; l'autre bras recevant le fulvestrant (avec le même schéma thérapeutique) associé à un placebo (n=571). Parmi les patientes participant à l'étude, 851 ont un statut PI3K connus, dont 372 ont la voie de signalisation PI3K activée. Quel que soit le statut PI3K, la survie sans progression médiane est toujours augmentée dans le bras traité par fulvestrant/buparlisib par rapport au bras traité par fulvestrant/placebo. (76, 77)

La tolérance de traitement par buparlisib a également été évaluée, l'augmentation des effets indésirables graves lors d'un traitement par fulvestrant/buparlisib (23% des patientes) par rapport au traitement fulvestrant/placebo (16% des patientes), a conduit certaines patientes à arrêter le traitement. (76, 77)

	<u>FULVESTRANT + PLACEBO</u>	<u>FULVESTRANT + BUPARLISIB</u>
Survie sans progression médiane (population générale)	5,0 mois (IC à 95% ; p=0,00021)	6,9 mois (IC à 95% ; p=0,00021)
Survie sans progression médiane (population à statut PI3K connus)	4,5 mois (IC à 95% ; p=0,0033)	6,8 mois (IC à 95% ; p=0,0033)
Survie sans progression médiane (population à voie PI3K activée)	4,0 mois (IC à 95% ; p=0,014)	6,8 mois (IC à 95% ; p=0,014)
<u>Effets indésirables (grade 3-4) :</u>		
Augmentation ALAT	1 %	25 %
Augmentation ASAT	3 %	18 %
Hyperglycémie	<1 %	15 %
Eruptions cutanées	0 %	8 %

Tableau 12 : Comparaison des survies sans progression médiane en fonction du statut PI3K des patientes de l'étude BELLE-2 traitées par fulvestrant associé ou non au buparlisib (77)

L'activation de la voie de signalisation PI3K joue un rôle dans la résistance aux thérapies endocriniennes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, c'est pour cela que l'administration d'inhibiteur de PI3K produit un bénéfice statistiquement significatif. Ce bénéfice reste cependant modeste puisqu'il semble que de nombreuses autres voies de signalisation interviennent dans le mécanisme de résistance aux traitements endocriniens et les effets indésirables relatifs à ce traitement ne sont pas à négliger. (76)

5) Anti cycline dépendante kinase (anti CDK – 4/6)

Soixante-dix pourcents des patientes atteintes d'un cancer du sein présentent des récepteurs hormonaux qui permettent la prise en charge de la pathologie, entre autres, par un traitement anti-hormonal. Cependant, avec le temps, une certaine résistance à ces traitements est constatée et entraîne donc une diminution de l'efficacité de la prise en charge de celles-ci. (78)

Chaque cellule suit un cycle de développement composé de plusieurs phases : la croissance, la division, ou encore la sénescence. Au bout d'un certain nombre de cycles, les cellules rentrent en apoptose.

Le cycle de la cellule est contrôlé par des « checkpoints » (points de contrôle), eux-mêmes régulés, entre autres, par des kinases dépendantes de cyclines. Ces points de contrôle sont

essentiels à la croissance cellulaire puisqu'ils permettent le passage aux phases successives du cycle. (79)

Les cellules cancéreuses sont immortelles, elles se développent indéfiniment en détournant les points de contrôle conduisant à l'apoptose.

Afin de bloquer le développement incontrôlé des cellules cancéreuses, des inhibiteurs de kinases dépendantes cyclines sont recherchés. (79)

Il existe 8 cyclines s'associant aux kinases dans le développement cellulaire.

Le gène CCND1 code pour la cycline D1, et une amplification d'un locus de celui-ci a été mise en évidence dans 15% des cancers du sein, ainsi qu'une surexpression de cycline D1 dans plus de la moitié des cancers du sein.

La cycline D1 s'associe à la kinase dépendante cycline 4/6, ce qui entraîne le passage de la phase de croissance G1 à la phase S de réplication de l'ADN de la cellule. L'un des points de contrôle ciblé préférentiellement aujourd'hui en recherche est le « checkpoint » CDK 4/6. (80)

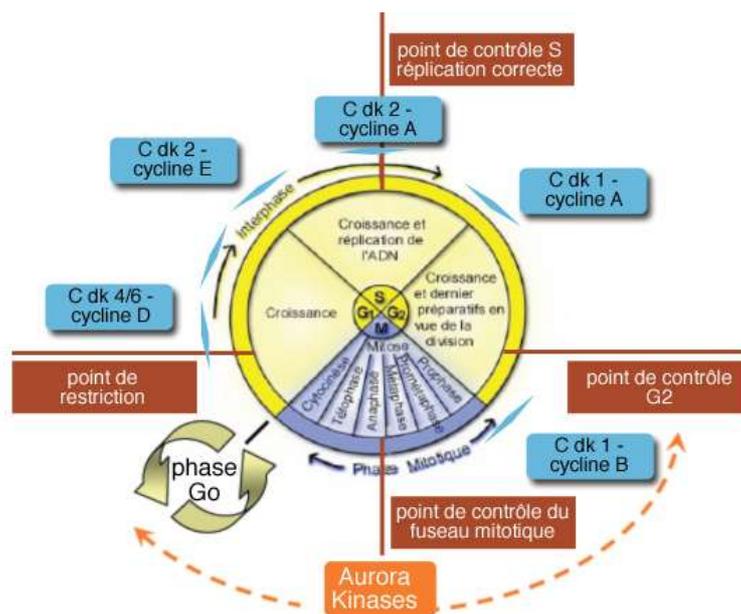


Figure 16 : Cycle du développement cellulaire et ses différents intervenants (79)

A. Palbociclib (IBRANCE®)

Le palbociclib est l'un des premiers inhibiteurs de cycline dépendante kinase 4/6 (anti-CDK 4/6) utilisé dans le traitement des patientes ayant un cancer du sein hormonodépendant et HER2 négatif. Il est toujours associé à une hormonothérapie (létrazole ou encore fulvestrant) et double l'efficacité de celle-ci tout en évitant d'augmenter sa toxicité. (81)

Une étude de phase II a permis l'autorisation d'utilisation accélérée du palbociclib par la FDA aux Etats Unis en 2015, il s'agit de l'essai PALOMA-2. Cette étude comportait 666 patientes ayant un cancer du sein métastatique HER-2 négatif mais hormonodépendant. Les patientes ont été randomisées en deux bras, l'un composé de 444 patientes suivant un traitement par palbociclib associé au létrozole et l'autre composé de 222 patientes traitées par le létrozole seul. (82)

	<u>LÉTROZOLE SEUL</u>	<u>LÉTROZOLE + PALBOCICLIB</u>
Survie sans progression médiane	14,5 mois (IC à 95% ; p<0,001)	24,8 mois (IC à 95% ; p<0,001)
Taux de réponse objective	44 % (IC à 95%)	55 % (IC à 95%)
Taux de réponse au bénéfice clinique	70,3 % (IC à 95%)	84,9 % (IC à 95%)

Tableau 13 : Comparaison de l'efficacité de l'association palbociclib/létrozole par rapport au létrozole/placebo chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 négatif et hormonodépendant (83)

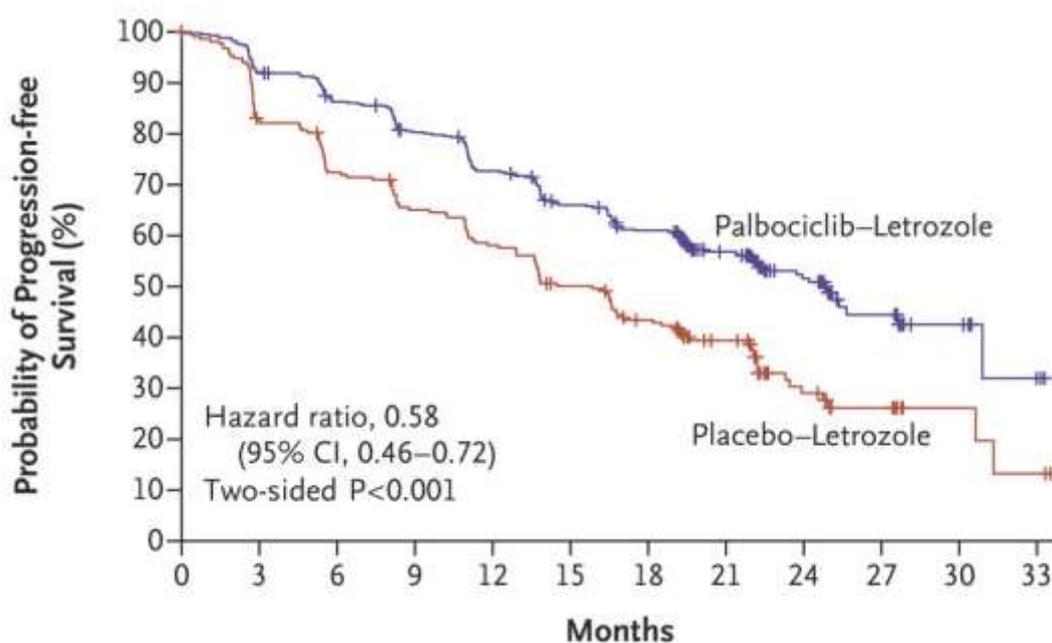


Figure 17 : Courbes de survie sans progression de la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé en fonction du traitement palbociclib-létrozole ou placebo-létrozole (83)

Les résultats encourageants de l'étude PALOMA-2 permettent de reconnaître le palbociclib comme traitement efficace du cancer du sein avancé HER2 négatif et hormonodépendant. Ils conduisent alors à l'essai de phase III (PALOMA-3).

L'étude PALOMA-3 est un essai de phase III qui compare deux méthodes de traitements chez 521 patientes. 347 patientes reçoivent un traitement associant fulvestrant et palbociclib, tandis que les 174 restantes reçoivent un traitement par fulvestrant ainsi qu'un placebo. Une analyse intermédiaire est réalisée en mars 2016. (84)

	<u>FULVESTRANT SEUL</u>	<u>FULVESTRANT + PALBOCICLIB</u>
Survie sans progression médiane	4,6 mois (IC à 95% ; p=0,0001)	9,5 mois (IC à 95% ; p=0,0001)
Taux de réponse objective	10,9 % (IC à 95% ; p=0,0012)	24,6 % (IC à 95% ; p=0,0012)

Tableau 14 : Comparaison de l'efficacité de l'association palbociclib/fulvestrant par rapport au fulvestrant/placebo chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 négatif et hormonodépendant (84)

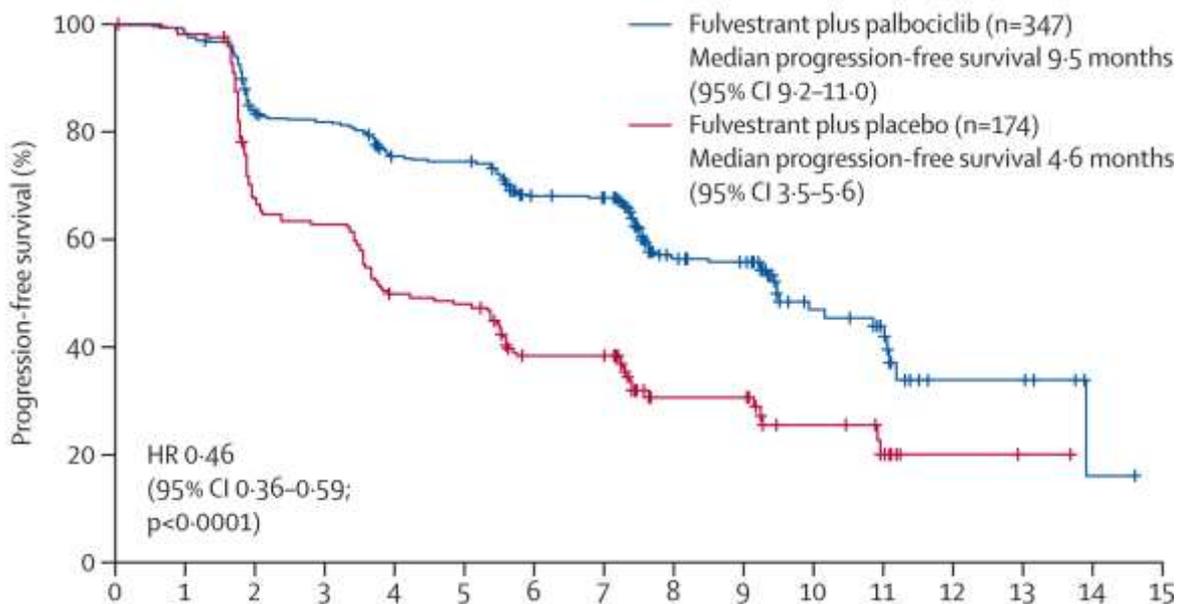


Figure 18 : Courbes de survie sans progression de la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé en fonction du traitement (84)

D'après les essais de phase II et III (étude PALOMA), le palbociclib améliore nettement la survie sans progression des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 négatif et hormonodépendant en stade avancé, qu'il soit associé aux anti-aromatases (létrozole) ou au fulvestrant, les résultats sont très encourageants. Les résultats de ces deux études ont permis l'obtention de l'approbation de l'EMA (agence européenne du médicament) en novembre 2016, pour le traitement, en première intention, de cancer du sein hormonodépendant, HER2 négatif, localement avancé ou métastatique. (85)

Les différents schémas posologiques retenus pour le palbociclib (IBRANCE®) associé à une hormonothérapie sont les suivants :

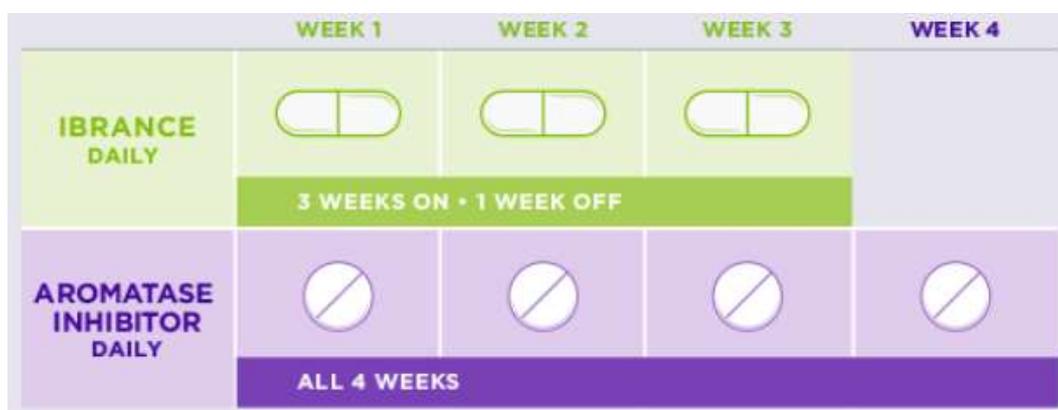


Figure 19 : Schéma posologique palbociclib combiné au létrozole (86)

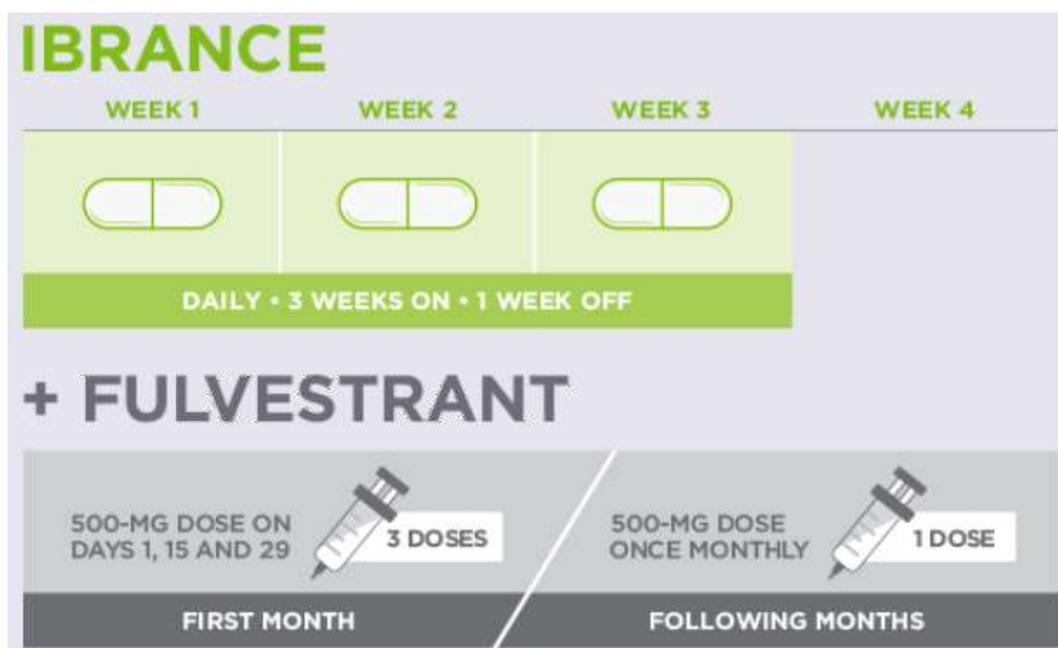


Figure 20 : Schéma posologique du palbociclib associé au fulvestrant (86)

