

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى-جيجل-
Université de Mohammed Seddik Ben Yahia –Jijel-

Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

Département : Biologie
Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و
الخلوية

Mémoire de Fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Cancer du sein triple négatif : évolution et traitement

Membres de jury

Présidente : Dr. ZABAIYOU Nada

Examinateur : Pr. RECHRECHE Hocine

Encadrante : Mme. BENSAM Moufida

Présenté par :

Aliouche Abir.

Djaber Nour elhouda.

Année universitaire : 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions DIEU, notre créateur tout puissant de nous avoir donné la force, la volonté et le courage de mener ce modeste travail à terme.

*Nous adressons nos respects et reconnaissance à notre encadrante **Mme Bensam M**, pour avoir accepté de nous encadrer, pour son aide, ses précieux conseils, ses orientations et pour toute l'attention qu'elle nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à **Dr Zabaïou N** ; pour l'honneur qu'elle nous fait de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier vivement, **Pr Rechreche H** ; de nous faire l'honneur d'accepter d'examiner ce modeste travail.*

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Ainsi qu'à l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude et nos remerciements.

Et enfin, une pensée profonde et particulière envers toutes les femmes qui se battent chaque jour contre le cancer du sein et, nous leur souhaitons un prompt rétablissement.

Dédicace

A l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*A celle qui ma mise au monde, à la lumière de mes yeux, l'ombre d'emes pas et le bonheur de ma vie **ma mère** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifice. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*Ce travail est dédié à **mon père**, décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sein maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme, Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.*

*Ama sœur **Asma** et mes frères : **Fares, Billal.***

Amon fiancé qui m'a soutenu et m'a encouragé et, ma donnée les efforts je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie.

*Amon Binôme **Abir** qui a partagée avec moi les moments difficiles de ce travail.*

A tous la promotion 2020 De la 2ème master Biologie moléculaire et cellulaire.

A tous ceux qui me connaissent,

Je dédie ce mémoire.



Nour elhouda Djaber

Dédicace

A l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

À MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

À ma chère grand mère

que je souaite une bone santé

*Amon Binôme **Nour el houda** qui a partagée avec moi les moments difficiles de ce travail.*

A tous la promotion 2020 De la 2ème master Biologie moléculaire et cellulaire.

A tous ceux qui me connaissent,

Je dédie ce mémoire.



Abir Aliouche

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations.....III

Introduction.....1

Partie I. Généralité sur le cancer de sein triple négative

I.1.Introduction.....2

I.2. Définition.....3

I.3. Epidémiologie.....4

I.4. Facteurs du risque5

I.5. Classification moléculaire du CSTN.....6

I.6. Processus de cancérogénèse6

I.6.1. Evolution clonale et mutationnelle des CSTN.....7

I.6.2. Gènes impliqués dans les métastases CSTN en plusieurs étapes.....8

I.7. Caractérisation moléculaire du CSTN10

I.7.1. BRCAness, un trait moléculaire unique du CSTN.....10

I.7.2. Mutation de la protéine P53.....11

I.7.3. Voies de signalisation de chaque sous-type.....11

Partie II. Diagnostique et Traitement

II.1. Diagnostique.....13

II.1.1. Biomarqueurs du CSTN.....13

II.2. Traitements.....15

II.1.1.Chimiothérapie.....15

a. Analyse d'article: Neo- adjuvant therapy for triple- negative breast cancer: Insights from a network metaanalysis.....17

b. Analyse d'article: Prognostic and predictive value of circulating tumor DNA during

neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer.....	18
II.2.2. Thérapie ciblée.....	20
a. Inhibiteurs de PARP.....	20
b. Inhibiteurs d'EGFR.....	21
c. Inhibiteurs de l'angiogenèse.....	21
d. Ciblage de la mutation TP53.....	22
e. Inhibiteurs de mTOR et de PI3K.....	22
e.1. Analyse d'article Response to mTOR and PI3K inhibitors in enzalutamide-resistant luminal androgen receptor triple-negative breast cancer patient-derived xenografts.....	22
f. Inhibiteurs de NOTCH 4.....	23
f.1. Analyse d'article: NOTCH4 maintains quiescent mesenchymal-like breast cancer stem cells via transcriptionally activating SLUG and GAS1 in triple-negative breast cance.....	23
II.2.3. Immunothérapie.....	25
II.2.3.1. Point de contrôle immunitaire (Voie de PD-1/PDL1).....	26
a. Analyse d'article intitulé: Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D- targeting antibodies.....	26
b. Analyse article: Autophagy deficiency promotes triple-negative breast cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity by blocking tenascin-C degradation.....	28
Conclusion.....	30
Références Bibliographiques.....	31

ADNct: Acide Désoxyribo Nucléique tumoral circulant.

ATR: Ataxia Telangiectasia and Rad3 related.

BL: Basal Like.

BRCA: BReast CAncer gene.

CD : Cluster de Différenciation.

CK1 : Casein kinase 1.

CNA : Chimiothérapie Néoadjuvante.

CSCS : Cellule Souche de Cancer du Sein.

ddPCR: digital droplet Polymerase Chain Reaction.

DFS: Disease Free Survival.

EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor.

EMT: Epithelial-to- Mesenchymal Transition.

EPHA2: EPHrin type-A receptor 2.

Fc : Fragment crystallizable.

FNIII : FibroNectine de type III.

GAS1: Groth Arrest-Specific Protéine 1.

HER-2: Humman Epidermal groth factor Receptor.

IFN γ : InterFeroN gamma.

IHC: Immunohistochimie.

IM: Immunomodulateur.

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

Jak: Janus kinase gene.

LC3B: Light Chain 3B.

MDM2: protéine Murine Double Minute 2.

ML: Mesenchymal-like.

MSL: Mesenchymal Stem-Like.

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin gene.

NK: Natural Killer.

ORR: Overall Response Rate.

OS: Overall Survival.

PARP: Poly (Adénosine diphosphate [ADP] -Ribose) polymerase.

PD-1: Programmed cell Death protein 1.

PDL1: Programmed Death-Ligand 1.

PFS: Progression-Free Survival.

PI3K: Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase gene.

PI3KCA: Phosphatidyl-Inositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase sous unite Catalytique Alpha.

PTEN: Phosphatase and TENsin.

RCp : Réponse Complète pathologique.

RH : Recombinaison Homologue.

scFv: single-chain variable Fragment.

TGF β : Tumor Growth Factor-beta.

TK: Tyrosine Kinase.

TNC: TéNascine-C.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

WES : Whole Exome Sequencing.

XDP : Xénogreffes Dérivées de Patients.

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation de son incidence. Il est considéré comme une maladie hétérogène avec des sous-types distincts basés sur le profil d'expression génique (Al jarroudi *et al.*, 2017).

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est l'un des sous-types les plus agressif du cancer du sein, souvent associé à des mauvais résultats chez les patients en raison du développement de métastases dans les organes secondaires (Neophyto *et al.*, 2018). Il est défini par l'absence de récepteurs aux œstrogènes (RE), à la progestérone (RP) et l'absence d'expression histochimique du facteur de croissance HER-2, et représente 10 à 20% de tous les cancers du sein. La plupart des facteurs de risque de CSTN sont bien établis tels que les antécédents familiaux (la mutation BRCA1/2) et l'âge (touche les femmes les plus jeunes, et préménopausé <50 ans). Ce sous type a une prévalence élevée chez les afro-américaine et les Hispaniques par rapport aux femmes de race blanche (Zevallos *et al.*, 2020).

Un effort majeur a été consacré au cours de la dernière décennie pour classer les CSTN en sous-types cliniques et moléculaires distincts : deux sous-types de type basal, l'un avec un cycle cellulaire accru et des signatures génétiques de réponse aux dommages à l'ADN (BL1) et l'autre avec une voie de facteur de croissance à expression élevée et des marqueurs myoépithéliaux (BL2), deux sous-types mésenchymateux avec des signatures génétiques régulées fortement, associées à la différenciation cellulaire et à la signalisation des facteurs de croissance (M et MSL), un type immunomodulateur (IM) avec des processus cellulaires immunitaires enrichis et un sous-type d'androgène luminal caractérisé par la signalisation androgénique (RLA). Cette classification pourrait en théorie être utiliser comme outil pronostique et prédictif pour une meilleure sélection des patients et de traitements personnalisés (Ahn *et al.*, 2016).

Les principales méthodes de traitement du CSTN sont la chirurgie et la chimiothérapie, due à son hétérogénéité moléculaire, de sa faible différenciation cellulaire, de sa forte malignité, de métastases rapides et de sa sensibilité à la chimiothérapie. En effet, des essais sont en cours pour améliorer l'efficacité de schémas chimio thérapeutiques spécifiques seuls ou en association avec de nouveaux agents ciblés dans le contexte néoadjuvant et fourniront potentiellement la base pour des changements de pratique clinique. Néanmoins, le développement de nouvelles thérapies ciblées telles que les agents antiangiogéniques, les inhibiteurs de l'EGFR et les inhibiteurs de PARP, et immunologique telles que la voie PD-L1, continue d'être un domaine de recherche prometteur (Gucalp et Traina, 2011). Dans ce mémoire, nous allons présenter les progrès récents sur les mécanismes moléculaires de la pathogenèse et les méthodes de traitement des CSTN.

I. généralités sur le cancer de sein triple négatif

I.1. Introduction

Le cancer du sein (CS) n'est pas une entité unique mais un groupe hétérogène de maladies, qui présentent des caractéristiques morphologiques et biologiques variables et donc un comportement clinique et une réponse différente aux traitements (Makki, 2015). Ce type de cancer est une prolifération maligne épithéliale des glandes mammaires, développe à partir des cellules qui tapissent les canaux et lobules (Fig.1) et qui sont soumises aux influences hormonales (Antonie, 2010).

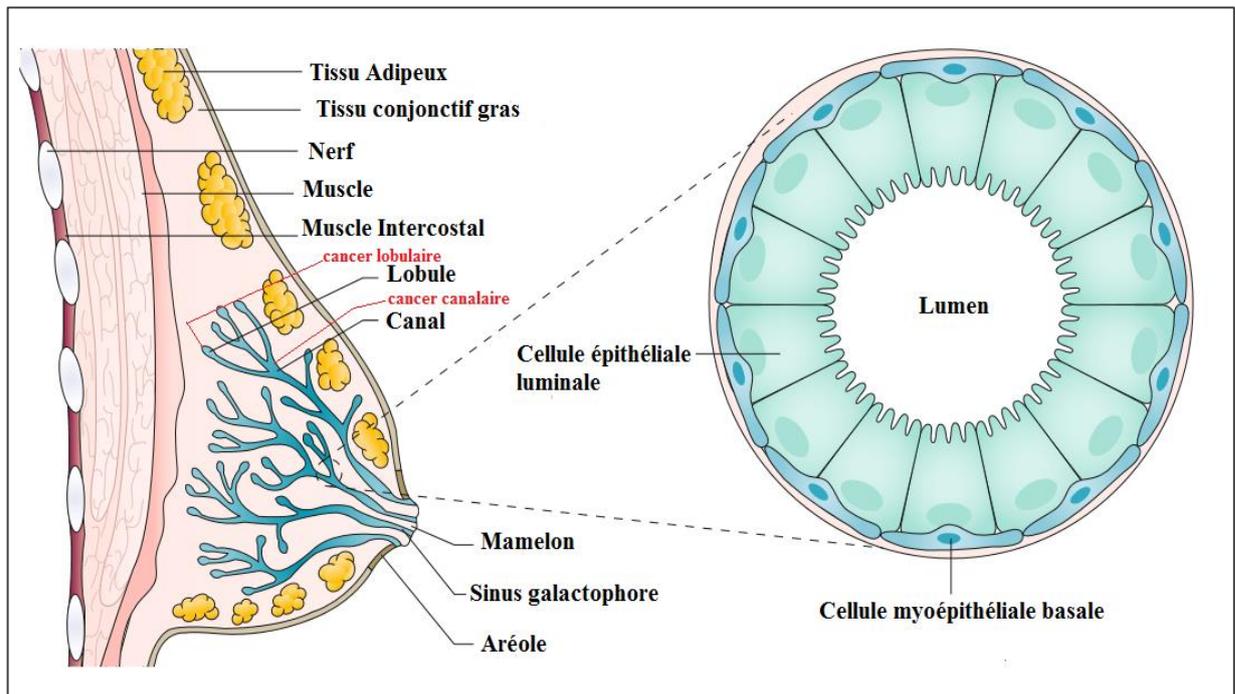


Fig.1. Structure de sein (Harbeck *et al.*, 2019).

Selon l'organisation mondiale de la santé, le cancer du sein peut être classé en 21 types histologiques différents, en basant sur la croissance, la morphologie et l'architectures cellulaires (Dieci *et al.*, 2014). On peut distinguer deux types principaux : non invasif et invasif. D'autre part, de nombreux efforts ont été concentrés pour compléter la classification histologique du CS, avec des paramètres moléculaires principalement le profilage de l'expression des gènes. Les CS reconnus par leur signature génétique sont les suivants :

a- Luminal A : les tumeurs lumineales A sont généralement de grade bas avec un pronostic excellent, ER/PR positif et HER-2 négatif, avec une expression des gènes liés à la prolifération (Provenzano *et al.*, 2018).

b- Luminal B : sont de grade supérieur avec un pronostic plus mauvais et peuvent être PR négatives ou HER2 positives avec une expression élevée de gènes liés à la prolifération (Provenzano *et al.*, 2018).

c- Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2) : le type enrichi en HER-2 est caractérisé au niveau de l'ARN et des protéines par la forte expression des gènes et des protéines liés à HER2 et liés à la prolifération (par exemple ER/ HER-2 et GRB7), l'expression intermédiaire des gènes et des protéines liés à la lumière (par exemple ESR1 et PGR) et la faible expression des gènes et des protéines basaux (par exemple la kératine 5 et FOXC1) (Prat *et al.*, 2015).

d- basal-like/triple négatif : un type spécifique de CS qui n'exprime pas le récepteur des œstrogènes, le récepteur de la progestérone ou le HER-2. Il est caractérisé par une régulation positive des gènes exprimés par les cellules basales/myoépithéliales, y compris les cytokératines de haut poids moléculaire (CK5 et 14), la P-cadhérine et le récepteur du facteur de croissance épidermique (Provenzano *et al.*, 2018 ; Yin *et al.*, 2020).