B. Ribociclib (KISQALI®)

Ribociclib et palbociclib ciblent spécifiquement les CDK-4/6. En 2017, la FDA approuve l'utilisation du ribociclib dans la même indication que le palbociclib, pour traiter les cancers du sein en stade avancé ou métastatique lorsqu'ils sont hormonodépendant et HER2 négatif. Le ribociclib est préconisé également en combinaison avec un anti-aromatase. (82)

L'efficacité du ribociclib est évaluée au cours d'une étude de phase III (MONALEESA-2) qui comportait 668 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 négatif mais hormonodépendant. Le groupe a été divisé en 2, afin que la moitié des patientes reçoivent le traitement par létrozole et ribociclib et l'autre moitié un traitement par létrozole et placebo. (87, 88)

	<u>LETROZOL SEUL</u>	<u>LETROZOLE + RIBOCICLIB</u>
Taux de survie sans progressions (à 12 mois)	60,9 % (IC à 95%)	72,8 % (IC à 95%)
Taux de survie sans progression (à 18 mois)	42,2 % (IC à 95%)	63 % (IC à 95%)
Taux de réponse globale (maladie mesurable)	37,1 % ($p < 0,001$)	52,7 % ($p < 0,001$)
Taux de bénéfice clinique (maladie mesurable)	71,8 % ($p = 0,02$)	80,1 % ($p = 0,02$)

Tableau 15 : Comparaison des taux de survie sans progression et de réponse globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+HER2- au cours de l'étude MONALEESA-2 en fonction du traitement létrozole/placebo et létrozole/ribociclib (87)

En juin 2017, de nouveaux résultats sont disponibles : le taux de survie sans progression à 24 mois est de 54,7% pour les patientes traitées par ribociclib et létrozole, contre 35,9% pour les patientes traitées par placebo et létrozole. L'étude est toujours en cours, ses résultats très encourageants, ainsi que le taux inférieur à 5% d'événements indésirables graves, ont permis au ribociclib de devenir le médicament de première ligne, dans le traitement du cancer du sein HR+ et HER2 négatif, approuvé par la FDA. (89, 90)

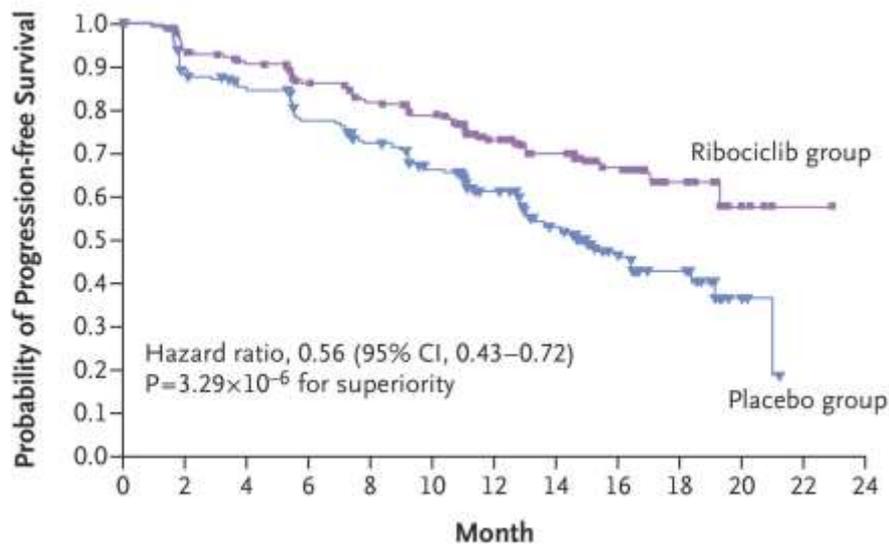


Figure 21 : Courbes des survies sans progression des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+HER2- en fonction du traitement (87)

Au cours de l'étude, on remarque très rapidement la différence de réponse entre les deux traitements. En effet, dès 2 mois de traitement, on remarque que le traitement par ribociclib et létrozole améliore le taux de survie sans progression par rapport au traitement placebo et létrozole.

Suite aux résultats des différentes études, les modalités de prise du ribociclib (KISQALI®) combiné à un anti-aromatase ont été définies par le laboratoire Novartis qui préconise alors le schéma suivant :

	WEEK 1	WEEK 2	WEEK 3	WEEK 4
KISQALI 600 mg once daily 21 consecutive days of treatment, followed by 7 days off treatment	✓	✓	✓	✗
Aromatase inhibitor Once daily throughout the 28-day cycle†	✓	✓	✓	✓

Figure 22 : Schéma posologique du ribociclib combiné à un anti-aromatase (91)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés surviennent surtout au niveau sanguin et lymphatique avec une baisse des neutrophiles assez importante, mais on relève également des troubles hépatiques, digestifs et cardiaques.

En raison des fonctions de l'organisme qui peuvent subir des événements indésirables suite au traitement par ribociclib, les patientes qui initient ce traitement doivent au préalable effectuer un contrôle complet, ainsi qu'un suivi régulier au cours du traitement, tant des fonctions hépatiques (transaminases), digestives et cardiaques que de la numération de formule sanguine (NFS). (92)

En août 2017, le laboratoire Novartis annonce officiellement que la commission européenne a approuvé le traitement par ribociclib et anti-aromatase chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, hormonodépendant et HER2 négatif. (92)

C. Abemaciclib (VERZENIO®)

L'abémaciclib est un inhibiteur sélectif et puissant des cyclines dépendante kinases 4 et 6. Son efficacité dépasse de 14 fois celle du palbociclib et ribociclib. (78)

En phase I, l'abémaciclib démontre une réelle activité anti-tumorale sur les cancers du sein métastatiques hormonodépendants, qu'il soit utilisé seul ou en association avec le fulvestrant. Ces résultats conduisent à une étude de phase II (MONARCH 1) qui s'intéresse à l'action de l'abémaciclib utilisé en monothérapie (200 mg deux fois par jour) chez 132 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant.

Les résultats de MONARCH 1 démontrent un taux de réponse globale de 19,7 %, avec un taux de bénéfice clinique de 42,4 % et une durée médiane de réponse de 8,6 mois. (78)

L'inhibiteur CDK-4/6 est alors étudié dans l'essai de phase III MONARCH 2. 669 patientes ont participé à l'étude et étaient divisées en deux groupes (446 recevant l'abémaciclib associé au fulvestrant et 223 fulvestrant associé à un placebo). La durée médiane de suivi est de 19,5 mois. (78)

L'essai MONARCH 2 démontre une réelle efficacité de l'abémaciclib avec une amélioration de la survie sans progression de 45%. (93)

	<u>FULVESTRANT + PLACEBO</u>	<u>FULVESTRANT + ABEMACICLIB</u>
Survie sans progression médiane	9,3 mois (IC à 95% ; p<0,001)	16,4 mois (IC à 95% ; p<0,001)
Taux de réponse globale	21,3 % (IC à 95% ; p<0,001)	48,1 % (IC à 95% ; p<0,001)
Taux de réponse complète (à 12 mois)	56,1 % (IC à 95% ; p<0,001)	72,2 % (IC à 95% ; p<0,001)
Effets indésirables graves	10,8 %	22,4 %
Diarrhée (grade I-II)	24,2 %	73 %
Diarrhée (grade III)	0,4 %	13,4 %
Décès	4,5 % (dont 20 % à cause des effets indésirables)	3,2 % (dont 64 % à cause des effets indésirables)

Tableau 16 : Résultat de l'étude de phase III (MONARCH 2) de l'association abémaciclib et fulvestrant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2- et HR+ (78)

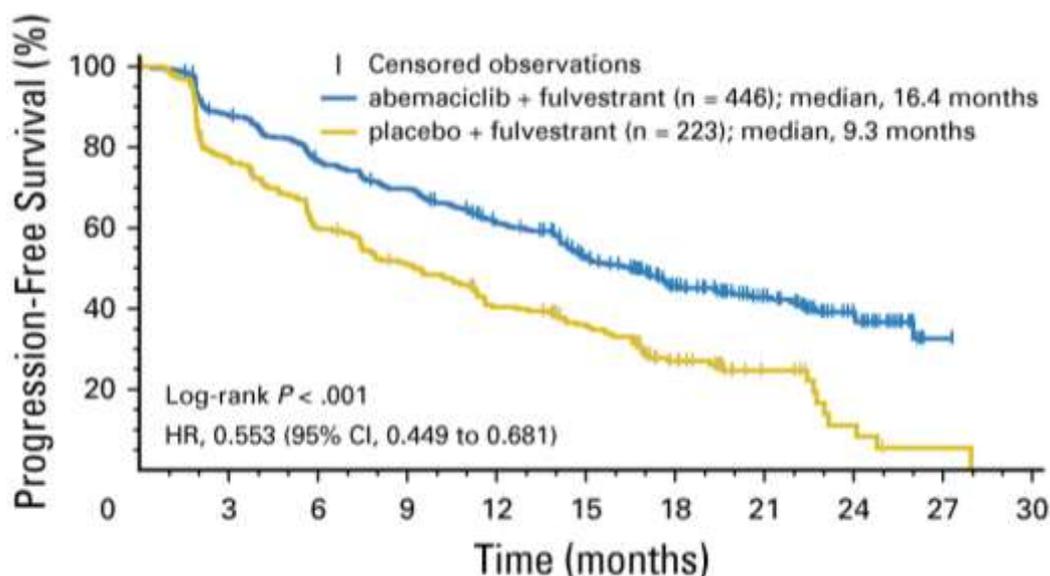


Figure 23 : Comparaison des taux de survies sans progression de la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2- et HR+ en fonction du traitement fulvestrant seul ou associé à l'abémaciclib (78)

La dose recommandée d'abémaciclib est de 200 mg deux fois par jour, mais en raison des diarrhées nombreuses et importantes, la posologie peut être diminuée à 50 mg deux fois par jour afin d'améliorer la tolérance de l'inhibiteur de CDK 4/6 tout en gardant l'efficacité de la molécule. (78)

La posologie de l'abémaciclib retenue pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, HER2- et hormonodépendant, dépend de son association et de sa tolérance :

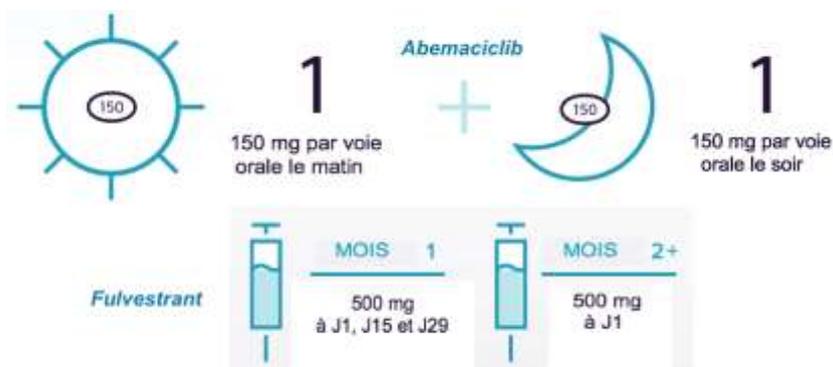


Figure 24 : Posologie de l'abémaciclib associé au fulvestrant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé HER2- et HR+ (94)



Figure 25 : Posologie de l'abémaciclib en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé HER2- et HR+ (94)

Un autre essai de phase III a été réalisé, il s'agit de l'étude MONARCH 3. Elle porte sur 493 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé HER2- et hormonodépendant. Les patientes reçoivent un traitement par anti-aromatase (1 mg d'anastrozole ou 2,5 mg de létrozole) associé ou non à l'abémaciclib (150 mg deux fois par jour). Les premiers résultats ont été publiés en mars 2018. (95)

	<u>ANTI-AROMATASE + PLACEBO</u>	<u>ANTI-AROMATASE + ABEMACICLIB</u>
Survie sans progression médiane	14,7 mois (IC à 95% ; p=0,00001)	Non atteinte (IC à 95% ; p=0,00001)
Taux de réponse objective	44 % (IC à 95% ; p=0,004)	59 % (IC à 95% ; p=0,004)
Diarrhée	41,3 %	81,3 %
Neutropénie	1,9 %	29,8 %

Tableau 17 : Résultat de l'étude de phase III (MONARCH 3) comparant l'efficacité et la tolérance de l'association de l'abémaciclib aux anti-aromatases chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé HER2- et HR+ (95)

Dans chaque étude réalisée sur l'abémaciclib, l'augmentation considérable de la survie sans progression associée à des taux de réponses très encourageants, révèle un caractère très prometteur de l'inhibiteur de cycline dépendante kinases 4/6. Cependant, le risque de diarrhée (parfois grave) associé à une neutropénie importante demande une surveillance particulière et est à prendre en compte dans le traitement des cancers du sein avancés HER2- et hormonodépendant chez les patientes ménopausées. Ce sont ces résultats qui ont permis l'approbation de l'abémaciclib par la FDA le 28 septembre 2017. La posologie recommandée de 200 milligrammes deux fois par jour doit être adaptée en fonction du contexte et peut être amenée à être diminuée sur avis médical à 150 milligrammes deux fois par jour. Il est important de rappeler également que l'abémaciclib, contrairement au palbociclib et ribociclib, peut être utilisé en monothérapie ou en association avec un anti-aromatase ou encore au fulvestrant.

D. Trilaciclib (G1T28)

Le trilaciclib est le plus récent inhibiteur de cycline dépendante kinase 4/6. Il est en étude dans un essai de phase III s'intéressant à son association avec la gemcitabine et carboplatine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (HER2- et HR-). (96)

C'est un inhibiteur à durée d'action courte et son administration se réalise en intraveineuse (perfusion de 30 minutes) avant la chimiothérapie. (97)

Il permet un arrêt transitoire du cycle cellulaire G1. (98)

A l'heure actuelle, les résultats des études de phase I et II ne sont pas encore publiés. Difficile donc de conclure pour le moment sur l'efficacité et la tolérance de la molécule.

6) G1-T38

G1-T38 est un anti-CDK 4/6 puissant et sélectif. Il est administré par voie orale et bloque alors la prolifération cellulaire cancéreuse tout en induisant l'apoptose des cellules tumorales. (99)

Dans les études réalisées sur des souris porteuses du cancer du sein HER2 positif, le profil pharmacocinétique de G1-T38 est évalué. La concentration de la molécule au bout de 24 heures était éliminée du plasma et 100 fois supérieure dans la tumeur. Au bout de 48 heures, la concentration plasmatique tumorale de G1-T38 était toujours présente alors que dans le plasma cellulaire non tumoral, il n'y avait plus aucune trace de la molécule. La sélectivité de la molécule pour les cellules cancéreuses est alors démontrée. (100, 101)

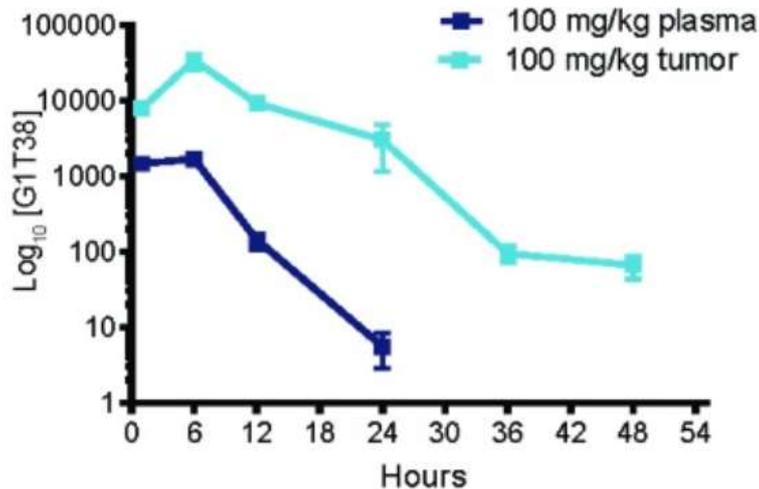


Figure 26 : Evolution des concentrations plasmatiques au sein des cellules normales et cancéreuses chez un modèle murin atteint d'un cancer du sein HER2 positif (100)

Chez les souris, atteintes d'un cancer du sein HER2+, ayant reçu G1T38 par voie orale pendant 1 mois, on constate une régression tumorale de 38% après 21 jours de traitement. Ces résultats encourageants évoquent une efficacité notable du G1-T38. (100)

Il a été également démontré au cours d'études sur un modèle de xénogreffe MCF7 mammaire ayant des récepteurs aux œstrogènes, que l'association du G1-T38 avec un anti-aromatase ou le fulvestrant augmente significativement l'efficacité des traitements.