I.2. Définition

Le sous-type triple négatif (TN) dans le cancer du sein a été rapporté dans la littérature pour la première fois en 2005, c'est un groupe hétérogène de tumeurs caractérisé par un comportement agressif et un pronostic plus faible en raison de la forte propension à la progression métastatique et de l'absence de traitements ciblés spécifiques (Pareja *et al.*, 2016 ; Yao *et al.*, 2016 ; Bousquet *et al.*, 2017).

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est défini par le manque des récepteurs hormonaux œstrogène et progestérone, et ne présente pas de surexpression ou d'amplification du HER-2 (Cocco *et al.*, 2020). Le TN est associé à un mauvais pronostic même lorsqu'il est traité à un stade localisé, donc il est important de détecter précocement ce sous-type tumoral. En mammographie, les cancers TN se présentent souvent comme une masse ronde ou lobulée, à contour circonscrit, micro lobulé ou indistinct. En échographie l'aspect très hypoéchogène est fréquent. En IRM un rehaussement annulaire est évocateur. Les caractéristiques pathologiques du CSTN sont une propagation infiltrante de haut grade, des taux élevés de figures mitotiques et des mutations p53 (Boisserie-Lacroix *et al.*, 2014 ; Yao *et al.*, 2016 ; Bousquet *et al.*, 2017).

I.3. Epidémiologie

Dans tous les pays du monde, quel que soit leur état de développement économique, le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez la femme (Sancho-Garnier et colonna, 2019).

De 1975 à 2000, l'incidence des cancers du sein a augmenté dans tous les pays du monde de 0,5 à 1,5 % par an selon les pays. Ces augmentations peuvent s'expliquer par l'évolution des modes et durée de vie, mais aussi par l'amélioration de l'enregistrement des cas. Pour de nombreux pays cette augmentation est persistée jusqu'en 2012. Pour d'autres l'incidence se stabilise voir décroît comme aux USA, Canada, Australie, France... (Fig.2) (Sancho-Garnier et colonna, 2019). Bien que l'incidence et la mortalité par cancer du sein tendent à diminuer ces dernières années, grâce à une détection précoce et aux traitements de plus en plus adaptés, le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec près de 12000 décès en 2017 (Binder-Foucard *et al.*, 2013 ; Jéhannin-Ligier *et al.*, 2018).

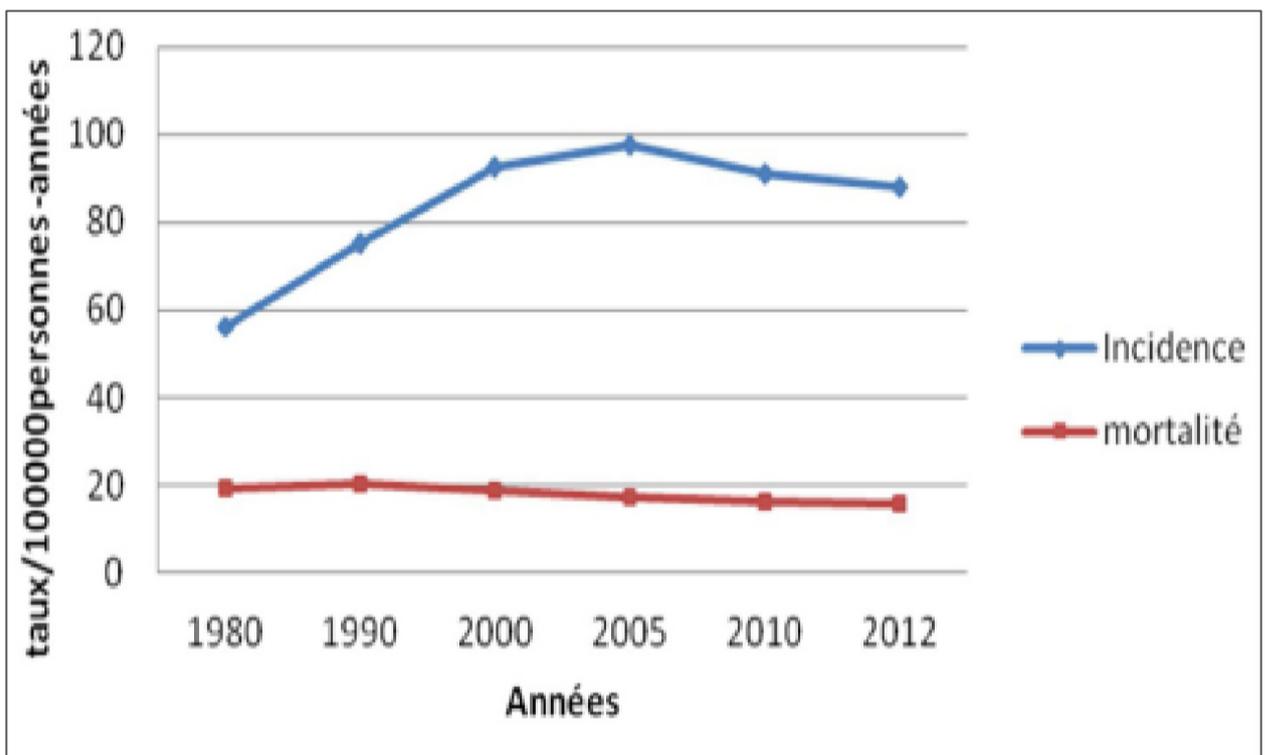


Fig.2. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein chez les femmes entre 1980 et 2012 –Taux standardisé monde pour 100 000 personnes (Sancho-Garnier et Colonna., 2019).

Parmi les cancers du sein infiltrants, l'incidence des tumeurs triples négatives varie entre 10 et 20%. Plusieurs études ont également mis en évidence des différences ethniques avec une incidence plus élevée chez les femmes afro-américaines, hispaniques et plus récemment, chez les Indiens et les

Indiens d'Amérique, En effet, la majorité des rechutes ont lieu dans les 3 ans suivant le traitement initial. L'équipe de Bauer *et al.* (2007), A notamment montré que les taux de survie à 5 ans étaient significativement inférieurs chez les patientes TN par rapport aux autres sous types de cancer du sein, avec respectivement 77% et 93% de survie à 5 ans (Anders et Carey, 2008 ; Cuttu et Vincent-Salomon, 2010).

I.4. Facteurs du risque

Comme tout cancer, le CS est une maladie multifactorielle et divers facteurs contribuent à son apparition, on parle alors de facteurs de risque. Ces derniers peuvent être intrinsèques, c'est à-dire, propre à l'individu et qui ne peuvent être modifiés, qui englobe : le sexe, l'âge et l'hérédité génétique (surtout pour la mutation BRCA1/ 2) de la maladie. Il existe également des facteurs de risques extrinsèques sur lesquels on peut parfois avoir une action de diminuer le risque de survenu du cancer, par exemple liés à l'environnement ou au mode de vie (Jung *et al.*, 2019).

Le CS est un cancer quasi exclusif de la femme et est une tumeur maligne rare chez l'homme. Ce facteur s'applique également à CSTN parce que c'est le sous- type le plus agressif de CS (Momenovahed et Salehiniya, 2019). Le CSTN a été fortement associé à un plus jeune âge au moment du diagnostic car de nombreuses études suggèrent que le taux d'incidence relativement élevé à la progression rapide et aux mauvais résultats du CSTN à un jeune âge par rapport aux cas féminins plus âgés, à des antécédents familiaux de cancers du sein par une transmission autosomique dominante de la mutation du gène BRCA1 chez les femmes d'origine hispanique et afro-américaine de moins de 50 ans. Le statut préménopausique (moins de 40 ans) et les femmes préménopausées obèses et une parité accrue et une durée plus courte de l'allaitement sont positivement associés à un risque accru de CSTN. Cependant, d'autres recherches suggèrent que les facteurs de reproduction et l'utilisation d'hormones exogènes peuvent affecter différemment ou même tout à fait inversement le risque de CSTN. De plus, des observations récentes suggèrent que plus le facteur de risque de cancer du sein global est élevé, plus le risque de développement du type CSTN est élevé (Pareja *et al.*, 2016 ; Suba, 2014). En effet, le manque d'activité physique, la consommation de tabac ou d'alcool et les pilules contraceptives ou l'hormonothérapie substitutive chez les femmes ménopausées augmentent le risque de cancer du sein (Jung *et al.*, 2019). D'autres études ont montré une relation entre la pollution de l'air et le taux d'incidence du cancer du sein et ont déclaré qu'il est plus répandu dans les zones urbaines et les zones fortement polluées ou l'exposition aux radiations ionisantes qui est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale (Momenimovahed et Salehiniya, 2019).

I.5. Classification moléculaire du CSTN

Plusieurs tentatives ont été faites pour établir une classification du CSTN basé sur les résultats des études génomiques et transcriptomiques. En 2011, Lehmann *et al.* ont analysé les profils d'expression génique de 21 ensembles de données sur le cancer du sein et ils ont identifié 587 cas de CSTN. L'analyse en grappes a identifié 6 sous types de CSTN affichant une expression génique et des ontologies uniques, dont deux sont de types basale (BL1, BL2), un immunomodulateur (IM), un mésoenchymateux (M), un mésoenchymateux de type tige (MSL) et un récepteur luminal des androgènes (RLA). En 2016, la même équipe a réalisé une autre étude en utilisant la quantification histopathologique et la microdissection par capture laser pour déterminer que les transcriptions dans les sous-types IM et MSL précédemment décrits provenaient de l'infiltration des lymphocytes et des cellules stromales associées à la tumeur respectivement. Par conséquent, ils ont raffiné les sous-types moléculaires de CSTN de six en quatre sous-types spécifiques de tumeur (BL1, BL2, M et RLA) et ils ont démontré leurs différentes caractéristiques (Lehmann *et al.*, 2016).

Plusieurs d'autres études ont développé des classifications moléculaires spécifiques pour CSTN, tels que Rody, Burstein, Barton et Milioli. Mais malgré ces études approfondies, la désignation des sous-types moléculaires de CSTN en peu d'importance en milieu clinique. Pour cela Padro-vázquez et ses groupes ont proposé une nouvelle façon de caractérisation de CSTN en tenant compte les deux couches biologiques indépendantes (cellulaires, immunitaires) par l'application de modèles graphiques probabilistes, et puis ils ont défini quatre sous-groupes, Claudin-faible, Claudin-fort, basal-like et RLA. Les tumeurs les moins différenciées seront à faible Claudin (sont des jonctions serrées établissent la barrière paracellulaire qui contrôle le flux de molécules dans l'espace intercellulaire entre les cellules d'un épithélium) et les tumeurs les plus différenciées seront RLA (Parado-vázquez *et al.*, 2019).

I.6. Processus de cancérogénèse

De nos jours, la cancérogénèse apparaît comme un processus beaucoup plus complexe et multifactoriel que ce que l'on croyait voici une décennie, elle se réalise en plusieurs étapes dont certaines sont irréversibles et d'autres réversibles. Ces étapes reflètent des altérations génétiques qui entraînent la transformation progressive des cellules normales en dérivés hautement malins, le cancer du sein est une compilation de tumeurs malignes distinctes qui se manifestent dans les glandes mammaires, et comme tout autre cancer, il est lui aussi un processus multi étapes qui résulte d'une accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule. Les trois grandes étapes de la cancérisation sont : l'initiation, la promotion et la progression (Tubiana., 2008 ; feng *et al.*, 2018).

Initiation : dans cette étape, l'ADN est altéré par un cancérogène génotoxique dit initiateur. Cette altération peut induire des cancers plus ou moins facilement en fonction du statut génétique initial (proto-oncogène ou gène suppresseur de tumeur), ce phénomène est irréversible. Les cellules endommagées échappent aux processus de réparation de l'ADN affectant, par conséquent, le contrôle du cycle cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (comme les hormones), physiques (radiations ionisantes, UV) ou biologiques (virus et parasites) (Tubiana, 2008 ; Sever et Brugge, 2015). Promotion : au cours de cette phase, la cellule acquiert par mutations successives, les caractéristiques qui elles permettent de créer un cancer. C'est un phénomène réversible qui induit par un agent promoteur entraînant la stimulation de la sélection des cellules initiées. Dans le cancer du sein, parmi les agents promoteurs mitogènes. Progression : cette phase est l'étape finale dans le développement du cancer où la tumeur grossit malgré l'absence de promotion puisque. Leur prolifération est devenue autonome et peut éventuellement se disséminer via la circulation sanguine pour donner des métastases (Tubiana, 2008 ; Aqil *et al.*, 2017).

1.6.1.Évolution clonale et mutationnelle des CSTN

Les CSTN représentent environ 16% de tous les cancers du sein et sont un type de tumeur défini par exclusion, pour lequel des paysages complets de mutation somatique n'ont pas été déterminés. Ici, l'étude montre dans 104 cas précoces de CSTN, qu'au moment du diagnostic, ces cancers présentent un spectre large et continu d'évolution génomique, certains ne présentant qu'une poignée d'aberrations somatiques dans quelques voies, tandis que d'autres contiennent des centaines d'événements somatiques et de multiples voies impliquées. L'intégration avec des données de séquence de transcriptome entière appariées a révélé que seulement ~ 36% des mutations sont exprimées. En examinant l'abondance allélique d'un variant nucléotidique (SNV) dérivée de mesures de re-séquençage profond (médiane > 20000 fois) dans 2414 mutations somatiques, ils déterminent pour la première fois dans une tumeur épithéliale, l'abondance relative des génotypes clonaux parmi les cas de la population. Bien que les mutations somatiques p53 et PIK3CA/PTEN semblent dominantes de manière clonale par rapport à d'autres voies, dans certaines tumeurs, leurs fréquences clonales sont incompatibles avec le statut de fondateur. Des mutations dans les protéines du cytosquelette et de la forme/motilité des cellules se sont produites à des fréquences clonales inférieures, ce qui suggère qu'elles se sont produites plus tard au cours de la progression tumorale (Shah *et al.*, 2012).

Hors, dans le CSTN, le pronostic et le diagnostic précoce sont très faible pour cela identifier de «moteurs» moléculaires spécifique pour les phases précoce est difficile. Cependant, importants efforts de recherche au cours des dernières années ont été réalisés pour identifier la stratification moléculaire du processus métastatique.

1.6.2. Gènes impliqués dans les métastases CSTN en plusieurs étapes

a- Invasion/intravasation locale

Lors de l'accumulation d'altérations génétiques et/ou épigénétiques, les cellules cancéreuses du sein au niveau de la tumeur primaire acquièrent initialement des propriétés, telles que l'auto-renouvellement, la capacité de migrer et d'envahir les tissus normaux environnants. Lors d'une invasion locale, les cellules cancéreuses du sein subissent une transition épithéliale à mésenchymateuse (EMT), un programme de transcription hautement orchestré, initialement décrit au cours du développement embryonnaire, associé à un remodelage spectaculaire du cytosquelette, à une perte de polarité apico-basolatérale, à la dissolution des jonctions cellule-cellule, concomitante avec une régulation négative des marqueurs épithéliaux et une régulation positive des gènes mésenchymateux. Ce processus est déclenché par les régulateurs EMT-master, tels que les facteurs de transcription Slug, Snail et Twist pour favoriser la migration des cellules CSTN et l'intravasation dans la circulation. Le programme EMT régulé par la signalisation TGF β /Smad implique également WAVE3, une protéine de liaison à l'actine de la famille WASP/WAVE. Dans les cellules CSTN, l'épuisement de l'expression de WAVE3 a empêché le phénotype EMT induit par TGF β . Cependant, en dépit de nombreuses études utilisant des lignées cellulaires et des modèles animaux suggérant un rôle fonctionnel de EMT et EMT induisant des facteurs de transcription dans la promotion des métastases du cancer du sein, l' *in vivo* rôle et la pertinence clinique de ce processus reste controversé (Taylor *et al.*, 2013 ; Ferrari-Amorotti *et al.*, 2014 ; Cheung *et al.*, 2015)

De plus, la majorité des gènes impliqués dans les métastases de CSTN ont été rapportés pour jouer un rôle majeur aux stades initiaux de la dissémination des cellules cancéreuses qui comprennent la migration, l'invasion et l'intravasation. Par exemple, l'activation du récepteur CXCR4 via son ligand CXCL12 ou ANGPTL2 a été trouvé pour induire la signalisation MLK3 et ERK1/2 et de promouvoir l'intravasation qui conduit au développement de métastases pulmonaires et osseuses. Cet axe de signalisation hyperactif peut également fonctionner à plusieurs stades de la cascade métastatique, y compris l'angiogenèse, l'extravasation et l'ostéolyse au niveau de l'organe secondaire. Dans le même temps, il devient de plus en plus clair que la migration trans-endothéliale et l'invasion des cellules cancéreuses du sein dans le système vasculaire sont inhibées par des suppresseurs de métastases, notamment TP63, LIFR, lysyl oxydase-like 4 (LOXL4), FOXF2, SSBP1, RAB1B, et TIEG1, suggérant que le potentiel migratoire et invasif des cellules cancéreuses du sein est finalement déterminé par l'équilibre de l'activité de ces molécules. L'identification de nombreux gènes impliqués dans les stades initiaux de la métastase CSTN met en évidence les défis importants pour le diagnostic moléculaire précoce et la thérapie (Chen *et al.*, 2012 ; Jin-Wei *et al.*, 2012 ; Choi *et al.*, 2017).

b-Survie en circulation

En pénétrant dans les vaisseaux sanguins, les cellules tumorales en circulation expriment des protéines qui ont des fonctions anti-apoptotiques et pro-survie qui leur permettent de se fixer et de s'infiltrer dans des sites secondaires spécifiques. Il a été démontré que le récepteur neurotrophique de la tyrosine kinase TRKB inhibe l'anoïkis, une forme de mort cellulaire causée par le manque d'adhésion, via la voie de signalisation PI3K/Akt. Ces études ont indiqué que TRKB induit la survie et la prolifération des cellules cancéreuses du sein pour favoriser l'infiltration dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins et la colonisation dans les organes distants. Dans les cellules CSTN, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) se lie et active le récepteur TRKB pour réguler un réseau constitué de métalloprotéases et de calmoduline et ainsi moduler l'interaction cancer-cellules endothéliales. Surtout, les inhibiteurs d'Erk1/2 étaient capables de bloquer le phénotype induit par le BDNF, suggérant que le blocage de cette voie pourrait être exploré à des fins thérapeutiques contre les métastases CSTN. De plus, il a été démontré que la liaison des plaquettes avec les cellules cancéreuses du sein circulantes est essentielle pour leur survie, l'évasion des signaux pro-apoptotiques, alors que l'interférence avec cette interaction inhibe le développement de métastases pulmonaires dans des modèles murins CSTN (Douma *et al.*, 2004 ; Wenzel *et al.*, 2010 ; Tsai *et al.*, 2017).

c-Extravasation dans les sites distaux

La voie TGF β joue un rôle important dans la régulation de l'intravasation et dans l'extravasation, plus spécifiquement, le TGF β induit l'assemblage d'un complexe mutant-p53/protéine Smad pour inhiber la fonction du suppresseur de métastases TP63 et favoriser la migration et l'invasion cellulaires. Pendant l'extravasation, le TGF β induit une expression de type angiopoïétine 4 (ANGPTL4) via la voie de signalisation Smad; les niveaux accrus d'ANGPTL4 améliorent la rétention des cellules cancéreuses dans les poumons en perturbant les jonctions vasculaires endothéliales cellules-cellules, augmentant ainsi la perméabilité des capillaires pulmonaires pour faciliter le passage transendothélial des cellules cancéreuses du sein. De plus, le ciblage du récepteur alpha 2 de l'interleukine-13 leurre (IL13Ra2) régule à la hausse le suppresseur de métastases TP63 d'une manière dépendante de STAT6 médiée par IL13 et entrave l'extravasation des cellules cancéreuses du sein de type basal vers les poumons. Plusieurs rapports soulignent également l'importance des effets synergiques des gènes dans la promotion des métastases en régulant des étapes spécifiques du processus. Par exemple, EREG, COX2, MMP1 et MMP2 peuvent collectivement promouvoir une extravasation métastatique des poumons. Ces quatre gènes se sont révélés surexprimés dans les cellules CSTN indépendamment du VEGF. La réduction individuelle de chaque

gène ou leur silençage dans différentes combinaisons a produit des effets limités sur la croissance tumorale *in vivo* tandis que le silençage simultané des quatre a permis une abrogation presque complète de la croissance (Padua *et al.*, 2008 ; Adorno *et al.*, 2009 ; Papageorgis *et al.*, 2015)

d-Colonisation métastatique

Après extravasation et infiltration sur le site secondaire, un programme génétique est lancé afin que les cellules cancéreuses puissent échapper à la dormance et former des tumeurs micro et macrométastatiques. Au départ, la plasticité EMT et l'inversion du phénotype MET se sont avérées importantes pour la colonisation métastatique.

Il a été démontré que le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) déclenche des signaux pro-survie via PI3K/Akt et promotion de la croissance des cellules cancéreuses du sein métastatiques vers les poumons. Cependant, il faut souligner que le contexte cellulaire et génétique des cancers influence si les protéines agissent comme des suppresseurs de tumeurs ou des promoteurs de métastases. Un exemple controversé est LOXL4 qui a été montré pour recruter des cellules dérivées de la moelle osseuse et faciliter la colonisation de CSTN dans les poumons via un mécanisme dépendant de HIF1 α . Auparavant, le renversement de l'expression de LOXL4 dans les cellules CSTN a favorisé la croissance tumorale primaire et les métastases pulmonaires associées à l'épaississement des faisceaux de collagène et au remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) dans les tumeurs. Dans l'ensemble, il convient de noter que si certains gènes ont été associés uniquement aux métastases CSTN jusqu'à présent (TIEG1, MAFK, MLK3, SDPR), la majorité est également impliquée dans d'autres types de tumeurs, ce qui suggère un rôle plus fondamental dans la progression du cancer (Dey *et al.*, 2010 ; Wong *et al.*, 2011 ; Gunasinghe *et al.*, 2012)

I.7. Caractérisation moléculaire du CSTN

I.7.1. BRCAness, un trait moléculaire unique du CSTN

Le terme « BRCAness » décrit un spectre de phénotypes dérivés de la panoplie de génotypes qui partagent les caractéristiques biologiques des tumeurs déficientes en BRCA, généralement avec des mutations de la lignée germinale BRCA1/2. Bien qu'il ne soit pas encore clair si des altérations non canoniques telles que la méthylation du promoteur, les mutations somatiques BRCA et les variations du nombre de copies entraînent exactement la même déficience fonctionnelle que les mutations BRCA1/2 de la lignée germinale, ces altérations ont été suggérées expérimentalement pour interagir avec les molécules liées à BRCA et induisent la perte de fonction des protéines BRCA. La signalisation BRCA1 joue un rôle essentiel dans la stimulation d'une plus grande fidélité de réponse

aux dommages à l'ADN au point de cassures double brin, principalement par le processus de recombinaison homologue et également en activant d'autres voies de réparation de l'ADN. On parle de réparation couplée à la transcription, parce que BRCA1 interagit avec d'autres protéines de réparation de l'ADN, y compris RAD51, et régule l'ensemble de la machinerie transcriptionnelle, y compris les points de contrôle du cycle cellulaire, le remodelage de la chromatine et l'apoptose (Park *et al.*, 2018).

I.7.2. Mutation de la protéine P53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui régule le cycle cellulaire, la prolifération cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence cellulaire et la mort par apoptose. Les cellules avec des mutations somatiques TP53 peuvent éviter l'apoptose et évoluer vers des cellules tumorales malignes. Les tumeurs avec des mutations TP53 sont hautement invasives, mal différenciées et ont un grade histologique élevé, montrant une faible réponse à la chimiothérapie. Les mutations affectant le cadre de lecture codant pour la protéine, souvent appelées mutations nulles, entraînent une absence de protéine p53. Au contraire, TP53 les mutations faux-sens peuvent conduire à la production d'une protéine p53 mutante, qui a une demi-vie prolongée par rapport à l'isoforme normale qui conduit à son accumulation dans les cellules tumorales et la rend facilement détectable par immunohistochimie. Les protéines p53 mutantes perdent non seulement la fonction de suppresseur de tumeur de p53 de type sauvage, mais acquièrent également de nouvelles fonctions non présentes dans la protéine de type sauvage, appelées propriétés de gain de fonction, qui favorisent la tumorigenèse. Jusqu'à présent, il a été démontré que les propriétés de gain de fonction du mutant p53 stimulent la prolifération, la migration, l'invasion, la survie, la chimiorésistance, le métabolisme du cancer et la perturbation de l'architecture tissulaire des cellules tumorales. Les deux types de mutations (nulles et faux-sens) ont été observés dans le même type de cancer. Des mutations TP53 sont observées dans 18% à 25% des cancers du sein primitifs et dans environ 80% des CSTN, ce qui est nettement plus fréquent que dans les autres sous-types de cancer du sein. Les mutations dans TP53 sont principalement des mutations faux-sens, produisant des protéines p53 mutantes (Lee *et al.*, 2019).

I.7.3. Voies de signalisations de chaque sous-type

Le BL1 se caractérise par une expression accrue des gènes de division cellulaires et de réponse aux dommages à l'ADN, ainsi que par une surexpression de Ki-67. Dans un autre lieu, le BL2 affiche une signalisation du facteur de croissance régulée positivement, une glycolyse et une glyconéogenèse ainsi qu'une expression accrue des marqueurs myoépithéliaux (Lehmann *et al.*, 2011).

Les sous types M et MSL montrent la régulation à l'augmentation des gènes impliqués dans la transition épithéliale-mésenchymateuse, la motilité cellulaire, le remodelage de la matrice extracellulaire et la différenciation cellulaire. Le sous-type MSL chevauche le type faible-Claudine, car les deux démontrent une expression réduite de la Claudine 3,4 et 7 (Prat *et al.*, 2010 ; Lehmann *et al.*, 2011).

Le sous types IM est caractérisé par une expression accrue des gènes de signalisation immunitaires et des cytokines. Le profil d'expression IM chevauche la signalisation moléculaire du cancer du sein médullaire, et les deux classifications partagent un bon pronostic (Bertucci *et al.*, 2006 ; Lehmann *et al.*, 2014).

Le dernier sous-type RLA est enrichi en gènes impliqués dans la signalisation hormonale, la synthèse des stéroïdes et le métabolisme des androgènes/œstrogènes, y compris la surexpression du récepteur des androgènes (RA) et ses cibles co-activateur en aval. De plus les lignées cellulaires de sous-type RLA sont sensibles aux inhibiteurs de PI3K à la suite d'une mutation dans le domaine kinase de la sous unité catalytique α (PIK3CA) de la phosphatidyl-inositol-4-5 biophosphate kinase (Lehmann *et al.*, 2014) (Tableau.1).

Tableau.1. Récapitulatif des différentes voies (Sporikova, 2018).

Sous-type	Voie de signalisation	Gène impliqué
BL1	Cycle cellulaire, prolifération, voie de dommage d'ADN.	ATR, BRCA, MYC, NARS, Ki-67.
BL2	Cycle cellulaire, prolifération, facteurs de croissance, glycolyse.	EGFR, MEF, EPHA2 TP53.
IM	Processus de signalisation des cellules immune.	JAK1/ 2, STAT1/ 4, IRF1/7/8, TNF.
M	EMT motilité cellulaire différenciation, prolifération.	Wnt, ALK, TGFB.
MSL	EMT, motilité cellulaire différenciation voie de facteurs de croissance angiogénèse.	EGFB, PDGFR, ERK1/2, VEGFR2.