Toujours sur le même modèle, la combinaison entre les inhibiteurs de la voie PI3K avec le G1-T38 entraîne une régression de la tumeur accompagnée de l'inversion de la résistance des inhibiteurs PI3K.

Il semble donc que les effets du G1-T38 associé aux autres voies de traitements déjà connues offre une réelle avancée dans la prise en charge des patientes. (100)

7) G1-T48

G1-T48 dégrade exclusivement et sélectivement les récepteurs aux œstrogènes, il s'agit d'un SERD (sélective estrogen receptor degrador). Les études ne sont pas encore très avancées mais les données précliniques disponibles suggèrent une efficacité du G1-T38 supérieure à celle du fulvestrant ainsi que celle des autres SERDs en cours de développement.

Il serait donc possible, dans quelques temps, que l'association anti CDK 4/6 et G1-T48 soit recommandée pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2- et hormonodépendant. (102)

IV. Cancérologie : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire moléculaire et médecine de précision.

La prise en charge thérapeutique des patients en cancérologie s'articule de plus en plus autour de la « médecine de précision », à travers des techniques de séquençage moléculaire de plus en plus développées et précises. (103)

Auparavant, les molécules en recherche dans les traitements des cancers étaient testées dans un organe donné et dans un contexte clinique précis. Utiliser le même médicament pour traiter aussi bien un cancer du poumon qu'un cancer du sein ne paraissait pas pertinent.

Aujourd'hui, les médicaments en recherche sont étudiés en tenant compte des caractéristiques moléculaires de la tumeur. Ce qui veut dire qu'un traitement n'est plus choisi en fonction de la localisation de la tumeur (sein, poumon, rein, etc.) mais en fonction des caractères génomiques de la tumeur. Cette stratégie a été évaluée dans deux essais de type « basket » et « umbrella ». (2)

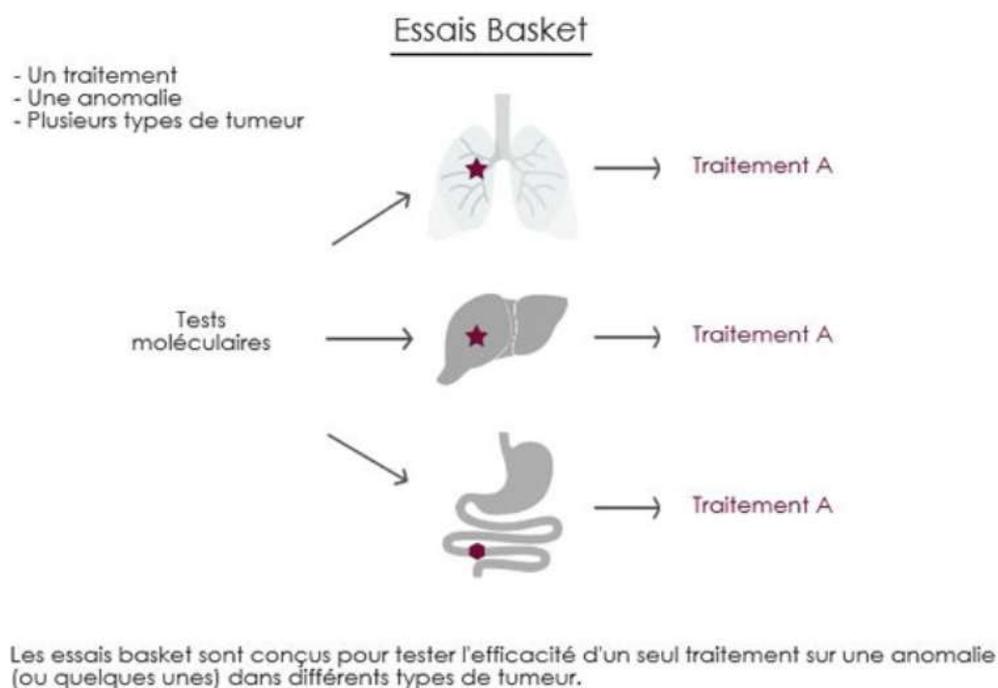


Figure 27 : Essai basket (panier) consiste à évaluer un même traitement anti-cancéreux dans plusieurs localisations (2)

Les essais de type « basket » évaluent l'utilisation d'un même traitement (traitement A) dans plusieurs localisations tant que les altérations ciblées par le traitement sont présentes dans ces différentes localisations. (2)

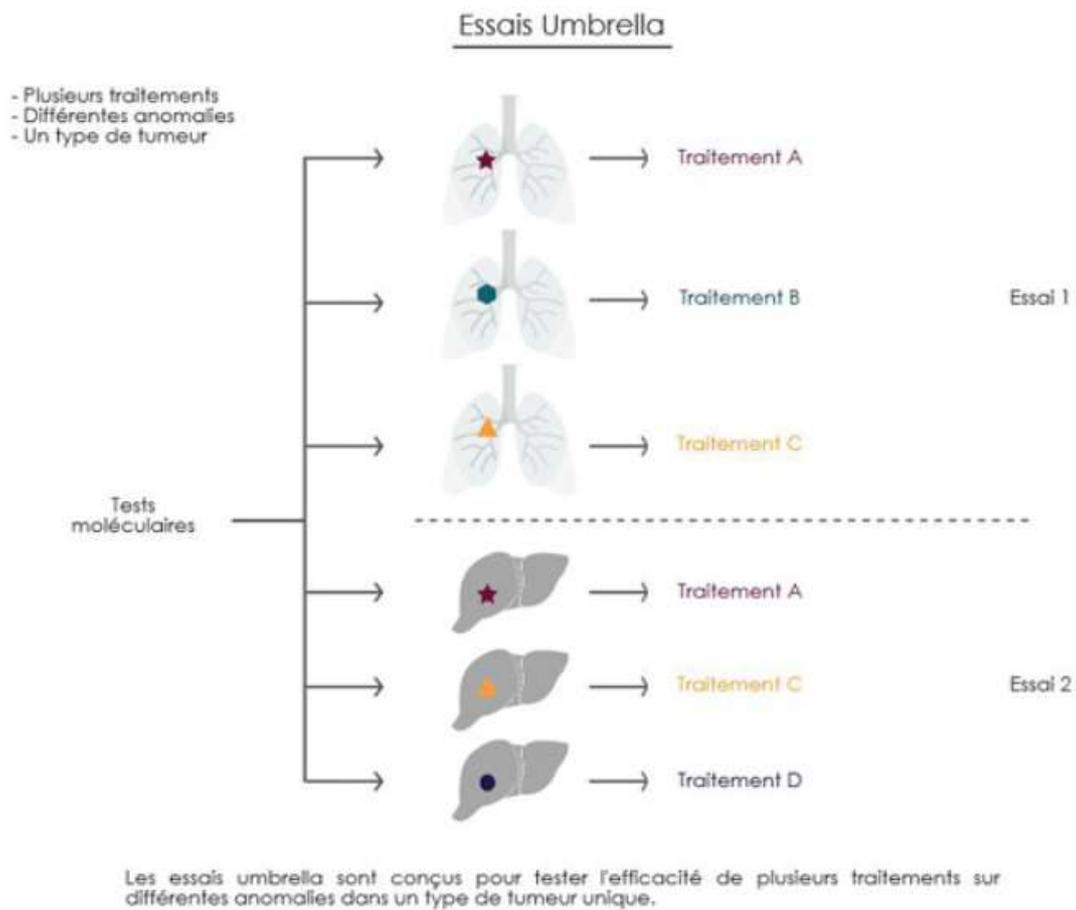


Figure 28 : Essai umbrella (parapluie) consiste à évaluer plusieurs traitements anti-cancéreux dans une même localisation (2)

Les essais de type « umbrella » (parapluie) évaluent différents traitements ciblant différentes anomalies dans une localisation donnée. Cela permet d'évaluer le traitement a priori le plus efficace pour soigner un cancer en fonction de l'anomalie moléculaire tumorale présente. (2)

Ce changement de dogme sur le choix du traitement anticancéreux en fonction des anomalies moléculaires tumorales et non de la localisation permet d'espérer une amélioration de la prise en charge des patients avec un traitement plus efficace.

Cette nouvelle pratique impose parfois l'utilisation de médicaments en dehors de leurs AMM. Une évolution de la législation sera donc à envisager si les études utilisant ce concept montrent un bénéfice significatif pour les patients.

Cette médecine de précision a pour objectif d'éviter l'administration de médicament inefficace et éventuellement toxique pour certains patients.

1) Développement moléculaire des cancers

La formation tissulaire anormale, aussi appelée « tumeur », entraînant le développement d'un cancer est liée à la transformation des cellules qui acquiert alors des capacités de réplication non régulées.

Au sein du génome, l'instabilité génétique provoquée par de nombreuses transformations entraîne une accumulation d'altérations de différents types : mutations ponctuelles de gènes, modifications structurales (dues aux amplifications, délétions et/ou translocations) mais aussi des modifications épigénétiques (causées par des troubles de la méthylation).

Ces altérations sont parfois à l'origine de synthèse de protéines non ou anormalement fonctionnelles, ainsi qu'à des anomalies quantitatives d'expression de certains gènes.

Tous ces dérèglements définissent alors le phénotype tumoral, caractérisé par la perte de différenciation et mobilité cellulaire, associé à une prolifération non régulée et une inhibition de la mort cellulaire. (103)

2) Techniques de séquençage

Les techniques de séquençage permettent un diagnostic moléculaire de plus en plus précis et identifient un nombre de cibles thérapeutiques plus large (« drivers » et marqueurs de résistance aux traitements). En effet, les techniques de séquences à haut débit aussi appelées *next generation sequencing (NGS)* ont une meilleure sensibilité de détection que les techniques utilisées auparavant.

Les NGS s'intéressent au génome complet, aux exomes (parties codantes de l'ADN) ainsi qu'à l'ARN messenger dans le cadre du séquençage très haut débit. Mais aussi un séquençage ciblé sur un panel de gènes prédéfinis lorsqu'il s'agit du séquençage haut et moyen débit.

Les analyses NGS sont beaucoup plus rentables et efficaces, surtout lorsque la quantité de tissu et d'ADN dont on dispose est restreinte. Ces techniques permettent l'analyse d'un grand nombre de gènes et de données à moindre coût et harmonisent de plus les procédures analytiques.

Les altérations moléculaires sont recherchées sur le tissu tumoral. Pour le diagnostic moléculaire de soin, on utilise couramment un prélèvement fixé et inclus en paraffine. Le pathologiste posant le diagnostic peut, dès qu'il existe une indication, envoyer les échantillons à une plateforme référencée, sans prescription du clinicien. Pour une bonne analyse, il est nécessaire que le tissu envoyé soit le moins contaminé possible par des cellules normales.

Lors du séquençage, il est important de distinguer le génome somatique (tumoral) du génome constitutionnel (celui de l'hôte et non celui de la tumeur). Lorsqu'on réalise un séquençage complet de l'exome, l'analyse parallèle de ces deux génomes est nécessaire pour distinguer les anomalies éventuellement détectées mais non significatives de l'ADN constitutionnel. Effectivement, il faut noter que plus l'analyse du génome tumoral sera large, plus le typage du génome constitutionnel deviendra important. (103)

3) Cancers solides : Typage moléculaire en phase de soin

Les mutations identifiées lors du typage moléculaire des cancers sont spécifiques du tissu tumoral. Ce sont des mutations somatiques acquises, qui ne sont ni transmissibles ni héréditaires. Elles sont caractéristiques des cellules « malades » et prédisent dans certains cas une bonne réponse aux thérapies moléculaires ciblées (TMC) déterminant alors la prise en charge du patient.

Le développement de médicaments pouvant cibler les protéines anormales et inhiber leur activité ou encore entrainer la mort cellulaire contribue largement à l'avancée du développement du diagnostic moléculaire, bien que leur efficacité soit soumise à un sous-groupe de patients ayant une tumeur qui présente ces altérations moléculaires.

Afin d'anticiper de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) il est vite devenu important de valider le typage moléculaire en amont du développement des thérapies moléculaires ciblées en permettant des recherches prospectives d'anomalies. En seulement 2 ans, l'analyse des tumeurs est passée d'un certain nombre de gènes à des dizaines. Aujourd'hui, les nouvelles technologies permettent l'analyse simultanée d'une centaine de gènes.

Les indications dans lesquelles le typage complet du génome tumoral est validé, sont les cancers pulmonaires non à petites cellules, le mélanome, le cancer épithélial sévère de haut grade des trompes de Fallope, de l'ovaire et du péritoine, ainsi que les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Les tests réalisés valident non seulement la pré-analytique mais aussi les résultats et le compte rendu du typage. Les tests ne sont pas réalisés dans le cadre strict des cibles connues mais cherchent également à identifier d'autres anomalies pour pouvoir proposer, dans certains cas, des essais thérapeutiques. (103)

4) Différence entre objectif thérapeutique et syndrome de prédisposition :

L'analyse génétique du typage tumoral ne nécessite pas de consentement et est à différencier de la recherche d'anomalie au niveau constitutionnel. En effet, lorsque l'on recherche à identifier un phénotype tumoral pour prédire une bonne ou mauvaise réponse à un traitement, on dissocie totalement l'éventualité que l'anomalie en question puisse exister au niveau constitutionnel.

Cependant, dans le cadre d'un cancer du sein, il est important de noter qu'il existe une confusion entre la génétique somatique et constitutionnelle.

L'analyse constitutionnelle des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est justifiée lors de la recherche d'un syndrome de prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire. Cette analyse est nécessairement associée à une consultation d'oncogénétique.

Parallèlement, la présence d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* lors d'un typage tumoral peut justifier la prescription d'un inhibiteur de PARP, puisque le lien entre la réponse thérapeutique de ce traitement et cette mutation a été démontré récemment. Le typage somatique n'a qu'un objectif thérapeutique et ne se substitue en aucun cas au typage constitutionnel lorsqu'on recherche un syndrome de prédisposition. (103)

5) La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Toute instauration de traitement par TMC hors AMM est décidée par une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Lorsqu'une mutation d'un marqueur prédictif validée dans une localisation tumorale est mise en évidence dans une autre localisation, l'utilisation du médicament hors AMM n'est permise qu'après validation par la RCP. On parle alors d'essai « basket ». C'est à dire qu'on utilise un médicament ciblant une anomalie dans une autre indication que le type tumoral pour lequel il est habituellement associé.

Toute décision thérapeutique prise, hors AMM et essai, et basée sur l'identification d'une anomalie moléculaire tumorale est obligatoirement validée par la réunion de concertation disciplinaire spécialisée dans le cadre moléculaire.

L'objectif de la RCP est de choisir des patients en échec thérapeutique, afin de réaliser un WES et/ou RNA-séq (ARN) et d'identifier des altérations moléculaires spécifiques pouvant conduire à différents essais thérapeutiques en phase précoce.

Le WES ou séquençage de l'exome complet intervient quand les techniques NGS n'ont pas réussi à mettre en évidence une cible classique, afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette analyse tumorale nécessite en parallèle le typage constitutionnel de l'ADN, ce qui peut parfois conduire à la découverte fortuite d'anomalie génétique constitutionnelle. (103)

6) Consultation d'oncogénétique

Pour rechercher des anomalies constitutionnelles après la RCP, il est nécessaire d'obtenir le consentement du patient lors d'une consultation d'oncogénétique.

L'objectif de la démarche et la possibilité d'échec d'identification de cible sont alors exposés au patient.

Pour identifier les critères de recherche de mutations constitutionnelles, il faut, avec l'aide du patient, dresser son arbre généalogique, et lui préciser qu'il est possible de découvrir fortuitement des anomalies n'ayant aucun rapport avec sa pathologie au cours des analyses.

Le patient reste libre de choisir, le cas échéant, s'il veut connaître les résultats des analyses ou s'il préfère prendre la décision plus tard. Dans l'hypothèse où le patient veut connaître ses résultats et qu'il y a réellement une anomalie fortuite détectée, il sera de nouveau vu en consultation d'oncogénétique. Une seconde analyse sera réalisée avant de rendre un résultat final. (103)

V. Etude SHIVA

1) Présentation de l'étude

SHIVA est une étude basée sur une approche innovante. Il s'agit de ne plus choisir le traitement d'un patient par rapport à l'organe touché (sein, poumons, prostate etc.) mais de s'intéresser au profil moléculaire de la tumeur et de cibler une altération moléculaire présente au niveau des cellules cancéreuses.

SHIVA est une étude de phase II, c'est à dire qu'elle s'adresse à une population limitée, avec des patients homogènes. L'essai est réalisé en double aveugle (médecin et patient ne savent pas quel traitement est donné au moment de l'administration). Dans cette étude, on compare la survie sans progression dans deux groupes, l'un recevant un traitement par chimiothérapie, l'autre bénéficiant de l'une des onze thérapies ciblées connues.

Mille patients sont choisis pour participer à l'étude parmi les 6 centres de cancérologies participants de France (Lyon, Nantes, Marseille, Dijon, Toulouse et Nancy). L'étude inclut 200 patients atteints de tous types de cancers métastatiques.

L'essai clinique a débuté en septembre 2012, et durera 3 ans dans les différents centres participants. Cependant, les analyses seront toutes réalisées à l'institut Curie, car elles nécessitent une expertise pluridisciplinaire. Les équipes sont composées de médecins oncologues, de radiologues, de généticiens et de bio-informaticiens. (104)

2) En pratique :

On peut déterminer la carte génétique d'un patient grâce au progrès technologique. Le séquençage à haut débit est un véritable succès dans ces recherches. Il y a trois ans il fallait plusieurs mois et des dizaines de milliers de dollars pour établir la carte génétique d'un patient. Aujourd'hui on peut définir le profil génétique en moins de quatre semaines.

40% des patients atteints de cancers présentent une anomalie moléculaire.

Une biopsie est tout d'abord réalisée afin d'extraire l'ADN tumoral et par des techniques immunohistochimiques de trouver des altérations ou mutations génétiques. (105)

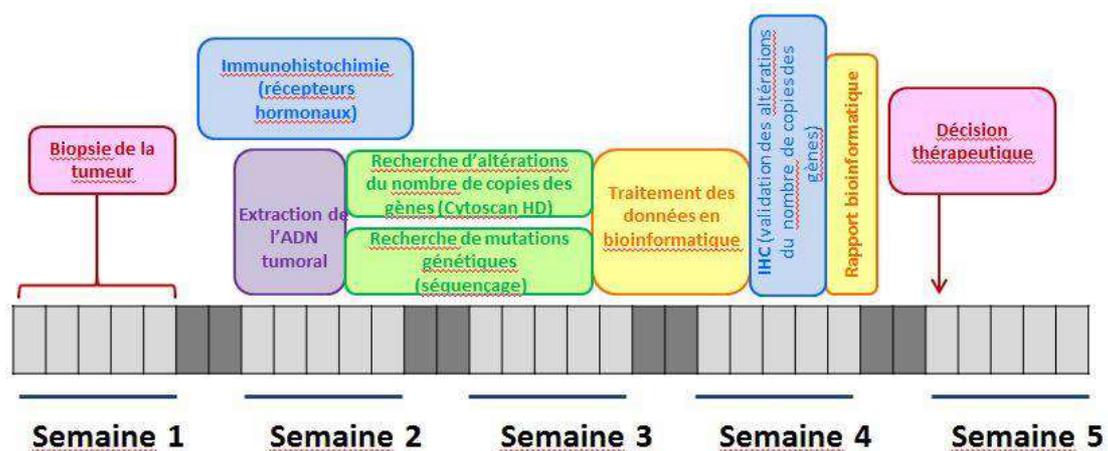


Figure 29 : Mode opératoire de l'étude SHIVA (104)

3) Résultat de l'essai :

En date du 4 juin 2014, 741 patients ont été inclus dans l'étude depuis octobre 2012.

Seulement 195 patients ont été randomisés et traités (soit 26%), parmi les 546 restants, 445 patients ne présentaient pas d'altération moléculaire et 101 avaient un état général détérioré. Il y avait donc deux bras de 96 patients chacun, l'un recevant la chimiothérapie et l'autre le traitement par thérapie ciblée.

Les 11 thérapies ciblées concernaient trois voies de signalisation :

- voie des hormones (42% des patients traités par thérapie ciblée) :
 - o Tamoxifène (SERM) ou létrozole (anti-aromatase) si surexpression des récepteurs aux œstrogènes ou progestérone (actuellement utilisés pour le cancer du sein)
 - o Abiratérone si surexpression des récepteurs aux androgènes (utilisé à l'heure actuelle pour les cancers de la prostate).
- Voie PI3K/Akt/mTOR (46 % des patients traités par thérapie ciblée) : évérolimus.
- Voie MAP Kinase (12 % des patients traités par thérapie ciblée) regroupe 7 thérapies. L'association trastuzumab et lapatinib, le dasatinib, l'erlotinib, l'imatinib, le sorafenib et le vemurafenib

En mai 2015, les premiers résultats sont alors disponibles. (106)

Les patients traités par les thérapies ciblées présentent plus d'effets indésirables que les patients traités par chimiothérapie (43 % d'effets indésirables graves de grade 3 ou 4 pour les thérapies ciblées contre 35 % pour la chimiothérapie).

En ce qui concerne la survie sans progression elle est estimée à 2 mois pour la chimiothérapie et 2,3 mois pour les thérapies ciblées des voies de signalisation hormonale et PI3K/Akt/mTOR. Il n'y a donc pas de différence réellement significative.

En revanche, la survie sans progression pour les thérapies ciblées de la voie des MAP Kinases est évaluée à 3,7 mois. Malgré l'absence d'une réelle signification statistique, ces résultats sont suffisamment encourageants pour lancer une étude SHIVA 02 qui apportera une précision dans les sous-groupes des patients présentant une altération moléculaire au niveau de la voie MAP Kinase. (106)

VI. Immunothérapie

Les cancers du sein présentent généralement une réponse inflammatoire plutôt faible, peu d'entre eux étant immunogènes, l'immunothérapie n'était pas considérée comme thérapie prometteuse dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. (107)

La protéine de mort programmée 1 (PD-1) est un récepteur exprimé sur les lymphocytes T du système immunitaire, elle sert de point de contrôle. En effet, lorsque PD-1 est activée, elle limite les fonctions actives du lymphocyte. Son ligand (PD-L1) permet de l'activer, il est présent sur les cellules cancéreuses, les cellules inflammatoires infiltrant les tumeurs et certaines cellules immunitaires. L'expression de PD-L1 à la surface de la cellule cancéreuse lui permet d'échapper à l'activité immunitaire des lymphocytes T. (107)

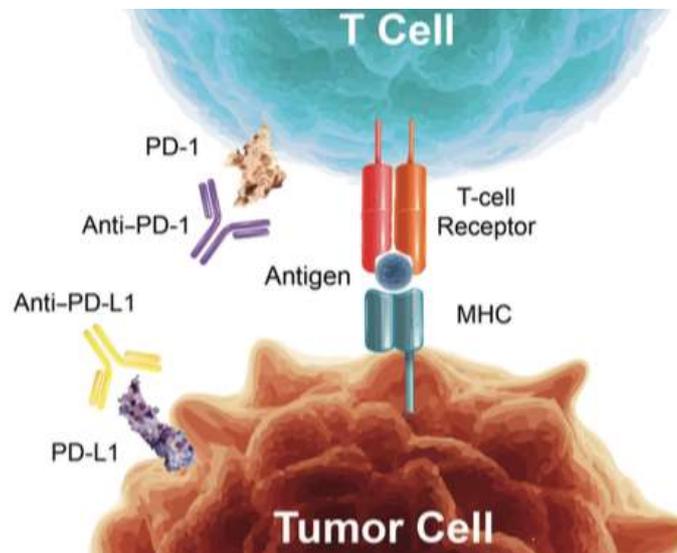


Figure 30 : Expression de PD-1 et PD-L1 à la surface des lymphocytes T et des cellules cancéreuses (107)

Le cancer du sein triple négatif (HER2- et RE-) est plus immunogène que les cancers du sein hormonodépendants. (107) De plus, l'expression de PD-L1 est associée à une hausse des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), et permet alors de transformer une tumeur non ou peu immunogène en tumeur immunogène. (108, 109)

A l'heure actuelle, la recherche continue à s'intéresser aux points de contrôle régulant le développement des cellules cancéreuses. Des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de mort programmée 1 (PD-1), déjà approuvés dans d'autres cancers comme le mélanome métastatique (en 2014) ou le cancer du poumon non à petites cellules (en 2015),

et son ligand (PD-L1) sont à l'étude dans le cancer du sein. Les anti-PD-1 et PD-L1 montrent un profil de sécurité et une activité anticancéreuse encourageante. (110)

Il a également été démontré que certaines chimiothérapies (paclitaxel, étoposide et 5-fluorouracile) pouvaient induire l'expression de PD-L1 dans les cellules cancéreuses du sein, et que le traitement par doxorubicine augmentait l'expression de PD-L1 non plus à la surface des cellules mais dans leur noyau. (110)

1) Inhibiteur de PD-1

A. Nivolumab (OPDIVO®)

Le nivolumab est un anticorps monoclonal entièrement humain à immunoglobuline G4 (IgGA) dirigé contre PD-1. Déjà approuvé dans plusieurs traitements de cancer comme le mélanome métastatique ou le cancer du poumon non à petites cellules, il est aujourd'hui étudié dans plusieurs essais de phase I et II chez des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (HER2- et RE-). (107)

Une étude de phase II regroupant 50 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique, prétraitées par chimiothérapie et/ou radiothérapie, est en cours. Les patientes sont divisées en 5 groupes : 4 groupes reçoivent un traitement d'induction de 2 semaines, et un groupe ne reçoit pas de traitement d'induction, puis toutes les patientes sont traitées par nivolumab (3mg/kg). (111)

1) Radiothérapie	<i>Irradiation d'une lésion métastatique (3x8 Gy)</i>
2) Chimiothérapie	<i>Doxorubicine (2 cycles) : 15 mg par semaine</i>
3) Chimiothérapie	<i>Cyclophosphamide : 50 mg par jour</i>
4) Chimiothérapie	<i>Cisplatine (2cycles) : 40 mg/m² par semaine</i>
5) Pas d'induction	-

Tableau 18 : Différents bras de traitements des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, préalablement traitées par chimiothérapie et ou radiothérapie, au cours de l'essai TONIC (111)

Pour l'ensemble de la cohorte, le taux de réponse objective est de 24% avec le nivolumab, comprenant 22% de réponse partielle et 2% de réponse complète. Chez l'une des patientes, on remarque une maladie stable de plus de 24 semaines traduisant un taux de bénéfice clinique de 26%. Les taux de réponses pourraient être meilleurs lorsque les patientes reçoivent un traitement d'induction de 2 semaines par doxorubicine d'après des analyses préliminaires. (112)

<u>TRAITEMENT D'INDUCTION</u>	<u>TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE</u>
<i>Radiothérapie</i>	10%
<i>Doxorubicine</i>	45%
<i>Cyclophosphamide</i>	11%
<i>Cisplatine</i>	33%
<i>Pas de traitement</i>	11%

Tableau 19 : Taux de réponse objective au traitement par nivolumab en fonction du traitement d'induction reçu par les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (108)

Au vu des résultats présentés au cours de l'étude, les traitements choisis pour l'induction ont un impact sur l'efficacité du traitement par nivolumab. De plus, chez les patientes présentant une réponse partielle ou complète au traitement, la survie globale à 1 an est de 83%.

Avec un délai médian de réponse au traitement de 2,1 mois et une durée médiane de réponse de 9 mois (IC à 95%), on peut suggérer que le traitement d'induction peut entraîner des réponses durables. (108, 112)

Il faut préciser que le traitement par induction n'augmente pas la toxicité du traitement par immunothérapie. Seules 14 patientes ont présenté au cours de l'étude une toxicité de grades III ou IV. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hypothyroïdie (19%) et était lié à l'impact sur le système immunitaire du traitement. La toxicité remarquée au cours de l'étude semble liée au traitement par immunothérapie (en comparaison avec d'autres études) et non aux traitements d'induction par radiothérapie ou chimiothérapie. (108)

Le taux de réponse du traitement par nivolumab seul, sans traitement d'induction préalablement associé, reste relativement faible (5 à 10%). Il est donc indispensable de comprendre et de trouver quel microenvironnement permettra à l'anticorps monoclonal d'exprimer son efficacité maximum. C'est le but des études en cours qui comparent les différents traitements d'induction et leurs conséquences sur le traitement par nivolumab. (112)

B. Pembrolizumab (Keytruda®)

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de l'isotype à immunoglobuline G4 (IgG4). Il se lie à PD-1 pour bloquer sa liaison à PD-L1 et donc empêcher l'inactivation du lymphocyte T par la cellule cancéreuse.

Déjà approuvé dans les cancers du poumon non à petites cellules et dans le mélanome métastatique, il est étudié dans le cancer du sein triple négatif (HER2- et RE-). (107)

En 2013, un essai de phase Ib a évalué l'activité anti-tumorale sur 32 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif en stade avancé, au cours de l'étude KEYNOTE-012. Les patientes recevaient 10mg/kg de pembrolizumab toutes les deux semaines tant que la toxicité de la molécule restait acceptable. Une diminution de la charge tumorale a été remarquée chez 37,5% des patientes. Seules 27 patientes avaient une activité anti-tumorale évaluable, leur taux de réponse objectif était de 18,5% (IC à 95%), 3,7% des patientes présentaient une réponse complète, 14,8% une réponse partielle et 25,9% une maladie stable.

La survie sans progression médiane était de 1,9 mois avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 24,4% (IC à 95%). Quant à la survie globale médiane, elle était de 11,2 mois (IC à 95%), son taux à 6 mois était de 66,7% et à 12 mois de 43,1%. (113)

Le taux de réponse complète du pembrolizumab associé à une chimiothérapie est étudié en 2017 au cours d'un essai de phase II I-SPY 2 chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé de diagnostic récent. Plusieurs groupes sont étudiés, cancer du sein triple négatif et hormonodépendant mais HER2 négatif, pour des patientes à haut risque de rechute. L'étude comporte 2 bras de traitement : l'un composé de 69 patientes recevant 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines durant 4 semaines, associé au paclitaxel puis une chimiothérapie par doxorubicine et cyclophosphamide, l'autre bras composé de 180 patientes suivant une chimiothérapie seule. (114)

	<u>CHIMIOTHÉRAPIE SEULE</u>	<u>PEMBROLIZUMAB + CHIMIOTHÉRAPIE</u>
<i>Patientes à cancer du sein triple négatif</i>	Taux de réponse complète : 20%	Taux de réponse complète : 60%
<i>Patientes à cancer du sein RE+ et HER2-</i>	Taux de réponse complète : 13%	Taux de réponse complète : 34%

Tableau 20 : Taux de réponse complète des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ou hormonodépendant et HER2 négatif en fonction du traitement par chimiothérapie seule ou associée au pembrolizumab (114)

L'association du pembrolizumab à la chimiothérapie traditionnelle révèle une réelle augmentation du taux de réponse complète dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein, triple négatif ou hormonodépendant et HER2 négatif. (114)

Cependant l'administration de pembrolizumab entraîne une augmentation des effets indésirables de grades III à IV (neutropénie, anémie, diarrhée, fatigue, nausées), ainsi que des événements indésirables imputables à l'immunité, tel que l'insuffisance surrénalienne, l'hépatite, l'hypothyroïdie et la colite. (114)

Le pembrolizumab en monothérapie est étudié également au cours de l'essai de phase II KEYNOTE-086 chez 170 patientes (dont 62% étaient PD-L1 positives) atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique. Le taux de réponse au cours de l'étude était de 4,7%, avec réduction des lésions ciblées chez 27% des patientes ainsi qu'une maladie contrôlée pendant plus de 24 semaines chez 7,6% des patientes.