RLA	Métabolisme d'androgène, œstrogène, synthèse du stéroïde, métabolisme de la porphyrine.	AR, FOXA, KRT18, XBP1.
------------	---	------------------------

II. Diagnostic et Traitements

II.1. Diagnostic

Plus le dépistage d'un cancer du sein est précoce, plus les chances de guérison sont importantes. L'approche diagnostique comprend la palpation mammaire par le médecin, l'imagerie mammaire généralement avec échographie, mammographie et résonance magnétique. Pour confirmer le diagnostic, une biopsie à l'aiguille fine, au noyau ou à la mammotome est réalisée. Le diagnostic final repose sur un large panel de tests immunohistochimiques et cytogénétiques. L'examen histologique fournit une évaluation précise du type de tumeur, du grade, du statut des récepteurs hormonaux des œstrogènes et de la progestérone, de la surexpression de HER2 et de certain biomarqueurs spécifique pour chaque sous-type de CSTN (Budny *et al.*, 2019).

II.1.1. Biomarqueurs du CSTN

Les biomarqueurs sont définis comme des variables biologiques quantifiables de manière reproductible. Dans la pratique de l'oncologie clinique, ils peuvent être mesurés comme des paramètres permettant de prédire la survie ou même la réponse à une intervention thérapeutique (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016).

Les patients CSTN sont souvent diagnostiqués tardivement avec un grade histologique élevé et de résultats cliniques très hétérogènes, pour cela, trouver des biomarqueurs qui servent comme outil pronostic et prédictif vas améliorer le diagnostic et ouvre la porte à de nouvelle stratégies de thérapie.

Les biomarqueurs peuvent être de différents types : diagnostiques, pronostiques ou prédictifs de la réponse à un traitement. Plusieurs tests multigéniques ont été élaborés pour permettre d'établir un pronostic. Tout d'abord, le test moléculaire multigénique Oncotype DX® (Genomic Health, Inc., Redwood, CA, USA) comprend 21 gènes pour les carcinomes mammaires ER+ et sans métastase ganglionnaire (Paik *et al.*, 2004). L'analyse des gènes se fait selon une transcription inverse, suivi d'une réaction en chaîne par polymérase quantitative (RT-PCR en temps réel), à partir d'une tumeur conservée dans un bloc de paraffine. Ce test est actuellement commercialisé et correspond principalement à l'analyse de 16 gènes associés à ER (ESR1, PGR, BCL2, SCUBE2), à la prolifération (Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2), à l'oncoprotéine HER-2 (HER-2, GRB7), à l'invasion (MMP11, CTSL2) et d'autres gènes (GSTM1, CD68, BAG1). Les cinq gènes supplémentaires servent de gènes de référence (Veer *et al.*, 2002).

Le tableau ci-dessous récapitule quelques marqueurs moléculaires de CSTN en mentionnant leur signification de pronostique.

Tableau.2. Les biomarqueurs de pronostiques du cancer du sein triple négatif (Da-Silva *et al.*, 2020).

Biomarqueus moléculaire	% d'expression/mutation dans CSTN	Fonction principale	Signification de pronostique
Gène TP53.	35-80%.	Apoptose.	La faible expression du gène TP53 corrélé à un mauvais pronostique (mauvaise DFS).
Ki-67.	45-53%.	Prolifération cellulaire.	Une expression et un index élevé, corrélé avec des DFS et OS court.
EGFR.	13-78%.	Croissance cellulaire.	Augmentation d'expression associée à une mauvaise DFS.
c-KT.	50%.	Transformation et dédifférenciation cellulaire.	Prédicteur d'une faible survie spécifique au cancer chez les patients de CSTN.
VEGF.	32-62 %.	Angiogenèse.	Niveaux élevés associés à la progression de la maladie et aux métastases.
Récepteur androgène.	10-55 %.	Prolifération et dédifférenciation cellulaire.	Une expression positive en corrélation avec DFS une plus haute peut être associée à une chimiorésistance.
BRCA1 et BRCA2.	14-20%.	Réparation des deux brins d'ADN.	Le statut muté est corrélé à une augmentation de la DFS.

Protéine PD-L1.	15-30%.	Processus d'invasion immunotumorale.	Une expression élevée est corrélée à un taux de survie plus élevé dans les essais avec les inhibiteurs de point de contrôle.
Voie de Notch.	~10%.	Prolifération et dédifférenciation cellulaire.	Cible potentielle en cours de développement.
Voie de PI3-Kinase.	~25%.	Prolifération cellulaire.	Multiple altération génomique conduire à l'activation de PIK3CA, AKT et mTOR ou bien l'inactivation de gène suppresseur de tumeur comme PTEN.

II.2. Traitements

Le cancer du sein triple négatif est une forme agressive de cancer du sein pour laquelle il n'existe aucun traitement efficace car les patients atteints de CSTN ne bénéficient pas d'un traitement hormonal ou à base de trastuzumab en raison de la perte de récepteurs cible tel que ER, PR et HER-2. Par conséquent, la chirurgie et la chimiothérapie, individuellement ou en association, semblent être les seuls thérapeutiques disponibles en particulier pour les patients atteints d'une maladie à CSTN avancée. Cependant, certaines études ont identifié certains récepteurs comme cibles des nouveaux médicaments thérapeutiques (Liang *et al.*, 2014 ; Wahba *et al.*, 2015).

II.2.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie cytotoxique reste le pilier du traitement du CSTN. Malgré le manque de biomarqueurs ciblables connus et un mauvais pronostic global, les patientes atteintes de CSTN ont

une réponse plus élevée à la chimiothérapie que les patientes atteintes d'autres types de cancer du sein, ce que l'on appelle parfois le paradoxe CSTN en raison de son risque élevé de récurrence sans tout traitement mais aussi une probabilité plus élevée de bénéficier d'un traitement.

Les stratégies thérapeutiques pour la gestion du CSTN ciblent des complexes de réparation de l'ADN (composés de platine et taxanes), la P53 (taxanes) et de la prolifération cellulaire (régime contenant des anthracyclines) (Berrada *et al.*, 2010). Plusieurs études néoadjuvantes ont cherché à déterminer le bénéfice additif de l'incorporation de nouveaux agents chimiothérapeutiques avec une chimiothérapie standard comme l'anthracycline, les taxanes, les antimétabolites, les agents de platine et les nouveaux agents stabilisants des microtubules (Amos *et al.*, 2012).

Les agents au platine ont connu un regain d'intérêt pour le CSTN puisque l'association des mutations BRCA1/2 et de la réparation dysfonctionnelle de l'ADN avec le TN peut indiquer une sensibilité accrue aux agents endommageant l'ADN comme les agents au platine sur la base de données précliniques et cliniques. Une sensibilité a également été démontrée aux cassures de l'ADN double brin, telles que celles induites par l'étoposide et la bléomycine (Gluz *et al.*, 2009).

Bien que la recommandation pour la chimiothérapie adjuvante soit généralement similaire pour chaque sous-type de cancer du sein, la chimiothérapie adjuvante dans le CSTN est recommandée pour les tumeurs primaires de plus de 0,5 cm en raison de leur comportement agressif. Plus récemment, les patients présentant une charge tumorale initialement élevée ou une maladie résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) ont été identifiés comme des candidats incontournables pour un traitement systémique intensif, car ils présentent un risque plus élevé de rechute et de propagation métastatique. L'essai CREATE-X a entraîné un changement dans la pratique clinique, de sorte que les patients atteints de CSTN qui ont une réponse incomplète à la CNA sont des candidats pour une chimiothérapie supplémentaire (capécitabine) pendant 6 mois. En effet, l'ajout de Capecitabine entraîne une amélioration de la survie sans maladie de 56 à 70% à 5 ans chez les patients CSTN. Malgré sa toxicité importante, la capécitabine supplémentaire pourrait être une option raisonnable pour les patients atteints de CSTN présentant un risque plus élevé de rechute (Wang *et al.*, 2011 ; Masuda *et al.*, 2017).

Tandis que chez les patients atteints de CSTN métastatique résistant à une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de taxane, donne une amélioration de la PFS (4,1 contre 2,1 mois) et de l'ORR (27% contre 9%) pour le nouvel agent stabilisant les microtubules (ixabépilone) en association avec la capécitabine par rapport à la capécitabine seule (Wahba *et al.*, 2015)

Actuellement, plusieurs essais néoadjuvants de chimiothérapies combinées à base de platine sont en cours, y compris l'essai PEARLY (NCT02441933), qui évalue le taxane néoadjuvant avec

ou sans carboplatine après une chimiothérapie doxorubicine/ cyclophosphamide (AC). Dans un contexte adjuvant, un essai de phase III de monothérapie au carboplatine est sur le point de commencer pour les patients présentant un CSTN résiduel après une chimiothérapie néoadjuvante conventionnelle (NCT01752686), et des essais d'ajout de cisplatine ou de carboplatine à des taxanes avec ou sans chimiothérapie combinée à base de doxorubicine sont en cours. Les avantages de la CNA comprennent l'amélioration des chances de conservation du sein, la limitation de l'étendue de la chirurgie des ganglions lymphatiques, ainsi que la fourniture d'un excellent indicateur pronostique en fonction de la réponse à la CNA. Les patientes répondant à la CNA ayant un risque moindre de rechute (Kim *et al.*, 2017).

En outre, les études cliniques récentes sont envisagées vers l'amélioration des effets de la chimiothérapie néo-adjuvante, pour guider davantage la thérapie ciblée adjuvant pour éradiquer le risque de micrométastases cliniquement silencieuses au moment de la chirurgie. Pour aller plus profondément et mieux comprendre le chemin actuel de la chimiothérapie dans le CSTN nous avons choisi deux études pour les analyser ci-dessous :

a. Analyse d'article de Miyashita *et al.* (2020), intitulé: Neo-adjuvant therapy for triple-negative breast cancer: Insights from a network meta-analysis.

Le meilleur schéma thérapeutique néo-adjuvant pour le CSTN est encore à déterminer pour les patients en raison du manque de traitement et de l'hétérogénéité biologique. Cependant, récemment, certains essais ont obtenu des résultats prometteurs sur l'amélioration des taux de réponse complète pathologiques (RCp) chez les patients atteints de CSTN. Étant donné que les patients atteints de RCp ont tendance à avoir un meilleur pronostic à long terme, RCp est souvent considérée comme un substitut de survie sans maladie (DFS) ou de la survie globale (OS). Par conséquent, l'identification des schémas associés aux taux de RCp les plus élevés est essentielle pour optimiser la prise en charge des patients atteints de CSTN.

a.1. Résultats et discussion

En premier lieu les chercheurs ont réalisé des études comparant différents schémas néo-adjuvants chez des patients atteints de CSTN. Ils ont effectué une méta-analyse en réseau comparant les régimes à l'aide du modèle à effets aléatoires, dans le quelle ils concentrent sur quatre types de médicaments (anthracycline, bevacizumab, pembrolizumab et les sels de platine (PI)) et tous les schémas de l'étude contenaient un taxane. Puis ils ont effectué une analyse des toxicités liées aux régimes thérapeutique néo-adjuvant et ils ont étudié la fréquence des événements hématologiques ou gastro-intestinaux, car dans une méta-analyse précédente, les schémas contenant PI se sont révélés être associés à une incidence significativement plus élevée d'événements

hématologique indésirables de grades 3 et 4 au cours du traitement systémique pour le cancer du sein métastatique, et dans le cadre néo-adjuvant pour CSTN.

Cette étude a confirmé que les schémas thérapeutiques contenant du PI étaient significativement supérieurs aux schémas non contenant des PI pour le taux de RCp seulement que cette augmentation est associée à une incidence significativement plus élevée d'événements indésirables hématologiques (une incidence significativement plus élevée de neutropénie fébrile et de thrombopénie de grade 3-grade 4). De même, les schémas thérapeutiques contenant du pembrolizumab étaient associés à des taux de RCp significativement plus élevés. Bien que l'ajout de PI à un régime contenant du pembrolizumab n'ait pas été associé à de meilleurs taux de RCp dans leur analyse.

Les schémas thérapeutiques contenant du bevacizumab ont également augmenté de manière significative le taux de RCp. Cependant, L'ajout d'anthracycline au régime n'a pas montré une amélioration du taux de RCp. Cela pourrait s'expliquer par le petit nombre de patients dans les essais comparant les régimes contenant de l'anthracycline et les régimes sans anthracycline inclus dans cette analyse.

Ont conclu que l'ajout de bevacizumab, de pembrolizumab et de sels de platine au schéma thérapeutique néo-adjuvant est associé à une augmentation des taux de RCp chez les patients atteints de CSTN. Cependant, d'autres essais complémentaires sont nécessaires pour compléter le précédent schéma thérapeutique afin qu'il soit utilisé comme traitement clinique.

b. Analyse d'article de Cavallone *et al.* (2020), intitulé: Prognostic and predictive value of circulating tumor DNA during neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer.

Le succès de la chimiothérapie néoadjuvante a remis en question le besoin de réaliser une intervention chirurgicale en cas de réponse complète et la nécessité de trouver des biomarqueurs capables de prédire une réponse pathologique complète (RCp).

L'un des nouveaux biomarqueurs les plus intéressants dans le diagnostic du cancer est la détection de l'ADN tumoral libre de cellules circulantes (ADNct). La présence d'ADNct a une valeur pronostique marquée lorsqu'elle est détectée après une résection chirurgicale car sa présence et sa quantité après la chirurgie ou le traitement reflètent la persistance d'une maladie résiduelle micro-métastatique qui est par ailleurs cliniquement indétectable. Cependant, la plupart des approches actuelles de l'ADNct reposent sur l'analyse des mutations ciblées de quelques gènes fréquemment mutés avec des points chauds de mutations, une approche difficilement applicable aux CSTN car ils ont peu de mutations récurrentes à l'exception de celles du gène TP53.