Le taux de réponse indépendant de l'expression de PD-L1 était de 5% alors que pour les patientes PD-L1 positif il était de 9,5%. Au cours de l'essai, un délai de réponse médian de 3 mois et une durée médiane de réponse de 6,3 mois ont été révélés. Cinquante-deux patientes de l'étude n'avaient pas reçu d'autre traitement auparavant et présentaient une maladie PD-L1 positive, leur taux de réponse était alors de 23,1%. (114)

2) Inhibiteur de PD-L1

A. Atezolizumab

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal de l'isotype IgG1 déjà approuvé par la FDA dans le traitement des cancers urothéliaux métastatiques ou localement avancés, mais également dans les cancers pulmonaires non à petites cellules. (107)

Il est en cours d'étude dans un essai de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique (NCT01375842). L'essai est réalisé sur 54 patientes qui reçoivent une dose d'atezolizumab de 15mg/kg, 20mg/kg ou dose fixe de 1200mg toutes les 3 semaines par voie intraveineuse. À 6 mois, le taux de survie sans progression de la maladie était de 27% (IC à 95%) avec comme effets indésirables les plus fréquents : fatigue, fièvre et nausées. (107)

Un autre essai de phase Ib (NCT01633970) sur 32 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé, recevant un traitement par paclitaxel associé à l'atezolizumab, est actuellement réalisé. Les patientes reçoivent 800mg d'atezolizumab en intraveineuse à J1 et J15, et 125 mg/m² de paclitaxel en IV à J1, J8 et J15. Les taux de réponse complète et partielle étaient respectivement de 3% et 34%, avec 44% de maladie stable. (107)

Le rôle néoadjuvant de l'atezolizumab est étudié au cours d'un essai de phase III chez des patientes atteintes d'un cancer du triple négatif métastatique (NCT02620280). L'efficacité de l'atezolizumab est étudiée en association avec des chimiothérapies standards (anthracyclines ou carboplatine ou abraxane).

Un autre essai de phase III est en cours pour évaluer l'efficacité, la toxicité et la tolérance du traitement par atezolizumab associé à une chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique par rapport à une chimiothérapie standard associé à un placebo. (NCT02425891)

Les essais n'étant pas encore achevés les résultats de ces études ne sont pas encore disponibles. (107)

D'après les résultats d'efficacité déjà connus d'un essai de phase I sur 115 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique, le traitement par atezolizumab permet une durée de réponse médiane de 21 mois, durée sensiblement plus longue que d'autres traitements. De plus, les patientes répondant au traitement par atezolizumab présentaient une survie globale à 2 ans de 100%. En effet, 10% des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif présentent une réponse durable au traitement par atezolizumab. La survie globale des patientes dépendait également du traitement de première intention. (115, 116, 117)

	TAUX DE SURVIE GLOBALE À 1 AN	TAUX DE SURVIE GLOBALE À 2 ANS
<i>Traitement par atezolizumab en première intention</i>	63%	47%
<i>Traitement par atezolizumab en deuxième intention</i>	37%	18%

Tableau 21 : Taux de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif recevant un traitement par atezolizumab en première ou deuxième intention, répondeurs ou non au traitement confondus (117)

Onze pourcents des patientes ont présenté des effets indésirables liés au traitement et 3% seulement ont arrêté leur traitement à cause de ces effets indésirables de grades III/IV. (117)

B. Avélumab

L'avélumab est un anticorps monoclonal entièrement humain (IgG1) qui se lie spécifiquement à PD-L1, approuvé par la FDA dans le carcinome urothélial. Il est ensuite étudié dans un essai de phase Ib (JAVELIN) chez 168 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé qui recevront 10mg/kg d'avélumab toutes les deux semaines.

Chez les 168 patientes, le taux de régression tumorale était de 4,8% avec une durée médiane de réponse de 28,7 semaines.

Les taux de réponse objective sont analysés dans chaque sous-groupe de patientes en fonction du type de cancer du sein dont elles sont atteintes.

Cinquante-huit patientes étaient atteintes d'un cancer du sein triple négatif, 26 patientes d'un cancer du sein HER2+, et 72 patientes d'un cancer du sein RE+/HER2-. (107, 118)

<i>CANCER DU SEIN</i>	<i>TRIPLE NÉGATIF (n=58)</i>	<i>HER2+</i>	<i>RE+ ET HER2-</i>
<u>Taux de réponse</u>	8,6%	3,8%	2,8%
<u>objective</u>	(IC à 95%)	(IC à 95%)	(IC à 95%)

Tableau 22 :Taux de réponse du traitement par avelumab chez des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif, HER+ ou encore RE+/HER2- (107)

Concernant les patientes possédant des données évaluables, 27,9% présentaient un rétrécissement de la tumeur pour la population générale contre 45,7% des patientes présentant un cancer du sein triple négatif et qui ont vu le volume de leur tumeur diminuer au cours du traitement. Si l'on s'intéresse à une réduction de tumeur de plus de 30%, on obtient les données suivantes : 11,4% des patientes de la population générale contre 21,7% des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. (118)

Les effets indésirables les plus remarquables lors du traitement par avélumab sont la fatigue (19%), les nausées (13,1%), l'hypothyroïdie (4,8%), l'hépatite (1,8%), les pneumonies (1,8%) et la thrombocytopenie (1,2%). (107, 118)

Trente-trois pourcents des patientes atteintes d'un cancer du sein exprimant PD-L1 présentent une réponse partielle. Pour les patientes qui ont un cancer du sein triple négatif le taux de réponse partielle est de 44,4%. (119)

L'avélumab est également étudié dans un essai de phase III (A-BRAVE) chez 335 patientes traitées pour un cancer du sein triple négatif à haut risque de récurrence dont les résultats ne sont pas encore connus. (107)

C. Durvalumab

Le durvalumab se lie à PD-L1, c'est un anticorps monoclonal humain IgG1 approuvé par la FDA dans le cancer urothélial métastatique ou localement avancé. Il est actuellement étudié dans les cancers du sein triple négatif au stade précoce ou métastatique et en association avec d'autres médicaments. (107)

L'une de ces études est un essai de phase Ib étudiant l'association du durvalumab et du vaccin PVX-410 (nouveau vaccin tétra-peptide) en traitement adjuvant pour la prise en charge de 20 patientes atteintes d'un cancer triple négatif de grade II ou III (NCT02826434). Les patientes reçoivent 6 doses de 800 microgrammes, chaque dose étant espacée de 2 semaines, et 2 doses de 1500 mg de durvalumab en intraveineuse lors des 4^e et 6^e doses de vaccins. (120)

Un autre essai de phase I/II est réalisé avec le durvalumab concomitant à une chimiothérapie (doxorubicine, paclitaxel et cyclophosphamide) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de grade I à III (NCT02489448).

Le durvalumab est également étudié dans un essai de phase II comparé à un placebo et suivi d'une chimiothérapie (paclitaxel, doxorubicine et cyclophosphamide) associée ou non au durvalumab (NCT02685059).(107)

Pour les cancers du sein triple négatif métastatique, le durvalumab est étudié en association avec divers traitements : immunothérapie autologue tumorale Vigil (NCT02725489), paclitaxel (NCT02628132), olaparib (NCT02484404), tremelimumab (NCT02527434) ou encore epacadostat (NCT02318277). (107)

Les résultats de toutes ces études sont très attendus mais encore indisponibles à l'heure actuelle. Cependant, lors du dernier congrès réunion de l'American society of clinical oncology (ASCO), des médecins ont révélé les données suivantes : pour les cancers du sein triple négatif, l'association des chimiothérapies avec le durvalumab (NCT02489448) permet d'obtenir un taux de réponse complète de 71% contre 35-40% pour les chimiothérapies seules. (121)

L'association durvalumab/tremélimumab est étudiée sur 18 patientes atteintes d'un cancer du sein (NCT02527434), 7 patientes ayant un cancer du sein triple négatif (TNBC) et 11 patientes ayant un cancer du sein hormonodépendant (RE+).

Les patientes sont traitées par 4 doses de 1500 mg de durvalumab en IV et 75 mg de tremelimumab en IV par mois, suivies de 750 mg de durvalumab toutes les deux semaines pendant 1 an. La survie sans progression médiane était de 3,8 mois (IC à 95%) et la survie globale médiane pas encore atteinte. Tous les résultats ne sont pas disponibles. (122)

	<i>TOUTES LES PATIENTES</i>	<i>PATIENTES TNBC</i>	<i>PATIENTES RE+</i>
<i>Réponse partielle</i>	16,6 % (IC à 95% ; p=0,004)	42,8 % (IC à 95% ; p=0,004)	0 (IC à 95% ; p=0,004)
<i>Maladie stable à plus de 6 mois</i>	5,5 % (IC à 95% ; p=0,004)	14,2 % (IC à 95% ; p=0,004)	0 (IC à 95% ; p=0,004)
<i>Taux de réponse objective</i>	17% (IC à 95% ; p=0,004)	43% (IC à 95% ; p=0,004)	0% (IC à 95% ; p=0,004)

Tableau 23 : Comparaison des taux de réponse et maladie stable des patientes atteintes d'un cancer du sein (triple négatif ou hormonodépendant) traitées par durvalumab et tremelimumab (122)

Conclusion sur les inhibiteurs de PD-1 et PD-L1

Dans 60% des tumeurs mammaires, on observe l'expression de l'ARNm PD-L1, elle-même associée à une augmentation des lymphocytes infiltrant les tumeurs. Le blocage de l'axe PD-1 et PD-L1 devient alors une cible prometteuse dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. En effet, cette nouvelle option thérapeutique augmente la survie sans progression ou sans récurrence de la maladie. (123)

3) Olaparib (LYNPARZA®)

L'olaparib est inhibiteur de la poly ADP ribose polymérase (PARP), responsable de la réparation des erreurs survenant lors de la réplication de l'ADN au cours de la division cellulaire.

Les protéines BRCA1 et BRCA2 sont impliquées dans le mécanisme de réparation par recombinaison homologue. Dans les cellules présentant une mutation causale des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, ce mécanisme de réparation devient inopérant. Les protéines PARP, impliquée dans les mécanismes de réparation par excision de basins interviennent alors pour tenter de réparer ces erreurs, mais en mettant un mécanisme de réparation moins fidèle que la réparation par recombinaison homologue en œuvre : Les erreurs vont ainsi s'accumuler dans le génome de la cellule. Si les protéines BRCA1 et BRCA2 sont non fonctionnelles et qu'il y a une inhibition de PARP une double létalité synthétique s'opère ce qui empêche le mécanisme de réparation, ce qui va entraîner la cellule tumorale vers l'apoptose. (125)

Déjà indiqué dans le traitement des cancers ovariens *BRCA* mutés sensibles aux sels de platine, la FDA autorise désormais l'utilisation de l'olaparib dans les cancers du sein *BRCA* mutés (ces derniers représentent 10 à 15% des cancers du sein). (124)

L'efficacité de l'olaparib est étudiée dans l'essai de phase III OlympiAD, regroupant 302 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2- porteuses d'une mutation causale sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* muté. L'olaparib est administré à 300 mg deux fois par jour à 205 patientes, contre une chimiothérapie classique (par vinorelbine, capecitabine ou eribuline) chez 97 patientes. Le suivi moyen de 14 mois démontre une diminution du risque de progression de 42% avec l'olaparib ($p=0,0009$). (124, 125)

<i>Résultats à 14 mois</i>	<u>CHIMIOTHÉRAPIE CLASSIQUE</u>	<u>OLAPARIB</u>
<i>Taux de réponse complète</i>	29%	60%
<i>Temps moyen avant progression</i>	4,2 mois	7 mois
<i>Effets indésirables graves (grade > 3)</i>	50,5%	36,6%

Tableau 24 : Résultats de l'étude OlympiAD comparant l'olaparib aux chimiothérapies classiques chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatiques HER2- *BRCA* muté (124)

De plus, les patientes traitées par olaparib et atteintes d'un cancer du sein triple négatif voient leur risque de progression de la maladie diminué de 57% contre 18% pour les patientes ayant un cancer du sein hormonodépendant. (125)

Les effets indésirables les plus remarquables avec le traitement par olaparib sont les nausées et l'anémie contrairement à la chimiothérapie à l'origine de leucopénie, fatigue, anémie et éruptions cutanées. (125)

Une autre étude, MELODIA, a été réalisée sur 25 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique *BRCA* muté (12 patientes avec un cancer du sein hormonodépendant et 13 avec un cancer du sein triple négatif). Les patientes recevaient pendant 4 semaines 300 mg d'olaparib deux fois par jour, puis une association olaparib, 300 mg deux fois par jour et durvalumab 1,5 g toutes les 4 semaines. A l'heure actuelle, tous les résultats ne sont pas disponibles, mais 70% des patientes avaient une maladie non progressive avec un taux de réponse objective de 67%. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie et la neutropénie et pouvaient conduire à une diminution de dose d'olaparib. (126)

Un autre essai est en cours, l'étude DORA, il s'agit d'un essai de phase II réalisé pour évaluer l'efficacité de l'association olaparib/durvalumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique déjà traitées par chimiothérapie au platine.

La survie sans progression est le critère principal de l'étude sur 60 patientes, mais les résultats ne sont prévus que pour octobre 2019. (126)

4) Lurbinectéine

La lurbinectéine, dérivée de substances venant de mollusques marins, analogue de synthèse de la trabectéine, bloque la transcription au sein des cellules tumorales. (127)

Elle est étudiée chez 50 patientes atteintes de cancer du sein métastatique porteuses de mutation des gènes de prédisposition *BRCA1* et *BRCA2*, dans un essai de phase II. Cette étude révèle un taux de réponse objective supérieur à 40%. (128)

La lurbinectéine est étudiée dans un essai de phase II, comportant 54 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique *BRCA* muté et présentant une résistance aux traitements de chimiothérapie à base de platine. En mai 2016, 35 patientes ont reçu 7 mg par voie intraveineuse de lurbinectéine toutes les 3 semaines, et 19 patientes ont reçu 3,5 mg/m² selon le même schéma thérapeutique que les 35 patientes traitées à 7 mg. (129, 130)

Après une médiane de 6 cycles de traitement, on obtient les résultats suivants :

	<u>LURBINECTÉDINE À 7MG</u>	<u>LURBINECTÉDINE À 3,5 MG/M²</u>
Taux de réponse objective	39% (IC à 95%)	44% (IC à 95%)
Taux de réponse globale	40,7% (IC à 95%)	
Taux de réponse complète	2% (1 patiente sur 54)	
Taux de réponse partielle	39% (21 patientes sur 54)	
Maladie stable	43% (23 patientes sur 54)	
Durée médiane de réponse	6,7 mois (IC à 95%)	
Survie sans progression	4,1 mois et plus (IC à 95%)	
<u>Effets indésirables :</u>		
Neutropénie	71%	50%
Neutropénie fébrile	29%	6%
Thrombocytopénie	26%	6%
Augmentation des transaminases	26%	11%
Fatigue	17%	17%
Nausées	9%	6%

Tableau 25 : Efficacité et tolérance de la lurbinectédine en fonction de la dose de traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique *BRCA* muté (129, 130)

Cette étude permet de révéler une efficacité de la lurbinectédine, dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatiques *BRCA* muté, non modifiée par la modification de dose, mais une tolérance nettement meilleure lorsque les patientes reçoivent 3,5 mg/m² de lurbinectédine en IV toutes les 3 semaines au lieu de 7 mg.

5) ADC (antibody drug conjugates)

Les cancers du sein triple négatif sont des tumeurs très agressives qui continuent à progresser malgré les traitements par chimiothérapie conventionnelle. Quinze pourcents des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif sont porteuses d'une mutation délétère de *BRCA1* ou *BRCA2* ; cette caractéristique rend leur tumeur plus sensible aux sels de platine ainsi qu'aux inhibiteurs de PARP. (131)

Une nouvelle cible thérapeutique est identifiée dans le cancer du sein triple négatif, il s'agit de la glycoprotéine Trop-2 (surexprimée dans plus de 90% des cancers du sein triple négatif). Le sacituzumab-govitecan, encore appelé l'IMMU-132, est composé d'un anticorps

qui cible cette protéine et d'un puissant agent chimiothérapeutique, le SN-38 qui est le métabolite actif de l'irinotécan. (131, 132)

Le SN-38 présente une toxicité importante et une solubilité faible, ce qui rend son utilisation directe impossible chez les patients. C'est pour cela qu'il est lié au sacituzumab. (133)

En février 2016, la FDA accorde une autorisation au sacituzumab-govitecan pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement. (132)

L'IMMU-132 est étudié dans plusieurs essais chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, après échec de plusieurs thérapies antérieures.

Un de ces essais comprend 69 patientes, atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique récidivant, ayant reçu en moyenne 5 traitements antérieurs.

Elles reçoivent alors 10mg/kg d'IMMU-132 à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours. En 2017, les premiers résultats annoncent un taux de réponse objective de 30% avec 2,8% de réponse complète et 27,5% de réponse partielle au traitement. Le taux de bénéfice clinique était de 46% avec une survie sans progression médiane de 6,0 mois et une survie globale de 16,6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la neutropénie (39%), la leucopénie (16%), l'anémie (14%) et la diarrhée (13%). (134)

Une étude de phase II a été présentée en 2017 au symposium sur le cancer du sein de San Antonio (SABCS). Il s'agit d'un essai composé de 110 patientes recevant 10mg/kg de sacituzumab-govitecan à J1 et J8 de chaque cycle de 28 jours avec une durée médiane de traitement de 4,9 mois. Les résultats ont révélé un taux de réponse objective de 34%, une maladie stable à plus de 6 mois de 11% avec un taux de contrôle global de la maladie de 45%. La survie sans progression médiane était de 5,5 mois et la survie globale médiane de 12,7 mois. Au cours de l'étude, l'analyse des différents sous-groupes suggère que l'expression de TROP-2 n'a pas d'influence sur l'activité du traitement. Dans cette étude, 74% des patientes ont vu une réduction de leurs lésions tumorales. (132)

Un essai de phase III comportant 328 patientes randomisées en deux bras, l'un de 164 patientes recevant du sacituzumab-govitecan et l'autre composé également de 164 patientes recevant une chimiothérapie standard (capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine). Seules 85 patientes étaient atteintes d'un cancer du sein (les autres avaient d'autres cancers : poumon, urothélial). En 2017, les premiers résultats publiés mettent en évidence

un taux de réponse objectif de ces patientes à ce traitement par IMMU-132 de 29%, avec une survie sans progression médiane de 6,0 mois et une survie globale médiane de 18,8 mois. (135)

Le cancer du sein triple négatif étant très agressif et mauvais pronostic pour les patientes, une nouvelle étude de phase III est en cours d'enregistrement afin d'obtenir une approbation pour le traitement sacituzumab-govitecan dans le cancer du sein triple négatif métastatique, il s'agit de l'étude ASCENT (NCT02574455). (132)

VII. Vaccinothérapie

Le principe de vaccination repose sur l'éducation du système immunitaire. Il s'agit de la reconnaissance, par l'intermédiaire d'un antigène, de cellules dangereuses pour l'organisme afin qu'il les détruise et empêche leur prolifération.

En règle générale, les vaccins sont préventifs et développés lorsque l'état pathologique est induit par une infection d'origine virale. Ils permettent alors d'éviter le développement tumoral. C'est notamment le cas avec le vaccin contre le cancer du col de l'utérus provoqué par le papillomavirus. (136)

1) Les vaccins thérapeutiques : présentation et recherche

La recherche s'intéresse désormais à la mise au point de vaccins thérapeutiques contre le cancer. En phase pathologique, le système immunitaire est débordé par la prolifération des cellules cancéreuses et son efficacité est amoindrie. Pour les patients ayant un cancer avancé ou présentant un risque de récurrence importante, on cherche à induire une réponse immunitaire contre un antigène déjà présent dans l'organisme. (136)

A l'heure actuelle, les tests réalisés sur les animaux sont de très bon augure. En effet, chez les souris, la vaccination contre les cancers n'engendre aucun effet indésirable. L'étude réalisée entre 2007 et 2012 démontre une réelle efficacité et l'innocuité du vaccin sur le modèle animal. (137)

La vaccination thérapeutique contre le cancer repose sur l'identification des cellules cancéreuses et peut être mise en place de différentes manières. Elle a pour but d'augmenter la production d'anticorps par le système immunitaire afin de le rendre plus efficace. Pour cela, il est possible d'injecter une copie synthétique de l'antigène tumoral, mais aussi d'injecter des cellules dendritiques chargées d'antigènes tumoraux afin de stimuler les cellules du système immunitaire, ou encore d'injecter un virus modifié.

Ces alternatives permettent la prolifération d'anticorps produits par les lymphocytes B ou encore l'activation des lymphocytes T ciblant les cellules tumorales. (136)

Les premiers essais sur l'homme ont commencé en 2015 dans différents laboratoires. Ces études ont permis de mettre en évidence de bons résultats, notamment en Allemagne. Plusieurs patients ont vu une forte réaction de leur système immunitaire contre leur cancer avec pour seul effet indésirable remarqué, la fièvre. Ces résultats sont très prometteurs et encourageants dans la recherche de la vaccinothérapie contre les cancers. (137)

Une étude est actuellement en cours aux États-Unis à l'université de Pittsburgh, par *Olivera Finn* et son équipe. Les immunologistes testent un vaccin contre le cancer du côlon chez l'homme, qui a déjà fait ses preuves sur le modèle animal. Les résultats ne seront cependant disponibles qu'en 2020. (137)

2) Vaccinothérapie et cancer du sein

Différentes études vaccinales ont été réalisées. Elles analysent l'efficacité et la sécurité de plusieurs types de vaccins : à base de cellule tumorale, spécifiques aux antigènes du cancer du sein, ou encore vaccin anti idiotype.

L'association de cellules tumorales avec un assistant viral ou encore un immunomodulateur présente des résultats positifs avec une réponse clinique et une immunité active encourageante. Les antigènes tumoraux peuvent être présents dans les tissus sains mais leur surexpression peut alerter le système immunitaire et devenir la cible des cellules lymphocytaires. Les principaux antigènes tumoraux ciblés dans le cancer du sein sont *CEA*, *MUC-1*, *HER2* et *p53*. Des injections d'anticorps anti-idiotype induisent des réponses immunitaires humorales et cellulaires qui, dans les cas où elles sont le plus vigoureuses, améliorent nettement la survie sans progression des patientes. (138)

Des essais cliniques sur un vaccin contre le cancer du sein, développé par le *Dr Emens L.* sont également en cours dans un laboratoire à Johns Hopkins. Ils visent à développer des thérapies qui permettraient au système immunitaire de repérer et détruire les cellules cancéreuses. Pour cela, le *Dr Emens* élabore un vaccin à base d'un facteur de croissance, le *GM-CSF*, qui stimule le système immunitaire notamment les lymphocytes T. (139)

Les scientifiques se sont également intéressés à la protéine *MUC-1*. Elle est exprimée dans 70% des cancers les plus mortels. Un vaccin ciblant spécifiquement cette protéine pourrait réduire de 80% la taille de la tumeur. Cette découverte est d'autant plus intéressante pour notre sujet que *MUC-1* est présente dans 90% des cancers dits triple négatif et insensibles aux traitements hormonaux. (140)

Une autre protéine attire l'attention des chercheurs, une glycoprotéine exprimée presque exclusivement dans le cancer du sein a été identifiée lors d'un dépistage différentiel, il s'agit de *MAM-A*. De plus, cette glycoprotéine serait surexprimée dans 40 à 80% des cancers du sein primaire, invasif ou non, ou encore métastatique. Cette surexpression en fait une cible attrayante dans la vaccinothérapie du cancer du sein, d'autant plus qu'elle peut déclencher une réponse du système immunitaire. (141)

La FDA approuve un essai de phase I qui consiste à explorer l'efficacité et la sécurité d'un vaccin *ADN MAM-A* chez 53 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. L'essai se déroule sur 4 ans (2009 à 2013) et montre une meilleure survie sans progression de la maladie chez les patientes vaccinées. (141)

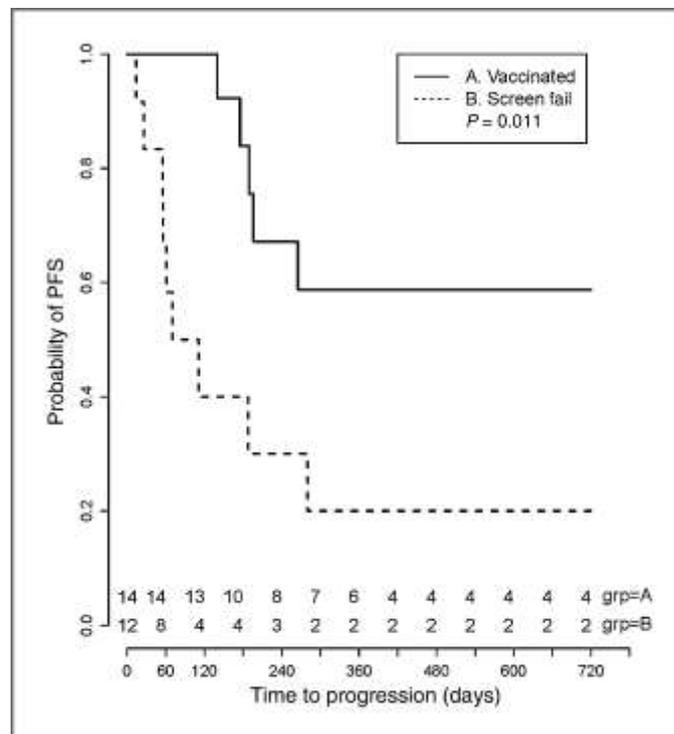


Figure 31 : Survie sans progression de la tumeur comparée entre deux groupes (vaccinées ou non) en fonction du temps dans un essai de phase I (141)

Un autre paramètre est étudié durant l'essai, il s'agit de l'innocuité du vaccin. Les effets indésirables les plus fréquents remarqués au cours de l'étude sont les suivants : malaise, symptômes grippaux, éruption cutanée, zona, réaction au site d'injection. Il est important de noter qu'aucune réaction de grade 3 ou 4 n'a été constatée au cours de l'essai. (141)

En résumé, l'essai est plutôt concluant puisqu'il démontre une efficacité convaincante ainsi que l'innocuité du vaccin. Le vaccin anticancéreux étudié entraîne une réaction immunitaire de type I en induisant des lymphocytes T qui détruisent les cellules tumorales. Ces lymphocytes produisent spécifiquement des interférons (IFN) et un facteur nécrosant ciblant la tumeur (TNF). (141)

Le recul n'est pas suffisant pour reconnaître le vaccin anti-cancéreux comme ayant une efficacité biologique notable, mais la spécificité tissulaire de *MAM-A* ainsi que l'innocuité, l'efficacité biologique et l'expression quasi universelle de la glycoprotéine permettent de la définir comme cible préférentielle pour un vaccin contre le cancer du sein. (141)

VIII. Conclusion

L'évolution de la recherche ces dernières années a permis le développement de nombreux traitements pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les différentes options thérapeutiques ont été résumées dans le tableau 26.

<u>CANCER DU SEIN HORMONODÉPENDANT (RE+)</u>		
DCI	CLASSE	BÉNÉFICES
Létrozole	ANTI AROMATASE	<i>Taille tumorale réduite de 15% après 5 ans de traitement</i> <i>(En néoadjuvant, stade précoce)</i>
Anastrozole		
Exemestane		<i>Risque de récurrence diminué de 34% après 10 ans de traitement</i> <i>(En adjuvant)</i>
Tamoxifène	SERM	<i>Risque de récurrence diminué de 25%</i> <i>Risque de récurrence = 32% après 5 ans de traitement</i> <i>Risque de récurrence = 28% après 10 ans de traitement</i> <i>(En adjuvant)</i>
Fulvestrant	ERDS	<i>SSP médiane augmentée de 2,8 mois rapport au traitement par anastrozole</i> <i>(Adjuvant, métastatique ou localement avancé)</i>
Buparlisib	ANTI-PI3K	<i>SSP médiane augmentée de 1,9 à 2,8 mois en fonction du statut PI3K</i> <i>(Adjuvant, métastatique ou avancé)</i>

CANCER DU SEIN HORMONODÉPENDANT ET HER2 POSITIF

Les anti-PTK6 sont intéressants notamment lorsqu'il y a une résistance au traitement endocrinien habituel

CANCER DU SEIN HER2 POSITIF

DCI	CLASSE	BÉNÉFICES
Trastuzumab	ANTICORPS MONOCLONAL	<p><i>Maladie diminuée de 11 à 26%</i></p> <p><i>Taux de réponse de 34%</i></p> <p><i>SG augmentée de 11,7% (à 3 ans) et 18,2% (à 4 ans) par rapport à une chimiothérapie (CT)</i></p> <p><i>(Adjuvant, stade précoce ou métastatique)</i></p>
Pertuzumab		<p><i>SSP médiane augmentée de 6,1 mois et taux de réponse de 80% si associé au trastuzumab ou aux chimiothérapies</i></p> <p><i>(Adjuvant ou néoadjuvant, stade métastatique)</i></p>
Bevacizumab		<p><i>SSP médiane augmentée de 0,7 à 5,5 mois et SG augmentée jusqu'à 7,8 mois</i></p> <p><i>→ en fonction de la chimiothérapie associée</i></p> <p><i>(Adjuvant, stade métastatique)</i></p>
Lapatinib	INHIBITEUR DE TYROSINE KINASE	<p><i>Bénéfice clinique de 22% (si associé au trastuzumab) ou 14% (si associé à une chimiothérapie)</i></p> <p><i>SG médiane augmentée de 6 mois et taux de réponse augmenté de 18% lors de l'association lapatinib/trastuzumab/anti-aromatase par rapport à trastuzumab/anti-aromatase seul</i></p> <p><i>(Adjuvant, stade métastatique ou avancé)</i></p>
Neratinib		<p><i>Taux de survie sans progression augmenté de 2,3% lors de l'association au trastuzumab ou à une chimiothérapie</i></p> <p><i>(Adjuvant, stade précoce)</i></p>
Avelumab	ANTICORPS MONOCLONALE	<p><i>Taux de réponse objective de 3,8%</i></p> <p><i>(En stade métastatique ou avancé)</i></p>

CANCER DU SEIN HORMONODÉPENDANT ET HER2 NÉGATIF

DCI	CLASSE	BÉNÉFICES
Everolimus	INHIBITEUR DE MTOR	<p>SSP médiane augmentée de 5,3 mois si associé au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul</p> <p>SSP médiane augmentée de 6,5 mois si associé à l'exemestane par rapport à l'exemestane seul</p> <p>→ Chez la femme ménopausée présentant une résistance au traitement par anti-aromatase</p> <p><i>(En adjuvant, stade avancé)</i></p>
Palpociclib	ANTI CDK 4/6	<p>SSP médiane augmentée de 10,3 mois si associé au létrozole par rapport au létrozole seul</p> <p>SSP médiane augmentée de 4,9 mois si associé au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul</p> <p><i>(En adjuvant, stade métastatique)</i></p>
Ribociclib		<p>Taux de survie sans progression augmenté de 20,8% (à 18 mois) et 18,8% (à 24 mois) si associé au létrozole par rapport au létrozole seul</p> <p><i>(En adjuvant, stade métastatique ou avancé)</i></p>
Abemaciclib		<p>SSP augmentée de 45%</p> <p>SSP médiane augmentée de 7,1 mois si associé au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul</p> <p>Taux de réponse objective augmenté de 15% si associé aux anti-aromatases par rapport aux anti-aromatases seuls</p> <p><i>(En adjuvant, stade métastatique ou avancé)</i></p>
Pembrolizumab	ANTICORPS MONOCLONAL	<p>Taux de réponse complète augmenté de 21% si chimiothérapie associée</p> <p><i>(Adjuvant, stade métastatique)</i></p>
Avelumab		<p>Taux de réponse objective de 2,8%</p> <p><i>(En stade métastatique ou avancé)</i></p>

CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF (RE- ET HER2-)