En effet, l'hétérogénéité remarquable de l'ADN tumoral des CSTN rend difficile l'utilisation d'une approche universelle et nécessite le développement de biomarqueurs spécifiques individualisés à chaque tumeur. Dans ce travail, les chercheurs ont présenté des résultats qui confirment la puissance de l'ADNct en tant que biomarqueur pronostique et prédictif potentiellement fort dans les premiers stades de cette maladie agressive.

b.1.Résultat et discussion

Les chercheurs ont récemment rendu compte des protocoles optimisés pour l'extraction de l'ADNct et en développant des dosages personnalisés de l'analyse par réaction en chaîne par polymérase en gouttelettes numériques ddPCR basés sur le séquençage de l'exon entier (WES) de chaque tumeur. Ils ont analysé les échantillons du sang de 26 patients atteints du CSTN avant, pendant et après la chimiothérapie néo-adjuvant.

Des tests de PCR individuels de gouttelettes numériques ont été développés pour 121 variantes (moyenne de 5/patient) identifiées à partir du séquençage de la tumeur, permettant la détection de l'ADNct chez 96% des patients au départ. Quatre patients avaient seulement 1 des 4 variants détectés, et les 2 variants de TP53 chez ces 4 patients ne faisaient pas partie des variants détectables. En effet, s'ils ont utilisé que des variantes de TP53, ils auraient obtenu une sensibilité de 60%, légèrement inférieure à la sensibilité de 75% obtenue par Riva et al. Chez les patients CSTN utilisant uniquement des variantes de TP53. Donc pour maximiser la sensibilité du test chez les patients CSTN il est nécessaire de réaliser plusieurs tests par patient, et pas seulement la sélection de gènes mutés de manière récurrente.

Par la suite ils ont évalué la sensibilité par l'utilisation d'un nombre faible de variantes, par exemple en choisissant seulement deux variantes, celles avec la fréquence des allèles mutants (FAM) les plus élevées dans le tissu tumoral. En utilisant cette approche, ils ont perdu la sensibilité (par exemple, au moment T4, 4 des 26 valeurs d'ADNct sont passées de détectables à non détectables). Les taux ont considérablement chuté après un cycle de CNA, en particulier chez les patients dont les tumeurs allaient avoir une réponse pathologique complète (RCp, $p = 0,0001$).

La détection précoce de l'ADNct au cours du traitement et également tardivement à la fin de la CNA avant la chirurgie était fortement prédictive d'une tumeur résiduelle à la chirurgie, mais son absence était moins prédictive de la (RCp), en particulier lorsque seuls les variants de TP53 sont considérés.

La détection de l'ADNct à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante a indiqué une survie sans rechute significativement moins bonne (HR = 0,29, IC à 95% 0,08–0,98, $p = 0,046$) et la survie globale (HR = 0,27, IC à 95% 0,075–0,96, $p = 0,043$). Ces résultats ont amené à conclure que dans

les cancers tels que les CSTN, dans lesquels il n'y a pas de mutations souvent récurrentes à l'exception de TP53, il faut probablement au moins 4 à 5 variants pour obtenir une sensibilité de détection et d'association fonctionnelle avec la tumeur. Après l'achèvement de la CNA, nous avons observé qu'une légère augmentation des taux d'ADNc était prédictive d'une réponse tumorale pathologique incomplète, mais plus important encore, l'absence de taux d'ADNc à ce stade pré-chirurgical est associée à une survie à long terme sans rechute et globale, avec une valeur pronostique similaire à celle du score RCp.

II.2.2. Thérapie ciblée

Le traitement ciblé s'attaque aux cibles moléculaires qui sont supposées jouer un rôle dans la carcinogenèse. Jusqu'à 90% des CSTN qui persistent après la chimiothérapie contiennent des altérations dans les voies qui peuvent être ciblées avec des agents actuellement sous investigation clinique, tels que les inhibiteurs de PARP, les inhibiteurs de PI3K, les inhibiteurs de NOTCH 4... (Freres *et al.*, 2010 ; Bianchini *et al.*, 2016). Parmi eux on cite :

a. Inhibiteurs de la poly (adénosine diphosphate [ADP] -ribose) polymérase (PARP)

La majorité des CSTN présentent un défaut de réparation de l'ADN, identifiable par analyse de signature mutationnelle, qui peut être ciblée avec des inhibiteurs de PARP (Chopra *et al.*, 2020). L'inhibition de PARP est une stratégie thérapeutique potentiellement létale synthétique pour le traitement des cancers présentant des défauts spécifiques de réparation de l'ADN, y compris ceux survenant chez les porteurs d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Il y a de plus en plus de preuves qu'il existe un lien entre le CSTN et le CS lié à une mutation BRCA1. En effet, ces deux types de cancers présentent de nombreuses similitudes au niveau morphologique et clinique.

Le BRCA1 joue un rôle majeur dans la réparation des cassures des doubles brins d'ADN par le mécanisme de recombinaison homologue (RH). L'expression de la protéine BRCA1 est significativement plus faible dans les tumeurs mammaires avec un grade histologique élevé, un déficit d'expression des récepteurs hormonaux et un profil basal-like, Ainsi, la voie BRCA-1 est probablement dysfonctionnelle dans les CSTN. Un mécanisme épigénétique, la méthylation du gène promoteur du BRCA1, pourrait être en cause. Ces tumeurs présentant une altération de la voie BRCA1 ont une sensibilité accrue aux sels de platine, qui génèrent des cassures au niveau de l'ADN, d'où l'idée de les utiliser davantage dans le traitement du CSTN. Les cellules avec une dysfonction de la voie BRCA1 seraient également sensibles aux inhibiteurs d'une enzyme, la Poly (ADP-ribose) polymérase (PARP). Cette enzyme est activée par les cassures ADN simples brins et permet la réparation de cette cassure unique. Dans ces tumeurs BRCA1 déficientes, la réparation

des cassures de ADN est impossible si les deux voies de réparation PARP et RH sont CSTN inhibées. Or, la perte de fonction BRCA1 inhibe la voie RH et les cellules tumorales soumises au inhibiteurs PARP sont vouées à l'apoptose. Plusieurs inhibiteurs de PARP1 tels que AZD2281, BSI-201, iniparib, talazoparib, rucaparib, L'olaparib ...Sont actuellement en développement clinique et sont prometteurs dans ce cadre unique (Turner et Reis-Filho, 2006 ; Reis-Filho et Tutt, 2008 ; Fong *et al.*, 2009 ; Chopra *et al.*, 2020).

b. Inhibiteurs d'EGFR

L'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) est un récepteur de type tyrosine kinase (TK) surexprimé dans 66 % des CSTN. Il existe deux types de thérapie ciblée sur ce récepteur, les anticorps monoclonaux (cetuximab ou Erbitux®) et les inhibiteurs de son activité tyrosine kinase (gefitinib ou Iressa® et erlotinib ou Tarceva®). Le blocage du récepteur entraîne la non-activation des kinases associées, une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire et une diminution de la vascularisation. Ces médicaments sont à l'étude en cancérologie mammaire et plus particulièrement en ce qui concerne le CSTN. Des données complémentaires ont montré une inactivation mineure de la voie de l'EGFR dans le CSTN par les inhibiteurs de l'EGFR, un témoignage puissant de l'activation des voies de résistance supplémentaires (Freres *et al.*, 2010 ; Sharpe *et al.*, 2011).

c. Inhibiteurs de l'angiogenèse

La néo-angiogenèse joue un rôle important dans la croissance tumorale. Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est le premier facteur contrôlant la formation des vaisseaux. Il n'est pas surexprimé de façon spécifique dans CSTN, mais la vascularisation joue un rôle important dans la dissémination métastatique de la maladie. Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Son taux de réponse en monothérapie est faible, mais, associé au paclitaxel, il augmente significativement la survie sans rechute (11 mois versus 6 mois) mais pas la survie globale. Deux études ont confirmé le bénéfice en termes de survie sans progression d'une association du bévacizumab avec le docétaxel et à la capécitabine. On ne connaît pas encore les facteurs prédictifs de la réponse à ce traitement qui possède, par ailleurs, des effets secondaires de type hypertension artérielle, hémorragie, protéinurie et perforation digestive. D'autres molécules, agissant sur l'angiogenèse, sont à l'étude, un inhibiteur de l'angiopoïétine (Bando, 2007 ; Miller *et al.*, 2007).

d. Ciblage de la mutation TP53

Les mutations p53 sont détectées dans le CSTN, (basaux 85% et luminaux 40%). Le ciblage de la voie p53 peut être à la fois direct et indirect. Par exemple, les inhibiteurs de MDM2 pourraient réactiver la fonction de suppresseur de tumeur de p53. La réparation cellulaire défectueuse médiée par P53 conduit à une dépendance des cellules G2-M, offrant ainsi une stratégie thérapeutique pour cibler l'apoptose dans le CSTN. De nombreux agents de ciblage de l'apoptose sont actuellement testés dans des tumeurs solides, et sont reconnus comme des médicaments à venir dans le CSTN (Shangary et Wang, 2009 ; Prat *et al.*, 2013).

e. Inhibiteurs de mTOR et de PI3K

e.1. Analyse d'article de Coussy *et al.* (2020), intitulé: Response to mTOR and PI3K inhibitors in enzalutamide-resistant luminal androgen receptor triple-negative breast cancer patient-derived xenografts.

Le cancer du sein aux récepteurs luminaux des androgènes (RLA) représente 10% de tous les cancers du sein triple négatifs (CSTN). Un traitement anti-androgénique pour ce sous-type est en cours de développement, mais n'apporte que des avantages cliniques partiels. Dans cette étude, Coussy et al ont cherché à caractériser les altérations génomiques de RLA, à analyser l'activation de la voie de signalisation PI3K et à comparer la réponse aux inhibiteurs de la voie PI3K avec celle à la thérapie anti-androgénique dans les xénogreffes dérivées de patients (XDP) de RLA.

e.1.1. Résultat et discussion

Dans la présente étude, les chercheurs utilisent quatre modèles XDP de type RLA et ont été identifiés, sur la base de leurs profils transcriptomiques, dans une cohorte de 57 modèles XDP de CSTN. L'expression des gènes liés au récepteur androgène (RA), des cytokératines basales et luminales et des gènes EMT a été analysée par RT-PCR et IHC. Les mutations AKT1 et PIK3CA ont été identifiées par séquençage à haut débit ciblé et l'activation de la voie PI3K a été analysée avec un tableau de protéines en phase inverse. Trois XDP de RLA avec une mutation PIK3CA ou AKT1 ont été traités avec l'inhibiteur RA enzalutamide, un inhibiteur PI3K (association d'anthracyclines et de cyclophosphamide), un double inhibiteur PI3K-mTOR (PF-04691502) et un inhibiteur mTORC1-mTORC2 (AZD2014). Enfin, les chercheurs ont examiné une cohorte clinique de 329 CSTN pour chercher des mutations hotspot dans PIK3CA et AKT1.

Les résultats obtenus ont montré que les XDP du CSTN de type RLA étaient significativement enrichis en mutations PIK3CA et AKT1, et avaient des niveaux plus élevés

d'expression génique de type androgène luminal et un score d'activation des protéines de la voie PI3K plus élevé que les autres sous-types de CSTN, La voie PI3K est la seule voie majeure modifiée dans le sous-type RLA, contrastant avec la situation dans d'autres sous-types et ouvrant de nouvelles possibilités de traitement efficace.

L'analyse immunohistochimique a révélé une forte expression de la cytokératine luminale (CK18) et RA dans trois modèles XDP de type RLA. Les chercheurs ont constaté que les inhibiteurs de mTOR et PI3K avaient une activité antitumorale marquée *in vivo* dans XDP hébergeant des altérations génomiques des gènes PIK3CA et AKT1 qui ne répondaient pas à l'enzalutamide antagoniste RA. Ces résultats suggèrent que les mutations AKT1 et PIK3CA sont les principaux moteurs de la prolifération cellulaire dans ces tumeurs.

On conclut que les résultats fournissent une justification solide pour le dépistage des mutations PIK3CA et AKT1 chez les patients CSTN-RA et pour le traitement de patients sélectionnés avec des inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR. Ces résultats indiquent également que PIK3CA et AKT1 sont des cibles thérapeutiques potentielles pour les modèles XDP de CSTN de type RLA résistants à l'enzalutamide.

f. Inhibiteurs de NOTCH 4

f.1. Analyse d'article de Zhou *et al.* (2020), intitulé: NOTCH4 maintiens quiescent mesenchymal-like breast cancer stem cells via transcriptionally activating SLUG and GAS1 in triple-negative breast cancer.

La voie NOTCH, hautement conservée au cours de l'évolution et impliquée dans la régulation de la maintenance des cellules souches et du contrôle de devenir cellulaire, est fréquemment dérégulée et impliquée dans la survenue des cancers, la chimiorésistance, les rechutes et les métastases. Des études antérieures ont démontré que parmi les quatre récepteurs NOTCH, NOTCH4 est plus attractif dans CSTN pour les raisons suivantes: (1) il a été initialement identifié dans une tumeur mammaire de souris déclenchée par un virus et donc directement lié à l'initiation de la tumeur, (2) Il a été rapporté que NOTCH4 est impliqué dans la progression du cancer et la régulation des cellules souches du cancer du sein (CSCS) et fonctionne comme un marqueur de cellules souches de mélanome, (3) Il a été récemment démontré que NOTCH4 joue un rôle dans CSTN, car deux groupes indépendants ont observé une expression élevée de NOTCH4 dans CSTN pour mettre en évidence sa signification clinique. Aussi SLUG est une véritable cible directe de NOTCH4 non seulement dans le développement cardiaque mais aussi dans le maintien et la survie de CSCS de type ML, Cependant, la question est de savoir si NOTCH4 pourrait être utilisé comme

marqueur CSCS dans CSTN et quels sont les mécanismes sous-jacents n'ont pas encore été clairement résolus.

f.1.1.Résultat et discussion

Dans cette étude, les chercheurs ont déterminé l'expression et l'activation de NOTCH4 dans des lignées cellulaires de cancer du sein et des échantillons de tumeurs par qRT-PCR, le transfert de Western et l'immunohistochimie. Par la suite, des expériences de dilution en série *in vitro* et *in vivo* ont été effectuées pour démontrer l'application de NOTCH4 comme marqueur efficace de type mésenchymateux CSCS-ML dans le CSTN. Une surexpression stable de lignées cellulaires NOTCH4 activées et knockdown a été établie à l'aide de lentivirus. RNA-seq et qRT-PCR ont été utilisés pour révéler les effecteurs en aval de NOTCH4, suivis par des dosages d'immunoprécipitation à double luciférase et chromatine pour identifier les véritables sites de liaison de NOTCH4 sur les promoteurs SLUG et GAS1. Des expériences de test Transwell, de formation de mammosphère et de chimiorésistance ont été effectuées pour déterminer les effets de SLUG, GAS1 et NOTCH4 sur les caractéristiques mésenchymateuses des cellules CSTN. L'analyse de survie a été utilisée pour étudier la relation de NOTCH4, SLUG et GAS1 avec le pronostic de cancer du sein.