DCI	CLASSE	BÉNÉFICES
Nivolumab	ANTICORPS MONOCLONAL (ANTI-PD1)	Taux de réponse objective variable selon traitement d'induction préalable (meilleur avec chimiothérapie) : 45% après doxorubicine et 33% après cisplatine Survie globale à 1 an = 83% <i>(En stade métastatique)</i>
Pembrolizumab		Taux de réponse objective de 18,5% dans la population générale Taux de réponse objective de 23,1% chez patientes PD-L1 positif Taux de réponse complète augmenté de 40% si chimiothérapie associée <i>(Adjuvant, en stade métastatique)</i>
Atezolizumab	ANTICORPS MONOCLONAL (ANTI-PDL1)	Taux de SSP de 27% (à 6 mois) Taux de maladie stable de 44% si CT associée Survie globale à 2 ans de 100% si patientes répondant au traitement Réponse médiane de 21 mois. Taux de survie globale : 63% à 1 an et 47% à 2 ans si traitement de 1 ^o intention <i>(Adjuvant ou néoadjuvant, stade métastatique)</i>
Avélumab		Taux de réponse objective de 8,6% Taux de réponse partielle de 44,4% Tumeur réduite chez 45,7% des patientes <i>(Stade métastatique ou avancé)</i>
Durvalumab		Taux de réponse objective de 43% Taux de réponse partielle de 42,8% <i>(Adjuvant, stade précoce ou avancé)</i>
Sacituzumab-govitecan	MAB-SN38	Taux de réponse objective de 29 à 34% Taux de bénéfice clinique de 46% <i>(Adjuvant, en stade métastatique)</i>

CANCER DU SEIN AVEC PRÉSENCE DE BRCA MUTÉ ET HER2 NÉGATIF		
DCI	CLASSE	BÉNÉFICES
Olaparib	INHIBITEUR DE PARP	Taux de réponse complète augmenté de 31% par rapport à la chimiothérapie seule Risque de progression diminué de 42% Taux de réponse objective de 67% (En stade métastatique)
Lurbinectidine	DÉRIVÉS DE MOLLUSQUE MARIN	Taux de réponse objective supérieur à 40% (En stade métastatique)

Tableau 26 : Présentation des bénéfices observés au cours de différentes études sur les thérapies ciblées et les cancers du sein en fonction des anomalies moléculaires présentes

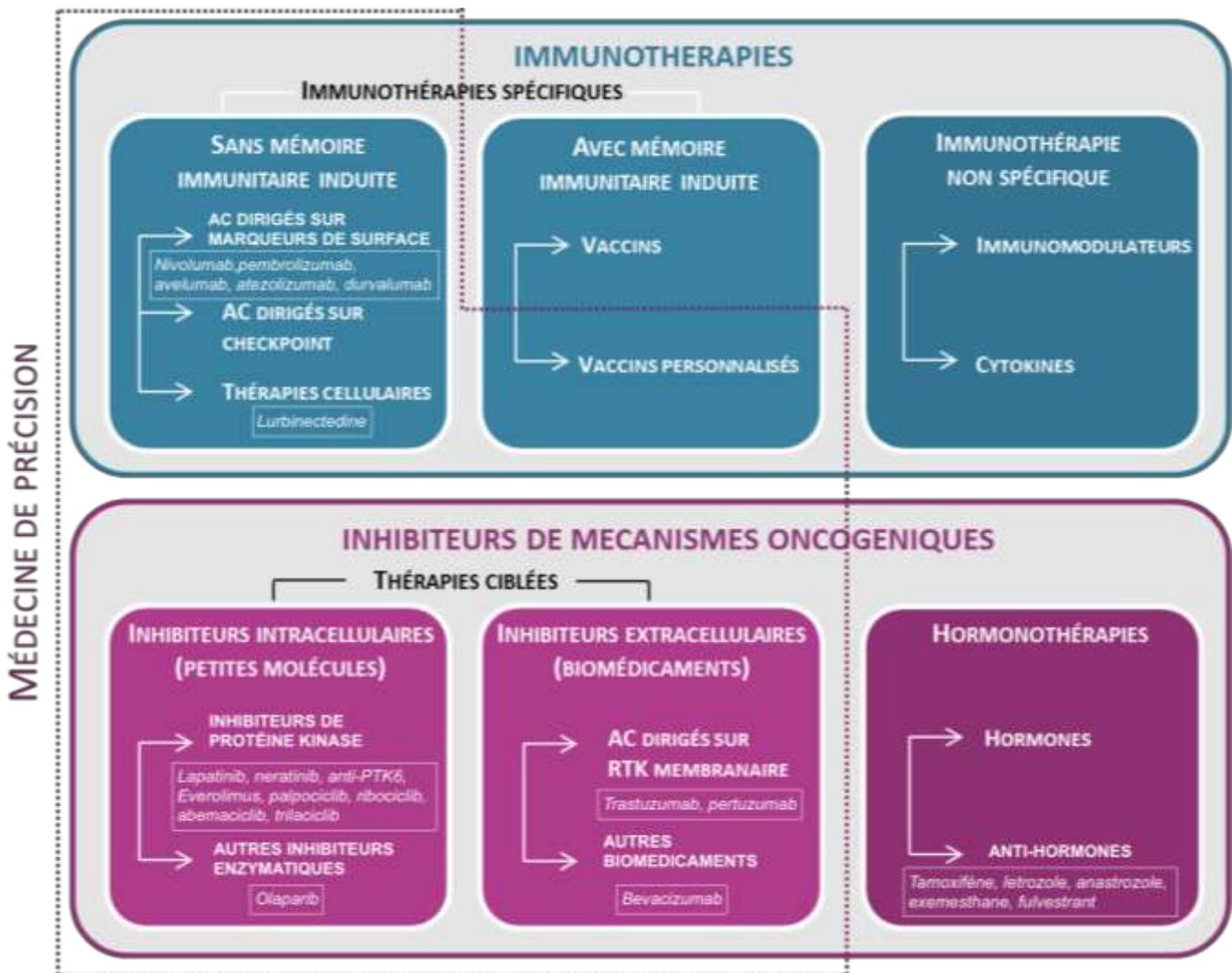


Figure 32 : Classification des thérapies ciblées utilisées dans les cancers du sein et médecine de précision (2)

Le développement de la biologie moléculaire a permis l'amélioration du diagnostic pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein, permettant un classement moléculaire plus précis des différentes tumeurs.

Une généralisation de la caractérisation moléculaire des tumeurs et un meilleur dépistage, notamment génétique, des populations à risques sont à envisager dans un avenir proche. D'après l'étude réalisée par Unicancer, 7 fois plus de patientes pourront bénéficier d'une caractérisation moléculaire de leur cancer à l'horizon 2020. Le plan France génomique 2025 devrait permettre quant à lui la caractérisation moléculaire de l'ensemble des tumeurs des patients atteints de cancer en France. (142)

Unicancer prévoit une diminution de l'utilisation de la chimiothérapie de 25% d'ici 2025, avec une augmentation équivalente des traitements par voie orale. La caractérisation exhaustive des anomalies moléculaires tumorales permettra l'amélioration de la médecine personnalisée et probablement une amélioration du pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein. (143)

Le développement des thérapies ciblées et l'évolution constante de la recherche permettent d'envisager de nouvelles perspectives et de nouveaux espoirs pour les patients atteints de cancer. Ces avancées permettront peut-être dans un avenir prochain de transformer cette pathologie en maladie chronique ou de guérir tous les patients atteints de cancers.

Références bibliographiques :

1. Le cancer du sein : points clés - Cancer du sein. Institut national du cancer; 2013. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>
2. Institut national du cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 : Etats des lieux et enjeux. 2016.
3. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2015 - L'essentiel des faits et chiffres. 2016. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2015-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
4. Institut national du cancer. Les cancers en France/Edition 2015. 2016. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015>
5. Roché H. Cancers du sein : évolution des grands concepts thérapeutiques. Bull Cancer (Paris). sept 2013;100(9):857–63.
6. Tripathy D, Rugo HS, Kaufman PA, Swain S, O'Shaughnessy J, Jahanzeb M, et al. The SystHERs registry: an observational cohort study of treatment patterns and outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer. BMC Cancer. 2014;14:307.
7. Lecrubier A, Jenkins K. Le travail de nuit associé à un risque accru de cancer chez les femmes. Medscape. 15 janv 2018 ; Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603850>
8. Cygler M. La masse musculaire, un facteur pronostic méconnu du cancer du sein. Medscape. 19 avr 2018 ; Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3604080>
9. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 7 janv 2000;100(1):57–70.
10. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique | Institut National Du Cancer. Institut national du cancer. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
11. Vassal G. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer; 2017. Disponible sur: [/quest-ce-quune-therapie-ciblee](http://www.fondationarc.org/quest-ce-quune-therapie-ciblee)

12. Crutcher, Amber E. Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2). 2003. Disponible sur: <http://chemistry.berea.edu/~biochemistry/2011/ac/#JEF09>
13. Le cancer du sein TPE. Le cancer du sein TPE. 2012. Disponible sur: <http://lecancerdusein-tpе.blogspot.fr/2012/01/les-cancers-invasifs-et-leurs.html>
14. Inhibiteurs de l'angiogénèse - InfoCancer. Infocancer; 2016. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-de-l-angiogenese.html>
15. Hormonal Therapy for Treating Breast Cancer. Breastcancer.org. 2017. Disponible sur: <http://www.breastcancer.org/treatment/hormonal>
16. Odermatt rahel, Wolfer A, Zaman K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adwerses. 2013. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adwerses>
17. Laroche. Effects of aromatase inhibitors on osteoporosis in women with breast cancer. 2009. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15594.pdf>
18. Skriver SK, Laenholm A-V, Rasmussen BB, Handler J, Grundtmann B, Tvedskov TF, et al. Neoadjuvant letrozole for postmenopausal estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer patients, a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol Stockh Swed.* janv 2018;57(1):31–7.
19. Lecrubier A. Cancer du sein : moins de récives après 10 ans d'anti-aromatases. 6 juin 2016; Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3602429>
20. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Galow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 21 juill 2016;375(3):209–19.
21. Chustecka Z. Cancer du sein : l'Aromasine en prévention réduit le risque de 65%. *Medscape.* 7 juin 2011 ; Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3235375>
22. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 23 juin 2011;364(25):2381–91.
23. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 22 mars 2014;383(9922):1041–8.

24. Lecrubier A. Létrozole après cancer du sein : l'intérêt des pauses thérapeutiques. Medscape. 12 déc 2017 ; Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603768>
25. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2018;19(1):127–38.
26. Lecrubier A. Cancer du sein : l'acupuncture soulagerait les douleurs sous anti-aromatases. Medscape. 18 déc 2017 ; Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603802>
27. Odermatt rahel, Wolfer A, Zaman K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. *Rev Médicale Suisse.* 2013;9:1090–4.
28. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). 2016. Disponible sur: <http://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/serms>
29. Richeux V. Cancer du sein : l'hormonothérapie prête pour les prolongations. Medscape. 30 oct 2013 ; Disponible sur: https://francais.medscape.com/voirarticle/3592617#vp_1
30. Lecrubier A. Cancer du sein: certaines femmes recevront 10 ans de tamoxifène au lieu de 5. Medscape. 11 déc 2012 ; Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3485201>
31. Estrogen Receptor Downregulators (ERDs) | Breastcancer.org. 2016. Disponible sur: <http://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/erds>
32. Robertson JF. Estrogen receptor downregulators: new antihormonal therapy for advanced breast cancer. *Clin Ther.* 2002;24 Suppl A:A17-30.
33. Howell SJ, Johnston SRD, Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2004;18(1):47–66.
34. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 17 déc 2016;388(10063):2997–3005.
35. Oncolor. Anti aromatases : traitement adjuvant du cancer du sein. 2004. Disponible sur: http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/08/onco_crt_qual_aa.pdf
36. Hormonal Therapy Side Effects Comparison Chart | Breastcancer.org. 2016. Disponible sur: http://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/comp_chart

37. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Immunothérapie - Ciblée. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/ciblee.html>
38. Marcinkowska M, Stańczyk M, Klajnert-Maculewicz B. [Trastuzumab - a monoclonal antibody - and dendrimers in a targeted therapy for breast cancer]. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*. 2 janv 2015;69:1313–24.
39. Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF*. Landes Bioscience; 2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/>
40. Bidard F., Pierga J. Pertuzumab : une nouvelle option thérapeutique dans le traitement des cancers du sein HER2+. *Lett Cancérologue*. déc 2012;XXI(10):492–6.
41. Altundag K, Esteva FJ, Arun B. Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer. *Curr Med Chem Anti-Cancer Agents*. mars 2005;5(2):99–106.
42. Hortobagyi GN. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1734–6.
43. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CEJ, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1673–84.
44. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Efficacité et innocuité du trastuzumab dans le cancer du sein au stade précoce. 18 avr 2012 ; Disponible sur: <http://www.cochrane.org/fr/CD006243/efficacite-et-innocuite-du-trastuzumab-dans-le-cancer-du-sein-au-stade-precoce>
45. Balduzzi S, Mantarro S, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D’Amico R. Efficacité et innocuité du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique | Cochrane. 12 juin 2014 ; Disponible sur: <http://www.cochrane.org/fr/CD006242/efficacite-et-innocuite-du-trastuzumab-dans-le-cancer-du-sein-metastatique>
46. Desmoulins C. Ontruzant, premier biosimilaire d’Herceptin autorisé en Europe. *Medscape*. 22 nov 2017 ; Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603578>
47. Lecrubier A. Oncologie : les nouvelles AMM octroyées par l’EMA en mars. *Medscape*. 6 avr 2018 ; Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3604047>

48. Bernard-Marty C, Lebrun F, Awada A, Piccart MJ. Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer: current status and future directions. *Drugs*. 2006;66(12):1577–91.
49. Jhaveri K, Esteva FJ. Pertuzumab in the Treatment of HER2+ Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 4 janv 2014;12(4):591–8.
50. Fiche info - PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. 2013. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60912227#>
51. El Guerrab A, Bamdad M, Bignon Y-J, Penault-Llorca F, Aube C. Anti-EGFR monoclonal antibodies enhance sensitivity to DNA-damaging agents in BRCA1-mutated and PTEN-wild-type triple-negative breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 19 nov 2016;
52. Fiche info - AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. 2005. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60391646#>
53. Montero AJ, Escobar M, Lopes G, Glück S, Vogel C. Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Breast Cancer: Friend or Foe? *Curr Oncol Rep*. févr 2012;14(1):1–11.
54. Keating GM. Bevacizumab: a review of its use in advanced cancer. *Drugs*. oct 2014;74(16):1891–925.
55. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. *XVII(7)*:334–49.
56. Moy B, Goss PE. Lapatinib: Current Status and Future Directions in Breast Cancer. *The Oncologist*. 11 janv 2006;11(10):1047–57.
57. Sablin MP, Le Tourneau C, Loirat D, Diéras V. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans les cancers du sein HER2+. 10 oct 2015 ; Disponible sur: <http://www.edimark.fr/lettre-cancerologie/inhibiteurs-tyrosine-kinase-cancers-sein-her2>
58. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol*. 1 avr 2016;34(10):1034–42.
59. Harris J. Lapatinib/Trastuzumab/AI Triplet Nearly Doubles PFS in HER2+/HR+ Metastatic Breast Cancer. Onclive; 2017. Disponible sur: <http://www.onclive.com/web-exclusives/lapatinibtrastuzumabai-triplet-nearly-doubles-pfs-in-her2hr-metastatic-breast-cancer>

60. Shi H, Zhang W, Zhi Q, Jiang M. Lapatinib resistance in HER2+ cancers: latest findings and new concepts on molecular mechanisms. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 10 oct 2016;
61. Alexander PB, Chen R, Gong C, Yuan L, Jasper JS, Ding Y, et al. Distinct receptor tyrosine kinase subsets mediate anti-HER2 drug resistance in breast cancer. *J Biol Chem*. 30 nov 2016;
62. Neratinib Approved by FDA for HER2-Positive Breast Cancer - National Cancer Institute. NCI Staff. 23 août 2017; Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/neratinib-breast-cancer-fda>
63. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mars 2016;17(3):367–77.
64. Stenger M. Neratinib for Extended Adjuvant Treatment of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer - The ASCO Post. ASCO Post; 2017. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/november-25-2017/neratinib-for-extended-adjuvant-treatment-of-early-stage-her2-positive-breast-cancer/>
65. R.D. Cancers du sein, une nouvelle piste en cas de résistance à l'hormonothérapie ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer; 2017. Disponible sur: </actualites/cancers-du-sein-nouvelle-piste-en-cas-de-resistance-hormonotherapie>
66. Ito K, Park SH, Katsyv I, Zhang W, De Angelis C, Schiff R, et al. PTK6 regulates growth and survival of endocrine therapy-resistant ER+ breast cancer cells. *NPJ Breast Cancer*. 17 nov 2017 ;3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694002/>
67. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2009;30(5):416–24.
68. Odermatt rahel, Orcurto A, Stravodimou A, Wolfer A. Résistance à l'endocrinothérapie dans le cancer du sein : mécanismes et implications cliniques - *Revue Médicale Suisse*. 2014;10:1102–6.
69. Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Dittrich C, et al. Phase II Study of Temeirolimus (CCI-779), a Novel Inhibitor of mTOR, in Heavily Pretreated Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 21 sept 2016 ; Disponible sur: <file:///Users/orlanethibo/Library/Application%20Support/Firefox/Profiles/cyeisy7z.default/zotero/storage/XEVCZJU9/JCO.2005.66.html>

70. Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. juill 2014;6(4):154–66.
71. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. SABCS 2016: systemic therapy for metastatic breast cancer. *Memo*. 2017;10(2):86–9.
72. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HAI, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 9 févr 2012;366(6):520–9.
73. Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol Lond Engl*. juin 2012;8(6):651–7.
74. verheijen RB, Atrafi F, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema, Mathijssen, et al. Pharmacokinetic Optimization of Everolimus Dosing in Oncology: A Randomized Crossover Trial. 2017 ; Disponible sur: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40262-017-0582-9.pdf>
75. Vinayak S, Carlson R. mTOR Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer | Cancer Network | The Oncology Journal. Volume 27. 15 janv 2013;1–2.
76. Research AA for C. PI3K Inhibitor Improves PFS in BELLE-2 Trial. *Cancer Discov*. 1 févr 2016;6(2):115–6.
77. Baselga J, Im S-A, Iwata H, Cortés J, Laurentiis MD, Jiang Z, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 juill 2017;18(7):904–16.
78. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 3 juin 2017;35(25):2875–84.
79. Traitements du cancer – Traitements systémiques – Chimiothérapie conventionnelle – Médicaments - Les principes généraux. Infocancer; 2017. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-principes-generaux.html>
80. Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T, Tredan O, Treilleux I, Bachelot T, et al. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2015;102(4):367–80.