Dans ce travail, Zhou *et al* ont démontré que NOTCH4 était extrêmement exprimé et activé dans CSTN, ce qui contribue au maintien des CSCS-ML. En outre, NOTCH4 montre une efficacité significativement plus élevée dans le marquage des CSCS-ML que le marqueur CD24-CD44 + couramment utilisé. Mécaniquement, NOTCH4 régule positivement la transcription de SLUG et GAS1 pour promouvoir l'EMT et la quiescence dans CSTN, respectivement. Les effets de NOTCH4 peuvent être imités par une surexpression simultanée de SLUG et de GAS1. De plus, SLUG est également impliqué dans l'exploitation de GAS1, un gène suppresseur de tumeur connu, via sa fonction anti-apoptotique (Fig.4).

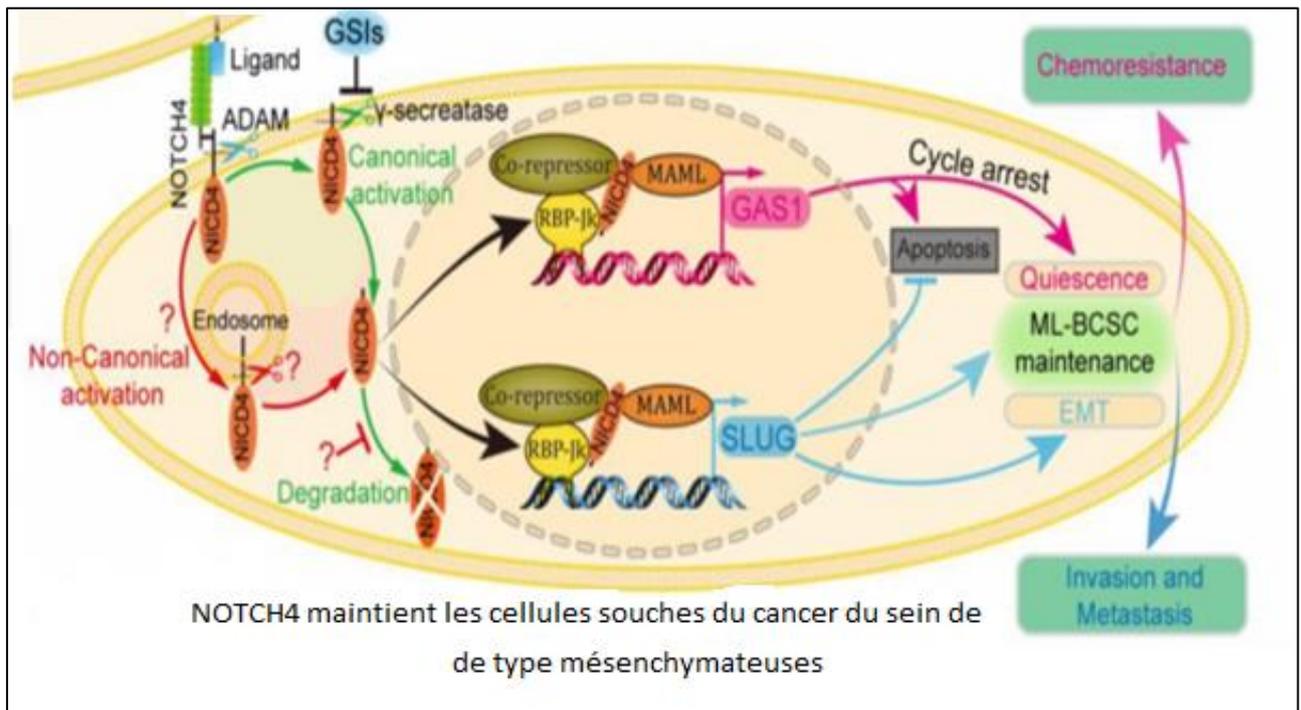


Fig.4. Un schéma récapitulatif des résultats de ce travail.

L'activation aberrante de NOTCH4 induit et maintient le statut des CSCS-ML en activant de manière transcriptionnelle SLUG et GAS1, qui travaillent ensemble pour induire simultanément l'EMT et la quiescence cellulaire, ce qui pourrait être une cible thérapeutique potentielle pour inhiber la métastase et la chimiorésistance de CSTN.

Pour conclure, les résultats de Zhou *et al* révèlent que le circuit NOTCH4-SLUG-GAS1 sert de cible potentielle pour une intervention tumorale en surmontant la stature des CSCS-ML et en conquérant la chimiorésistance létale et les métastases de CSTN.

II.2.3. Immunothérapie

De nombreuses études ont démontré le rôle central du système immunitaire dans le cancer, mais son rôle dans le CSTN reste sous l'étude. L'introduction de l'immunothérapie dans le traitement du cancer apporte un bénéfice clinique significatif contre les tumeurs immunogènes, comme le mélanome et a créé de grands espoirs pour le traitement de CSTN. Les réponses immunitaires spécifiques de l'antigène sont complexes et hautement régulées, impliquant un couplage stimulant/inhibiteur de récepteurs et de ligands qui peuvent être spécifiquement dirigés contre les cellules cancéreuses. En général, l'immunothérapie anticancéreuse englobe les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, les cytokines et la thérapie cellulaire adoptive tel que la voie PD-1/PDL-1 (Chang-Qing *et al.*, 2019).

II.2.3.1. Point de contrôle immunitaire (Voie de PD-1/ PDL-1)

La voie PD-1/ PD-L1 est une voie inhibitrice clé. Lorsqu'elle est activée, elle régule l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et aide à éviter l'auto-immunité et à maintenir l'homéostasie du système immunitaire. Dans le microenvironnement tumoral, le cancer exploite cette voie pour supprimer la réponse immunitaire et inhiber l'activité des cellules T cytotoxiques (Terranova-Barberio *et al.*, 2017).

PD-1 peut être activé principalement par PD-L1 (ligand de la protéine 1 de la mort cellulaire programmée), qui est exprimé sur les cellules T, les cellules B, les cellules NK, les macrophages, les Cluster de différenciation (CD), les cellules épithéliales et les cellules endothéliales vasculaires, lors de la stimulation par l'IFN- γ . En tant que régulateurs d'inhibiteurs critiques, les interactions PD-1/PD-L1 dans les tissus normaux peuvent protéger contre les lésions tissulaires et limiter les réactions inflammatoires médiées par les cellules T et d'autres composants du système immunitaire lors d'infections. Les cellules tumorales expriment également PD-L1 et inhibent les réponses des lymphocytes T en liant PD-L1 à PD-1 sur les lymphocytes T activés, conduisant à un épuisement immunitaire et à une régulation négative de la réponse immunitaire locale. Une expression accrue de PD-L1 est observée à la surface des cellules CSTN et a des conséquences fonctionnelles sur les cellules T, notamment en diminuant leur prolifération et en augmentant l'apoptose. Ce qui justifie la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques ciblant l'axe PD-1/PD-L1 pour libérer la destruction efficace des cellules CSTN (Flies et Chen, 2007 ; Mittendorf *et al.*, 2014 ; Tumei *et al.*, 2014 ; García-Tejido *et al.*, 2016).

a. Analyse d'article d'Ashraf *et al.* (2019), intitulé: Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies.

Avec la découverte d'antigènes spécifiquement exprimés dans les cellules CSTN et le développement de la technologie des anticorps monoclonaux, l'immunothérapie émerge comme une nouvelle option prometteuse pour le CSTN.

La cathepsine D humaine (cath-D) est une endoprotéinase aspartique omniprésente, lysosomale, protéolytiquement active à faible pH, surproduite et abondamment sécrétée par les cellules épithéliales humaines de cancer du sein. Aussi, elle affecte à la fois les cellules cancéreuses et stromales dans le microenvironnement de la tumeur du sein en augmentant la prolifération des cellules de cancer du sein, la croissance des fibroblastes, l'angiogenèse tumorale, la croissance tumorale et les métastases. Le cath-D humain est synthétisé sous forme de précurseur de 52 kDa qui est converti en un intermédiaire monocaténaire actif de 48 kDa dans les endosomes, puis en une

forme mature entièrement active, composée d'une chaîne lourde de 34 kDa et d'une chaîne légère de 14 kDa dans les lysosomes. Son site catalytique comprend deux résidus aspartiques critiques, le résidu 33 sur la chaîne légère et le résidu 231 sur la chaîne lourde. Cette étude a exploré si le cath-D est un biomarqueur extracellulaire associé aux cellules tumorales et une cible puissante pour la thérapie à base d'anticorps dans le CSTN.

a.1. Résultat et discussion

Dans cette étude, les chercheurs ont tout d'abord validé la valeur potentielle de cath-D en tant que cible extracellulaire spécifique de la tumeur dans le CSTN et son aptitude à la thérapie à base d'anticorps. La valeur pronostique et la localisation de Cath-D ont été évaluées par transcriptomique, protéomique et immunohistochimie dans le CSTN. Ensuite, deux fragments de scFv humains anti-cath-D de première classe se liant à la fois à la cath-D humaine et à la souris ont été générés en utilisant la présentation sur phage et clones au format IgG1 λ humain (F1 et E2). La biodistribution des anticorps anti-cath-D, l'efficacité antitumorale et les mécanismes sous-jacents *in vivo* ont été étudiés dans des xénogreffes tumorales de CSTN (MDA-MB-231) chez des souris nude. L'effet antitumoral a été d'avantage évalué dans les xénogreffes des patients CSTN (XDP).

D'abord, Ashraf *et al.* ont étudié la signification clinique de l'expression de la CTSD (le gène codant pour cath-D) dans une cohorte de 255 patients atteints du CSTN, et les résultats ont montré que la CTSD était élevé, les niveaux d'ARNm étaient en corrélation avec une survie sans récurrence plus courte dans le CSTN, et la cath-D extracellulaire a été détectée dans le microenvironnement de la tumeur, mais pas dans le stroma mammaire normal correspondant.

Les anticorps anti-cath-D F1 et E2 se sont accumulés dans les xénogreffes tumorales TNBC MDA-MB-231, ont inhibé la croissance tumorale et amélioré la survie des souris sans toxicité apparente. La fonction Fc de F1, le meilleur candidat d'anticorps, était essentielle pour l'inhibition maximale de la tumeur dans le modèle MDA-MB-231. Mécaniquement, la réponse antitumorale F1 a été déclenchée par l'activation des cellules tueuses naturelles (NK) via une régulation positive d'IL-15, associée à la production de granzyme B et de perforine, et la libération de cytokine antitumorale d'IFN γ . L'anticorps F1 a également empêché le recrutement tumoral des macrophages M2 immunosuppresseurs associés aux tumeurs et des cellules suppressives dérivées de myéloïdes. Un effet spécifique associé à un microenvironnement tumoral moins immunosuppresseur mis en évidence par la diminution du TGF β . Enfin, l'anticorps F1 a inhibé la croissance tumorale de deux XDP de CSTN, isolés de patients résistants ou non à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Pour conclure, cette étude a démontré pour la première fois que le cath-D est une cible extracellulaire spécifique de la tumeur dans le CSTN. De plus, ce travail a validé de concept

préclinique la faisabilité et l'efficacité d'une stratégie immunomodulatrice basée sur des anticorps contre cath-D pour traiter les patients atteints de CSTN.

b. Analyse d'article de Li *et al.* (2020), intitulé: Autophagy deficiency promotes triple-negative breast cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity by blocking tenascin-C degradation.

Parmi les stratégies immunothérapeutiques actuellement testées dans le cadre d'études précliniques ou d'essais cliniques impliquant des patients CSTN, l'utilisation d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire tel que l'atezolizumab plus nab-paclitaxel est particulièrement intéressante et approuvé en CSTN avancé. Cependant, le taux de réponse aux anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 seuls reste faible chez les patients CSTN. La raison est au moins en partie due aux facteurs immunosuppresseurs existant dans le microenvironnement tumoral limitant la cytotoxicité tumorale par les lymphocytes T.

Il a été rapporté que dans le CSTN la capacité autophagique, soit au niveau basal, soit après une exposition à divers stress y compris l'hypoxie, la famine et le manque de facteurs de croissance, peut être altérée.

La ténascine-C (TNC) est une glycoprotéine de matrice extracellulaire hautement exprimée dans les tumeurs solides malignes. La TNC a été impliquée dans la modulation de la migration cellulaire, de la prolifération, de l'invasion et de l'angiogenèse. La TNC est également bien connu pour sa fonction d'arrêter la prolifération et d'activer les lymphocytes T pour surmonter la surveillance immunitaire. Mécaniquement, la TNC peut engager le récepteur de l'intégrine β des cellules T via ses répétitions de fibronectine de type III (FNIII), puis bloquer l'activation de la GTPase Rho pour inhiber la réorganisation de l'actine/myosine et du cytosquelette des microtubules. Par conséquent, la TNC est une cible très intéressante dans le traitement du cancer, et l'anticorps monoclonal 131 I-anti-ténascine 81c6 a déjà été dans une piste clinique.

De plus en plus des preuves suggèrent que l'autophagie influence les réponses immunitaires cellulaires. Cependant, les mécanismes par lesquels cette autophagie peut stimuler ou limiter l'attaque immunitaire des cellules T sur les cellules tumorales restent opaques.

b.1. Résultat et discussion

L'étude a été faite *in vitro* et *in vivo* en utilisant les différentes techniques cellulaires et immunologiques. Les résultats ont révélé que les défauts d'autophagie inhibaient la destruction médiée par les lymphocytes T dans les tumeurs CSTN et la TNC a été identifiée comme un régulateur clé de l'immunosuppression médiée par un déficit en autophagie. L'ubiquitination liée à Lys63 du TNC catalysée par la ligase E3 Skp2 est critique pour la reconnaissance ultérieure du TNC par la protéine p62 du récepteur de l'autophagie dans le processus de dégradation autophagique sélective. Des niveaux élevés de TNC étaient non seulement un facteur pronostique indépendant d'une mauvaise survie globale, mais ils ont également montré une corrélation négative significative avec l'expression de LC3B et de CD8 +Infiltration tumorale à cellules T chez les patients CSTN. Notamment, ils ont ciblé les cellules sensibilisées au TNC pour tuer les tumeurs par les lymphocytes T et améliorer les effets antitumoraux des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans les tumeurs CSTN déficientes en autophagie. Le knockdown du TNC dans les cellules CSTN déficientes en autophagie a restauré la susceptibilité des cellules à être tuées par les cellules T cytotoxiques *in vitro* et *in vivo*.

Les résultats de cette étude ont révélé que l'interférence entre l'autophagie et les compartiments immunitaires dans les patients CSTN avec une faible réponse au traitement de blocage des points de contrôle immunitaires pouvait être un composant ciblable pour les stratégies thérapeutiques potentielles de CSTN. Enfin, l'étude a confirmé que l'autophagie défectueuse est un facteur immunosuppresseur clé dans les tumeurs CSTN.

Conclusion

Le cancer du sein triple négatif est l'une des formes les plus agressives de cancer du sein avec la mortalité la plus élevée en raison du taux élevé de rechute, un potentiel métastatique plus élevé, de la résistance et de l'absence de traitement efficace, et une survie globale plus courte que les autres sous-types majeurs de cancer du sein.

Le développement des techniques de biologie moléculaire a aidé à définir le paysage moléculaire du CSTN, ainsi que, l'identification de biomarqueurs comme les ADN circulants, les inhibiteurs de NOTCH et mTOR et aussi les nouveaux points de contrôle tel que cath-D et les facteurs immunosuppresseurs qui peuvent aider à orienter les décisions de traitement dans le CSTN.

De ce fait, plusieurs perspectives ont pu être soulevées :

- Hors le pembrolizumab aucun autre inhibiteur du point de contrôle immunitaire n'a été étudié comme thérapie néo-adjuvante pour le CSTN, ce qui donne l'importance à effectuer des recherches sur d'autres inhibiteurs du point de contrôle immunitaire.
- Développement d'une stratégie immuno-modulatrice basée sur des anticorps monoclonaux contre la protéine (PD1-PDL1) exprimée à la surface des cellules cancéreuses.
- Trouver d'autres mutations clés qui servent à améliorer l'utilisation des ADNct pour développer le pronostic de CSTN.
- Combiner plusieurs cibles thérapeutiques ce qui pourrait améliorer les résultats de la thérapie ciblée.
- Combiner le sous-typage moléculaire et le séquençage ciblé pourrait être une stratégie de traitement prometteuse pour les CSTN.
- Combiner les trois types de thérapie en parallèle peut améliorer les résultats de traitement et minimiser le maximum des effets secondaires.

- Adorno, Maddalena, Michelangelo Cordenonsi, Marco Montagner, Sirio Dupont, Christine Wong, Byron Hann, Aldo Solari, et al. « A Mutant-P53/Smad Complex Opposes P63 to Empower TGFbeta-Induced Metastasis ». *Cell* 137, n° 1 (3 avril 2009): 87-98.
- Ahn, S. G., Kim, S. J., Kim, C., & Jeong, J. (2016). Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*. 19 : 223-230.
- Al jarroudi, O., Abda, N., Brahmi, S., et Afqir, S. (2017). Triple Negative Breast Cancer at the University Hospital Mohammed VI – Oujda. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 18 : 195-200.
- Amos, K. D., Adamo, B., et Anders, C. K. (2012). Triple-negative breast cancer : An update on neoadjuvant clinical trials. *International Journal of Breast Cancer*. 385978 : 1-7.
- Anders, C., et Carey, L. A. (2008). Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 22 : 1233-1243.
- Antoine, M., Teilhac, M.-F., Poulet, B., et Cros, J. (2010). De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse. *Médecine Nucléaire*. 34 : 14-22.
- Aqil, F., Jeyabalan, J., Munagala, R., Ravoori, S., Vadhanam, M. V., Schultz, D. J., et Gupta, R. C. (2017). Chemoprevention of Rat Mammary Carcinogenesis by Apiaceae Spices. *International Journal of Molecular Sciences*. 18 : 421-441.
- Ashraf, Y., Mansouri, H., Laurent-Matha, V., Alcaraz, L. B., Roger, P., Guiu, S., Derocq, D., Robin, G., Michaud, H.-A., Delpech, H., Jarlier, M., Pugnère, M., Robert, B., Puel, A., Martin, L., Landomiel, F., Bourquard, T., Achour, O., Fruitier-Arnaudin, I., et Liaudet-Coopman, E. (2019). Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 7 : 29-46.
- Autophagy deficiency promotes triple-negative breast cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity by blocking tenascin-C degradation. *Nature Communications*. 11 : 3806-3825.
- Bando, H. (2007). Vascular endothelial growth factor and bevacitumab in breast cancer. *Breast Cancer*. 14 : 163-173.
- Bauer, K. R., Brown, M., Cress, R. D., Parise, C. A., et Caggiano, V. (2007). Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 109 : 1721-1728.

- Bertucci, F., Finetti, P., Cervera, N., Charafe-Jauffret, E., Mamessier, E., Adélaïde, J., et Charpin, C. (2006). Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer research*. 66 : 4636-4644.
- Bianchini, G., Balko, J. M., Mayer, I. A., Sanders, M. E., et Gianni, L. (2016). Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature reviews. Clinical oncology*. 13 : 0674-690.
- Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., Remontet, L., Woronoff, A.-S., et Bossard, N. (2013). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 Partie 1—Tumeurs solides. *Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire*. 4 : 122-131.
- Boisserie-Lacroix, M., MacGrogan, G., Debled, M., Ferron, S., Lippa, N., et Hurtevent-Labrot, G. (2014). Le cancer du sein triple-négatif. Le triple-négatif est fréquent chez les patientes mutées : Comment ne pas le rater ? Comment le caractériser ? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter vers le diagnostic histologique ? *Imagerie de la Femme*. 24 : 105-112.
- Bousquet, G., Bouchtaoui, M. E., Sophie, T., Leboeuf, C., de Bazelaire, C., Ratajczak, P., Giacchetti, S., de Roquancourt, A., Bertheau, P., Verneuil, L., Feugeas, J.-P., Espié, M., et Janin, A. (2017). Targeting autophagic cancer stem-cells to reverse chemoresistance in human triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 8 : 35205-35221.
- Budny, A., Starosławska, E., Budny, B., Wójcik, R., Hys, M., Kozłowski, P., Budny, W., Brodzik, A., & Burdan, F. (2019). [Epidemiology and diagnosis of breast cancer]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 46 :195-204.
- Cavallone, L., Aguilar-Mahecha, A., Lafleur, J., Brousse, S., Aldamry, M., Roseshter, T., Lan, C., Alirezaie, N., Bareke, E., Majewski, J., Ferrario, C., Hassan, S., Discepolo, F., Seguin, C., Mihalcioiu, C., Marcus, E. A., Robidoux, A., Roy, J.-A., Pelmus, M., et Basik, M. (2020). Prognostic and predictive value of circulating tumor DNA during neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Scientific Reports*. 10 : 14704-14717.
- Chang-Qing, Y., Jie, L., Shi-Qi, Z., Kun, Z., Zi-Qian, G., Ran, X., Hui-Meng, L., Ren-Bin, Z., Gang, Z., Da-Chuan, Y., et Chen-Yan, Z. (2020). Recent treatment progress of triple negative breast cancer. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 151: 40-53.
- chemotherapy according to PAM50 subtypes, immune and proliferation genes in triple-negative early breast cancer : Primary translational analysis of the WSG-ADAPT-TN trial. *International Journal of Cancer*. 1 : 262-271.

Chen, Jian, et Kathleen A. Gallo. « MLK3 Regulates Paxillin Phosphorylation in Chemokine-Mediated Breast Cancer Cell Migration and Invasion to Drive Metastasis ». *Cancer Research* 72, n° 16 (15 août 2012): 4130-40.

Cheung, Sai Yin, Yvonne Jia Yu Boey, Valerie Cui Yun Koh, Aye Aye Thiike, Jeffrey Chun Tatt Lim, Javed Iqbal, et Puay Hoon Tan. « Role of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers in Triple-Negative Breast Cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment* 152, n° 3 (août 2015): 489-98.

Choi, Sul Ki, Hoe Suk Kim, Tiefeng Jin, et Woo Kyung Moon. « LOXL4 Knockdown Enhances Tumor Growth and Lung Metastasis through Collagen-Dependent Extracellular Matrix Changes in Triple-Negative Breast Cancer ». *Oncotarget* 8, n° 7 (14 février 2017): 11977-89.

Chopra, N., Tovey, H., Pearson, A., Cutts, R., Toms, C., Proszek, P., Hubank, M., Dowsett, M., Dodson, A., Daley, F., Kriplani, D., Gevensleben, H., Davies, H. R., Degasperi, A., Roylance, R., Chan, S., Tutt, A., Skene, A., Evans, A., et Turner, N. C. (2020). Homologous recombination DNA repair deficiency and PARP inhibition activity in primary triple negative breast cancer. *Nature Communications*. 11 : 2662-2674.

Cocco, S., Piezzo, M., Calabrese, A., Cianniello, D., Caputo, R., Di Lauro, V., Fusco, G., di Gioia, G., Licenziato, M., et de Laurentiis, M. (2020). Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: State-of-the-Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 21 : 4579-4613.

Cottu P., et Vincent-Salomon A. (2010). Les carcinomes triplénégatifs du sein : aspects moléculaires, morphologiques et cliniques. *La lettre du sénologue*. 50 : 8-21.

Coussy, F., Lavigne, M., de Koning, L., Botty, R. E., Nemati, F., Naguez, A., Bataillon, G., Ouine, B., Dahmani, A., Montaudon, E., Painsec, P., Chateau-Joubert, S., Laetitia, F., Larcher, T., Vacher, S., Chemlali, W., Briaux, A., Melaabi, S., Salomon, A. V., et Marangoni, E. (2020). Response to mTOR and PI3K inhibitors in enzalutamide-resistant luminal androgen receptor triple-negative breast cancer patient-derived xenografts. *Theranostics*. 10 :1531-1543.

Da Silva, J. L., Cardoso Nunes, N. C., Izetti, P., de Mesquita, G. G., et de Melo, A. C. (2020). Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 145 : 102-113.

Dey, Julien H., Fabrizio Bianchi, Johannes Voshol, Debora Bonenfant, Edward J. Oakeley, et Nancy E. Hynes. « Targeting Fibroblast Growth Factor Receptors Blocks PI3K/AKT Signaling, Induces Apoptosis, and Impairs Mammary Tumor Outgrowth and Metastasis ». *Cancer Research* 70, n° 10 (15 mai 2010): 4151-62.

- Douma, Sirith, Theo Van Laar, John Zevenhoven, Ralph Meuwissen, Evert Van Garderen, et Daniel S. Peeper. « Suppression of Anoikis and Induction of Metastasis by the Neurotrophic Receptor TrkB ». *Nature* 430, n° 7003 (26 août 2004).
- FDA-NIH Biomarker Working Group, (2016). BEST (Biomarkers, EndpointS, and Other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US) Accessed August 10, 2019.
- Feng Y., Spezia M., Huang S., Yuan C., Zeng Z., Zhang L., et Liu B. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*. 5 : 77-106.
- Ferrari-Amorotti, Giovanna, Claudia Chiodoni, Fei Shen, Sara Cattelani, Angela Rachele Soliera, Gloria Manzotti, Giulia Grisendi, et al. « Suppression of Invasion and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer Lines by Pharmacological or Genetic Inhibition of Slug Activity ». *Neoplasia (New York, N.Y.)* 16, n° 12 (décembre 2014): 1047-58.
- Flies, D. B., et Chen, L. (2007). The new B7s: Playing a pivotal role in tumor immunity. *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)*. 30 : 251-260.
- Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., Mortimer, P., Swaisland, H., Lau, A., O'Connor, M. J., Ashworth, A., Carmichael, J., Kaye, S. B., Schellens, J. H. M., et Bono, J. S. (2009). Inhibition of Poly (ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *New England Journal of Medicine*. 361 : 123-134.
- Freres, P., Collignon, J., Gennigens, C., Scagnol, I., Rorive, A., Barbeaux, A., Coucke, P., et Jerusalem, G. (2010). Le cancer du sein « triple négatif ». *Revue Médicale de Liège*. 65 : 120-126.
- García-Tejjido, P., Cabal, M. L., Fernández, I. P., et Pérez, Y. F. (2016). Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clinical Medicine Insights. Oncology*. 10 : 31- 39.
- Gluz, O., Kolberg-Liedtke, C., Prat, A., Christgen, M., Gebauer, D., Kates, R., Paré, L., Grischke, E.-M., Forstbauer, H., Braun, M., Warm, M., Hackmann, J., Uleer, C., Aktas, B., Schumacher, C., Kuemmel, S., Wuerstlein, R., Pelz, E., Nitz, U, Harbeck, N. (2020). Efficacy of deescalated
- Gucalp, A., et Traina, T. A. (2011). Triple-Negative Breast Cancer: Adjuvant Therapeutic Options. *Chemotherapy Research and Practice*. 2011 : 1-13.
- Gunasinghe, N. P. A. Devika, Alan Wells, Erik W. Thompson, et Honor J. Hugo. « Mesenchymal-Epithelial Transition (MET) as a Mechanism for Metastatic Colonisation in Breast Cancer ». *Cancer Metastasis Reviews* 31, n° 3-4 (décembre 2012): 469-78.

- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., et Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 5 : 35-66.
- Jéhannin-Ligier, K., Dantony, E., Bossard, N., Molinié, F., Defosse, G., Daubisse-Marliac, L., Delafosse, P., Remontet, L., et Uhry, Z. (2017). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. *Saint-Maurice : Santé publique France*.18 : 1-80.
- Jin, Wei, Bo-bin Chen, Ji-yu Li, Hua Zhu, Mark Huang, Sheng-mei Gu, Qiao-qiao Wang, et al. « TIEG1 Inhibits Breast Cancer Invasion and Metastasis by Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Transcription and the EGFR Signaling Pathway ». *Molecular and Cellular Biology* 32, n° 1 (janvier 2012): 50-63.
- Jung, N., Maguer-Satta, V., et Guyot, B. (2019). Early Steps of Mammary Stem Cell Transformation by Exogenous Signals; Effects of Bisphenol Endocrine Disrupting Chemicals and Bone Morphogenetic Proteins. *Cancers*. 11 : 1351-1369.
- Kim, G. M., Jeung, H.-C., Jung, K. H., Kim, S. H., Kim, H. J., Lee, K. H., Park, K. H., Lee, J. E., Ahn, M. S., Kohn, S., Lee, S. S., Moon, Y. W., & Sohn, J. (2017). PEARLY : A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo)adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 15 : 587-587.
- Lee, M., Park, I. A., Heo, S.-H., Kim, Y.-A., Gong, G., et Lee, H. J. (2019). Association between p53 Expression and Amount of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 53 : 180-187.
- Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., Chakravarthy, A. B., Shyr, Y., et Pietenpol, J. A. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation*. 121 : 2750–2767.
- Lehmann, B. D., et Pietenpol, J. A. (2014). Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple- negative breast cancer subtypes. *The Journal of pathology*. 232 : 142-150.
- Lehmann, B. D., Jovanović, B., Chen, X., Estrada, M. V., Johnson, K. N., Shyr, Y., Moses, H. L., Sanders, M. E., et Pietenpol, J. A. (2016). Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLOS ONE*. 11 : 157368-157390.
- Li, Z.-L., Zhang, H.-L., Huang, Y., Huang, J.-H., Sun, P., Zhou, N.-N., Chen, Y.-H., Mai, J., Wang, Y., Yu, Y., Zhou, L.-H., Li, X., Yang, D., Peng, X.-D., Feng, G.-K., Tang, J., Zhu, X.-F., et Deng, R. (2020).

- Liang, S., Peng, X., Li, X., Yang, P., Xie, L., Li, Y., Du, C., et Zhang, G. (2014). Silencing of CXCR4 sensitizes triple-negative breast cancer cells to cisplatin. *Oncotarget*. 6 : 1020-1030.
- Makki, J. (2015). Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*.8 : 129-137.
- Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., Kuroi, K., Im, S.-A., Park, B.-W., Kim, S.-B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, J., Kim, A., Park, K.-H., Sasano, H., ... Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 22 : 2147-2159.
- Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M., Perez, E. A., Shenkier, T., Cella, D., et Davidson, N. E. (2007). Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 357 : 2666-2676.
- Mittendorf, E. A., Philips, A. V., Meric-Bernstam, F., Qiao, N., Wu, Y., Harrington, S., Su, X., Wang, Y., Gonzalez-Angulo, A. M., Akcakanat, A., Chawla, A., Curran, M., Hwu, P., Sharma, P., Litton, J. K., Molldrem, J. J., et Alatrash, G. (2014). PD-L1 Expression in Triple Negative Breast Cancer. *Cancer immunology research*. 2 : 361-370.
- Miyashita, H., Satoi, S., Cruz, C., et Malamud, S. C. (2020). Neo-adjuvant therapy for triple-negative breast cancer: Insights from a network meta-analysis. *The Breast Journal*. 26 : 1717-1728.
- Momenimovahed, Z., et Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 11 : 151-164.
- Neophytou, C., Boutsikos, P., & Papageorgis, P. (2018). Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Targets of Triple-Negative Breast Cancer Metastasis. *Frontiers in Oncology*. 8 : 1-13.
- Padua, David, Xiang H.-F. Zhang, Qiongqing Wang, Cristina Nadal, William L. Gerald, Roger R. Gomis, et Joan Massagué. « TGFbeta Primes Breast Tumors for Lung Metastasis Seeding through Angiopoietin-like 4 ». *Cell* 133, n° 1 (4 avril 2008): 66-77.
- Papageorgis, Panagiotis, Sait Ozturk, Arthur W. Lambert, Christiana M. Neophytou, Alexandros Tzatsos, Chen K. Wong, Sam Thiagalingam, et Andreas I. Constantinou. « Targeting IL13Ralpha2 Activates STAT6-TP63 Pathway to Suppress Breast Cancer Lung Metastasis ». *Breast Cancer Research: BCR* 17 (25 juillet 2015): 98-110.
- Pareja, F., Geyer, F. C., Marchiò, C., Burke, K. A., Weigelt, B., et Reis-Filho, J. S. (2016). Triple-negative breast cancer: The importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. *NPJ Breast Cancer*. 2 : 16036-16047.

- Park, J. H., Ahn, J.-H., et Kim, S.-B. (2018). How shall we treat early triple-negative breast cancer (TNBC): From the current standard to upcoming immuno-molecular strategies. *ESMO Open*. 3 : 357-373.
- Prado-Vázquez, G., Gámez-Pozo, A., Trilla-Fuertes, L., Arevalillo, J. M., Zapater-Moros, A., Ferrer-Gómez, M., Díaz-Almirón, M., López-Vacas, R., Navarro, H., Maín, P., Feliú, J., Zamora, P., Espinosa, E., et Fresno Vara, J. Á. (2019). A novel approach to triple-negative breast cancer molecular classification reveals a luminal immune-positive subgroup with good prognoses. *Scientific Reports*. 9 : 1538-1550.
- Prat, A., Adamo, B., Cheang, M. C. U., Anders, C. K., Carey, L. A., et Perou, C. M. (2013). Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *The Oncologist*. 18 : 123-133.
- Prat, A., Parker, J. S., Karginova, O., Fan, C., Livasy, C., Herschkowitz, J. I., He, X., et Perou, C. M. (2010). Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 12 : 68-86.
- Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galván, P., Fernández, A., Gaba, L., et Muñoz, M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 24 : 26-35.
- Provenzano, E., Ulaner, G. A., et Chin, S. F. (2018). Molecular classification of breast cancer. *PET clinics*. 13 : 325-338.
- Reis-Filho, J. S., et Tutt, A. N. J. (2008). Triple negative tumours: a critical. *Histopathology*. 52 : 108-118.
- Sancho-Garnier, H., et Colonna, M. (2019). Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*. 48 : 1076-1084.
- Sever, R., et Brugge, J. S. (2015). Signal Transduction in Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 5 : 6098-6119.
- Shah, Sohrab P., Andrew Roth, Rodrigo Goya, Arusha Oloumi, Gavin Ha, Yongjun Zhao, Gulisa Turashvili, et al. « The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple negative breast cancers ». *Nature* 486, n° 7403 (4 avril 2012).
- Shangary, S., et Wang, S. (2009). Small-molecule inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction to reactivate p53 function: A novel approach for cancer therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 49 : 223-241.

- Sharpe, R., Pearson, A., Herrera-Abreu, M. T., Johnson, D., Mackay, A., Welti, J. C., Natrajan, R., Reynolds, A. R., Reis-Filho, J. S., Ashworth, A., et Turner, N. C. (2011). FGFR signaling promotes the growth of triple-negative and basal-like breast cancer cell lines both in vitro and in vivo. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 17 : 5275-5286.
- Sporikova, Z., Koudelakova, V., Trojanec, R., et Hajduch, M. (2018). Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 18 : 841-850.
- Suba, Z. (2014). Triple-negative breast cancer risk in women is defined by the defect of estrogen signaling: Preventive and therapeutic implications. *OncoTargets and therapy*. 7 : 147-164.
- Taylor, Molly A., Gangarao Davuluri, Jenny G. Parvani, Barbara J. Schiemann, Michael K. Wendt, Edward F. Plow, William P. Schiemann, et Khalid Sossey-Alaoui. « Upregulated WAVE3 Expression Is Essential for TGF- β -Mediated EMT and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer Cells ». *Breast Cancer Research and Treatment* 142, n° 2 (novembre 2013): 341-53.
- Terranova-Barberio, M., Thomas, S., Ali, N., Pawlowska, N., Park, J., Krings, G., Rosenblum, M. D., Budillon, A., et Munster, P. N. (2017). HDAC inhibition potentiates immunotherapy in triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 8 : 114156-114172.
- Tsai, Yi-Fang, Ling-Ming Tseng, Chih-Yi Hsu, Muh-Hwa Yang, Jen-Hwey Chiu, et Yi-Ming Shyr. « Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) -TrKB Signaling Modulates Cancer-Endothelial Cells Interaction and Affects the Outcomes of Triple Negative Breast Cancer ». *PloS One* 12, n° 6 (2017)178-173.
- Tubiana, M. (2008). Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies*. 331 : 114-125.
- Tumeh, P. C., Harview, C. L., Yearley, J. H., Shintaku, I. P., Taylor, E. J. M., Robert, L., Chmielowski, B., Spasic, M., Henry, G., Ciobanu, V., West, A. N., Carmona, M., Kivork, C., Seja, E., Cherry, G., Gutierrez, A., Grogan, T. R., Mateus, C., Tomasic, G., et Ribas, A. (2014). PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 515 : 568-571.
- Turner, N. C., et Reis-Filho, J. S. (2006). Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene*. 25 : 5846-5853.
- Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R et Friend SH. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 415 : 530-536.
- Wahba, H. A., et El-Hadaad, H. A. (2015). Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biology & Medicine*. 2 : 106-116.

Wang, J., Shi, M., Ling, R., Xia, Y., Luo, S., Fu, X., Xiao, F., Li, J., Long, X., Wang, J., Hou, Z., Chen, Y., Zhou, B., et Xu, M. (2011). Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: A prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2 : 200-204.

Wenzel, Jane, Reiner Zeisig, et Iduna Fichtner. « Inhibition of Metastasis in a Murine 4T1 Breast Cancer Model by Liposomes Preventing Tumor Cell-Platelet Interactions ». *Clinical & Experimental Metastasis* 27, n° 1 (2010): 25-34.

Wong, Carmen Chak-Lui, Daniele M. Gilkes, Huafeng Zhang, Jasper Chen, Hong Wei, Pallavi Chaturvedi, Stephanie I. Fraley, et al. « Hypoxia-Inducible Factor 1 Is a Master Regulator of Breast Cancer Metastatic Niche Formation ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, n° 39 (27 septembre 2011).

Yao, H., He, G., Yan, S., Chen, C., Song, L., Rosol, T. J., et Deng, X. (2016). Triple-negative breast cancer: Is there a treatment on the horizon? *Oncotarget*, 8 : 1913-1924.

Yin, L., Duan, J.-J., Bian, X.-W., et Yu, S. (2020). Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*. 22 : 61-74.

Zevallos, A., Bravo, L., Bretel, D., Paez, K., Infante, U., Cárdenas, N., Alvarado, H., Posada, A. M., et Pinto, J. A. (2020). The hispanic landscape of triple negative breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*/ 155 : 94-103.

Zhou, L., Wang, D., Sheng, D., Xu, J., Chen, W., Qin, Y., Du, R., Yang, X., He, X., Xie, N., Liu, S., et Zhang, L. (2020). NOTCH4 maintains quiescent mesenchymal-like breast cancer stem cells via transcriptionally activating SLUG and GAS1 in triple-negative breast cancer. *Theranostics*. 10 : 2405-2421.

<p>Réaliser par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aliouche Abir ▪ Djaber Nour elhouda 	<p>Thème : Cancer du sein triple négatif : Evolution et Traitement</p>
<p>Résumé : Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est un sous-type particulièrement agressif de cancer du sein. Il constitue un groupe hétérogène caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et l'absence de surexpression du facteur de croissance HER-2 et n'est donc pas éligible aux traitements ciblant ces trois types de marqueurs. La seule stratégie systémique validée est la chimiothérapie, pour cela, des recherches ont été réalisées sur de nouvelles thérapies ciblées et agents immunothérapeutiques et ont montré des résultats prometteurs. Le défi à venir sera d'identifier des cibles spécifiques au sein des sous-ensembles de patients diagnostiqués avec des tumeurs CSTN, dans le but d'améliorer les traitements contre cette maladie agressive.</p> <p>Mots clés : CSTN, chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie.</p>	
<p>Summary: Triple negative breast cancer (TNBC) is a particularly aggressive subtype of breast cancer. It constitutes a heterogeneous group characterized by the absence of expression of estrogen and progesterone receptors, and the absence of overexpression of growth factor HER-2 and therefore, it's not eligible for treatments targeting these three types of markers. The only validated systemic strategy is chemotherapy. For this, research has been carried out on new therapies as targeted therapies and immunotherapy which have shown promising results. The future challenge is to identify specific targets within patients diagnosed with CSTN tumors, with the aim of improving the outcome of this aggressive disease.</p> <p>Key words: TNBC, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy.</p>	
<p>ملخص: سرطان الثدي الثلاثي السلبي هو نوع فرعي عدواني بشكل خاص من سرطان الثدي. يشكل مجموعة غير متجانسة، تتميز بغياب التعبير في مستقبلات الهرمونات الإستروجين والبروجسترون وكذا غياب الإفراط في التعبير الخاص بعامل النمو، وبالتالي فهو غير مؤهل للعلاجات التي تستهدف هذه الأنواع الثلاثة من المستقبلات. ومع ذلك، فإن الإستراتيجية العلاجية الوحيدة المعتمدة هي العلاج الكيميائي. لهذا، تم إجراء بحث على علاجات جديدة كالعلاجات المستهدفة وعوامل العلاج المناعي حيث أظهرت نتائج واعدة. يتمثل التحدي المستقبلي الآن في تحديد جزيئات محددة ضمن المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان الثدي الثلاثي السلبي، بهدف تحسين نتائج هذا المرض العدوانى</p> <p>الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي السلبي الثلاثي، العلاج الكيميائي، العلاج المستهدف، العلاج المناعي.</p>	