81. Ettl J, Harbeck N. The safety and efficacy of palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 3 août 2017;17(8):661–8.
82. FDA Approves Ribociclib, Palbociclib for Metastatic Breast Cancer. National Cancer Institute; 2017. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/fda-ribociclib-palbociclib-breast-cancer>
83. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 17 nov 2016;375(20):1925–36.
84. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 1 avr 2016;17(4):425–39.
85. Lecrubier A. Cancer du sein métastatique : le palbociclib autorisé par l'EMA en 1ère ligne. *Medscape.* 30 sept 2016 ; Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3602695>
86. Taking IBRANCE® (palbociclib) Capsules for MBC | Safety Info. Pfizer; 2017. Disponible sur: <https://www.ibrance.com/taking-ibrance>
87. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 3 nov 2016;375(18):1738–48.
88. Desmoulins C. Cancer de sein avancé HR+/HER- : le ribociclib s'impose en complément du létrozole. *Medscape.* 10 oct 2016 ; Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3602722>
89. MONALEESA-2 Secondary Analyses: Ribociclib/Letrozole Safe, Effective for Breast Cancer. In: ASCO Annual Meeting. 2017. Disponible sur: <https://am.asco.org/monaleesa-2-secondary-analyses-ribociclibletrozole-safe-effective-breast-cancer>
90. ESMO 2016 Press Release: Ribociclib Improves Progression-free Survival in Advanced Breast Cancer | ESMO. In: ESMO. 2016. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Ribociclib-Improves-Progression-free-Survival-in-Advanced-Breast-Cancer>
91. KISQALI® (ribociclib) | Dosing and Administration. Novartis ; Disponible sur: <http://www.kisqali.com/dosing/dosing-administration/>

92. Novartis Kisqali® (ribociclib) receives EU approval as first-line treatment for HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer in combination with any aromatase inhibitor. Novartis; 2017. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqalir-ribociclib-receives-eu-approval-first-line-treatment-hrher2>
93. Broderick JM. FDA Approves Abemaciclib for HR+/HER2- Breast Cancer. 2017. Disponible sur: <http://www.onclive.com/web-exclusives/fda-approves-abemaciclib-for-hrher2-breast-cancer>
94. Metastatic Breast Cancer Treatment | Verzenio (abemaciclib). Lilly; 2018. Disponible sur: <https://www.verzenio.com/>
95. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2 oct 2017;35(32):3638–46.
96. de Groot AF, Kuijpers CJ, Kroep JR. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review. *Cancer Treat Rev*. 1 nov 2017;60(Supplement C):130–8.
97. Clinical Trials : Trilaciclib experimental treatment for triple negative breast cancer. G1 therapeutics ;. Disponible sur: <http://www.g1therapeutics.com/pages/clinical/TNBCtrial.htm>
98. Rocha Lima CMS, Roberts PJ, Priego VM, Divers SG, Thomas MB, Boccia RV, et al. Trilaciclib (G1T28): A cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor, in combination with etoposide and carboplatin (EP) for extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC)—Phase 1b results. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):8568–8568.
99. G1T38 : experimental treatment for estrogen receptor-positive, HER2 negative (ER+, HER2-) breast cancer. G1 therapeutics; 2017. Disponible sur: <http://www.g1therapeutics.com/pages/clinical/G1T38trial.htm>
100. Bisi JE, Sorrentino JA, Jordan JL, Darr DD, Roberts PJ, Tavares FX, et al. Preclinical development of G1T38: A novel, potent and selective inhibitor of cyclin dependent kinases 4/6 for use as an oral antineoplastic in patients with CDK4/6 sensitive tumors. *Oncotarget*. 15 mars 2017;8(26):42343–58.
101. Sorrentino JA, Bisi JE, Roberts PJ, Strum JC. Abstract 2824: G1T38, a novel, oral, potent and selective CDK4/6 inhibitor for the treatment of Rb competent tumors. *Cancer Res*. 15 juill 2016;76(14 Supplement):2824–2824.
102. G1 Therapeutics. G1T48 - G1 Therapeutics. 2017. Disponible sur: <http://www.g1therapeutics.com/pages/pipeline/G1T48.htm>

103. Perkins G, Blons H. Réflexion autour de la médecine de précision : exemple de la RCP moléculaire en cancérologie. *Ethics Med Public Health*. juill 2016;2(3):402–6.
104. Institut curie. UNICANCER - SHIVA : Le premier essai clinique uniquement basé sur le profil biologique de la tumeur. 2012. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/actualites/actualites-centres/shiva-premier-essai-clinique-uniquement-base-sur-profil-biologique-tumeur>
105. Institut curie. Médecine personnalisée en cancérologie - Etude SHIVA. 2014. Disponible sur: <http://curie.fr/sites/default/files/cp-shiva-bjc-juin2014.pdf>
106. Institut curie. ASCO 2015 : premiers résultats d'efficacité de l'essai SHIVA basé su rle profil moléculaire de la tumeur pour choisir une thérapie ciblée. 2015. Disponible sur: <http://curie.fr/sites/default/files/cpascoshivamai2015.pdf>
107. Dua I. Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Focus on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Hematol Oncol*. 19 mai 2017 ;13(5). Disponible sur: <http://www.gotoper.com/publications/ajho/2017/2017may/immunotherapy-for-triple-negative-breast-cancer-a-focus-on-immuno-checkpoint-inhibitors>
108. Kuznar W. Priming Immune System Before Nivolumab Improves Response in Metastatic TNBC. 2017. Disponible sur: <http://www.targetedonc.com/conference/esmo-2017/priming-immune-system-before-nivolumab-improves-response-in-metastatic-tnbc>
109. Checkpoint Inhibitors in Breast Cancer: Hype or Promise? – Hematology & Oncology. Disponible sur: <http://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2016/checkpoint-inhibitors-in-breast-cancer-hype-or-promise/>
110. Bedognetti D, Maccalli C, Bader SBJA, Marincola FM, Seliger B. Checkpoint Inhibitors and Their Application in Breast Cancer. *Breast Care*. avr 2016;11(2):108–15.
111. Kok M, Horlings HM, van de Vijver K, Wiersma T, Russell N, Voorwerk L, et al. LBA14Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial. *Ann Oncol*. 1 sept 2017 ;28(suppl_5). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.006/4109918
112. ESMO 2017: Promising Response Rates in Patients with Metastatic TNBC Treated with Nivolumab After Induction Treatment | ESMO. ESMO; 2017. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Oncology-News/Promising-Response-Rates-in-Patients-with-Metastatic-TNBC-Treated-with-Nivolumab-After-Induction-Treatment>

113. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 20 juill 2016;34(21):2460–7.
114. Helwick C. Pembrolizumab Moving Forward in Triple-Negative Breast Cancer - The ASCO Post. *ASCO Post*. 10 juill 2017 ; Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/july-10-2017/pembrolizumab-moving-forward-in-triple-negative-breast-cancer/>
115. Atezolizumab Extends Survival for Breast Cancer. *Cancer Discov*. 2017;7(6):OF10.
116. Schmid P. Atezolizumab in Triple-Negative Breast Cancer Improved Survival Among Responders | Cancer Network | The Oncology Journal. 2017. Disponible sur: <http://www.cancernetwork.com/aacr-2017/atezolizumab-triple-negative-breast-cancer-improved-survival-among-responders>
117. Eastman P. Atezolizumab Improves OS in Triple Negative Breast Cancer. *Oncol Times*. mai 2017;39(10):43.
118. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, Nikolinakos P, Arkenau H-T, Forero-Torres A, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat*. 1 févr 2018;167(3):671–86.
119. Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P, Jerusalem G, Arkenau H-T, Hamilton EP, et al. Abstract S1-04: Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial. *Cancer Res*. 15 févr 2016;76(4 Supplement):S1-04-S1-04.
120. Isakoff SJ, Tolaney SM, Tung NM, Adams S, Soliman HH, Brachtel EF, et al. A phase 1b study of safety and immune response to PVX-410 vaccine alone and in combination with durvalumab (MEDI4736) in HLA-A2+ patients following adjuvant therapy for stage 2/3 triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):TPS1126–TPS1126.
121. Immunotherapy with Checkpoint Inhibitor Durvalumab Shows Promise in Triple Negative Breast Cancer. 2017. Disponible sur: <http://news.cancerconnect.com/immunotherapy-checkpoint-inhibitor-durvalumab-show-promise-triple-negative-breast-cancer/>
122. Santa-Maria CA, Kato T, Park J-H, Flaum LE, Jain S, Tellez C, et al. Durvalumab and tremelimumab in metastatic breast cancer (MBC): Immunotherapy and immunopharmacogenomic dynamics. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):3052–3052.

123. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Puzstai L, et al. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 mai 2014;20(10):2773–82.
124. Lecrubier A. Cancer du sein muté BRCA : 1er traitement spécifique autorisé aux USA. Medscape; 2018. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3603859>
125. Lecrubier A. Bientôt un premier anti-PARP dans le cancer du sein métastatique. Medscape; 2017. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3603308>
126. Inman S. Olaparib/Durvalumab Combo Effective for BRCA-mutant Breast Cancer. Onclive; 2017. Disponible sur: <http://www.onclive.com/web-exclusives/olaparibdurvalumab-combo-effective-for-brcamutant-breast-cancer>
127. InfoCancer. InfoCancer - Localisations - Cancers féminins - Cancer de l'ovaire - Avenir - La chimiothérapie conventionnelle. 2016. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/avenir/la-chimiotherapie-conventionnelle.html>
128. Pierga J., Bonnefoi H. Nouvelles molécules associées à l'hormonothérapie: vers un changement de stratégie dans le cancer du sein?. 2016. Disponible sur: https://francais.medscape.com/voirarticle/3602768#vp_3
129. Balmaña J, Cruz C, Arun BK, Telli M, Garber J, Domchek S, et al. Anti-tumor activity of PM01183 (lurbinectedin) in BRCA1/2-associated metastatic breast cancer patients: results of a single-agent phase II trial. *Ann Oncol*. 1 oct 2016 ;27(suppl_6). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/2230/2798962
130. ESMO 2016: Antitumour Activity Demonstrated With Lurbinectedin in Patients With Metastatic Breast Cancer and BRCA Mutations. ESMO; 2016. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2016-Congress/News-Articles/Antitumour-Activity-Demonstrated-With-Lurbinectedin-in-Patients-With-Metastatic-Breast-Cancer-and-BRCA-Mutations>
131. Esteva FJ. Sacituzumab Govitecan in Heavily Pretreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Step in the Right Direction - The ASCO Post. ASCO Post; 2017. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/august-25-2017/sacituzumab-govitecan-in-heavily-pretreated-metastatic-triple-negative-breast-cancer-a-step-in-the-right-direction/>

132. Inman S. Sacituzumab Govitecan Highly Effective in Heavily Pretreated mTNBC. Onclive; 2017. Disponible sur: <https://www.onclive.com/conference-coverage/sabcs-2017/sacituzumab-govitecan-highly-effective-in-heavily-pretreated-mtnbc>
133. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132). Immunomedics;. Disponible sur: <https://immunomedics.com/our-science/research/sacituzumab-govitecan-immu-132/>
134. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, Moroosse RL, Isakoff SJ, Starodub AN, et al. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 14 mars 2017;35(19):2141–8.
135. Advanced antibody-based therapeutics. Immunomedics; 2017. Disponible sur: <https://immunomedics.com/wp-content/uploads/2017/11/company-presentation.pdf>
136. Giustranti C. Vaccinothérapie | Institut Curie. 2017. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/vaccinotherapie>
137. Gracci F. Un vaccin contre le cancer donne des résultats prometteurs sur l’homme - Science & Vie. 4 juin 2016 ;(1170). Disponible sur: <https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/un-vaccin-contre-le-cancer-donne-des-resultats-prometteurs-sur-l-homme-6777>
138. Ko BK, Kawano K, Murray JL, Disis ML, Efferson CL, Kuerer HM, et al. Clinical Studies of Vaccines Targeting Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 15 août 2003;9(9):3222–34.
139. Breast Cancer Vaccine - Johns Hopkins Kimmel Cancer Center. Johns Hopkins medecine.. Disponible sur: http://www.hopkinsmedicine.org/kimmel_cancer_center/centers/breast_cancer_program/breast_cancer_vaccine.html
140. Les tests prometteurs d’un vaccin contre le cancer. *L’Express*. 13 déc 2011 ; Disponible sur: http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/les-tests-prometteurs-d-un-vaccin-contre-le-cancer_1061194.html
141. Tiriveedhi V, Tucker N, Herndon J, Li L, Sturmoski M, Ellis M, et al. Safety and Preliminary Evidence of Biologic Efficacy of a Mammaglobin-A DNA Vaccine in Patients with Stable Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2014;20(23):5964–75.
142. Reiffers J, Flamant P, Boucher S, Lartigau E, Palussière J. Quelle prise en charge des cancers en 2020 ?. *Unicancer*; 2013. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/patients/quelle-prise-charge-cancers-2020>

143. Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés. Unicancer; 2013. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>

N° d'identification :

TITRE

**L'AMÉLIORATION DE LA SURVIE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN
À TRAVERS L'ÉVOLUTION DES THÉRAPIES CIBLÉES :
DE L'HORMONOTHÉRAPIE À L'IMMUNOTHÉRAPIE**

Thèse soutenue le 28 mai 2018

Par THIBO Orlane

RESUME :

Le cancer du sein chez la femme reste aujourd'hui un problème de santé publique. Depuis 1980, le nombre de cancer du sein diagnostiqué ne cesse d'augmenter, cependant la mortalité diminue. Cela est rendu possible grâce au dépistage de plus en plus précoce et des techniques de séquençage de plus en plus performantes, permettant une meilleure prise en charge des patientes. Aujourd'hui le panel thérapeutique à disposition est d'autant plus large et permet de traiter des cancers présentant jusqu'alors un mauvais pronostic. Les premières thérapies ciblées mises en place s'intéressaient aux cancers du sein hormonodépendant et HER2 positif. Le cancer du sein triple négatif ne disposait que de peu d'options. A l'heure actuelle la recherche permet le développement de traitements à base d'immunothérapie, mais aussi augmente l'efficacité des traitements pré-existants. La prise en charge de toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein, quel que soit son type, devient alors possible et semble offrir l'espoir de pouvoir un jour guérir cette maladie.

MOTS CLES : Cancer du sein, survie, thérapie ciblée, hormonothérapie, immunothérapie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Alexandre HARLE		Expérimentale Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnements
③- Médicaments 4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle