

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2025

Thèse N° 122/25

**MUTATIONS RÉCURRENTES DANS
LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF :**
Étude d'une série de 18 cas colligés au CHU Hassan II de Fès

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/04/2025

PAR

M.KADIRI HASSANI MOHAMED OUALID

Né le 10/09/1998 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein – TNBC – BRCA1/2 – Mutations – Profil moléculaire – Thérapie ciblée –
Inhibiteurs de PARP

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRÉSIDENT

Mme. BENNIS SANAE

Professeur de Biologie cellulaire

RAPPORTEUR

Mme. BOUGUENOUCHE LAILA

Professeur agrégé de Génétique

Co-RAPPORTEUR

Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

JUGE

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	11
ETUDE BIBLIORAPHIQUE	14
I. Architecture et évolution physiologique du sein	15
1. Développement et Régulation Hormonale	15
2. Physiologie de la Lactation	16
II. Carcinogénèse mammaire	17
1. Épidémiologie et facteurs de risque	18
2. Dépistage et Diagnostic	19
2.1. Les signes cliniques.....	19
2.2. Classification clinique.....	19
A. La classification TNM	20
B. La classification par stade UICC	22
2.3. Paraclinique.....	22
A. La mammographie	22
B. L'échographie	23
C. L'imagerie par résonance magnétique	24
2.4. Classification radiologique des cancers mammaires	24
2.5. Diagnostic histologique et classification histo-moléculaire	26
A. Le grade SBR	27
B. La classification moléculaire	28
a. Les luminaux	29
b. Les enrichis en HER2	29
c. Les normal-like	30
d. Les basal-like.....	30
e. Le phénotype claudin-low	31
C. La classification moléculaire des TNBC :.....	31
a. Basée sur les altérations génomiques somatiques :	31

b. Basée sur le statut Breast cancer / Réparation par Recombinaison Homologue	32
D. Les traitements du cancer mammaire	35
a. La chirurgie	35
b. Traitement adjuvant ou néoadjuvant	36
c. La radiothérapie	36
d. La chimiothérapie	37
e. Les thérapies ciblées	37
i. L'hormonothérapie pour les cancers ER+	38
ii. Les thérapies ciblées dans le cadre du TNBC	39
iii. Les thérapies ciblant HER2 pour les cancers HER2+	41
iv. Les thérapies ciblant l'angiogenèse	41
v. Les thérapies ciblant les voies de réparation de l'ADN	43
vi. La thérapie ciblant poly ADP-ribose polymérase	44
vii. Les thérapies ciblant les voies de signalisation impliquée dans la cancérogenèse.....	45
f. L'immunothérapie	46
E. Les points de contrôle de cycle cellulaire	48
F. Surveillance	50
MÉTHODOLOGIE.....	51
I. Matériel biologique	52
1. Extraction de l'ADN génomique	52
2. Principe.....	52
3. Protocole d'Extraction	53
4. Dosage : Méthode de quantification et qualification de l'ADN	54
II. Objectifs	59
III. Critères d'inclusion et d'exclusion	59
IV. Recueil des données.....	60
I. Analyse statistique	60
RÉSULTATS	61
I. Données épidémiologiques et cliniques	62
1. Données épidémiologiques des patientes	62

1.1.	L 'âge	62
1.2.	Localisation de la tumeur	63
2.	Données cliniques	64
3.	Données radiologiques	65
4.	Données génétiques	67
4.1.	Étude des antécédents familiaux	67
4.2.	Arbre généalogique	67
5.	Autres FDR : Statut ménopausique.....	69
6.	Données anatomopathologiques	70
6.1.	Le grade SBR	71
6.2.	Ki-67	72
6.3.	Mutations et recherche oncogénétique	73
A.	Exons explorés dans l'étude	74
B.	Corrélations cliniques et implications pronostiques des mutations	74
II.	Traitement	77
1.	Chirurgie	77
2.	Chimiothérapie	78
3.	Radiothérapie	79
III.	Evolution	80
1.	Suivi et surveillance.....	80
2.	Survie	80
DISCUSSION		82
CONCLUSION		92
RÉSUMÉS		95
ANNEXES		103
REFERENCES		105

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR	: American College of Radiology
AC	: Adriamycine – Cyclophosphamide
ADP	: Adénopathies
AEG	: Altération état général
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AR	: Récepteur aux Androgènes
ATCD	: Antécédents
BOM	: Biopsie Osteo–medullaire
BRCA1 /2	: Breast Cancer gene 1 / 2
CA 15–3	: Cancer Antigen 15–3
CCI	: Carcinome Canalaire Infiltrant
CT	: Chimiothérapie
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CTLA–4	: Cytotoxic T–Lymphocyte Antigen 4
DFS	: Disease–Free Survival
EC	: Epirubicine –Cyclophosphamide
EFS	: Event–Free Survival
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ER	: Estrogen Receptor (récepteur aux œstrogènes)
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
HER2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HES	: Hématoxyline –Eosine –Safran

HMRG	: Hémorragie
HRD	: Homologous Recombination Deficiency
IHC	: Immunohistochimie
INCA	: Institut National du Cancer
IM	: Immunomodulateur
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISH	: In Situ Hybridization
KI-67	: Marqueur de prolifération cellulaire
LH-RH	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LST	: Large Scale Transition
M	: Metastases
MSL	: Mesenchymal Stem-Like
NAC	: Chimiothérapie Néoadjuvante
NGS	: Next-Generation Sequencing
NHEJ	: Non-Homologous End Joining
OS	: Overall Survival
PARP	: Poly (ADP-ribose) Polymerase
PD-1	: Programmed cell Death protein 1
PD-L1	: Programmed cell Death Ligand 1
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Réaction en Chaîne par Polymérase)
PR	: Progesterone Receptor (récepteur à la progestérone)
pCR	: Réponse Complète Pathologique
QUADRA	: Nom d'une étude clinique

RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	: Récepteur aux Œstrogènes
RH	: Récepteurs Hormonaux
RTH	: Radiothérapie
SBR	: Scarff Bloom Richardson (classification histopronostique)
TAP	: Thoraco–Abdomino–Pelvien (scanner)
TAX	: Taxane
TDM	: Tomodensitometrie
TIL	: Tumor Infiltrating Lymphocytes
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer (cancer du sein triple négatif)
TNM	: Tumor Node Metastasis
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHR	: Waist–Hip Ratio (rapport taille/hanche)

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie du sein de la femme (Army & Sam Collins, 2015.).....	15
Figure 2. Mammographie de face : Volumineuse masse du QE et QS du sein gauche de 10cm de grand axe classe ACR 5. Cancer TN non métastatique service de gynécologie-obstétrique 2 au CHU Hassan II de Fès.	23
Figure 3. Clichés issus d'échographies mammaires	23
Figure 4. Clichés issus d'une IRM mammaire : Image d'une patiente présentant une anomalie tumorale au niveau de son sein droit. D'après le Dr Delalogue (https://docteurimago.fr).....	24
Figure 5. Répartition des sous-types intrinsèques au sein des TNBC basés sur le transcriptome. D'après Lehmann et al., 2016	34
Figure 6. Méthodes chirurgicales appliquées au cancer mammaire.	36
Figure 7. Mécanisme d'action du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase. D'après Odermatt et al., 2013	39
Figure 8. Répartition des domaines de recherche et développement de médicaments cibles pour le traitement du TNBC enregistré dans les essais cliniques. D'après Bai et al, 2021	40
Figure 9. Stratégies thérapeutiques ciblant la voie du VEGF. Adapte d'après Kanat et Ertas, 2019.....	42
Figure 10. Interaction entre les différentes voies de signalisation impliquées dans les TNBC. D'après Chang-Qing et al , 2019	46
Figure 11. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans le traitement du cancer. D'après Ayoub et al, 2019	47
Figure 12. Représentation schématisée du cycle cellulaire et ses différents points de contrôle. D'après www.mbio.upmc.fr	49
Figure 13. Kit PureLink™	53
Figure 14. Protocole d'extraction de l'ADN génomique à partir de sang à l'aide du kit Pure Link.....	54
Figure 15. Dispositif de migration pour l'électrophorèse de l'ADN.	56
Figure 16. Etapes du séquençage Sanger.....	57

Figure 17. Répartition selon l'âge.....	62
Figure 18. Localisation des tumeurs.....	63
Figure 19. Signes inflammatoires	64
Figure 20. Tailles tumorales.....	65
Figure 21. Classification ACR	66
Figure 23. Arbre généalogique d'une patiente âgée de 42 ans.....	68
Figure 24. Statut ménopausique.....	69
Figure 25. Type histologique	70
Figure 26. Grade SBR	71
Figure 27. Prolifération ki67	72
Figure 28. Mutations.....	73
Figure 29. Traitement chirurgical	77
Figure 30. Protocoles de chimiothérapie administrés	78
Figure 31. Radiothérapie.....	79
Figure 32. Courbe de Kaplan Meier analysant la survie	80
Figure 33. Mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP et stratégies de contournement des résistances dans le cancer avec mutation BRCA/HRD	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification TNM	21
Tableau 2. Classification par stade UICC	22
Tableau 3. Classification ACR.....	25
Tableau 4. Grade SBR des tumeurs mammaires	27
Tableau 5. Répartitions des tumeurs mammaires selon leur caractéristique biomoléculaire	28
Tableau 6. Amorces utilisées pour la mise en évidence des gènes BRCA 1.	55
Tableau 7. Amorces utilisées pour la mise en évidence des mutations des gènes BRCA 2.....	55
Tableau 8. Antécédents familiaux	67
Tableau 9. Résultats des tests statistiques	75
Tableau 10. Comparaison des prévalences du TNBC selon les études	83
Tableau 11. Grade histologique dans notre série et d'autres études.....	84

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde et la première cause de mortalité féminine par cancer. Au Maroc, il se distingue par une incidence en progression constante, touchant principalement les femmes jeunes, et représente un véritable problème de santé publique. Il se caractérise par une hétérogénéité à tous les niveaux – clinique, histologique et moléculaire – expliquant la diversité des présentations, des réponses aux traitements et des pronostics.

Grâce aux techniques d'immunohistochimie, trois principaux types de cancer du sein sont identifiés :

1. Ceux exprimant les récepteurs aux œstrogènes (70 % des cas) ;
2. Ceux exprimant le facteur de croissance HER-2 (20 % des cas) ;
3. Les cancers du sein "triple négatifs" (12-17 % des cas), caractérisés par l'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes (RO), à la progestérone (RP) ainsi que par l'absence de surexpression et d'amplification de HER2.

Malgré l'utilisation de protocoles thérapeutiques récents, le pronostic des cancers triple négatifs reste sombre, avec un risque accru de récives précoces, de métastases et de décès, en particulier au cours des cinq premières années de suivi.

À travers l'analyse épidémiologique, clinique et anatomopathologique d'une série de 18 cas de cancer du sein TN, colligés au service de gynécologie-obstétrique 2 du CHU Hassan II de Fès sur une période de six ans allant de décembre 2019 à janvier 2025, nous avons sélectionné des patientes triple négatives afin d'identifier les mutations des gènes BRCA1, BRCA2 et

d'examiner leur impact sur la clinique, la réponse thérapeutique et le pronostic.

ETUDE BIBLIORAPHIQUE

I. Architecture et évolution physiologique du sein :

La glande mammaire féminine est une glande exocrine impliquée dans la lactation postpartum. Elle est composée de deux compartiments mésenchymateux qui est vascularisé et innervé et épithélial qui est constitué d'alvéoles regroupées en lobules et lobes, connectés aux canaux galactophores, qui acheminent le lait vers le mamelon [1].

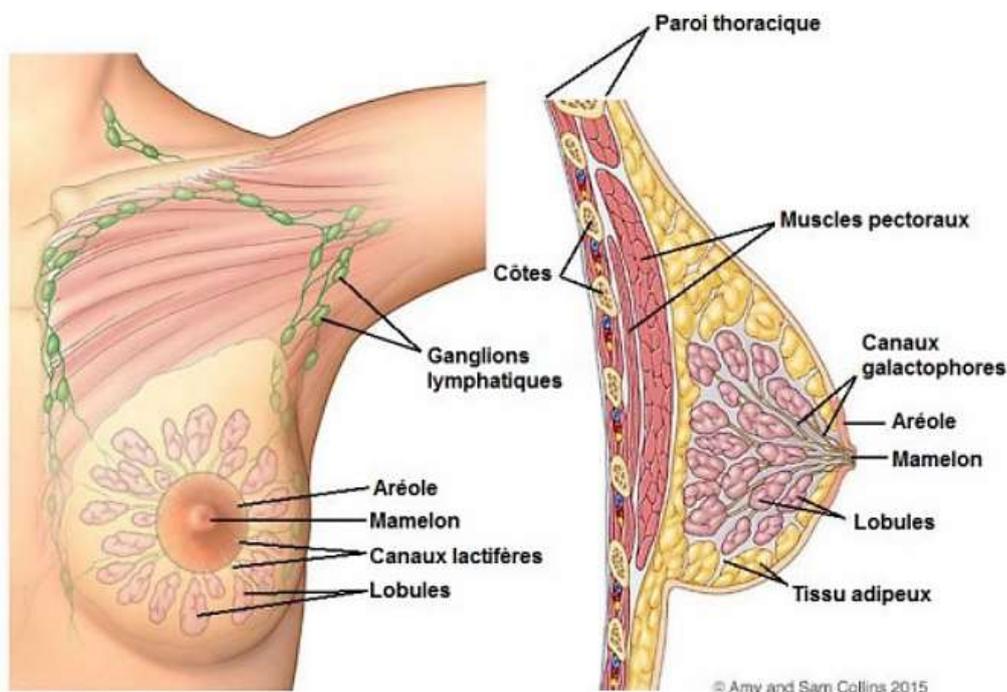


Figure 1. Anatomie du sein de la femme (Army & Sam Collins, 2015.)

1. Développement et Régulation Hormonale

L'évolution de la glande mammaire s'étend de la vie fœtale jusqu'à la ménopause, sous l'influence combinée des hormones sexuelles, principalement les œstrogènes et la progestérone, ainsi que de divers facteurs de croissance. Avant l'âge de 35 ans, la glande mammaire connaît une augmentation progressive de la complexité lobulaire, modulée par les cycles menstruels successifs. Au cours de la grossesse et de la lactation, l'action

synergique des œstrogènes, de la progestérone et du facteur de croissance transformant alpha (TGF- α) permet aux lobules d'atteindre leur plus haut niveau de différenciation [2]. Après l'accouchement, le processus de lactogenèse débute par la sécrétion de colostrum, un liquide riche en immunoglobulines, suivi de la production d'un lait plus concentré en lipides.

Enfin, en période post-lactation et après la ménopause, une involution progressive du tissu alvéolaire est observée, celui-ci étant progressivement remplacé par du tissu adipeux, alors que les canaux galactophores persistent de façon résiduelle.

2. Physiologie de la Lactation :

Le contrôle de la lactation repose sur une régulation hormonale fine et coordonnée impliquant plusieurs acteurs endocriniens. Les œstrogènes jouent un rôle essentiel dans la stimulation de la croissance canalaire et dans la maturation des mamelons, tandis que la progestérone favorise le développement des structures lobulo-alvéolaires. La prolactine, sécrétée par l'hypophyse antérieure, intervient de manière centrale en initiant et en maintenant la différenciation des cellules épithéliales sécrétrices de lait.

L'ocytocine, quant à elle, est libérée par la neurohypophyse en réponse au réflexe de succion ; elle induit la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles, permettant ainsi l'éjection du lait. L'interaction harmonieuse de ces différentes hormones permet l'établissement, puis le maintien efficace de la lactation en période post-partum.

II. Carcinogénèse mammaire :

Le cancer du sein englobe un large éventail de proliférations néoplasiques de la glande mammaire, variant en termes histologiques, moléculaires et d'évolution clinique. Il se distingue des tumeurs bénignes du sein par sa nature maligne et potentiellement agressive.

Le terme "cancer du sein" se réfère spécifiquement aux tumeurs malignes, tandis que "tumeur du sein" inclut à la fois les tumeurs malignes et bénignes. Le "carcinome" est un terme couramment utilisé pour désigner les formes les plus fréquentes de cancer du sein d'origine épithéliale.

La carcinogénèse mammaire est un processus complexe et multifactoriel impliquant des altérations génétiques, épigénétiques et environnementales, conduisant à la transformation maligne des cellules épithéliales de la glande mammaire. Ce processus se déroule souvent en plusieurs étapes et peut être influencé par des facteurs hormonaux, génétiques et des expositions environnementales :

- Initiation : marquée par des mutations dans les gènes régulant la croissance cellulaire, comme les gènes suppresseurs de tumeurs (ex. TP53) ou les oncogènes (ex. HER2). Ces mutations peuvent être héréditaires (BRCA1, BRCA2) ou induites par des expositions environnementales (radiations, produits chimiques).
- Promotion : caractérisée par une prolifération cellulaire accrue sous l'effet d'hormones sexuelles (œstrogènes) et de l'activation de voies de signalisation comme PI3K-AKT-mTOR.

- Progression : acquisition de capacités invasives permettant la migration tumorale via les canaux lymphatiques et sanguins.
- Métastases : les cellules cancéreuses migrent vers d'autres organes, représentant une cause majeure de mortalité.

1. Épidémiologie et facteurs de risque :

Le cancer du sein est le plus fréquent dans les pays occidentaux et constitue le premier cancer chez la femme dans le monde, avec 2 088 849 nouveaux cas et 626 679 décès recensés en 2018. Il présente l'incidence la plus élevée tous cancers confondus avec 38,9/100 000 personnes touchées et constitue l'une des principales causes de mortalité par cancer [3].

Au Maroc, il est aussi le cancer le plus diagnostiqué chez la femme, avec 12 146 décès estimés en 2018 [4].

Parmi les facteurs de risque, l'exposition prolongée aux œstrogènes joue un rôle clé. Une ménarche précoce (avant 8 ans) et une ménopause tardive (après 54 ans) sont associées à un risque accru. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause favoriserait la croissance de tumeurs préexistantes sans pour autant initier la cancérogenèse [5]. La prise prolongée (≥ 5 ans) de ce traitement pourrait multiplier par 1,2 à 2 le risque de cancer du sein [6].

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle :

- Une consommation élevée d'acides gras augmente le risque [7].
- Une consommation quotidienne d'alcool accroît le risque de 10 % [8].
- Une exposition prolongée à certains polluants (dichlorodiphényltrichloroéthane, bisphénol A, phtalates) favorise le développement de cancers hormono-dépendants [9].

2. Dépistage et Diagnostic :

2.1. Les signes cliniques :

Le cancer du sein évolue avec le temps, passant par une phase in situ et pouvant être détecté lors d'un auto-examen de routine ou d'un dépistage mammographique. Les premiers signes cliniques apparaissent généralement sous la forme d'un nodule palpable ou visible. Le signe physique le plus courant est un nodule indolore localisé dans le sein et associé à des adénopathies axillaires.

À des stades avancés et métastatiques, on observe des écoulements sanguinolents, une sensation de lourdeur, une rougeur, un gonflement, une déformation du sein ou une rétraction du mamelon. Étant donné la gravité de la maladie, il est recommandé à toutes les femmes de pratiquer une autopalpation régulière et de suivre un suivi gynécologique rigoureux dans le cadre d'un programme de prévention et de dépistage.

2.2. Classification clinique :

Le cancer du sein représente une maladie complexe, associée à un degré élevé d'hétérogénéité intertumorale et intratumorale [12]. Pour cette raison, une approche personnalisée est nécessaire pour obtenir les meilleures réponses thérapeutiques. Plusieurs classifications complémentaires sont utilisées, notamment la classification BIRADS, le système TNM et la classification UICC des tumeurs, qui évaluent l'état clinique, le stade et le grade de la tumeur, ainsi que les classifications histologiques et moléculaires. Ces classifications se complètent mutuellement.

A. La classification TNM :

Le système de classification TNM (Tumor Node Metastasis), qui évalue les tumeurs primaires, les ganglions lymphatiques et les métastases, a été publié pour la première fois en 1959 par l'American Joint Committee on Cancer. Depuis, il est régulièrement mis à jour. La huitième édition a été révisée et publiée en 2017.

Les catégories TNM sont déterminées et le stade de la maladie est défini au moment du diagnostic.

L'objectif est de prédire au mieux l'état clinique du patient afin de déterminer un plan thérapeutique adapté [13].

Comme son nom l'indique, la classification TNM caractérise la tumeur selon trois critères :

- La taille et l'extension locale de la tumeur (T),
- L'atteinte locorégionale avec l'envahissement ganglionnaire (N)
- La dissémination à distance par le développement de métastases (M).
- Chaque critère est associé à un chiffre dont la valeur augmente avec la gravité.

Lorsque l'évaluation d'un critère est impossible, la lettre X lui est attribuée (Tab. 2)

Tableau 1. Classification TNM

CLASSIFICATION TNM	
TUMOR (T)	
TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non palpable <ul style="list-style-type: none"> • Tis : carcinome in situ • Tis (CCIS) : carcinome canalaire in situ • Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ • Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
T1	Tumeur <= 2 cm dans sa plus grande dimension
T1MIC	Micro-invasion <= 1 mm dans sa plus grande dimension <ul style="list-style-type: none"> • T1a : 1 mm < tumeur <= 5 mm • T1b : 5 mm < tumeur <= 1 cm • T1c : 1 cm < tumeur <= 2 cm
T2	2 cm < tumeur <= 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) <ul style="list-style-type: none"> • T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral • T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau même du sein • T4c : T4a + T4b • T4d : cancer inflammatoire
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
Nx	Envahissement des ganglions lymphatiques non évaluable
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées <ul style="list-style-type: none"> • N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique (IHC) négative • N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec amas cellulaire <= 0,2 mm (considéré comme sans atteinte ganglionnaire) • N0(moi-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire (RT-qPCR) négative • N0(moi+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, RT-qPCR positive
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et <= 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire <ul style="list-style-type: none"> • N2a : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec amas cellulaire > 2 mm • N2b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux <ul style="list-style-type: none"> • N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires • N3b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique • N3c : Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
MÉTASTASES À DISTANCE (M)	
MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Tableau 2 : Classification TNM

B. La classification par stade UICC :

Les tumeurs caractérisées TNM sont ensuite regroupées par stade UICC (Union internationale contre le cancer) : du stade 0 pour les cancers in situ au stade IV pour les cancers métastatiques (Tab. 3).

Il existe d'autres critères déterminant la gravité de la tumeur afin d'assurer un risque minime de rechute ; par exemple la prise en compte de la présence d'embolies vasculaires.

Tableau 2. Classification par stade UICC

CLASSIFICATION PAR STADE UICC	
0	Tis N0 M0 ; T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Tableau 3 : Classification par stade UICC

2.3. Paraclinique :

A. La mammographie :

La mammographie est l'examen de référence pour le dépistage du cancer du sein. Elle présente une sensibilité globale de 70 à 85 %, mais cette efficacité diminue de moitié chez les femmes aux seins denses [10]. Elle est particulièrement performante pour la détection des carcinomes canaux in situ (CCIS), souvent peu agressifs [11].

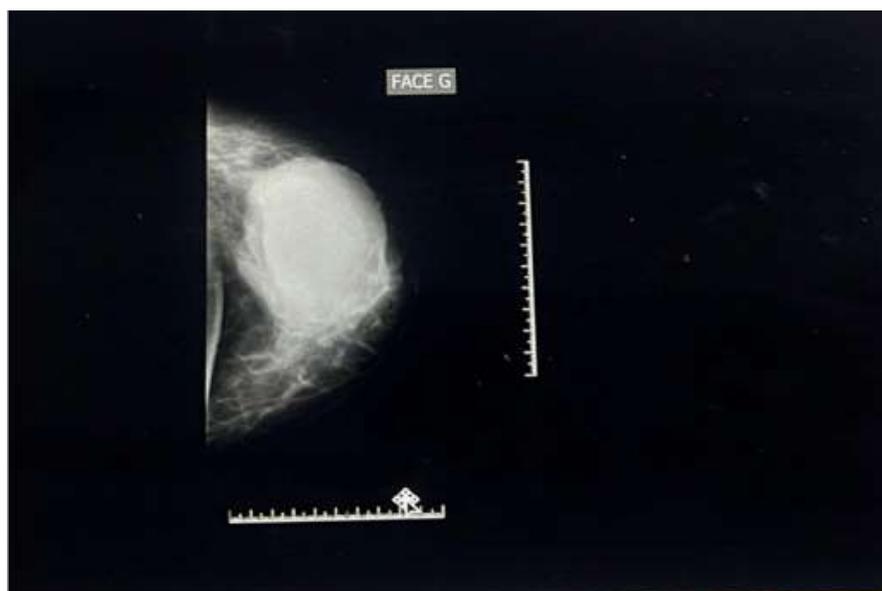


Figure 2. Mammographie de face : Volumineuse masse du QE et QS du sein gauche de 10cm de grand axe classe ACR 5. Cancer TN non métastatique service de gynécologie-obstétrique 2 au CHU Hassan II de Fès.

B. L'échographie :

Modalité complémentaire utilisant des ultrasons.

Détecte 1,9 à 4,2 cancers supplémentaires pour 1000 femmes avec mammographie négative.

Peu coûteuse, disponible, sans rayonnement, mais dépend de l'opérateur.

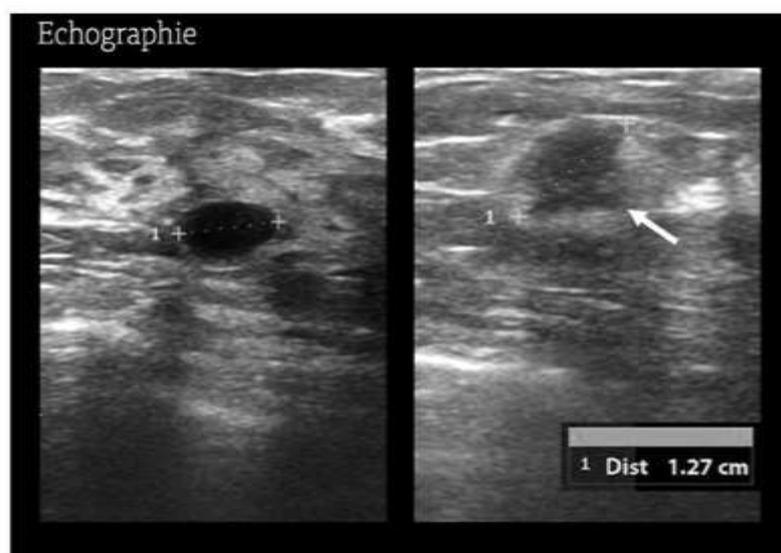


Figure 3. Clichés issus d'échographies mammaires

C. L'imagerie par résonance magnétique :

Méthode la plus sensible, particulièrement pour les femmes à haut risque ou avec seins denses.

Détecte plus de cancers agressifs grâce à l'imagerie de la néo vascularisation.

Utilisée en complément de la mammographie, elle améliore la détection de 50%.

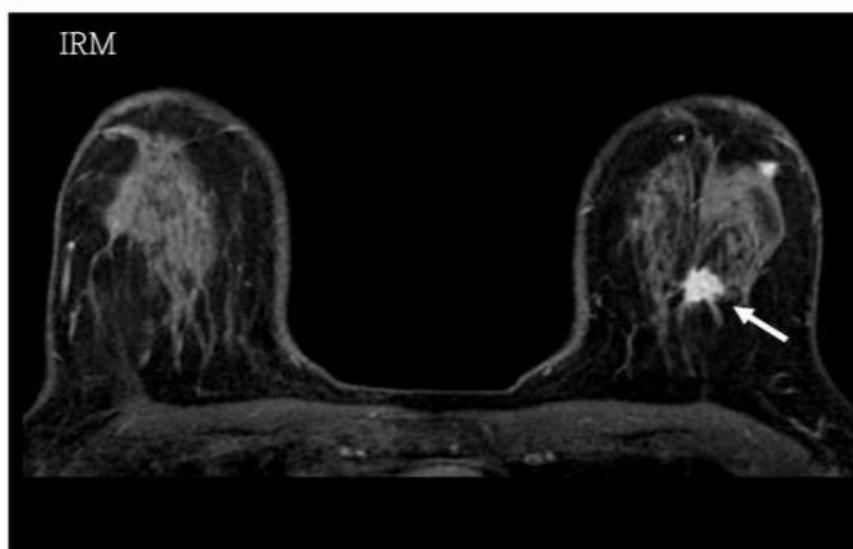


Figure 4. Clichés issus d'une IRM mammaire : Image d'une patiente présentant une anomalie tumorale au niveau de son sein droit. D'après le Dr Delalogue (<https://docteurimago.fr>).

2.4. Classification radiologique des cancers mammaires :

❖ Classification BIRADS de l'ACR :

À la suite d'une mammographie ou d'une échographie, la classification BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR est utilisée par les radiologues pour décrire la présence ou l'absence d'anomalies lors de tout examen d'imagerie de dépistage.

Elle offre un langage commun dans la description des examens et simplifie les conduites à tenir.

La classification BIRADS permet une meilleure stratification du risque de cancer en classant les lésions selon leur degré de suspicion, sur une échelle de 0 à 6 (Tab. 1).

Tableau 3. Classification ACR

CLASSIFICATION ACR	
ACR0	Anomalie détectée en attente d'un bilan de diagnostic (dépistage)
ACR1	Mammographie normale
ACR2	Sont considérées comme bénignes (VPP (valeur prédictive positive) de cancer : 0%) <ul style="list-style-type: none"> - Masses rondes avec calcifications grossières (adénofibrome ou kyste) - Ganglion intra-mammaire - Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie - Masse(s) de densité mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) - Cicatrice(s) connue(s) - Calcifications cutanées, vasculaires - Grandes calcifications en bâtonnets, à centre clair, pariétales, à type de lait calcique dystrophiques, fils de suture calcifiés - Calcifications rondes, régulières et diffuses
ACR3	Sont considérées comme probablement bénignes (VPP <= 2%) <ul style="list-style-type: none"> - Calcifications rondes ou amorphes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés - Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications polymorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome - Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) sans micro-lobulations, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie - Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse
ACR4	Sont considérés comme indéterminés (VPP > 2% et <= 95%, A >= 2% et <= 10% ; B >= 10% et <= 50% ; C >= 50% et < 95%) <ul style="list-style-type: none"> - Calcifications rondes nombreuses et/ou groupées en amas au contour ni rond, ni ovale - Calcifications amorphes ou poussiéreuses, groupées et nombreuses - Calcifications grossières hétérogènes peu nombreuses - Distorsion(s) architecturale(s) en dehors d'une cicatrice connue et stable - Masse(s) non liquidienne(s) ronde(s), ovale(s) de contour microlobulé, ou masqué par du tissu fibro-glandulaire normale, ou évolutive - Asymétrie(s) focale(s) de densité à limites convexes ou évolutive(s)
ACR5	Sont considérées comme typiquement malignes (VPP >= 95%) <ul style="list-style-type: none"> - Calcifications fines linéaires, ou fins linéaires ramifiés - Calcifications grossières hétérogènes ou fines calcifications polymorphes nombreuses et groupées en amas - Calcifications groupées quelle que soit leur morphologie, dont la distribution est linéaire ou segmentaire (topographie, intra-galactophorique) - Calcifications associées à une distorsion architecturale ou à une masse - Calcifications agroupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes - Masse de contour flou ou irrégulier - Masse de contour spiculé
ACR6	Lésions dont la malignité est prouvée (prélèvements)

2.5. Diagnostic histologique et classification histo-moléculaire :

La classification histologique des cancers du sein repose sur l'examen des échantillons tumoraux.

Les principaux types comprennent :

- Les adénocarcinomes, qui représentent la quasi-totalité des cas, se développent à partir des cellules épithéliales.
- Les carcinomes canaux, majoritaires, peuvent être infiltrants ou in situ, ces derniers étant fréquemment associés à des microcalcifications.
- Les carcinomes lobulaires représentent une proportion variable, allant d'environ un vingtième à un septième des cas, et se caractérisent par leur tendance au multi centrisme et à la bilatéralisation.
- Les formes rares incluent les carcinomes médullaires, mucineux, tubuleux, apocrines, ainsi que la maladie de Paget et des tumeurs non épithéliales, comme les sarcomes et les lymphomes.

Les cancers sont classés en trois grades, reflétant leur degré de différenciation et leur agressivité. Les tumeurs de bas grade sont bien différenciées, tandis que celles de haut grade présentent une grande désorganisation architecturale et un potentiel élevé de propagation.

Dans les cancers triple négatifs (TNBC), une proportion très majoritaire, comprise entre quatre cinquièmes et neuf dixièmes des cas, est constituée de carcinomes infiltrants de type non spécifique (CI-TNS), caractérisés par une forte variabilité morphologique. Les types histologiques plus rares, tels que les carcinomes métaplasiques, apocrines ou kystiques, présentent des

pronostics hétérogènes, certains étant plus favorables que d'autres.

Bien que cette classification soit précieuse pour évaluer le pronostic, elle influence encore peu les recommandations thérapeutiques actuelles, malgré son potentiel pour personnaliser les traitements.

A. Le grade SBR :

Le système de grading histologique de Scarff, Bloom modifié par Elston permet de déterminer le risque métastatique selon une description morphologique qui prend en compte trois critères histopathologiques notés de 1 à 3. Le score final permet de distinguer trois grades :

Tableau 4. Grade SBR des tumeurs mammaires

Degré de formation de tubules	Score 1 : bien différencié (> 75 % de la surface tumorale) Score 2 : moyennement différencié (10 – 75 % de la surface tumorale) Score 3 : peu différencié (moins de 10 % de la surface tumorale).
Grade nucléaire	Score 1 : noyaux réguliers dont la taille est inférieure à 2 fois la taille des noyaux des cellules normales. Score 3 : noyaux irréguliers dont la taille varie de 1 à 3 fois celle de noyaux normaux ou noyaux réguliers mais avec une taille 3 fois supérieure à celle des noyaux des cellules normales et avec des nucléoles proéminents. Score 2 : tout ce qui n'est ni 1 ni 3.
Index mitotique (pour un champ de 0,5 mm)	Score 1 : 0 à 6 mitoses Score 2 : 7 à 13 mitoses Score 3 : > 14 mitoses.

B. La classification moléculaire :

La classification moléculaire, référence en pratique clinique, repose sur l'expression immunohistochimique des récepteurs aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR), ainsi que sur la surexpression de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, ERBB2).

Cette classification a permis d'identifier au moins cinq sous-types moléculaires ou intrinsèques distincts du cancer du sein, à savoir :

- Les sous-types luminaux (Luminal A et Luminal B).
- Les cancers enrichis en HER2.
- Les cancers basal-like, incluant une partie des TNBC (cancers triple négatifs).
- Les cancers normal-like [14].

Tableau 5. Répartitions des tumeurs mammaires selon leur caractéristique biomoléculaire

Caractéristiques de la tumeur	Basal-like (%)	Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER2-like (%)
HER2+	10	12	20	100
RE+	12	96	97	46
Grade III	84	19	53	74
Tumeur > 2 cm	75	53	69	74
Présence de ganglions N+	40	52	65	66

Tableau 4 : Répartitions des tumeurs mammaires selon leur caractéristique biomoléculaire.

D'après www.arcagy.org/infocancer, 2018.

La sous-classification moléculaire initiale du cancer du sein améliore la prise en charge thérapeutique en orientant l'administration de traitements ciblés. Par exemple, l'hormonothérapie (Tamoxifène®) est utilisée pour les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux, tandis que les thérapies anti-HER2 (comme le Trastuzumab®) sont prescrites pour les tumeurs surexprimant HER2.

a. Les luminaux :

Le profil luminal se distingue par une forte hormono-sensibilité des cellules tumorales, due à une expression élevée du récepteur ER α . Ce sous-type inclut les tumeurs exprimant fortement des gènes spécifiques aux cellules épithéliales luminales, comme les cytokératines 8, 18 et 19, ainsi que GATA3, un gène clé du développement et de la différenciation des tumeurs ER+.

Ce groupe comprend majoritairement des tumeurs de faible grade, avec des formes histologiques particulières telles que les carcinomes cribriformes, mucineux, lobulaires et canaux infiltrants de grade histopronostique I et II. Dans plus de 10 % des cas, ces tumeurs présentent une mutation du gène TP53, impliqué dans le maintien de l'intégrité génomique.

Les cancers luminaux se subdivisent en deux sous-types distincts :

- **Les luminaux A** (50-60 % des cas), qui n'expriment pas HER2 et se caractérisent par ER+, PR \geq 20 %, HER2 négatif, Ki67 < 14 %.
- **Les luminaux B** (10-20 % des cas), qui se déclinent en deux sous-types :
 - ▲ Luminal B HER2+ : ER+, tout niveau de PR, HER2+, tout niveau de Ki67.
 - ▲ Luminal B HER2- : ER+, HER2-, et au moins l'un des critères suivants : PR < 20 % ou Ki67 \geq 20 % [15].

Le pronostic des tumeurs lumineales B est moins favorable que celui des tumeurs lumineales A.

b. Les enrichis en HER2 :

Le profil tumoral mammaire dit enrichis en HER2 est diagnostiqué dans 10 à 15% des cancers du sein. Il est caractérisé par une amplification du gène

HER2 (erb-B2) associée à forte prolifération (Ki67++).

Le récepteur au facteur de croissance épidermique HER2 est impliqué dans la stimulation de la prolifération cellulaire incontrôlée en activant de manière constitutive ses voies de signalisation associées (PI3K/Akt et MAPK).

Les tumeurs HER2+ sont caractérisées par une faible expression des récepteurs ER et PR, et un grade histologique élevé. Elles présentent également l'expression de marqueurs basaux comme les cytokératines 5, 6, 17 et 14, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), c-kit, la myosine, la cavéoline ou encore NGFR/p75 (Nerve Growth Factor Receptor/p75) [16]. Aujourd'hui, le pronostic s'est considérablement amélioré grâce à une chimiothérapie appropriée associée à la thérapie ciblée.

c. Les normal-like :

Contrairement aux autres sous-types intrinsèques, les tumeurs dites de type normal (normal-like) qui représentent 2,9% des cancers mammaires [17], se voient peu caractérisées. L'expression génique de ces tumeurs est proche de celle du tissu mammaire normal. Elles semblent cependant partager des caractéristiques communes avec le sous-type luminal A, à savoir ER+ PR+ et Ki67 faible [14].

Le phénotype des tumeurs de ce sous type n'est pas décrit, mais une étude a mis en évidence que l'expression de la Kératine 6a qui marque les cellules progénitrices bipotentielles mammaires, semblait être caractéristique du phénotype de type normal [18]. Leur pronostic se voit intermédiaire.

d. Les basal-like :

Environ 15% des cancers du sein appartiennent au sous-type basal-like (BLBC), qui se caractérise par des lésions agressives, un risque élevé de récurrence

et un pronostic défavorable. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les femmes jeunes et préménopauses [19].

Les BLBC se distinguent histologiquement par une forte expression des cytokératines 5, 6, 14, 17 et du récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR). Les tumeurs présentent des indices mitotiques élevés (Ki67++), un grade tumoral élevé, des zones centrales nécrotiques ou fibreuses, des bords invasifs, des infiltrats lymphocytaires et des caractéristiques médullaires atypiques [20].

Au niveau moléculaire, les BLBC se caractérisent par l'absence des récepteurs hormonaux ER et PR ainsi que de la surexpression de HER2, un profil souvent associé aux cancers du sein triples négatifs (TNBC) [21]. Les TNBC, représentant 10 à 20% des cancers du sein, sont définis par l'absence des récepteurs hormonaux et de HER2. Ce groupe hétérogène est souvent agressif et sans options de traitement ciblé efficaces.

e. Le phénotype claudin-low :

En 2007, un nouveau groupe de tumeurs nommé claudin-low, pour littéralement « faible en claudine », a été isolé [22]. Au fil des années, le profil claudin-low a été décrit comme de mauvais pronostic [23], et associé aux tumeurs TNBC présentant également une faible expression de GATA3 et des cytokératines 18/19.

C. La classification moléculaire des TNBC :

a. Basée sur les altérations génomiques somatiques :

Les cancers du sein triple négatif (TNBC) présentent de nombreuses altérations génomiques, dont seules certaines jouent un rôle clé dans la

carcinogénèse en favorisant la croissance tumorale [22].

Les analyses de séquençage ont révélé plusieurs mutations somatiques récurrentes, parmi lesquelles :

- TP53 : gène le plus fréquemment muté, mais sans traitement ciblé efficace à ce jour.
- Autres gènes mutés (>5% des cas) : PIK3CA, PTEN, KMT2C, RB1 [23].
- Altérations du nombre de copies (CNA) : amplification de MYC (la plus fréquente), ainsi que des mutations dans EGFR, PTEN, CCND1, RB1 [24].

Pour une meilleure compréhension, ces altérations sont regroupées selon les voies de signalisation affectées, incluant :

- PDGF/VEGF (angiogénèse),
- PI3K/AKT/mTOR (croissance cellulaire),
- TP 53 /Voies du cycle cellulaire [25].

b. Basée sur le statut Breast cancer / Réparation par Recombinaison Homologue :

Les facteurs génétiques impliqués dans l'initiation et le développement du cancer du sein triple négatif (TNBC) restent partiellement compris. Cependant, les mutations des gènes BRCA1/2, responsables de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, augmentent considérablement le risque de développer ce type de cancer, atteignant près de 90 % des cas [26].

Ces mutations germinales induisent une instabilité génomique, facilitant ainsi l'apparition de tumeurs [27].

Pour mieux identifier les déficiences en recombinaison homologue (HRD), trois paramètres d'instabilité génomique ont été développés : la perte d'hétérozygotie (LOH) [28], le déséquilibre de l'allèle télomérique (TAI) [29], et la transition d'état à grande échelle (LST) [30].

Le profil moléculaire des TNBC a été exploré par Lehmann et al. (2011), qui ont proposé une classification basée sur l'expression génique de près de 600 tumeurs. Ils ont initialement identifié six sous-types moléculaires distincts, dont deux types basal-like (BL1 et BL2), caractérisés par des réponses différentes aux dommages de l'ADN et au métabolisme énergétique [31].

D'autres sous-types incluent immunomodulateur (IM), avec une forte activité immunitaire et un meilleur pronostic, et les sous-types mésenchymateux (M) et mesenchymal stem-like (MSL), associés à la motilité cellulaire et la signalisation des facteurs de croissance. Cependant, le sous-type MSL est faiblement prolifératif [32]. Enfin, le sous-type luminal androgen receptor (LAR) est caractérisé par une régulation hormonale via le récepteur aux androgènes.

Cette classification a évolué vers quatre sous-types principaux (BL1, BL2, M, LAR), car les sous-types IM et MSL étaient principalement liés aux interactions avec le microenvironnement tumoral, et non à des caractéristiques intrinsèques des cellules cancéreuses. Ces sous-types ne se retrouvaient pas dans les modèles cellulaires in vitro, ce qui confirme leur dépendance au contexte tumoral [33]. En outre, avec le développement de l'immunothérapie, le sous-type IM est désormais considéré comme un marqueur d'activité immunitaire tumorale, plutôt qu'un sous-type distinct.

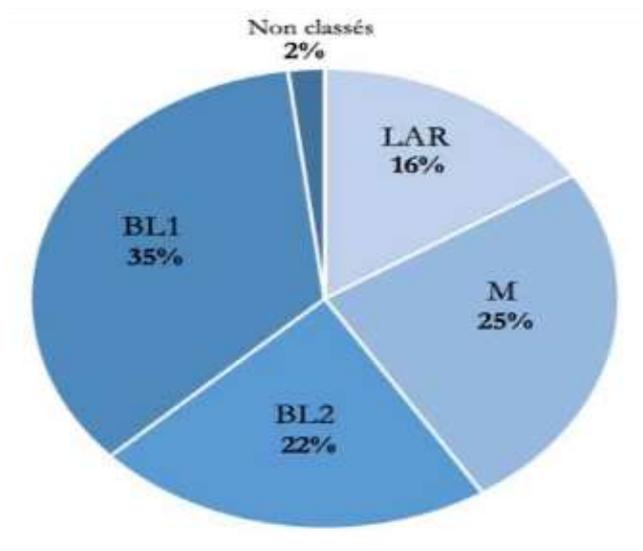


Figure 5. Répartition des sous-types intrinsèques au sein des TNBC basés sur le transcriptome. D'après Lehmann et al., 2016

L'infiltration lymphocytaire des tumeurs triple négatives (TNBC) induit une forte expression des immuno-régulateurs tels que CTLA4, PD1 et PD-L1, ce qui pourrait expliquer la réponse des tumeurs aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, indépendamment du sous-type moléculaire [34].

Un intérêt croissant a également été porté sur les TNBC exprimant le récepteur aux androgènes (RA), un marqueur nucléaire trouvé dans la majorité des cancers du sein primitifs et métastatiques. Parmi les TNBC, le sous-type LAR (Luminal Androgen Receptor) est défini par une expression élevée des récepteurs aux androgènes (RA), touchant plus de la moitié des cas. Ce sous-type est associé à un grade histologique plus faible, bien qu'il ait une forte propension à la dissémination osseuse [35]. Les tumeurs LAR surexpriment des gènes impliqués dans la synthèse des hormones stéroïdes et le métabolisme des androgènes, tels que AR, FOXA1 et GATA3, tout en montrant une faible expression des gènes associés à la prolifération des sous-types basal-like.

Par ailleurs, plusieurs classifications des TNBC ont été proposées sur la base d'analyses transcriptomiques. Burstein et al. ont identifié quatre sous-types distincts en utilisant des données de profilage par puces à ARN, tandis que Liu et al. ont développé une approche intégrée combinant les profils d'ARN messenger et d'ARN long non codant. Malgré des méthodes différentes, ces classifications montrent des corrélations significatives, apportant de nouvelles perspectives sur la diversité moléculaire des TNBC. Un effort international de standardisation et de fusion des données pourrait permettre d'établir un consensus final sur la classification des TNBC (Burstein et al., 2015 ; Liu et al., 2018a).

D. Les traitements du cancer mammaire :

Les bases du traitement du cancer du sein incluent la chirurgie, le plus souvent chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie basé sur la classification histo-radiologique.

Si cela est envisageable, la thérapie ciblée et l'immunothérapie peuvent également être des traitements de choix, seuls ou associés [36].

a. La chirurgie

La chirurgie est essentielle pour les patientes atteintes de cancer du sein, avec des options telles que la tumorectomie ou la mastectomie selon la taille de la tumeur. L'exérèse des ganglions sentinelles permet de déterminer l'étendue de la tumeur et la nécessité d'une intervention sur les ganglions lymphatiques [37].

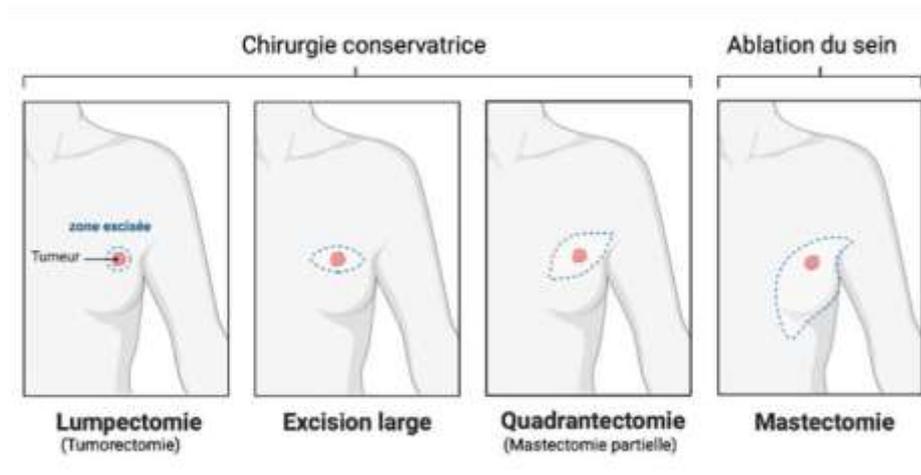


Figure 6. Méthodes chirurgicales appliquées au cancer mammaire.

b. Traitement adjuvant ou néoadjuvant :

Le traitement du cancer du sein inclut des approches adjuvantes ou néoadjuvantes selon le timing par rapport à la chirurgie. Le traitement néoadjuvant (NAC), qui précède la chirurgie, réduit la taille tumorale, favorise la réduction ganglionnaire, et peut améliorer les chances de chirurgie conservatrice, particulièrement pour les TNBC et HER2+. Bien que les taux de survie entre NAC et traitement adjuvant ne diffèrent pas, la réponse pathologique complète (pCR) au NAC est liée à une meilleure survie [38]. Cependant, la réponse varie selon les sous-types tumoraux [39].

c. La radiothérapie :

Dans les années 1990, la radiothérapie totale du sein était une pratique incontournable après une chirurgie conservatrice, mais les progrès technologiques ont permis une approche plus ciblée. La radiothérapie néoadjuvante totale a montré des effets modestes, que ce soit seule ou associée à la chimiothérapie, avec des effets secondaires importants [40].

En revanche, la radiothérapie partielle et plus ciblée permet de réduire le volume irradié, diminuant les risques de fibrose et de dommages

esthétiques, tout en améliorant les taux de réponses pathologiques partielles, prédictives d'une meilleure survie pour certains sous-types tumoraux [41].

d. La chimiothérapie :

La chimiothérapie, utilisée pour traiter divers cancers, inclut plusieurs médicaments qui ciblent les cellules à forte prolifération, mais affectent aussi les cellules saines, causant des effets secondaires variables. Des protocoles personnalisés sont établis pour chaque patient, et des associations de médicaments comme AC-T, TC, et CAF sont couramment utilisées dans le traitement du cancer du sein. Le taux de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est plus élevé chez les patients atteints de TNBC par rapport aux autres types de cancer du sein [42].

e. Les thérapies ciblées :

La recherche fondamentale sur la biologie du cancer nous a permis, nous permet et nous permettra de toujours mieux comprendre le développement des cancers et de développer de nouveaux traitements spécifiques capables de cibler, dans certaines situations bien précises, les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement pour bloquer leur évolution maligne. Bien que les cancers soient classés par sous-types spécifiques selon des critères d'inclusions ou d'exclusions, chaque cancer est unique et présente ses propres hétérogénéités, même au sein d'un même sous-groupe.

En plus de l'hétérogénéité qui le caractérise à un instant T, le cancer évolue et acquiert de nouvelles mutations tout au long de sa progression (évolution clonale), suggérant une hétérogénéité longitudinale et temporelle supplémentaire.

L'utilisation de thérapies ciblées est de plus en plus fréquente dans le traitement de nombreux cancers, seule ou en association avec d'autres traitements. Dans cette partie, nous détaillerons une liste non exhaustive des thérapies ciblées disponibles pour les cancers mammaires, en particulier celles prometteuses pour le TNBC.

i. L'hormonothérapie pour les cancers ER+ :

Environ 75% des cancers du sein expriment les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone, les rendant hormono-dépendants. Ces cancers, les plus fréquents, ont un meilleur pronostic que les autres sous-types.

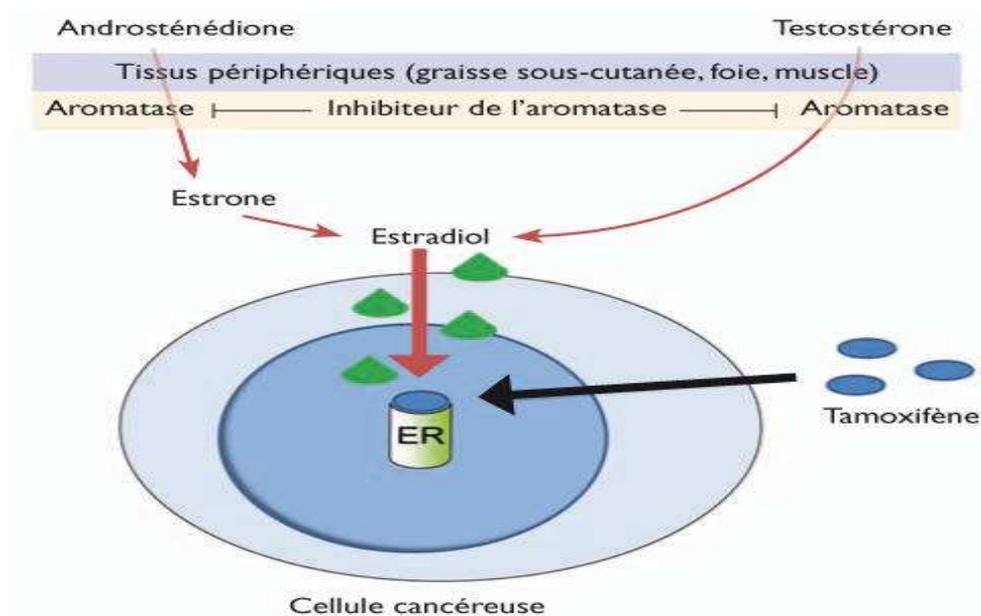
L'hormonothérapie vise à bloquer l'effet des hormones ou leur production pour freiner le développement du cancer, avec plusieurs approches principales : Modulateurs des récepteurs aux œstrogènes (ex. tamoxifène, fulvestrant) : bloquent l'effet des œstrogènes et sont largement utilisés dans les traitements. Bien que très efficaces, leur efficacité peut être limitée par une résistance primaire ou acquise.

Des études récentes montrent que le jeûne périodique améliore leur efficacité en modulant certaines voies biologiques et en diminuant la résistance [44].

Inhibiteurs de l'aromatase (ex. anastrozole, letrozole) : prescrits chez les femmes ménopausées, ils bloquent la synthèse d'œstrogènes en inhibant l'enzyme aromatase, qui convertit les androgènes en œstrogènes.

Agonistes de la LH-RH (ex. gosérelina, leuproréline) : chez les femmes non ménopausées, ces médicaments bloquent la production d'œstrogènes par les ovaires en inhibant l'action de l'hypophyse. La suppression ovarienne peut être temporaire ou définitive (par chirurgie ou radiothérapie), provoquant une ménopause précoce.

L'association de l'hormonothérapie avec d'autres stratégies, comme le jeûne ou des inhibiteurs spécifiques, offre des perspectives prometteuses pour améliorer les traitements à long terme.



*Figure 7. Mécanisme d'action du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase.
D'après Odermatt et al., 2013*

ii. Les thérapies ciblées dans le cadre du TNBC :

Avant de détailler les principaux traitements ciblés existants ou potentiels dans l'arsenal thérapeutique destinés à soigner le cancer du sein, il convient d'évoquer la place de l'identification de biomarqueur dans la prise en charge de la maladie.

L'identification de biomarqueurs dans le TNBC

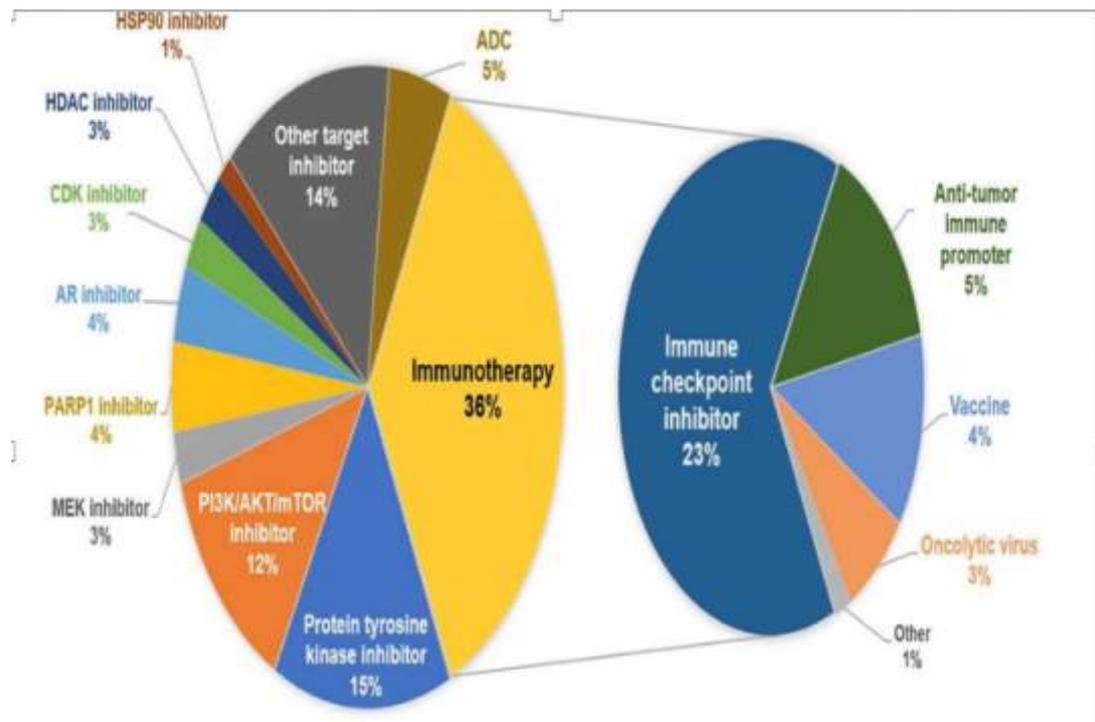


Figure 8. Répartition des domaines de recherche et développement de médicaments cibles pour le traitement du TNBC enregistré dans les essais cliniques. D'après Bai et al, 2021

L'identification de biomarqueurs spécifiques est essentielle pour le diagnostic, le suivi et la réponse au traitement des cancers. Les biomarqueurs sont des variables biologiques quantifiables, et dans le cas des thérapies ciblées, l'éligibilité des patients dépend de l'expression de certains biomarqueurs, comme PD-L1. De nombreux biomarqueurs moléculaires sont explorés, notamment l'AR, le EGFR, le VEGF, et le Notch, pour guider les traitements du TNBC. La biopsie liquide, qui analyse des fragments d'ADN circulants (ctDNA), permet un suivi non invasif et en temps réel de la maladie, offrant des perspectives pour le dépistage et l'anticipation des changements de traitement. Enfin, l'analyse de la méthylation de l'ADN émerge comme un outil prometteur pour classifier les sous-groupes pronostiques du TNBC [43].

iii. Les thérapies ciblant HER2 pour les cancers HER2+ :

Les femmes atteintes de cancer du sein HER2+ peuvent bénéficier de thérapies ciblées, notamment avec l'anticorps monoclonal trastuzumab (Herceptin®), qui a significativement amélioré la survie sans récurrence et globale au stade précoce [45]. En première intention, le pertuzumab, inhibiteur de la dimérisation de HER2, est recommandé. Pour les stades avancés, le traitement de deuxième intention inclut le trastuzumab associé à des taxanes (trastuzumab emtansine), tandis que les inhibiteurs irréversibles de la tyrosine kinase, tels que le lapatinib ou le nératinib, sont utilisés en troisième intention avec des chimiothérapies [46]. Des altérations génétiques, comme la troncature de HER2, les mutations de PIK3CA et la perte de PTEN, peuvent affecter la réponse aux traitements [47].

iv. Les thérapies ciblant l'angiogénèse :

L'angiogénèse joue un rôle clé dans le développement des tumeurs et la dissémination métastatique du cancer du sein. Le ciblage de ce processus a été envisagé comme une option thérapeutique prometteuse. L'anticorps monoclonal Bevacizumab (Avastin®) a d'abord été approuvé en 2008 par la FDA pour traiter les cancers du sein métastatiques, mais il a montré des effets modestes sur la survie sans récurrence et aucune amélioration de la survie globale, ce qui a conduit à la rétraction de son approbation [48].

Le ramucirumab (Cyramza®), ciblant le VEGFR-2, n'a pas non plus montré de bénéfices significatifs en association avec la chimiothérapie pour les cancers du sein avancés ou métastatiques [49]. D'autres stratégies incluent l'utilisation d'inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase (RTK) comme le sunitinib (Sutent®) et le sorafénib (Nexavar®), qui inhibent plusieurs RTK

impliqués dans la croissance tumorale, la néo-angiogenèse et la progression métastatique du cancer [50].

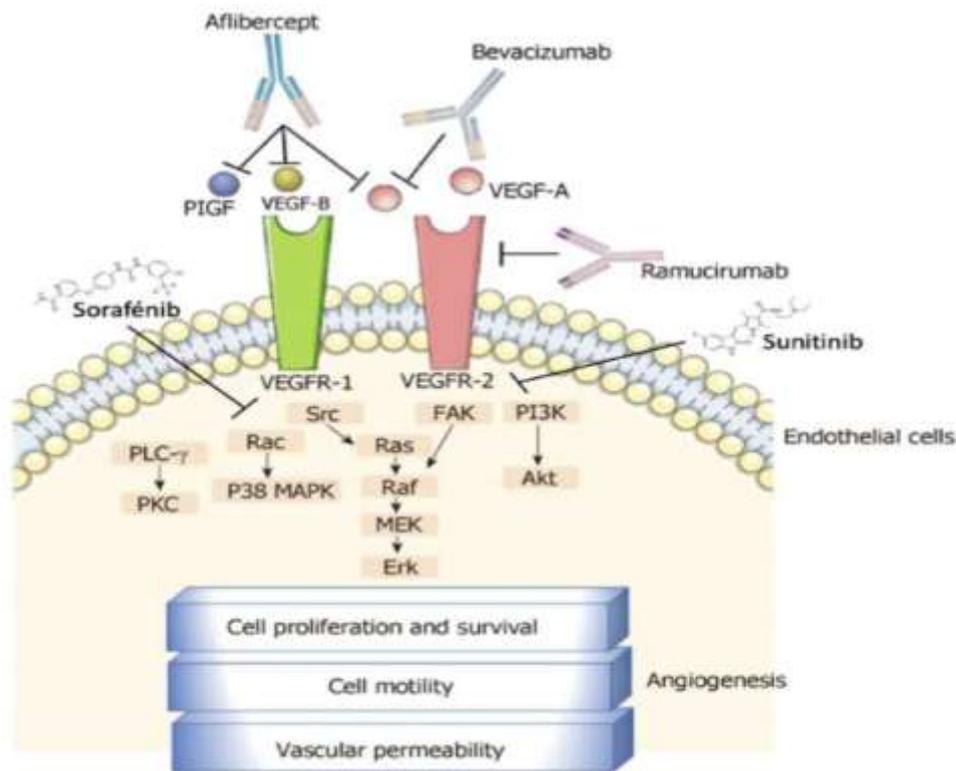


Figure 9. Stratégies thérapeutiques ciblant la voie du VEGF. Adapte d'après Kanat et Ertas, 2019

L'évaluation de l'angiogenèse dans le cancer du sein peut servir de facteur pronostique, l'expression accrue de VEGF étant associée à une plus grande agressivité des tumeurs et à une réponse diminuée aux traitements [51].

Les tumeurs HER2+ présentent une angiogenèse accrue, ce qui reflète une forte expression du VEGF, une cible dans la voie HER2, et contribue à un pronostic sombre [52]. Le VEGF peut aussi inactiver le suppresseur de tumeur TP53 et inhiber la maturation des cellules dendritiques, entravant l'immunité anti-tumorale [53].

Les TNBC montrent une micro-densité vasculaire plus élevée que les non-TNBC, avec une corrélation inverse entre les taux de VEGF intra-tumoraux et le temps de survie des patientes [54]. Bien que les monothérapies anti-angiogéniques aient des effets discutables, leur association avec l'immunothérapie, comme avec le camrélizumab et l'apatinib, a montré des résultats prometteurs pour le traitement du TNBC avancé [55]. Les anti-angiogéniques restent un domaine clé d'investigation pour les thérapies ciblées dans les TNBC, nécessitant une approche personnalisée basée sur la compréhension des mécanismes d'échec et l'identification de biomarqueurs prédictifs.

v. Les thérapies ciblant les voies de réparation de l'ADN :

Les voies de réparation des dommages à l'ADN et les points de contrôle du cycle cellulaire sont impliqués dans presque toutes les voies de signalisation cellulaire, en particulier celles impliquant directement les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

Les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et les points de contrôles mitotiques servent principalement à prévenir les mutations, et éliminer les cellules dont les dommages sont irréversibles pour maintenir l'homéostasie.

Lorsque des cassures de l'ADN double brin (DSB pour DNA Double Strand Breaks) apparaissent, deux principales méthodes de réparation entrent en jeu : Le mécanisme de jointure d'extrémité non homologue (NHEJ pour Non-Homologous End Joining) et la recombinaison homologue (HR pour Homologous Recombination) [55]. HR ne fonctionne que dans les phases S et G2, tandis que NHEJ, qui se veut être la voie principale de réparation dans

presque toutes les phases du cycle cellulaire. La chimiothérapie est un traitement presque inévitable dans le traitement des différents cancers mammaires, bien qu'il soit davantage privilégié dans le traitement des TNBC.

Lorsque les systèmes de réparation des DSB ne sont pas altérés par des mutations ou aberrations quelconques empêchant leur fonctionnement, ils atténuent les effets de la chimiothérapie en permettant aux cellules tumorales de résister aux dommages engendrés par le traitement.

vi. La thérapie ciblant poly ADP-ribose polymérase :

La famille des poly ADP-ribose polymérase (PARP) est constituée de ribozymes qui catalysent la ribosylation de l'ADP. Ces protéines sont engagées dans la résection et la réparation des bases, exerçant ainsi un rôle crucial dans la réparation des dommages à l'ADN simple brin [62]. Il a été mis en évidence que les cellules déficientes en BRCA2 étaient particulièrement sensibles aux inhibiteurs de PARP (PARPi pour PARP inhibitor) [63].

L'utilisation de PARPi dans les cellules mutées BRCA1/2 entraînent un blocage des deux voies de réparations de l'ADN, simple et double brin, et constitue une thérapie de choix dans les cancers mammaires présentant cette mutation. L'interaction entre BRCA et PARP se conforme au concept de « létalité synthétique », selon lequel il n'y a aucun effet lorsqu'il y a un défaut dans l'un des deux gènes.

Cependant, une combinaison de deux gènes déficients entraîne la mort cellulaire [64]. La létalité synthétique est en principe un défaut des gènes suppresseurs de tumeur et est spécifiquement létale pour les cellules tumorales, mais elle n'a aucun effet sur les cellules normales [65]. Il a été démontré dans des études précliniques que certains PARPi inhibent la

croissance cellulaire et favorisent la mort des cellules cancéreuses du sein dépourvues de mutations dans BRCA1/2. Il a été mis en évidence que 5 des 8 lignées cellulaires de TNBC testées étaient sensibles aux PARPi et ce, indépendamment du statut BRCA.

En revanche, la lignée triple négative HCC1937, porteuse de la mutation BRCA, s'est révélée moins sensible au talazoparib, au niraparib, au rucaparib et ne répond pas à l'olaparib, suggérant que la thérapie PARPi ne peut pas systématiquement être associée à la mutation BRCA car la réponse au traitement est indépendante de la mutation BRCA [66].

Actuellement, seuls l'olaparib (Lynparza®), un inhibiteur de PARP1/2/3, et le talazoparib (Talzenna®), un inhibiteur sélectif de PARP1/2, sont approuvés dans le traitement du cancer mammaire HER2- porteur de la mutation germinale [67]. Malgré des taux de réponse d'environ 60%, l'allongement de la survie sans progression avec un PARPi est modeste, suggérant l'émergence d'une résistance. Plusieurs études rapportent que les RTK tels que c-MET, sont impliqués dans la résistance à divers agents antinéoplasiques, y compris les PARPi. Des résultats récents suggèrent que l'inhibition combinée de c-MET et l'EGFR pourrait potentiellement sensibiliser les TNBC aux effets cytotoxiques de PARPi après une résistance acquise [68].

vii. Les thérapies ciblant les voies de signalisation impliquée dans la cancérogenèse :

La voie PI3K/AKT/mTOR constitue une des voies de signalisation les plus importantes dans la cancérogenèse. La cascade de signalisation engendrée par les différents acteurs moléculaires joue un rôle central dans la prolifération, la survie, le métabolisme cellulaire, l'angiogenèse et la stabilité génomique. La

signalisation PI3K/AKT/mTOR engendre une diminution d'expression des facteurs pro-apoptotiques et une augmentation de l'expression des facteurs anti-apoptotiques [59]. L'inhibition d'Akt par le GSK690693, un inhibiteur spécifique, diminue considérablement la prolifération cellulaire in vitro et le volume tumoral in vivo dans un modèle de TNBC [60]. En outre, l'utilisation du SF1126, un inhibiteur de pan-PI3K, combiné avec du géfitinib (Iressa®), un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant EGFR, facilite considérablement l'apoptose des cellules tumorales [61].

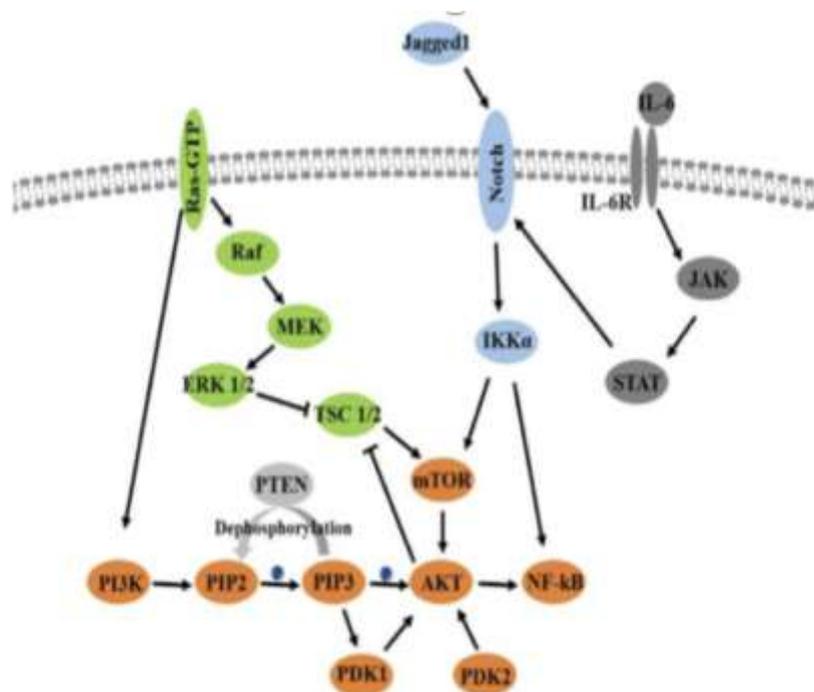


Figure 10. Interaction entre les différentes voies de signalisation impliquées dans les TNBC. D'après Chang-Qing et al , 2019

f. L'immunothérapie :

De nombreuses études ont démontré le rôle central du système immunitaire dans le cancer. Les cellules tumorales peuvent échapper aux réponses immunitaires en régulant l'activité des lymphocytes T. La protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) est un récepteur exprimé à la surface

des lymphocytes qui agit comme un point de contrôle immunitaire capable de supprimer l'activité des lymphocytes T effecteurs dans les tissus qui expriment la protéine PD-L1. Ainsi, PD-L1 exprimé par les cellules tumorales peut se lier au récepteur PD-1 (ou CD80) situé sur les cellules T et inhiber leur fonction.

Lorsque la liaison entre PD-L1 et PD-1 est empêchée par un inhibiteur, les cellules T pourraient fonctionner normalement et s'attaquer aux cellules tumorales qui ne seraient plus en mesure d'échapper au contrôle immunitaire.

Parmi les anticorps disponibles, l'atezolizumab (Tecentriq®), le durvalumab et l'avélumab ciblent PD-L1; alors que le nivolumab, le pembrolizumab et le camrélizumab ciblent PD-1 [69] (Fig. 14).

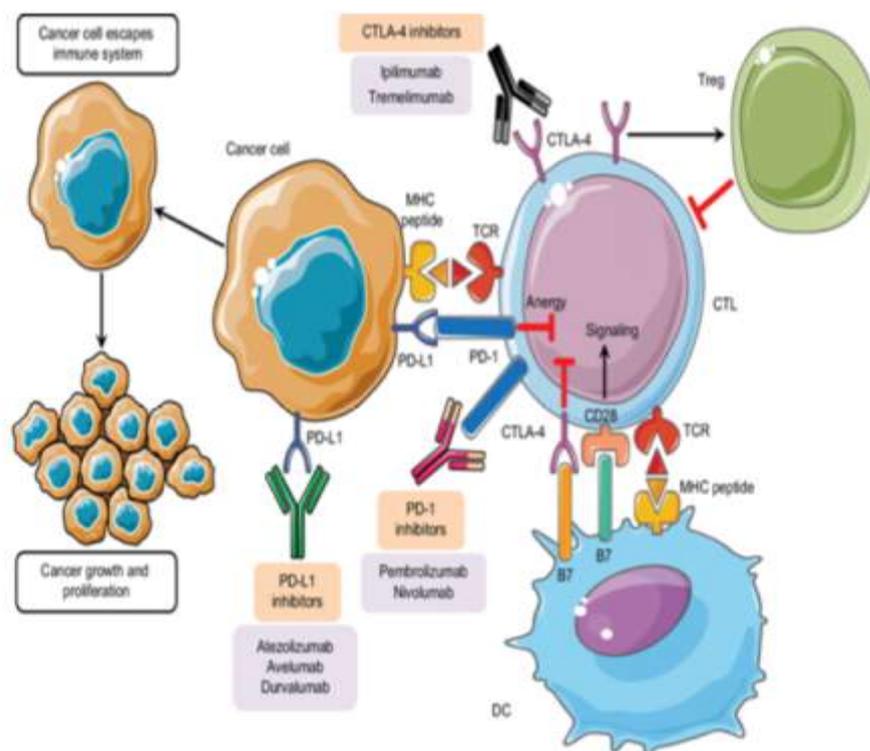


Figure 11. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans le traitement du cancer. D'après Ayoub et al, 2019

La protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) joue également un rôle important dans la modulation de l'activité des lymphocytes T. Exprimée constitutivement dans les lymphocytes T régulateurs, elle est inductible dans les lymphocytes T conventionnels - un phénomène exploité par les cancers. Elle agit comme un interrupteur en inhibant l'action du lymphocyte lorsqu'elle interagit avec B7 (CD80 ou CD86) à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène, entraînant une diminution de la réponse immunitaire [70] (Fig. 14). Par conséquent, les cellules T activées après l'inhibition du CTLA-4 améliorent la réponse immunitaire [71]. Le tremelimumab et l'ipilimumab sont des anticorps monoclonaux qui ciblent CTLA-4 [69].

Outre les lymphocytes T cytotoxique, les cellules T auxiliaires 1 (Th1) peuvent également inhiber la progression et la dissémination métastatique des cancers mammaires, tandis que la voie de la réponse immunitaire médiée par Th2 jouerait un rôle opposé [72].

E. Les points de contrôle de cycle cellulaire :

Les points de contrôle du cycle cellulaire jouent un rôle important pour permettre la réparation des dommages à l'ADN. En cas de mutations lors de la réplication de l'ADN ou de la ségrégation chromosomique, ils sont détectés et réparés grâce à l'arrêt du cycle au niveau de ces points de contrôle. Les cellules sont par la suite incitées à entrer dans le cycle cellulaire normal lorsque la réparation a abouti [56].

Il existe trois points de contrôle du cycle cellulaire : le point de contrôle G1, le point de contrôle G2/M et le point de contrôle de la métaphase (Fig. 12). Ils sont tous étroitement liés à la réplication de l'ADN ou à la ségrégation

chromosomique [57]. Lorsque des dommages à l'ADN se produisent, les kinases Chk2 et Chk1 (Checkpoint kinase 1 et 2) sont phosphorylées par les kinases ATM (Ataxie Téléangiectasie Mutée) et ATR (Ataxie Téléangiectasie et liées à Rad3), respectivement. Une fois activées, Chk2 et Chk1 phosphorylent Cdc25c pour bloquer le cycle cellulaire en phase G2/M. En même temps, le suppresseur de tumeur p53 est phosphorylé par Chk2 ou Chk1, empêchant sa liaison avec l'ubiquitine ligase MDM2 et de se fait sa dégradation par le protéasome.

D'autre part, p53, agissant comme un facteur de transcription, facilite l'expression de la cycline E-CDK2, régulatrice de p27Kip, arrêtant ainsi le cycle cellulaire [58].

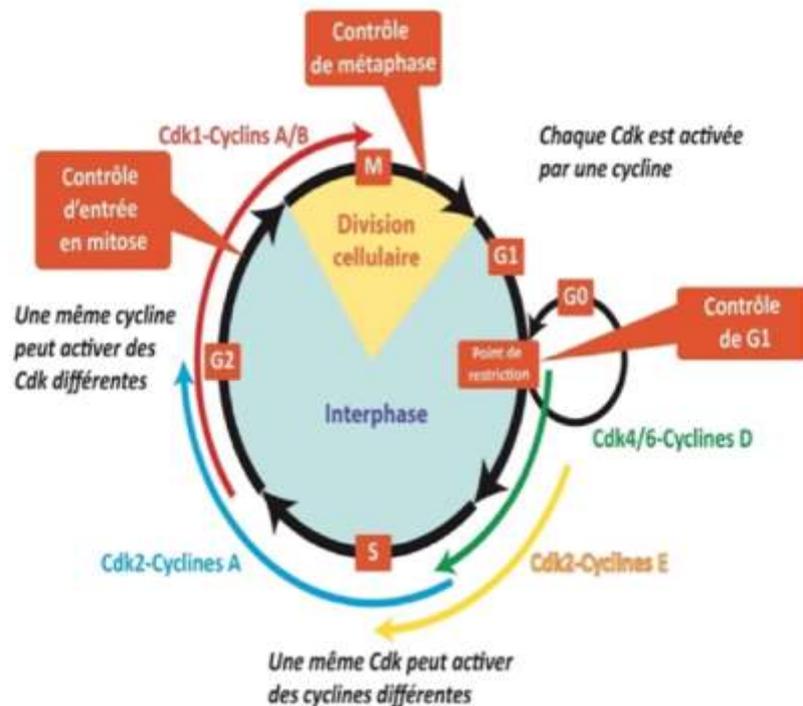


Figure 12. Représentation schématique du cycle cellulaire et ses différents points de contrôle. D'après www.mbio.upmc.fr

F. Surveillance :

La surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein est un sujet complexe. Selon Bakkali, une surveillance intensive n'améliore pas significativement la détection précoce des récurrences ni la survie, car dans 75% des cas, les récurrences sont découvertes par les patientes elles-mêmes. La surveillance locorégionale, incluant des examens cliniques réguliers et des mammographies, est cruciale pour la survie. En parallèle, la surveillance générale permet de détecter des symptômes de métastases, avec l'examen clinique et certains examens paracliniques recommandés en cas de symptômes. Les marqueurs tumoraux peuvent aider à détecter des métastases infra-cliniques, mais leur impact sur la survie est encore controversé .

MÉTHODOLOGIE

I. Matériel biologique :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de gynécologie obstétrique et au service de génétique médicale et oncogénétique du CHU HASSAN 2 de FES portant sur 18 patientes, admises pour la prise en charge du cancer du sein durant une période de 6 ans allant de décembre 2019 jusqu'à janvier 2025. Un prélèvement sanguin a été fait pour l'ensemble des patientes à la recherche des mutations et des altérations génétiques.

La stratégie moléculaire adoptée repose sur l'extraction de l'ADN leucocytaire, un dosage par spectrophotométrie ou par fluorimétrie, l'amplification d'ADN par la technique PCR et puis un séquençage.

1. Extraction de l'ADN génomique :

L'extraction de l'ADN génomique est réalisée à partir des leucocytes, garantissant une quantité et une qualité suffisantes pour les analyses ultérieures.

2. Principe

L'ADN a été extrait à l'aide du kit PureLink™ (Invitrogen, K1820-01, K1820-02), basé sur l'adsorption sélective de l'ADN sur une membrane en silice en présence de sels chaotropes. Après digestion cellulaire par la protéinase K à 60 °C, le lysat obtenu est combiné à l'éthanol et au tampon de liaison, facilitant ainsi la fixation de l'ADN sur la colonne de purification. Enfin, l'ADN est élué dans un tampon faiblement salin.



Figure 13. Kit PureLinkTM

3. Protocole d'Extraction

Mélange de 200 μ L de sang, 20 μ L de protéinase K et 200 μ L de solution de lyse dans un tube Eppendorf (1,5 mL), suivi d'une incubation à 60 °C pendant 10 minutes.

Ajout de 200 μ L d'éthanol absolu, transfert dans une colonne PureLinkTM et centrifugation à 8000 rpm pendant 1 min.

Lavages successifs avec 400 μ L de Wash Buffer 1, puis 400 μ L de Wash Buffer 2, avec une centrifugation finale à 14 000 rpm pendant 3 min.

Élution de l'ADN dans 70 μ L de tampon d'élution, incubation à température ambiante pendant 1 min, suivie d'une dernière centrifugation.

Figure 1—Easy-to-follow PureLink™ spin column-based purification method.

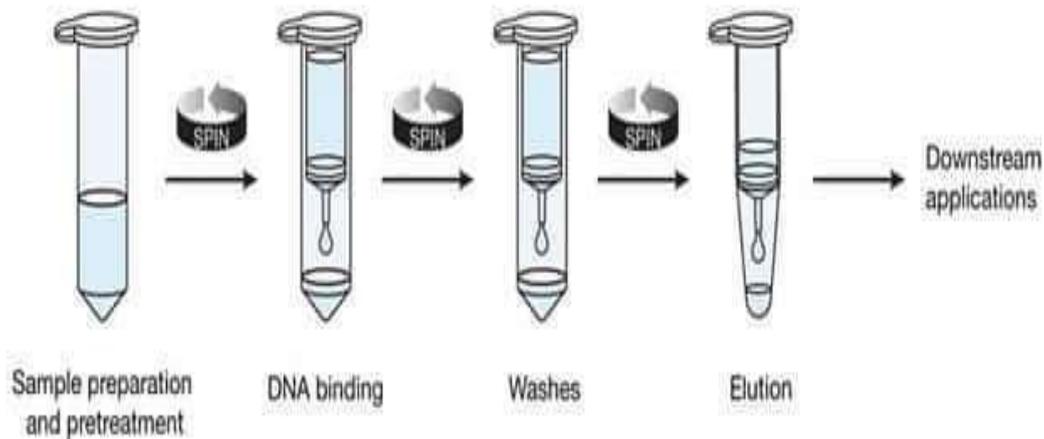


Figure 14. Protocole d'extraction de l'ADN génomique à partir de sang à l'aide du kit Pure Link

4. Dosage : Méthode de quantification et qualification de l'ADN :

La qualité et la concentration de l'ADN extrait ont été évaluées par spectrophotométrie avec NanoDrop®, mesurant l'absorbance des acides nucléiques à 260 nm. Un ratio 260/280 compris entre 1,8 et 2,0 est indicatif d'un ADN de haute pureté.

4.1. Amplification par PCR :

La PCR a été utilisée pour amplifier des exons spécifiques des gènes BRCA1 et BRCA2, impliqués dans la prédisposition au cancer du sein.

A. Exons ciblés

Tableau 6. Amorces utilisées pour la mise en évidence des gènes BRCA 1.

Nom de l'amorce	Séquence nucléotidique	Tm
BRCA-1_Ex2_F	5' GAA GTT GTC ATT TTA TAA ACC TTT 3'	52,5
BRCA-1_Ex2_R	5' TGT CTT TTC TTC CCT AGT ATG T 3'	66
BRCA-1_Ex10A_F	5' CCA CCT CCA AGG TGTAT 3'	56,7
BRCA-1_Ex10A_R	5' TGT TAT GTT GGC TCC TTG CT 3'	66
BRCA-1_Ex10B_F	5' CAC TAA AGA CAG AAT GAT TGT A 3'	52,8
BRCA-1_Ex10B_R	5' GAA GAA CCA GAA TAT TCA TCT A 3'	64
BRCA-1_Ex10C_F	5' TGA TGG GGA GTC TGA ATC AA 3'	55,3
BRCA-1_Ex10C_R	5' TCT GCT TTC TTG ATA AAA TCC T 3'	64
BRCA-1_Ex10D_F	5' AGC GTC CCC TCA CAA ATA AA 3'	55,3
BRCA-1_Ex10D_R	5' TCA AGC GCA TGA ATA TGC CT 3'	66
BRCA-1_Ex10E_F	5' GTA TAA GCA ATA TGG AAC TCG A 3'	54,7
BRCA-1_Ex10E_R	5' TTA AGT TCA CTG GTA TTT GAA CA 3'	65
BRCA-1_Ex10F_F	5' GAC AGC GAT ACT TTC CCA GA 3'	57,3
BRCA-1_Ex10F_R	5' TGG AAC AAC CAT GAA TTA GTC 3'	65
BRCA-1_Ex10G_F	5' GGA AGT TAG CAC TCT AGG GA 3'	57,3
BRCA-1_Ex10G_R	5' GCA GTG ATA TTA ACT GTC TGT A 3'	66
BRCA-1_Ex10H_F	5' TGG GTC CTT AAA GAA ACA AAG T 3'	54,7
BRCA-1_Ex10H_R	5' TCA GGT GAC ATT GAA TGT TCC 3'	67
BRCA-1_Ex10I_F	5' CCA CTT TTT CCC ATC AAG TCA 3'	55,9
BRCA-1_Ex10I_R	5' TCA GGA TGC TTA CAA TTA CTT C 3'	66
BRCA-1_Ex10J_F	5' CAA AAT TGA ATG CTA TGC TTA GA 3'	53,5
BRCA-1_Ex10J_R	5' TCG GTA ACC CTG AGC CAA AT 3'	68
BRCA-1_Ex10K_F	5' GCA AAA GCG TCC AGA AAG GA 3'	57,3
BRCA-1_Ex10K_R	5' TAT TTG CAG TCA AGT CTT CCA A 3'	66
BRCA-1_Ex10L_F	5' GTA ATA TTG GCA AAG GCA TCT 3'	54
BRCA-1_Ex10L_R	5' TGC TTT TGG GGA GCA CAT TTT A 3'	56,5

Tableau 7. Amorces utilisées pour la mise en évidence des mutations des gènes BRCA 2.

Nom de l'amorce	Séquence nucléotidique	Tm
BRCA-2_Ex10A_F	5' CTA TGA GAA AGG TTG TGA G 3'	52,4
BRCA-2_Ex10A_R	5' AAG AAC TAG CAA GAC TAG G 3'	52,4
BRCA-2_Ex10B_F	5' AAC AGT TGT AGA TAC CTC TGA A 3'	54,7
BRCA-2_Ex10B_R	5' CAT TTC AGG GTA TCA AAA AGT C 3'	54,7
BRCA-2_Ex10C_F	5' CAG CAT CTT GAA TCT CAT ACA G 3'	56,5
BRCA-2_Ex10C_R	5' CTT AGG CAT CAT CTG TAT ACA TG 3'	57,1
BRCA-2_Ex11A_F	5' AAC TTA GTG AAA AAT ATT TAG TGA 3'	50,8
BRCA-2_Ex11A_R	5' ATG GAA AAG AAT CAA GAT GTA T 3'	50,9

B. Conditions de PCR

Les amorces ont été sélectionnées en optimisant la température de fusion ($T_m = 60^\circ\text{C}$). Deux kits ont été utilisés pour l'amplification :

- DreamTaq Green PCR Master Mix (contenant ADN polymérase, dNTPs, tampon et MgCl_2).
- InvitrogenTM PlatinumTM Taq DNA Polymerase (polymérase haute-fidélité).

La PCR s'est déroulée en 35 cycles, avec une programmation adaptée aux amorces spécifiques.

4.2. Analyse de l'ADN Amplifié par Électrophorèse :

L'amplification a été vérifiée par migration sur un gel d'agarose à 2%, suivie d'une visualisation sous lumière UV à l'aide d'un transilluminateur. En cas de réussite, l'échantillon est soumis au séquençage Sanger.

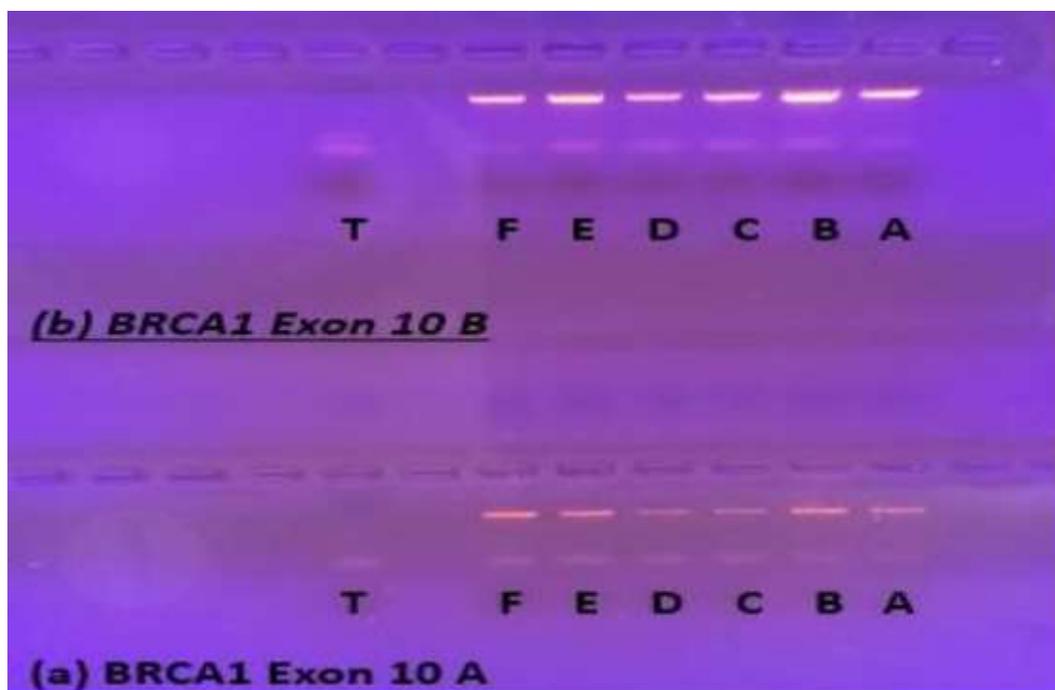


Figure 15. Dispositif de migration pour l'électrophorèse de l'ADN.

A. Séquençage par Sanger :

Le séquençage est réalisé selon les étapes suivantes :

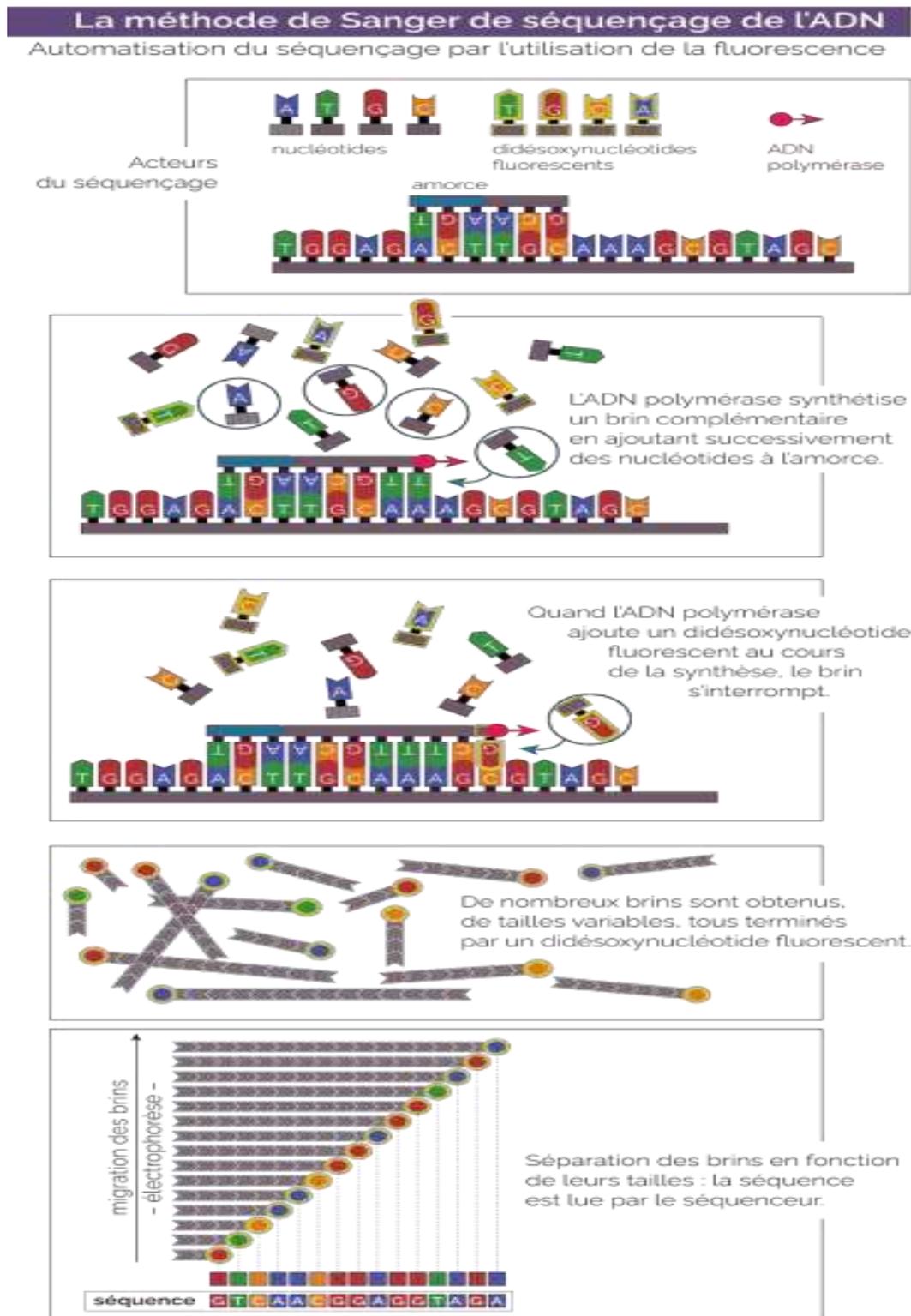


Figure 16. Etapes du séquençage Sanger

1. Purification des Produits PCR

- Traitement avec exoSAP (Exonucléase et Shrimp Alkaline Phosphatase).
- Incubation à 37°C pendant 5 min.

2. Réaction de Séquençage

- Amplification des fragments par BigDye® Terminator V3.1.
- Programmation de la PCR de séquençage selon les paramètres optimaux.

3. Dépôt et Lecture Automatisée

- Purification des produits avec solutions SAM et XTerminator.
- Injection des échantillons dans le séquenceur 3500Dx (Applied Biosystems).

II. Objectifs :

Après consultation des dossiers de toutes les patientes hospitalisées pour pathologies mammaires au sein du service, cette étude rétrospective vise à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques du cancer du sein triple-négatif. L'objectif est de sélectionner les patientes présentant un cancer triple-négatif afin d'analyser les mutations génétiques spécifiques et d'évaluer leur impact sur la clinique, la réponse thérapeutique et le pronostic des malades.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion :

❖ Critères d'inclusion :

L'étude porte sur les patientes diagnostiquées avec un cancer du sein, confirmé par l'histologie, pendant la période de l'étude. Ces patientes ont été prises en charge au service de gynécologie-obstétrique 2 du CHU Hassan II de Fès. Elles présentent des récepteurs hormonaux négatifs (RE- et RP-) et ne montrent ni expression ni amplification du gène HER2. Les patientes ont été suivies et traitées conformément aux protocoles en vigueur.

❖ Critères d'exclusion :

- Les patientes avec analyse histologique incomplète.
- Le sexe masculin.
- Les dossiers cliniques non exploitables.
- Les patientes perdues de vue
- Les patientes traitées hors CHU HASSAN 2

IV. Recueil des données :

TABLEAU FICHE DEXPLOITATION (voir annexes).

I. Analyse statistique :

Les données utilisées pour l'étude ont été extraites des dossiers électroniques des patientes, via le système Hosix.net. Une base de données Excel a été créée (voir annexe 1), incluant des informations telles que l'âge, la durée d'évolution de la maladie, le statut ménopausique, la taille de la tumeur, le profil moléculaire, le statut ganglionnaire, l'envahissement vasculaire, le type histologique, le grade SBR, le marqueur de prolifération Ki, les traitements reçus, le nombre de cures administrées et l'évolution clinique.

Une analyse descriptive approfondie a été conduite portant sur les caractéristiques cliniques, histologiques, immunohistochimiques, les modalités thérapeutiques ainsi que l'évolution des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif. Cette démarche avait pour objectif de rechercher d'éventuelles associations entre la présence de mutations génétiques et plusieurs variables explicatives potentielles. Parmi ces dernières figuraient l'âge de survenue du cancer, le statut ménopausique, l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale, le type histologique, la classification histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), ainsi que l'index de prolifération cellulaire Ki-67. L'analyse visait ainsi à mettre en lumière les profils cliniques et biologiques susceptibles d'être corrélés à des altérations moléculaires spécifiques.

RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques et cliniques :

1. Données épidémiologiques des patientes :

1.1. L'âge :

Notre étude a porté exclusivement sur une population féminine. La moyenne d'âge des patientes était de 35,5 ans, avec des extrêmes allant de 33 à 76 ans. La majorité des patientes ont entre 33 et 41 ans, ce qui confirme que le cancer du sein triple négatif (TNBC) touche une population plus jeune que les formes classiques. Cette tendance est importante à noter pour adapter le dépistage précoce et la prise en charge personnalisée chez les jeunes femmes.

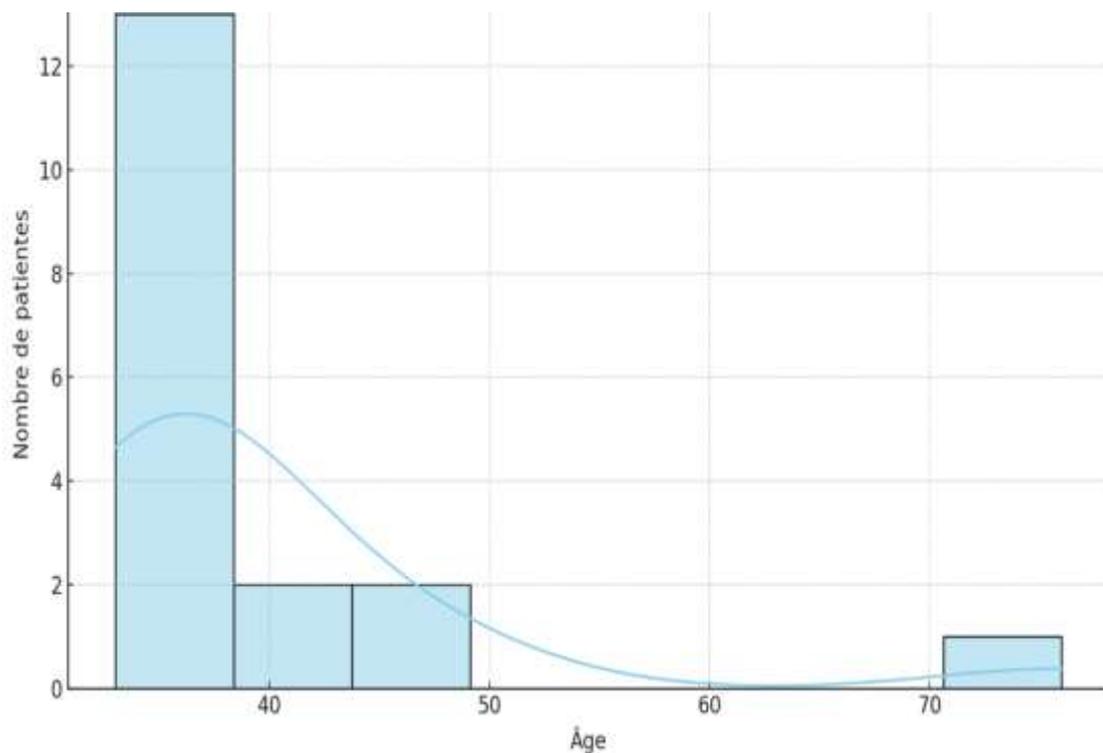


Figure 17. Répartition selon l'âge

1.2. Localisation de la tumeur :

Les tumeurs sont légèrement plus fréquentes dans le sein gauche (SG), ce qui est une observation également retrouvée dans la littérature médicale (cause encore mal expliquée) :

- 11 patientes (61%) ont une localisation simple (SG ou SD).
- 3 patientes (17%) ont une atteinte spécifique du quadrant supéro-externe (QSE), une zone souvent touchée du fait de sa densité glandulaire.
- 2 patientes présentent une atteinte bilatérale (11%), ce qui pourrait renforcer la suspicion d'un contexte génétique sous-jacent.

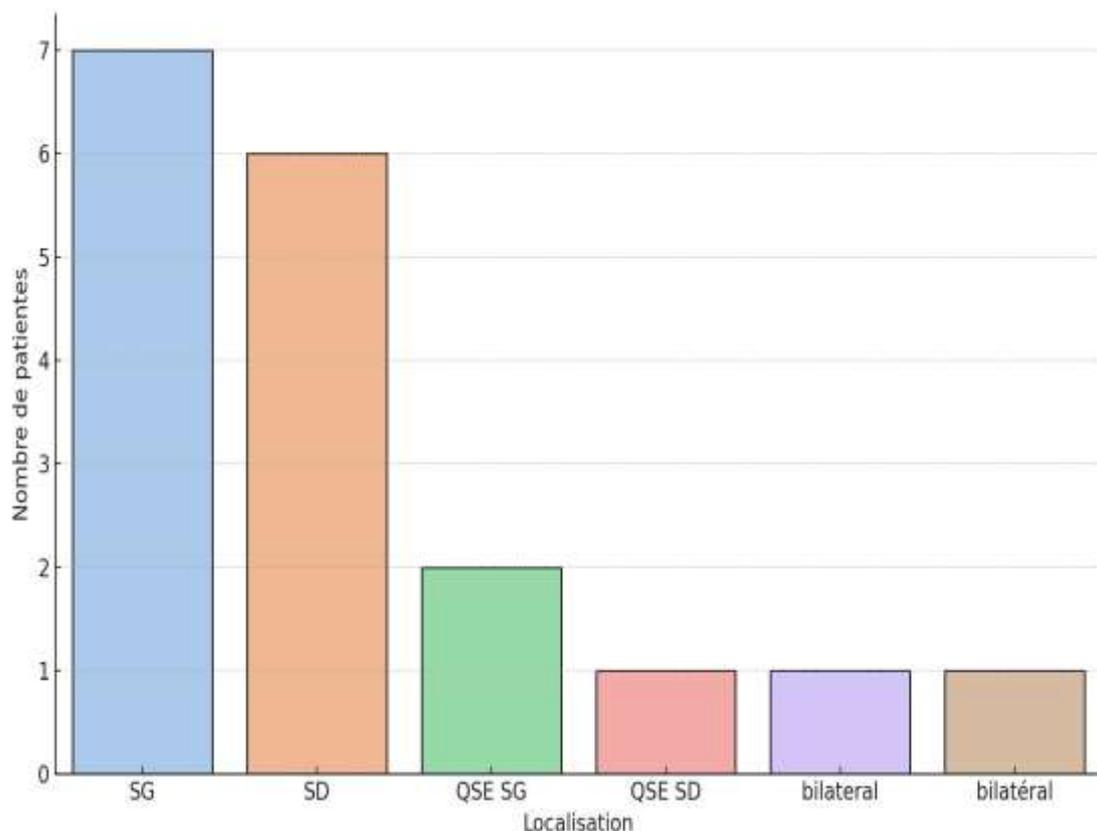


Figure 18. Localisation des tumeurs

2. Données cliniques :

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était de 3 mois [1–3 mois].

Le principal motif de consultation était la découverte d'un nodule mammaire, observée chez 88,9 % des patientes, suivie de l'association nodule–mastodynie et d'un écoulement mamelonnaire.

Sur le plan clinique, 11,1 % des patientes présentaient un aspect inflammatoire du sein, Seules 2 patientes montrent des signes inflammatoires : cela peut indiquer une forme localement agressive ou inflammatoire, moins fréquente mais plus sévère.

Le cancer du sein inflammatoire est rare mais souvent associé à un pronostic plus réservé et nécessite une prise en charge spécifique.

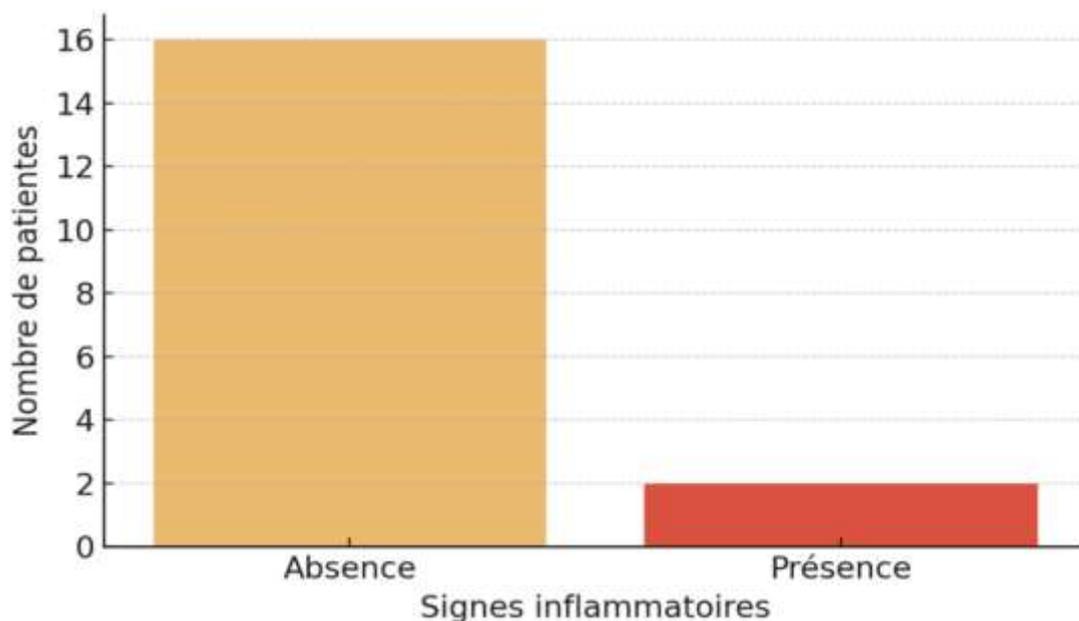


Figure 19. Signes inflammatoires

La majorité des tumeurs étaient localisées au quadrant supérieur du sein (82,6 %), avec une nette prédominance du quadrant supéro–externe (64,5 %) par rapport au quadrant supéro–interne (35,5 %).

La taille tumorale moyenne était de 3,6 cm, avec des extrêmes allant de 1 cm à 10 cm. La majorité des tumeurs (50 % des cas) avaient une taille comprise entre 2 et 5 cm.

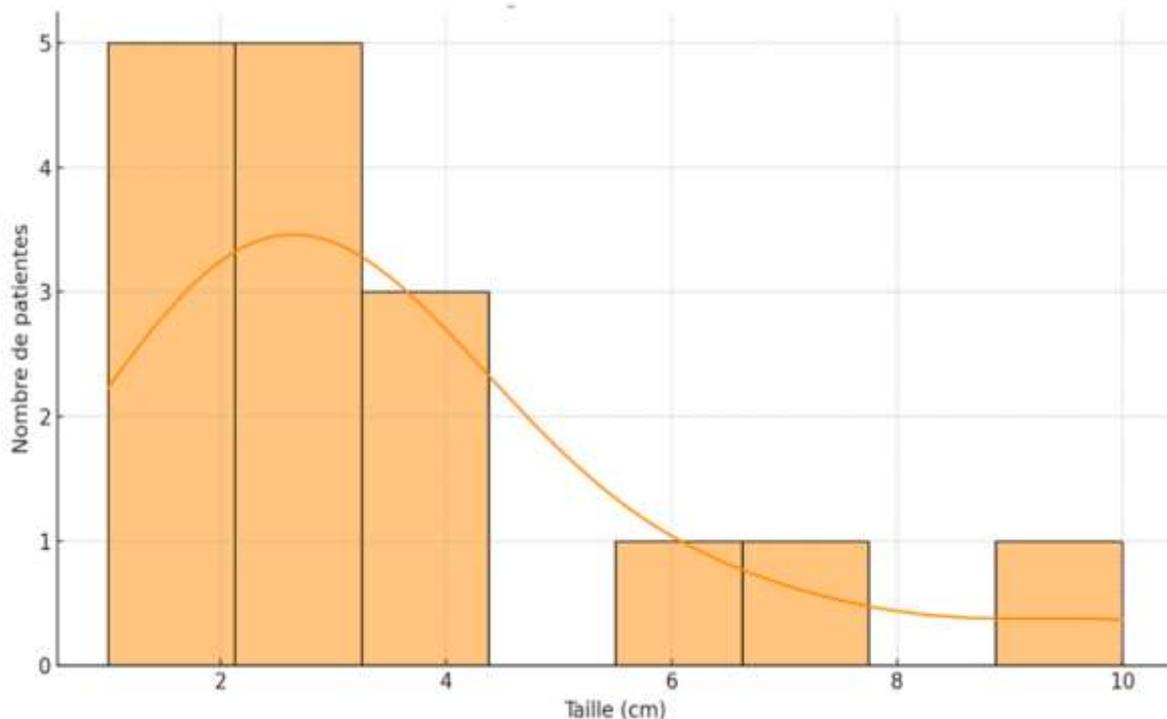


Figure 20. Tailles tumorales

L'examen des aires ganglionnaires a révélé l'absence d'atteinte ganglionnaire chez 87,97 % des patientes. Cependant, des adénopathies axillaires ont été retrouvées dans 11,11 % des cas.

3. Données radiologiques :

La mammographie a été réalisée chez toutes les patientes et les anomalies ont été classées selon la classification ACR :

- ACR5 : 9 patientes (50%)
- ACR6 (suspicion forte ou prouvé) : 4 patientes (22%)
- ACR6 ADP+ (ACR6 avec adénopathie positive) : 2 patientes
- ACR4c : 1 patiente (lésion suspecte intermédiaire)

- ACR4 : 1 patiente
- SG: ACR6 / SD: ACR4: 1 patiente avec deux localisations différentes

La moitié des patientes ont un ACR5, ce qui correspond à une lésion hautement suspecte de malignité, nécessitant une biopsie urgente.

Les ACR6 indiquent des diagnostics déjà confirmés sur les examens histologiques.

2 patientes sont étiquetées ACR6 avec adénopathie, ce qui indique une atteinte ganglionnaire suspectée ou prouvée.

Ces scores paracliniques montrent une suspicion élevée dès le stade de l'imagerie, reflétant le caractère agressif du TNBC.

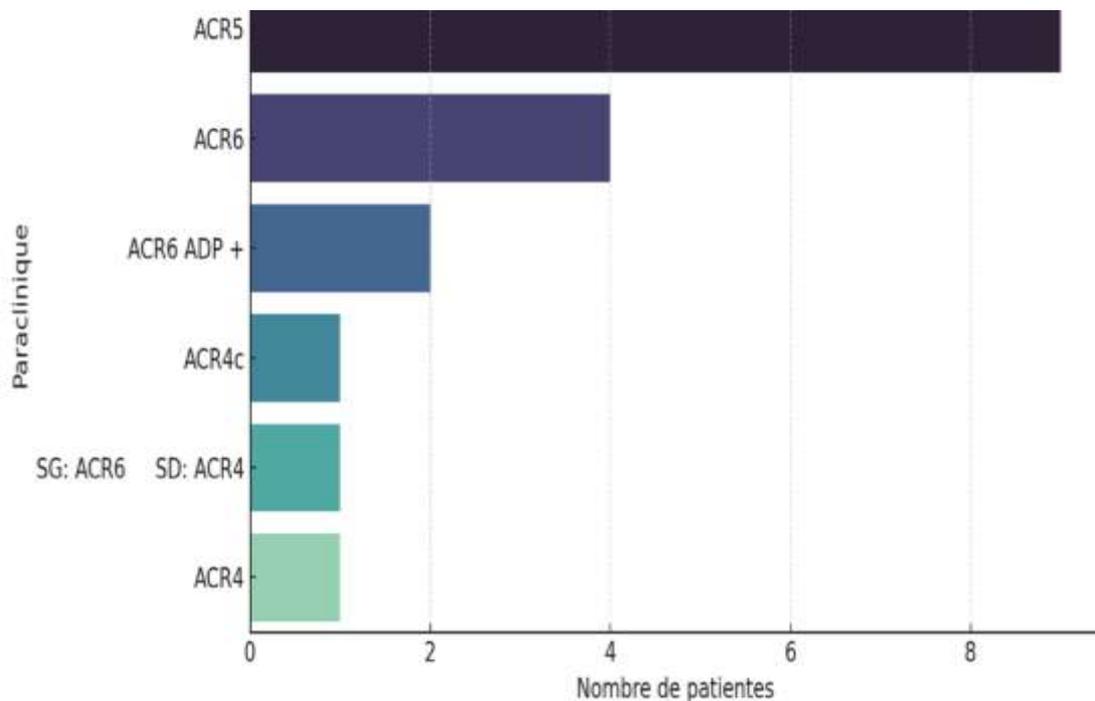


Figure 21. Classification ACR

4. Données génétiques :

4.1. Étude des antécédents familiaux :

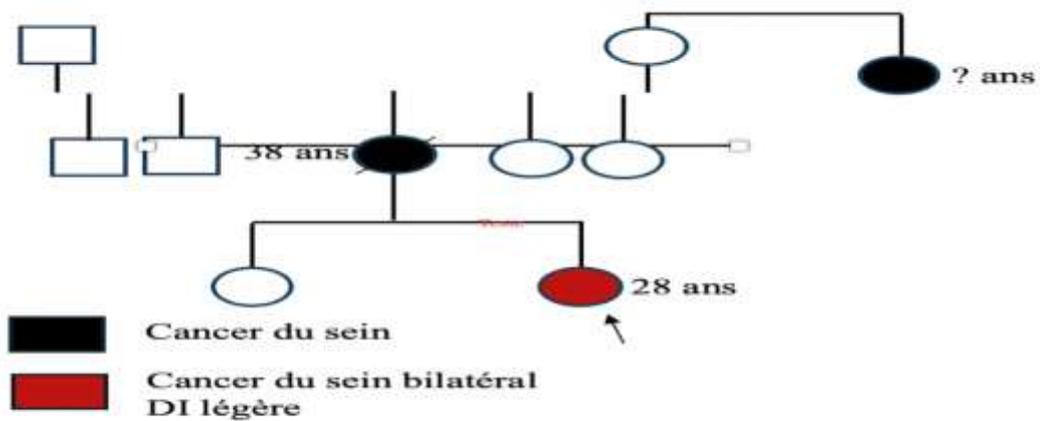
Les antécédents familiaux de cancer du sein ont été retrouvés chez 39% des patientes, soit 7 cas. Cette proportion non négligeable présentant des antécédents, renforçant l'importance d'un dépistage génétique ciblé. Cela appuie l'hypothèse d'un facteur héréditaire important dans certains cas de TNBC.

Tableau 8. Antécédents familiaux

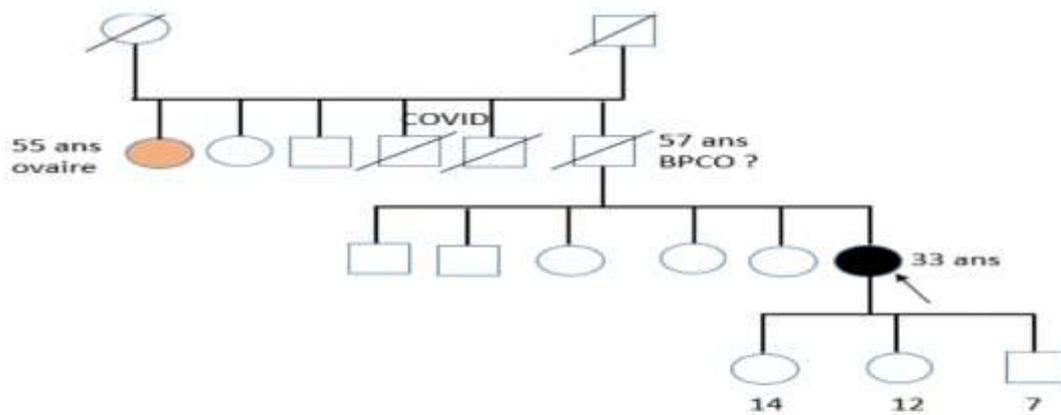
Antécédent familial de cancer	Nombre de patientes
Absence d'ATCD	11
Tante suivie pour un cancer du sein	1
Un oncle décédé par un cancer du rein	1
Mère décédée par un cancer du sein	1
Tante paternelle cancer de l'endomètre	1
Néo du col chez la tante et cancer du colon chez la grand-mère	1
Kc du sein et ovaire chez la cousine	1
Autres	1

4.2. Arbre généalogique :

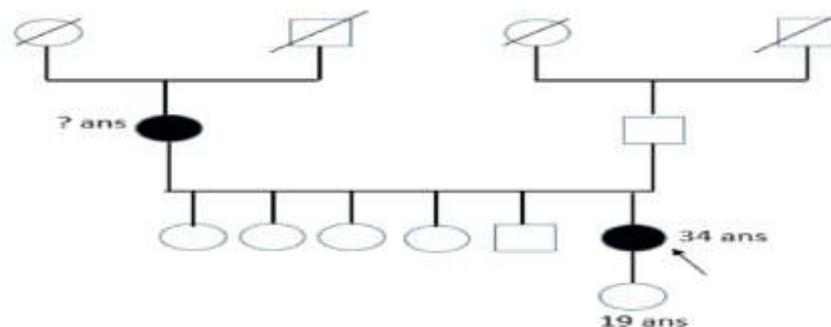
Certaines patientes ont bénéficié d'une consultation oncogénétique, avec réalisation d'arbres généalogiques. L'intérêt était de préciser le risque héréditaire familial et d'évaluer l'estimation du risque de transmission génétique chez tous les membres de la famille.



- Annexectomie à partir de 40 ans



- Mammo + IRM +/- écho annuelle
- Mastectomie controlatéral
- Annexectomie à partir de 40 ans



- Mammo + IRM +/- écho annuelle
- Mastectomie controlatéral
- Annexectomie à partir de 40 ans

Figure 22. Arbre généalogique d'une patiente âgée de 42 ans

5. Autres FDR : Statut ménopausique :

Concernant les antécédents personnels et les facteurs de risque, 28% des patientes étaient ménopausées, dont 2 cas de ménopause chimio-induite, tandis que 72 % étaient encore en activité génitale. Ce constat est cohérent avec : l'âge médian autour de 36 ans la nature plus agressive et précoce du TNBC Les cas de ménopause induite (notamment chimio-induite) posent des enjeux de fertilité et de suivi endocrinien post-traitement.

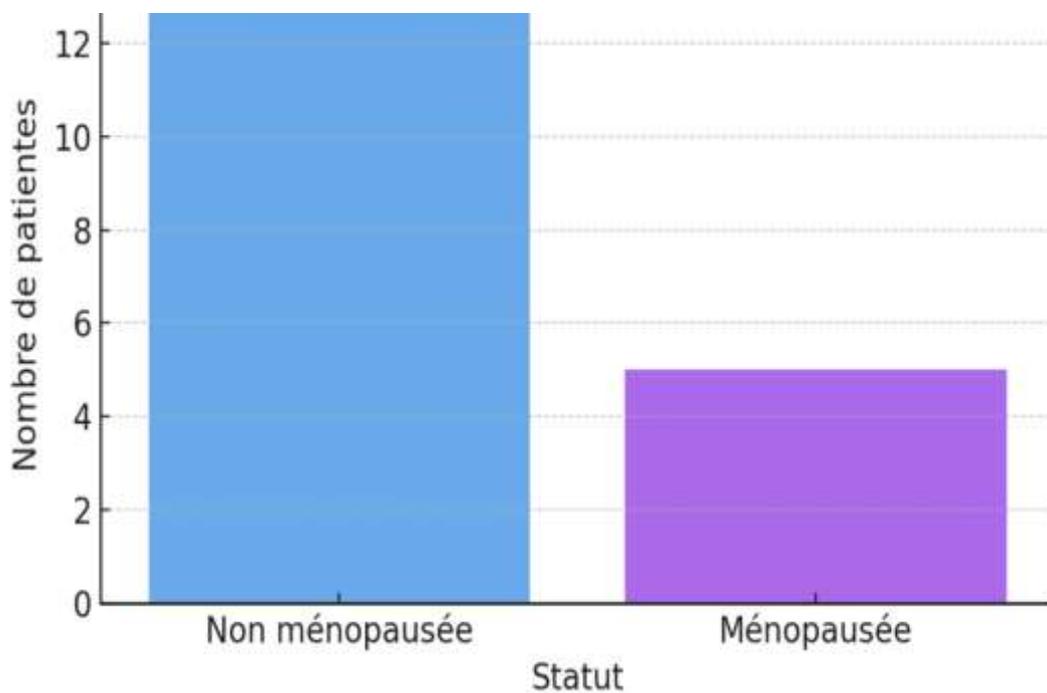


Figure 23. Statut ménopausique

6. Données anatomopathologiques :

Le diagnostic histologique a été établi après analyse des prélèvements mammaires. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) domine largement le profil histologique des patientes atteintes de TNBC, ce qui est conforme aux données épidémiologiques générales.

Les formes infiltrantes non spécifiées pourraient être affinées à l'aide des rapports anatomopathologiques pour mieux cerner les sous-types.

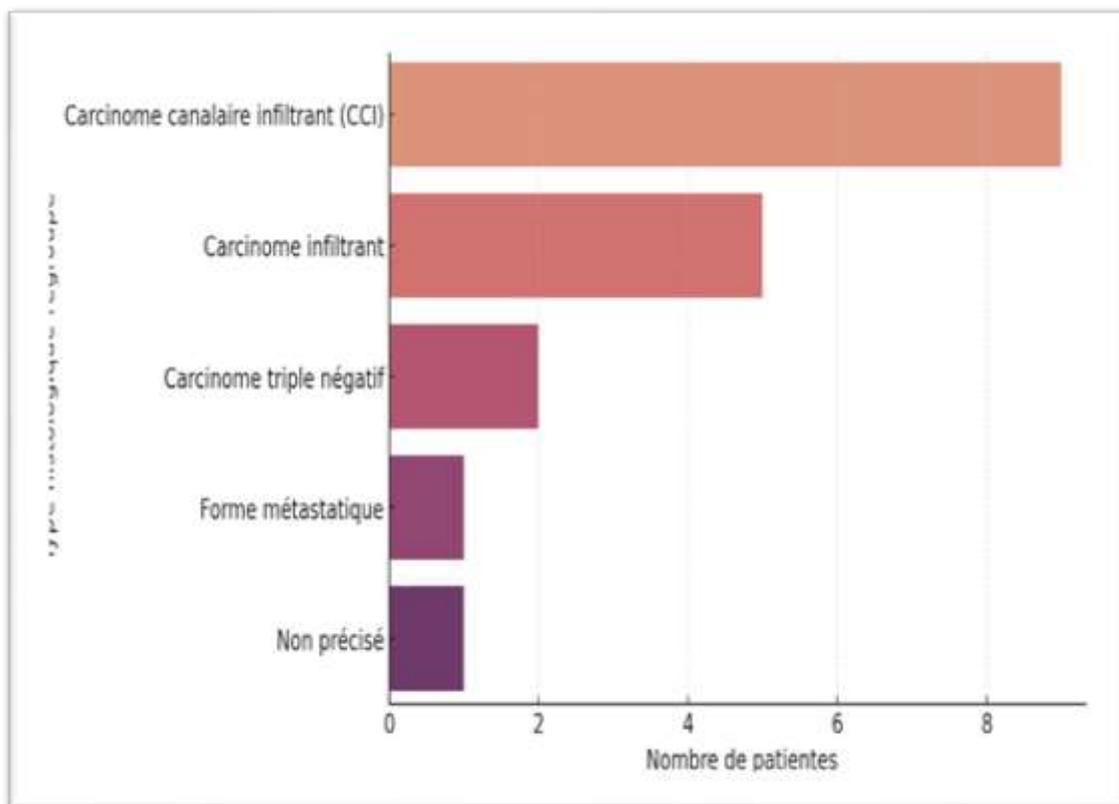


Figure 24. Type histologique

6.1. Le grade SBR :

Le grade histopronostique de SBR était déterminé pour toutes les patientes :

- Grade III dans 61.1 % des cas (11 patientes)
- Grade II dans 28 % des cas (5 patientes)
- Grade non déterminée dans 11 % (2 patientes)

Ces résultats sont proches de ceux rapportés dans la littérature.

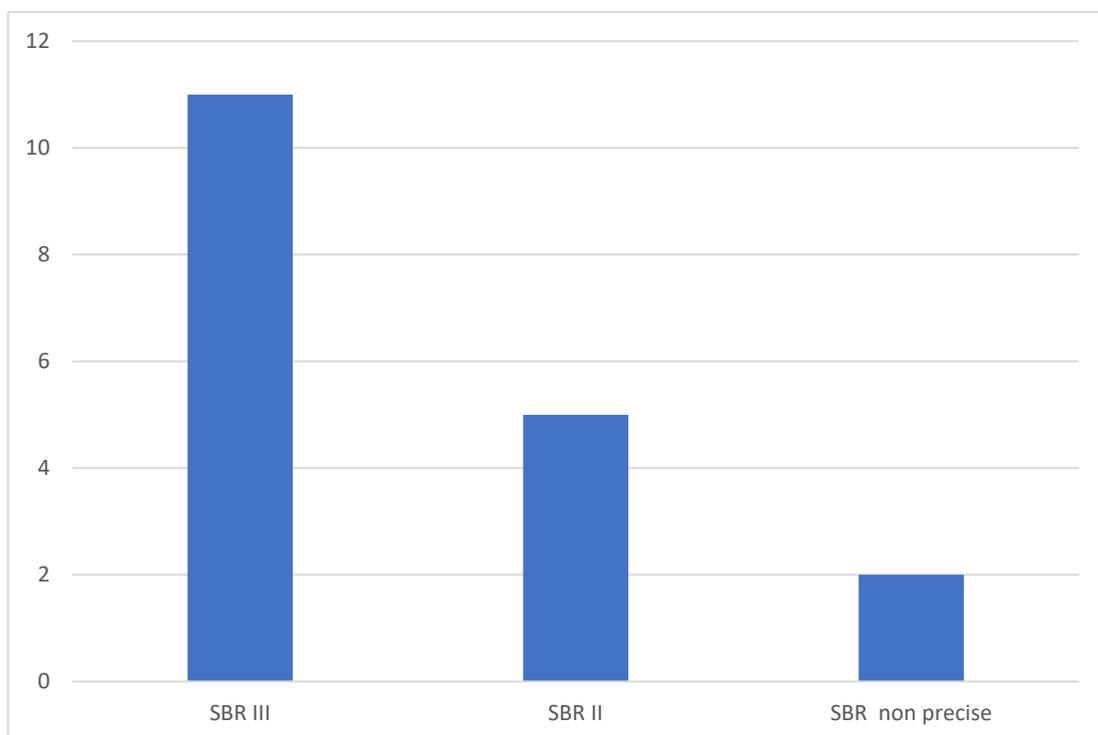


Figure 25. Grade SBR

6.2. Ki-67 :

Le Ki-67 est un marqueur essentiel pour évaluer l'agressivité tumorale.

Les patientes avec un score élevé (KI++/KI+++/ $\geq 50\%$) ont une vitesse de division cellulaire rapide, typique du TNBC. Parmi les patientes renseignées: sur 7 (57%) présentent une prolifération modérée à élevée, ce qui est cohérent avec le profil typique du TNBC (croissance rapide, progression accélérée).

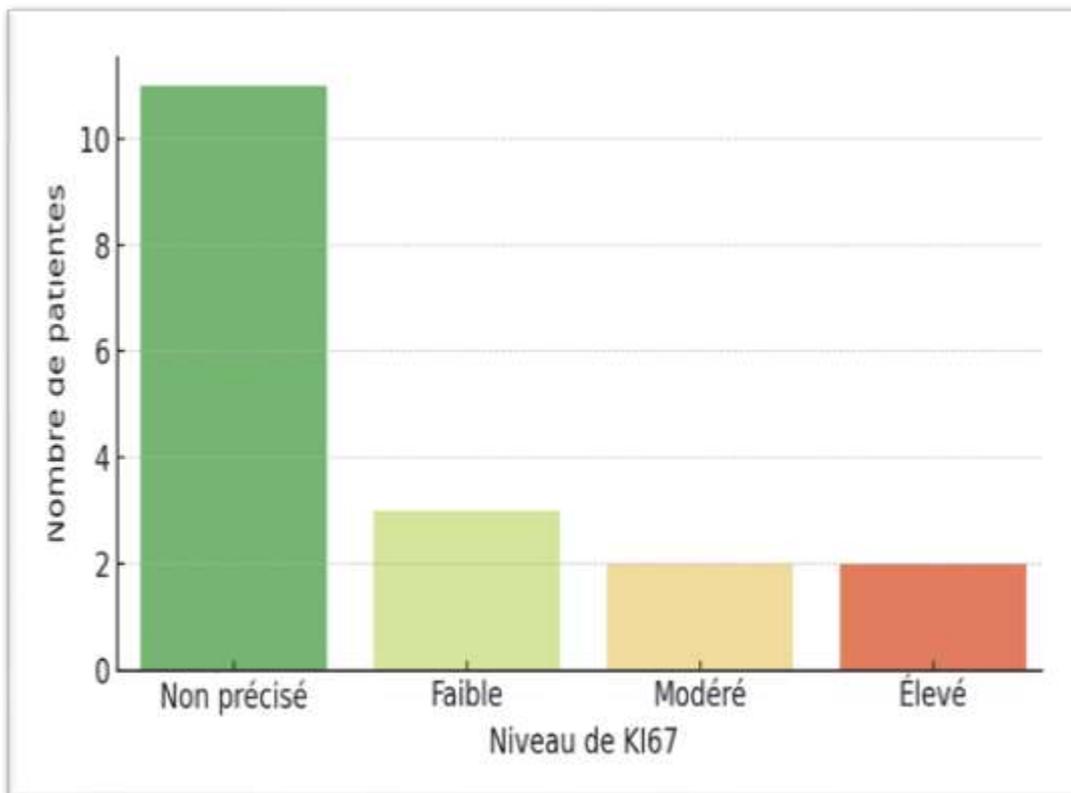


Figure 26. Prolifération ki67

Comme attendu pour un cancer du sein triple négatif (TNBC), aucune des patientes n'exprime de récepteurs hormonaux (ni œstrogènes, ni progestérone). Ce résultat complète le profil triple négatif (RH-, HER2-) pour l'ensemble de la cohorte.

6.3. Mutations et recherche oncogénétique :

Parmi les 18 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (TNBC), l'analyse moléculaire ciblant 12 exons du gène BRCA1 et 4 exons du gène BRCA2 a permis de mettre en évidence :

- ❖ 2 mutations BRCA1 pathogènes ont été détectées :
 - c.3403C>T
 - c.4432G>T
- ❖ 1 mutation BRCA1 à signification incertaine :
 - 2311 T>C / 2303G>A
- ❖ 2 mutations BRCA2 à signification incertaine :
 - Lys3989 A>T (Asn>Ile)
 - 1907 C>T (Ser>Leu)

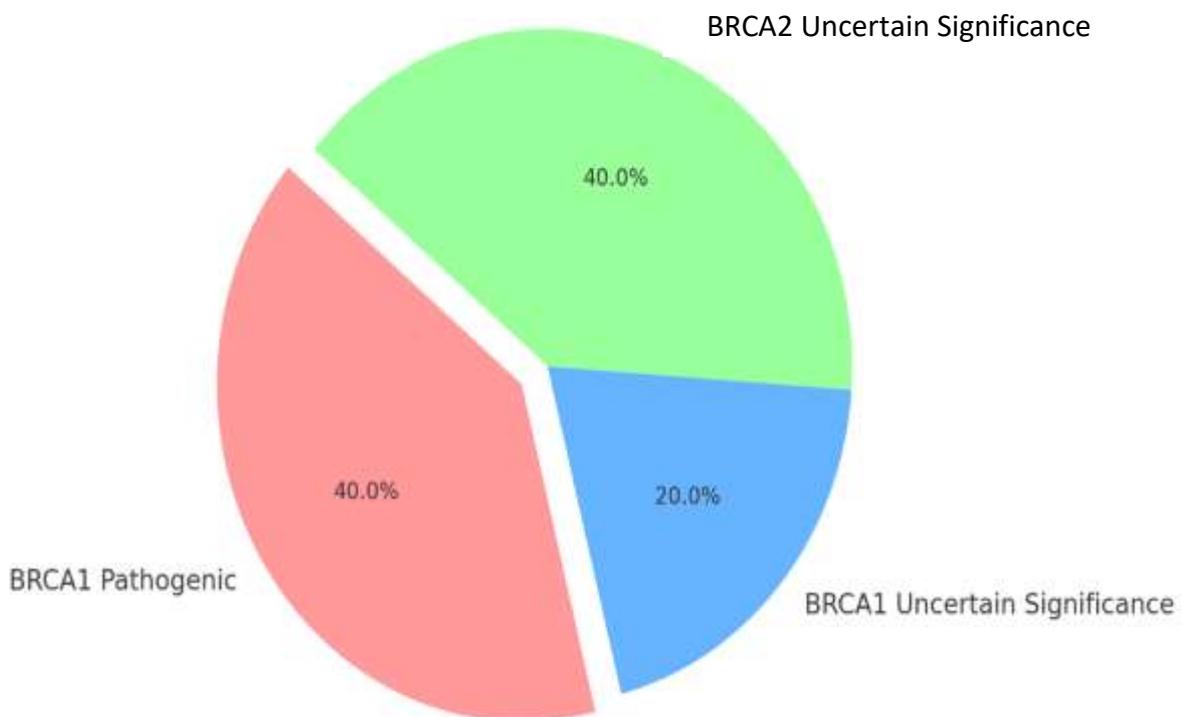


Figure 27. Mutations

Ce profil montre une forte implication du gène BRCA1, cohérente avec la littérature, notamment pour les formes jeunes, bilatérales ou à antécédents familiaux. Les mutations pathogènes observées sont associées à un haut degré d'instabilité génomique et à une sensibilité accrue aux traitements par inhibiteurs de PARP.

A. Exons explorés dans l'étude :

L'étude a porté sur l'analyse par PCR/Sanger des exons BRCA1 et BRCA2 à l'aide d'amorces spécifiques :

❖ Exons explorés :

- BRCA1 : Exons 2, 10A, 10B, 10C, 10D, 10E, 10F, 10G, 10H, 10I, 10J, 10K, 10L
- BRCA2 : Exons 10A, 10B, 10C, 11A

Ces exons couvrent les régions hautement mutées et codantes des gènes BRCA, notamment dans les domaines intervenant dans la recombinaison homologue. Cela renforce la sensibilité de la recherche aux mutations significatives.

B. Corrélations cliniques et implications pronostiques des mutations :

- L'analyse de corrélation entre les types de mutations BRCA et les caractéristiques cliniques des 18 patientes de l'étude a permis de mieux cerner les liens entre les profils génétiques et phénotypiques.

Tableau 9. Résultats des tests statistiques

Variables étudiées	Test utilisé	Valeur de p	
Moyenne d'âge	Mann-Whitney	0.048	Significatif
Ki-67 \geq 80%	Fisher	0.26	Moyennement significatif
Antécédents familiaux	Fisher	0.28	Moyennement significatif
Grade SBR III	Fisher	1.0	Non significatif
Bilatéralité	Fisher	0.515	Non significatif

L'analyse statistique réalisée a permis d'étudier les corrélations entre la présence de mutations BRCA1/2 pathogènes et différents paramètres clinico-pathologiques.

Le test de Mann-Whitney a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les moyennes d'âge des patientes mutées BRCA1/2 et celles non mutées, avec une valeur de $p = 0,048$. Cette différence reflète un âge moyen plus élevé chez les patientes porteuses de mutations pathogènes (39,8 ans) par rapport à celles sans mutation (35,83 ans). Ainsi, dans notre série, l'avancée en âge semble constituer un facteur associé à un risque accru de portage de mutations BRCA1/2. Cette corrélation, bien que modérée, renforce l'hypothèse d'une possible association entre l'âge des patientes et la présence d'une mutation génétique.

L'analyse statistique des différents paramètres cliniques et histologiques de notre cohorte n'a révélé aucune association significative, à l'exception de l'âge moyen. En effet, les taux élevés de prolifération tumorale (Ki-67 \geq 80 %, $p=0,26$), la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein

($p=0,28$), le grade histologique élevé (SBR III, $p=1$), ainsi que la bilatéralité tumorale ($p=0,515$), n'ont pas présenté de corrélation statistiquement significative avec la présence de mutations BRCA1 /2 pathogènes. Ces résultats suggèrent que, dans notre série, ces paramètres ne permettent pas de prédire la présence d'une mutation génétique, et renforcent ainsi l'intérêt d'un recours systématique à l'analyse moléculaire pour identifier les patientes éligibles à une prise en charge ciblée.

Ces résultats pourraient s'expliquer, d'une part, par le faible effectif de notre cohorte limitant la puissance statistique des tests, et d'autre part, par la faible fréquence des mutations BRCA identifiées dans notre série, ce qui pourrait également justifier le taux élevé de survie globale observé.

II. Traitement :

1. Chirurgie :

Dans notre étude, 89 % des patientes ont bénéficié d'un acte chirurgical portant sur le sein et les ganglions axillaires :

14 patientes sur 18 (78%) ont bénéficié d'une mastectomie radicale (Patey), ce qui reflète :

- Des tumeurs souvent volumineuses
- Un stade localement avancé
- Ou des localisations non éligibles à un traitement conservateur

2 patientes (11%) n'ont pas été opérées, possiblement en raison de maladie métastatique, d'un refus ou de contre-indications médicales.

Une seule patiente a eu une chirurgie conservatrice, ce qui est rare dans le contexte du TNBC, à cause de sa nature agressive.

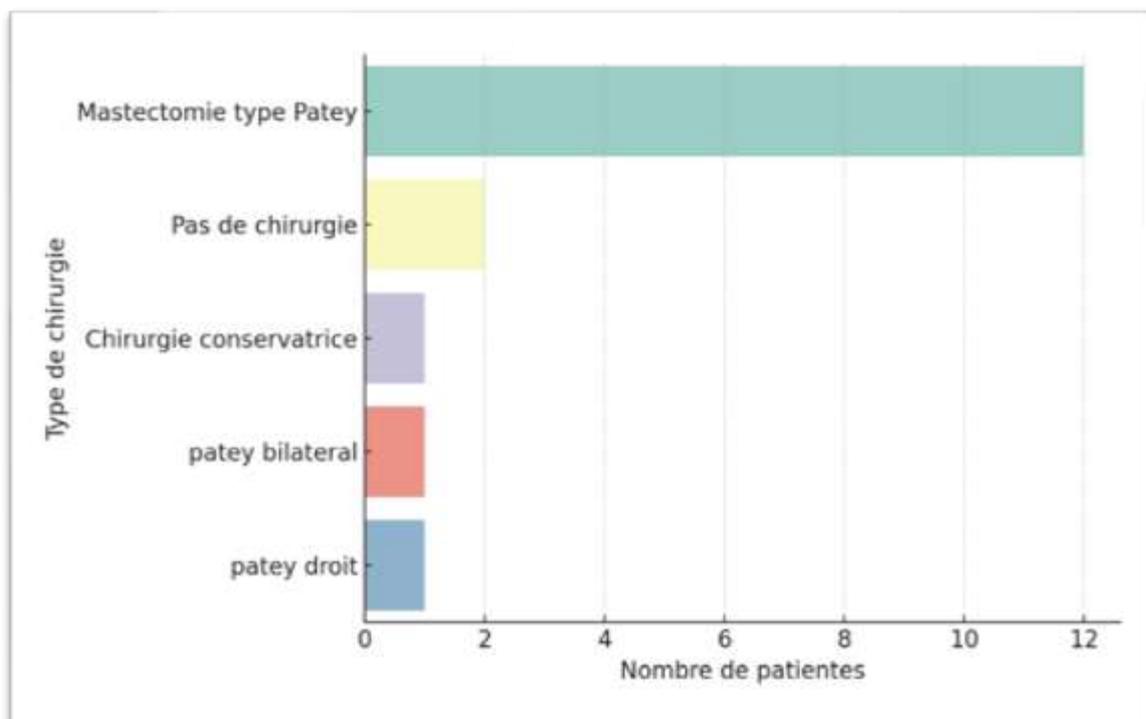


Figure 28. Traitement chirurgical

2. Chimiothérapie :

L'ensemble des patientes a reçu une chimiothérapie. Les protocoles administrés étaient :

- AC 60 + Docetaxel chez 6 patientes
- Paclitaxel chez 4 patientes
- Xeloda/Carboplatine chez 2 patientes
- Le schéma AC60 + Docétaxel est le plus classique, combinant anthracyclines et taxanes, efficaces sur les formes triple négatives agressives.

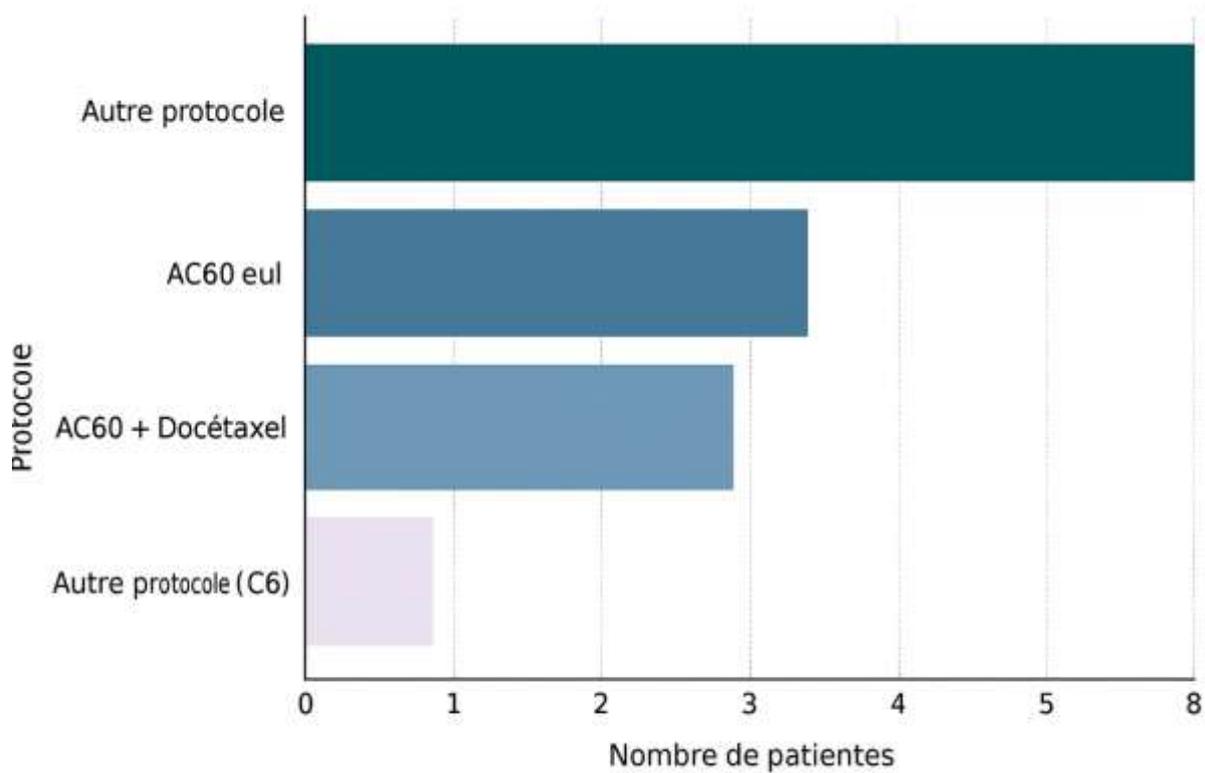


Figure 29. Protocoles de chimiothérapie administrés

3. Radiothérapie :

Parmi les patientes ayant subi une chirurgie carcinologique, 15 ont bénéficié d'une radiothérapie externe, Elle joue un rôle adjuvant clé dans le traitement des cancers du sein triple négatif, dont le taux de rechute locale est élevé.

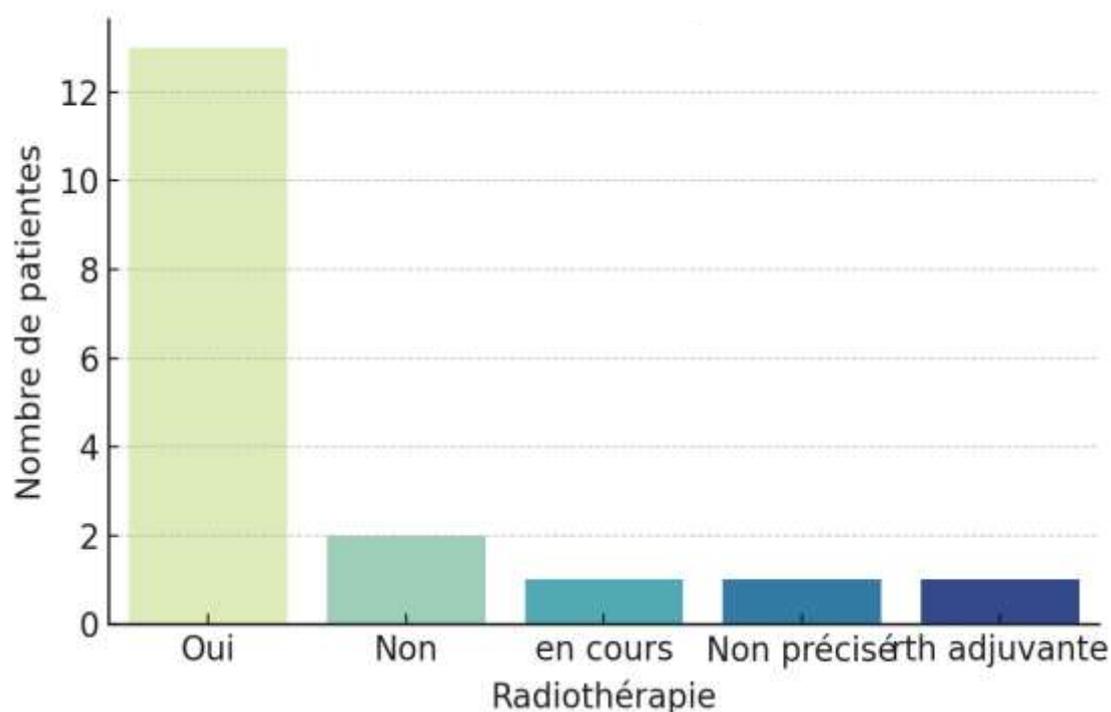


Figure 30. Radiothérapie

L'absence de traitement hormonal est cohérente avec le statut RH- de toutes les patientes (triple négatif).

III. Evolution :

1. Suivi et surveillance

Le suivi post-thérapeutique des patientes a été assuré jusqu'en janvier 2025, selon un protocole structuré prévoyant des consultations tous les trois à six mois durant les trois premières années, puis tous les six mois pendant les deux années suivantes, avant d'être espacées à une surveillance annuelle à vie.

2. Survie :

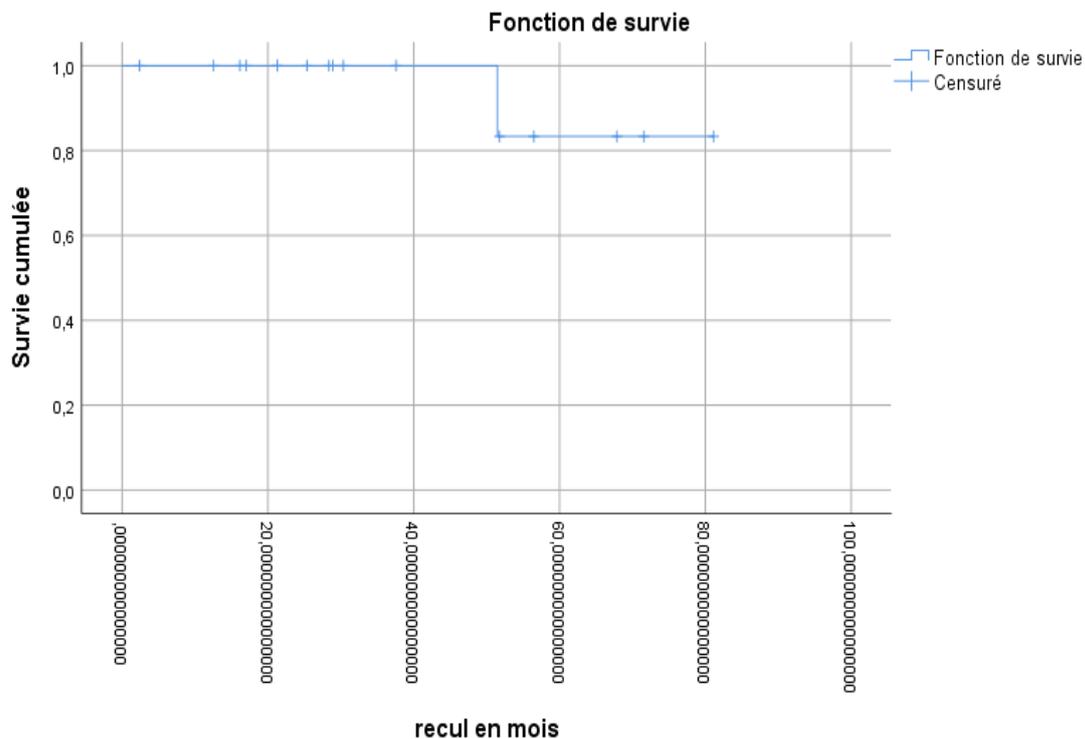


Figure 31. Courbe de Kaplan Meier analysant la survie

L'analyse de la survie globale dans notre cohorte, réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier, a porté sur un total de 18 patientes. La moyenne de survie observée dans cette série était de 76,2 mois, avec un intervalle de confiance de 95 % compris entre 67,34 et 85,03 mois.

Au cours de la période de suivi, un seul décès (événement) a été enregistré, donc le taux de survie globale est estimé à 94,1 %. Ce taux élevé peut probablement s'expliquer par une absence de métastases au moment du diagnostic et par une taille tumorale de moins de 5 cm chez la majorité des patientes (72 %).

DISCUSSION

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) représente entre 10 et 20 % des cancers du sein [106][107]. Sa prévalence varie selon les régions : aux États-Unis, Bauer KR et al. ont rapporté un taux de 12,4 % [108], tandis qu'en Algérie, Cherbal et al. ont observé un taux de 20,8 %. En Tunisie, Ben Hammouda et al. ont noté une prévalence de 5,62 % (2018–2020) [109]. Au Maroc, Rais et al. ont rapporté 16,5 % (2007–2008) [110], et Mouh et al. ont trouvé 17 % (2009–2014) [110]. Dans notre cohorte, la prévalence était de 17 %, rejoignant ainsi les données marocaines.

Tableau 10. Comparaison des prévalences du TNBC selon les études

<u>Étude</u>	<u>Pays</u>	<u>Prévalence</u>
Bauer et al.	États-Unis	12,4 %
Cherbal et al.	Algérie	20,8 %
Ben Hammouda et al.	Tunisie	5,62 %
Rais et al.	Maroc	16,5 %
Mouh et al.	Maroc	17 %
Notre cohorte	Maroc (Fès)	17 %

Le TNBC touche principalement les femmes jeunes et préménopausées. Dans notre série, l'âge moyen était de 35,5 ans avec 72 % des patientes âgées de moins de 40 ans. Ces résultats sont cohérents avec la littérature, Rais et al. ont trouvé un âge médian de 46 ans [112], Mouh et al. de 47 ans [113], et Vona-Davis a noté 51,7 ans chez les TNBC contre 58,2 ans pour les non-TNBC [114]. Bauer et al. ont aussi souligné une incidence accrue chez les femmes de moins de 40 ans [115].

Dans notre cohorte, 39 % des patientes présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Ce taux renforce l'hypothèse d'une prédisposition génétique, notamment par mutation germinale de BRCA1/2. Couch et al. ont trouvé une prévalence de mutations BRCA chez 14,6 % des patientes atteintes de TNBC [116]. Cette corrélation souligne l'intérêt du dépistage génétique systématique chez les femmes jeunes ou avec ATCD familiaux.

La taille tumorale moyenne dans notre série était de 3,6 cm. 61 % des patientes présentaient une tumeur de taille entre 2 et 5 cm. Le type histologique prédominant était le carcinome canalaire infiltrant (CCI), observé dans 88,8 % des cas. Le grade SBR était élevé : 61.1 % des tumeurs étaient de grade III.

Tableau 11. Grade histologique dans notre série et d'autres études

<u>Étude</u>	<u>Pays</u>	<u>Grade III</u>	<u>Grade II</u>
Notre cohorte	Maroc (Fès)	61.1%	28 %
Rais et al.	Maroc	55 %	41 %
Zaky et al.	Égypte	62 %	33 %

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) est défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RE, RP) et de HER2. Ce profil immunohistochimique confère à la tumeur une agressivité particulière, en raison de l'absence de cibles thérapeutiques conventionnelles. Dans notre cohorte, toutes les patientes présentaient un profil triple négatif confirmé par immunohistochimie.

Le marqueur Ki-67, témoin de l'activité proliférative tumorale, était élevé ($\geq 20\%$) chez 80 % des patientes, témoignant d'un haut pouvoir mitotique. Ce paramètre rejoint les données de la littérature, où un Ki-67 élevé est fréquemment observé dans les sous-types basaux [92,93]. Ce profil est souvent associé à une progression rapide et à une faible réponse à certaines thérapies standards. Ce profil confirme un haut potentiel prolifératif, compatible avec un sous-type basal-like. Bien que non exploré dans notre série, le profil basal-like peut être identifié par l'expression de CK5/6 et EGFR, comme proposé par Nielsen et al. [94].

Ces anomalies justifient un profilage génétique systématique, d'autant plus qu'elles influencent directement le pronostic et les options thérapeutiques.

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) représente le sous-type le plus enrichi en altérations génétiques, conférant à cette entité une instabilité génomique marquée et une prolifération tumorale particulièrement agressive.

La mutation la plus fréquemment observée est celle du gène TP53, identifiée dans près de 80 % des cas [95].

D'autres altérations génétiques récurrentes ont également été décrites, notamment les mutations BRCA1 et BRCA2, d'origine germinale ou somatique, présentes dans 15 à 20 % des TNBC, en particulier chez les patientes jeunes ou présentant des antécédents familiaux. Des mutations affectant les gènes PIK3CA, PTEN et AKT1, impliqués dans l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, ont également été rapportées. Par ailleurs, l'expression du récepteur des androgènes (AR), observée dans environ 15 % des cas, définit un sous-type distinct appelé LAR (luminal androgen receptor). Enfin, des

anomalies touchant les gènes PALB2, RAD51C/D et ATM ont récemment été associées à une sensibilité accrue aux inhibiteurs de PARP [96,97], pouvant être mises en évidence grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS). L'ensemble de ces altérations moléculaires souligne l'importance d'un profilage génétique systématique, dans la mesure où elles influencent directement le pronostic, la réponse thérapeutique et l'orientation vers une médecine de précision.

Dans notre série, les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (TNBC) présentaient majoritairement un âge jeune, avec une moyenne de 35,5 ans, et 39 % d'entre elles déclaraient des antécédents familiaux de cancer, ce qui suggère un profil génétique de type BRCA-like. L'analyse moléculaire menée sur les 18 cas inclus a permis d'identifier plusieurs mutations, dont deux mutations pathogènes du gène BRCA1 (c.3403C>T et c.4432G>T), toutes deux associées à un profil clinico-pathologique agressif, caractérisé par un jeune âge au diagnostic, un index de prolifération Ki-67 élevé, et un grade histopronostique SBR III.

Une mutation BRCA1 de signification incertaine (VUS) a également été mise en évidence, avec des caractéristiques similaires, suggérant une agressivité biologique potentielle. Une autre patiente présentait une mutation BRCA2 VUS, associée à une bilatéralité marquée bien que son profil tumoral soit moins prolifératif. Ces données, indiquent que même en l'absence de mutation clairement pathogène, certaines patientes présentent des profils cliniques fortement évocateurs d'un terrain génétique sous-jacent. Par ailleurs, l'expression élevée de Ki-67 dans 80 % des cas, ainsi que la fréquence

élevée du grade SBR III, renforcent l'hypothèse d'une instabilité génomique possiblement liée à des altérations du gène TP53.

La présence de mutations BRCA1/2 a ouvert la voie à l'utilisation des inhibiteurs de PARP (PARPi). L'essai OlympiA a validé l'usage de l'olaparib chez les patientes BRCA mutées en adjuvant, avec un gain significatif en survie sans récurrence [98]. Chez les patientes de notre cohorte, les mutations pathogènes identifiées justifieraient l'indication d'un PARPi malheureusement non disponible.

Chez les patientes non mutées BRCA mais présentant un profil HRD élevé (par Ki-67, grade, antécédents familiaux), une sensibilité aux PARPi reste probable, comme démontré dans l'étude QUADRA [99]. Les mutations somatiques PALB2, RAD51C/D, ATM sont aussi ciblables par ces agents.

Face aux résistances émergentes, notamment par réversion de mutation BRCA ou activation de voies alternatives, de nouvelles combinaisons thérapeutiques sont en cours d'évaluation : PARPi + inhibiteurs de WEE1, ATR ou CDK12 ; ou encore PARPi + immunothérapie chez les patientes à fort infiltrat lymphocytaire [8].

Les inhibiteurs de PARP, tels que l'olaparib et le talazoparib, ont révolutionné la prise en charge du TNBC chez les patientes porteuses de mutations germinales BRCA1/2. Ces agents exploitent la vulnérabilité des cellules tumorales à la réparation de l'ADN via la recombinaison homologue déficiente (HRD). Toutefois, plusieurs mutations somatiques dans les gènes PALB2, RAD51C/D, et ATM ont également été identifiées comme conférant une sensibilité aux PARPi, même en l'absence de mutation BRCA1/2 [100,101].

Un profil HRD élevé, mesuré par des scores génomiques (LOH, TAI, LST), est désormais considéré comme un critère de sélection pertinent pour les PARPi, comme démontré dans l'étude QUADRA [102].

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) constitue un modèle exemplaire illustrant l'apport fondamental de la biologie moléculaire dans le cadre de l'oncologie de précision. Le recours au séquençage de nouvelle génération (NGS) permet l'identification de mutations actionnables, offrant ainsi la possibilité d'adapter les stratégies thérapeutiques de manière individualisée.

L'intégration, dès le bilan initial, d'un panel élargi de gènes est aujourd'hui fortement recommandée, notamment dans le but d'identifier les patientes potentiellement éligibles aux inhibiteurs de PARP (PARPi), de déterminer un profil basal-like par l'immunohistochimie (marqueurs CK5/6 et EGFR), ou encore d'explorer des signatures génomiques complexes telles que la charge mutationnelle tumorale (TMB), le déficit de recombinaison homologue (HRD) et l'expression de PD-L1.

Ce nouveau paradigme témoigne de la transition d'une approche oncologique fondée principalement sur les données histologiques vers une médecine personnalisée, dans laquelle la décision thérapeutique repose désormais sur les altérations moléculaires propres à chaque tumeur.

Bien que les inhibiteurs de PARP aient démontré une efficacité initiale prometteuse dans le traitement du cancer du sein triple négatif, l'émergence de mécanismes de résistance, qu'ils soient primaires ou acquis, constitue un obstacle majeur à la durabilité de la réponse thérapeutique. Parmi les mécanismes les plus fréquemment observés figure le rétablissement partiel de la fonction de recombinaison homologue, soit par des mutations secondaires

réversibles au niveau des gènes BRCA1/2, soit par l'activation compensatoire de la voie RAD51, permettant une restauration de la réparation de l'ADN [103]. Un autre mécanisme réside dans la perte d'expression de la protéine PARP1, rendant la cible pharmacologique inexistante.

Par ailleurs, certaines cellules tumorales développent des stratégies de contournement des mécanismes de réparation de l'ADN, en activant des voies alternatives telles que NHEJ (non-homologous end joining) ou alt-NHEJ. Enfin, la surexpression de pompes d'efflux de type ABCB1 entraîne une diminution de la concentration intracellulaire de l'agent thérapeutique, réduisant ainsi son efficacité [104].

Ces mécanismes complexes soulignent la nécessité d'une surveillance génétique dynamique et de l'exploration de stratégies combinatoires pour prévenir ou surmonter les résistances.

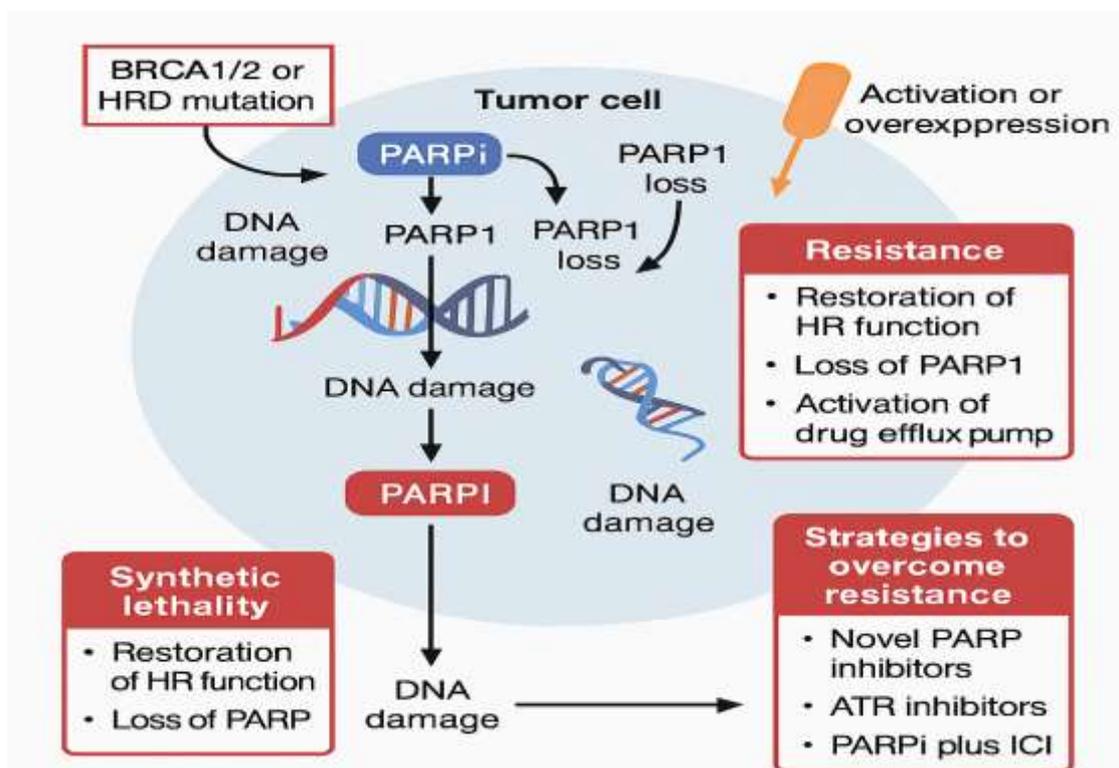


Figure 32. Mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP et stratégies de contournement des résistances dans le cancer avec mutation BRCA/HRD

Afin de contourner les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP, plusieurs stratégies thérapeutiques innovantes sont actuellement à l'étude. Parmi elles, l'association des PARPi avec des inhibiteurs ciblant les voies de réparation de l'ADN, tels que CDK12, ATR ou WEE1, vise à potentialiser les effets cytotoxiques en exacerbant l'instabilité génomique [105].

Par ailleurs, la combinaison des PARPi avec l'immunothérapie représente une approche prometteuse, en particulier chez les patientes présentant une signature tumorale immunogénique, notamment celles appartenant au sous-type IM (immunomodulatoire) [105].

Enfin, le développement de nouveaux inhibiteurs de PARP non compétitifs, capables d'agir indépendamment du site de liaison classique, ouvre des perspectives intéressantes pour contourner les résistances liées à la perte de la cible enzymatique. Ces approches combinatoires ou alternatives pourraient ainsi renforcer l'efficacité des traitements et étendre les bénéfices de la thérapie ciblée à un plus grand nombre de patientes.

Sur le plan national, il est crucial de :

- Renforcer le dépistage génétique, notamment chez les patientes jeunes ou avec ATCD familiaux.
- Mettre en place des centres de conseil génétique, pour accompagner les familles à risque.
- Promouvoir l'accès aux thérapies ciblées (PARPi, immunothérapie) via des protocoles cliniques.

- Intégrer la biologie moléculaire dans le parcours de soins doit devenir une priorité stratégique pour adapter les traitements aux profils tumoraux spécifiques et améliorer la survie des patientes.

Enfin, le développement la recherche translationnelle locale pour caractériser les sous-types moléculaires du TNBC au Maroc.

Toutefois, notre étude présente certaines limites méthodologiques qu'il convient de souligner et qui pourraient influencer l'interprétation des résultats obtenus. En premier lieu, la taille restreinte de l'échantillon analysé constitue un facteur limitant majeur, réduisant la puissance statistique de l'étude et rendant délicate toute extrapolation des données à une population plus large.

Par ailleurs, l'absence d'un suivi prolongé de 5 ans pour la majorité des patientes incluses constitue un autre biais potentiel, susceptible de conduire à une surestimation des taux de survie globale observés dans notre série. Cette réserve est d'autant plus importante que la fréquence des mutations BRCA identifiées dans notre cohorte reste relativement faible, un facteur qui pourrait également expliquer, en partie, les résultats favorables en termes de survie.

Ainsi, ces éléments doivent être pris en considération dans l'interprétation des données et soulignent la nécessité de réaliser des études complémentaires, sur des effectifs plus larges et avec un recul suffisant, afin de confirmer ces résultats et d'en affiner la portée clinique.

CONCLUSION

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) constitue une entité hétérogène sur le plan biologique, mais homogène dans sa définition immunohistochimique par l'absence de récepteurs hormonaux (RE et RP) et de l'amplification de HER2. Ce sous-type, qui représente environ 15 à 20 % des cancers du sein, est caractérisé par une présentation clinique agressive, un taux élevé de rechute précoce et une survie globale plus courte, en particulier chez les patientes jeunes.

L'analyse de notre cohorte confirme les données de la littérature, mettant en évidence un profil clinique défavorable, un haut index de prolifération et une réponse initiale fréquente à la chimiothérapie néoadjuvante. Toutefois, cette chimiosensibilité ne se traduit pas toujours par une amélioration significative du pronostic à long terme, en raison d'un risque élevé de rechute métastatique.

Dans ce contexte, il devient impératif de dépasser l'approche standardisée actuelle et de recourir à une stratification moléculaire fine, permettant l'identification de signatures génétiques ou transcriptomiques prédictives de réponse aux traitements ciblés. L'intégration de profils moléculaires tels que les mutations BRCA1/2, P53, l'instabilité génomique (HRD), ou encore les sous-types basaloïdes, ouvre la voie à une oncologie de précision dans le CSTN, avec des thérapies innovantes telles que les inhibiteurs de PARP, l'immunothérapie ou les inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR.

Cette mutation du paradigme thérapeutique ne saurait être envisagée sans un effort collectif de recherche translationnelle, impliquant oncologues médicaux, anatomopathologistes, généticiens et chercheurs fondamentaux, dans le cadre d'essais cliniques rigoureux et multicentriques.

Sur le plan national, il apparaît fondamental de renforcer l'accès aux tests de biologie moléculaire, d'établir un réseau structuré de conseil génétique oncologique et d'intensifier les actions de dépistage précoce et d'éducation à la santé, en particulier chez les populations à haut risque. Une telle dynamique pourrait améliorer significativement le pronostic de ces patientes et faire évoluer la prise en charge du CSTN vers une médecine plus personnalisée, plus équitable et plus efficiente.

RÉSUMÉS

Résumé

Titre : Mutations récurrentes dans le cancer du sein triple négatif : Étude d'une série de 18 cas colligés au CHU Hassan II de Fès

Auteur : KADIRI HASSANI MOHAMED OUALID

Mots-clés : Cancer du sein - TNBC - BRCA1/2 - Mutations - Profil moléculaire - Thérapie ciblée - Inhibiteurs de PARP

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) constitue un sous-type particulièrement agressif de cancer du sein, défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (ER et PR) ainsi que du récepteur HER2. Il se caractérise par une présentation clinique précoce, un fort index prolifératif et un pronostic généralement défavorable.

Ce travail de thèse a pour objectif d'analyser les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et génétiques d'un groupe de 18 patientes atteintes de TNBC, prises en charge au service de gynécologie-obstétrique II du CHU Hassan II de Fès, sur une période de deux ans allant de janvier 2023 à janvier 2025.

L'étude repose sur une approche multidimensionnelle combinant l'analyse épidémiologique, clinique, histologique et moléculaire, avec un ciblage spécifique des gènes BRCA1 et BRCA2. Deux mutations pathogènes de BRCA1 (c.3403C>T et c.4432G>T) ont été identifiées au sein de la cohorte.

Les patientes porteuses de ces mutations présentaient un âge plus jeune au diagnostic, un index de prolifération Ki-67 élevé, ainsi qu'un grade histopronostique SBR III, témoignant d'un profil tumoral particulièrement agressif.

Par ailleurs, plusieurs variants de signification incertaine (VUS) ont été mis en évidence dans les gènes BRCA1 et BRCA2, présentant eux aussi des caractéristiques cliniques évocatrices d'une biologie tumorale agressive. Il est à noter que 33 % des patientes présentaient des antécédents familiaux de cancer, renforçant l'hypothèse d'un terrain génétique sous-jacent. L'absence de mutation identifiable n'exclut pas pour autant un comportement tumoral agressif, suggérant l'implication d'autres altérations moléculaires.

La comparaison des résultats issus de notre cohorte avec les données de la littérature internationale confirme la forte prévalence des altérations BRCA, en particulier chez les patientes jeunes et présentant des antécédents familiaux.

L'identification de ces mutations ouvre des perspectives concrètes en matière de médecine de précision, notamment à travers l'utilisation des inhibiteurs de PARP, aujourd'hui considérés comme une option thérapeutique ciblée dans ce contexte.

Ces résultats renforcent ainsi l'intérêt d'un dépistage génétique systématique chez les patientes à risque, en vue d'optimiser les décisions thérapeutiques et d'améliorer la prise en charge. Le TNBC demeure un défi majeur en oncologie, en raison de sa variabilité biologique et de l'absence de cibles hormonales ou HER2 exploitables. L'intégration de la biologie moléculaire dans le parcours diagnostique et thérapeutique, en particulier l'identification des mutations BRCA, apparaît aujourd'hui incontournable.

Cette étude illustre clairement la nécessité d'une approche personnalisée, fondée sur la génétique tumorale, pour espérer améliorer le pronostic et la survie des patientes atteintes de ce sous-type particulièrement agressif de cancer du sein.

Abstract

Title: Recurrent mutations in triple-negative breast cancer: Study of 18 cases collected at CHU Hassan II of Fès

Author: KADIRI HASSANI MOHAMED OUALID

Keywords: Breast cancer - TNBC - BRCA1/2 - Mutations - Molecular profile - Targeted therapy - PARP inhibitors

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a particularly aggressive subtype of breast cancer, defined by the absence of hormonal receptors (ER and PR) and HER2 overexpression. It is characterized by early onset, high proliferative index, and generally poor prognosis.

This thesis aims to analyze the clinical, histopathological, and genetic features of a cohort of 18 TNBC patients managed at the Department of Gynecology-Obstetrics II, CHU Hassan II of Fez, over a two-year period (January 2023 to January 2025).

The study adopts a multidimensional approach combining epidemiological, clinical, histological, and molecular data, focusing on targeted analysis of BRCA1 and BRCA2 genes. Two pathogenic mutations in BRCA1 (c.3403C>T and c.4432G>T) were identified in the cohort. Patients harboring these mutations were younger at diagnosis and exhibited high Ki-67 index and SBR grade III tumors, indicating an aggressive tumor profile.

Additionally, variants of uncertain significance (VUS) were identified in both BRCA1 and BRCA2, also associated with aggressive clinical features. Notably, 33% of the patients had a family history of breast cancer, reinforcing the hypothesis of an underlying genetic predisposition. Importantly, the

absence of clearly pathogenic mutations did not preclude aggressive tumor behavior, suggesting involvement of other molecular alterations. These findings support the hypothesis of a basal-like profile commonly associated with BRCA1 mutations.

Comparison with international data confirms the high prevalence of BRCA alterations in TNBC, especially among young patients with familial history. Identification of such mutations paves the way for precision medicine approaches, particularly through the use of PARP inhibitors, which have emerged as targeted therapies in this context.

These results underscore the importance of systematic genetic screening in high-risk patients to optimize therapeutic decisions and improve management.

TNBC remains a major therapeutic challenge due to its biological heterogeneity and lack of targetable hormonal or HER2 pathways. Integrating molecular biology, particularly BRCA mutation screening, into diagnostic and therapeutic pathways is essential. This study highlights the need for a personalized approach based on tumor genetics to improve prognosis and survival in TNBC patients.

ملخص

العنوان: الطفرات المتكررة في سرطان الثدي الثلاثي السلبي: دراسة لسلسلة من 18 حالة مجمعة في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس

المؤلف: وليد قديري الحسني

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي – سرطان ثلاثي السلبي – BRCA1/2 – الطفرات – الملف الجزيئي – العلاج الموجه – مثبطات PARP

يُعتبر سرطان الثدي الثلاثي السلبي أحد أكثر أنواع السرطان عدوانية، نظراً لغياب مستقبلات الإستروجين والبروجستيرون (ER، PR) ومستقبل HER2، مما يجعله تحدياً تشخيصياً وعلاجياً كبيراً. يتميز هذا النمط السرطاني بسرعة الانتشار، وارتفاع معدل الانقسام الخلوي، وظهوره في سن مبكرة، إضافة إلى تكهن إنذاري سيئ. تهدف هذه الأطروحة إلى دراسة الخصائص السريرية، التشريحية النسيجية والجينية لعينة مكونة من 18 مريضة مصابة بسرطان الثدي الثلاثي السلبي، تمت متابعتهم بمصلحة أمراض النساء والتوليد II بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال الفترة الممتدة من يناير 2023 إلى يناير 2025. اعتمدت الدراسة على مقارنة متعددة الأبعاد، شملت التحليل الوبائي، السريري، النسيجي والمناعي النسيجي، إلى جانب دراسة جزيئية استهدفت الجينين BRCA1 وBRCA2. تم التعرف على طفرتين مرضيتين في جين BRCA1 (c.3403C>T و c.4432G>T)، وكانتا مرتبطتين بعمر مبكر، ومؤشر تكاثر خلوي مرتفع (Ki-67)، ودرجة SBR III، وهو ما يشير إلى سلوك عدواني واضح للورم. كما تم رصد طفرات ذات دلالة غير مؤكدة (VUS) في الجينين BRCA1 وBRCA2، إلا أنها ارتبطت أيضاً بملامح سريرية توحى بعدوانية بيولوجية. لوحظ أن ثلث المريضات لديهنّ سوابق عائلية لسرطان الثدي، مما يدعم فرضية وجود أرضية جينية كامنة. ومن المهم الإشارة إلى أن غياب الطفرات المؤكدة لا ينفي بالضرورة السلوك العدواني للورم، مما يستدعي التفكير في آليات جزيئية أخرى. مقارنة نتائج هذه السلسلة مع الدراسات الدولية أظهرت انتشاراً مرتفعاً لطفرات BRCA، خصوصاً لدى الشباب وذوات السوابق العائلية.

تفتح هذه النتائج آفاقاً جديدة للطب الشخصي، لا سيما من خلال إدماج مثبطات PARP ضمن البروتوكولات العلاجية المستهدفة. وتبرز هذه الدراسة أهمية الفحص الجيني المنتظم في الحالات المعرضة للخطر، وذلك بهدف تحسين التكفل العلاجي والتوجيه الأمثل للعلاج. ويظل سرطان الثدي الثلاثي السلبي تحدياً حقيقياً، ولا يمكن تحسين الإنذار فيه إلا عبر اعتماد البيولوجيا الجزيئية، والانتقال نحو مقارنة طبية شخصية تستند إلى البصمة الجينية للورم.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION – CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF

1. Identité	
N° Dossier	
Date de première consultation	
Nom et Prénom	
Âge	
Sexe	<input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin
Milieu	<input type="checkbox"/> Urbain <input type="checkbox"/> Rural
Province	
Téléphone	
2. Motif de consultation	<input type="checkbox"/> Masse mammaire <input type="checkbox"/> Douleurs mammaires <input type="checkbox"/> Écoulement mamelonnaire <input type="checkbox"/> Inflammation <input type="checkbox"/> Adénopathies axillaires <input type="checkbox"/> Autres :
3. Facteurs de risque	<input type="checkbox"/> ATCD familiaux cancer sein/ovaire <input type="checkbox"/> Mutation connue BRCA1/2 <input type="checkbox"/> Tabac <input type="checkbox"/> Alcool <input type="checkbox"/> Nulliparité <input type="checkbox"/> Contraception prolongée <input type="checkbox"/> Grossesse tardive
4. Examen clinique	<input type="checkbox"/> Masse palpable <input type="checkbox"/> Adénopathies axillaires <input type="checkbox"/> Écoulement mamelonnaire <input type="checkbox"/> Bilatéralité <input type="checkbox"/> Inflammation <input type="checkbox"/> Autre :
5. Imagerie	Mammographie : <input type="checkbox"/> ACR4 <input type="checkbox"/> ACR5 <input type="checkbox"/> ACR6 Échographie mammaire : IRM mammaire :
6. Anatomopathologie	Type histologique : SBR : <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III RH : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif HER2 : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif KI-67 :% Taille : cm
7. Génétique	<input type="checkbox"/> BRCA1 <input type="checkbox"/> BRCA2 <input type="checkbox"/> Autre Résultat : <input type="checkbox"/> Mutation pathogène <input type="checkbox"/> VUS <input type="checkbox"/> Non muté
8. Traitements	<input type="checkbox"/> Chirurgie conservatrice <input type="checkbox"/> Mastectomie (Patey) <input type="checkbox"/> Chimiothérapie : <input type="checkbox"/> Radiothérapie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Traitement ciblé/immuno :
9. Suivi	Date dernière consultation : Statut : <input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée Récidive : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Durée de suivi : mois

REFERENCES

-
- [1] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–752.
- [2] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer. *Cancer*. 2007;109(9):1721–1728.
- [3] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429–4434.
- [4] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938–1948.
- [5] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750–2767.
- [6] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329–2334.
- [7] Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108–118.
- [8] Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 6:vi7–12.
- [9] Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome. *J Clin Pathol*. 2006;59(7):729–735.
- [10] Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12 Suppl 2:S3.

-
- [11] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(11):674–690.
- [12] Reddy SM, Reuben A, Wargo JA. Immunotherapy in triple-negative breast cancer: current status and future directions. *Cancer.* 2020;126(20):4466–4474.
- [13] Bianchini G, Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):e58–e68.
- [14] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in TNBC. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1275–1281.
- [15] Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in TNBC. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):74–80.
- [16] Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70.
- [17] Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary TNBC. *Nature.* 2012;486(7403):395–399.
- [18] Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature.* 2016;534(7605):47–54.
- [19] Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, et al. Unravelling TNBC heterogeneity using integrated omics. *PLoS Med.* 2018;15(9):e1002545.
- [20] Staaf J, Glodzik D, Bosch A, et al. Whole-genome sequencing of TNBC subtypes. *Nat Commun.* 2019;10(1):1744.

-
- [21] Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition genes and breast cancer subtypes. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1190–1196.
- [22] Herschkowitz et al. 2007 Taube et al., 2010. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors
- [23] Eroles et al. 2012. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways.
- [24] Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–533.
- [25] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–763.
- [26] Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of TNBC molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2016;22(18):4888–4899.
- [27] Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer.* 2016;8:93–107.
- [28] Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among TNBC subtypes. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5533–5540.
- [29] Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. TNBC: challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):297–314.

-
- [30] Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin–low intrinsic subtype. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68.
- [31] Reis–Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet.* 2011;378(9805):1812–1823.
- [32] Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets in TNBC. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688–1698.
- [33] Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in TNBC—opportunities for targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(4):225–241.
- [34] Vagia E, Mahalingam D, Cristofanilli M. The landscape of targeted therapies in TNBC. *Cancers.* 2020;12(4):916.
- [35] Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA.* 2019;321(3):288–300.
- [36] Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in early–stage TNBC. *JAMA Oncol.* 2020;6(4):525–537.
- [37] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab–paclitaxel in advanced TNBC. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121.
- [38] Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab plus nab–paclitaxel in TNBC. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):74–82.
- [39] Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long–term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab and nab–paclitaxel in advanced TNBC. *JAMA Oncol.* 2021;7(1):74–82.

-
- [40] Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are prognostic in TNBC. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2959–2966.
- [41] van der Leij F, Bosse T, Teixeira MR, et al. Molecular subtyping of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):27.
- [42] Wahba HA, El-Hadaad HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med*. 2015;12(2):106–116.
- [43] Andreopoulou E, Kelly CM, McDaid HM, et al. PARP inhibition sensitizes TNBC to chemotherapy. *Cancer Res*. 2017;77(14):3720–3730.
- [44] Caffa I, Spagnolo V, Vernieri C, et al. Fasting-mimicking diet and hormone therapy improve endocrine resistance. *Cancer Cell*. 2020;37(4):487–501.
- [45] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Chemotherapy plus anti-HER2 antibody for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;344(11):783–792.
- [46] Gu Y, Chen T, Meng Z, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;12(6):4683–4688.
- [47] Wang L, Zhang Q, Zhang J, et al. Neuroprotective effect of hydrogen sulfide in PC12 cells. *Biomed Pharmacother*. 2013;67(1):1–6.
- [48] Aalders KC, Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso F. Anti-HER2 therapy: state of the art. *Cancer Treat Rev*. 2017;60:1–10.
- [49] Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Nab-paclitaxel with bevacizumab in breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(3):191–197.
- [50] Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors. *Angiogenesis*. 2010;13(1):1–14.

-
- [51] Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. Basal cell-like tumors predict poor outcome. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):1015–1019.
- [52] Chung SY, Park IH, Park HS, et al. HER2 expression in TNBC. *J Breast Cancer.* 2013;16(4):400–410.
- [53] Gardner EE, Cristea S, Wooten DJ, et al. Chemosensitive subtypes in small cell lung cancer. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–12.
- [54] Mohammed ZM, McMillan DC, Edwards J, et al. Lymphocyte infiltration and tumor proliferation in TNBC. *BMC Cancer.* 2013;13:154.
- [55] Ceccaldi R, O'Connor KW, Mouw KW, et al. Enhanced DNA repair in cancer. *Cancer Cell.* 2016;29(6):806–818.
- [56] Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(3):153–166.
- [57] Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. Cell cycle: regulation and therapeutic targets. *Cell Prolif.* 2003;36(3):131–149.
- [58] Chang-Qing Y, Jie L, Shi-Qi W, et al. Targeted therapy for breast cancer. *Chronic Dis Transl Med.* 2020;6(1):27–36.
- [59] Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. Chemotherapy use and survival in older breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1239–1245.
- [60] Chin K, DeVries S, Fridlyand J, et al. Genomic aberrations in breast cancer subtypes. *Cancer Cell.* 2006;10(6):529–541.
- [61] Deng Y, Zeng Y, Cheng Y, et al. Prognostic role of Ki-67 in TNBC. *BMC Cancer.* 2015;15:943.
- [62] Anwar M, Yaqub M, Hayat M, et al. pCR in TNBC with neoadjuvant chemotherapy. *Pak J Med Sci.* 2015;31(3):580–584.

-
- [63] Bryant J, Piccart M, Bergh J, et al. Dose-dense chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6020–6031.
- [64] Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies after PARP inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(9):564–576.
- [65] Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):110–120.
- [66] Keung EZ, Wang J, Jung JP, et al. Immunotherapy in TNBC: current and future. *Front Oncol*. 2020;10:594558.
- [67] Shi Y, Jin J, Ji W, et al. Molecular subtypes and immune infiltration in TNBC. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1027.
- [68] Chu QD, Lang NP, Yang DC, et al. E-cadherin in breast cancer. *Am J Surg*. 2020;220(6):1385–1391.
- [69] Katz H, Alsharedi M. Immunotherapy in TNBC. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:243–250.
- [70] Emens LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(3):511–520.
- [71] Pardoll DM. Immune checkpoints in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264.
- [72] Liu Y, Zugazagoitia J, Ahmed FS, et al. Immune cell composition and response in TNBC. *Cell*. 2022;185(2):335–353.
- [73] Zhao X, Li D, Zhang Y, et al. Inflammation gene expression and prognosis in breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(21):21770–21787.
- [74] Zhu H, Wei M, Xu J, et al. Predictive biomarkers for the efficacy of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(2):78–79.

-
- [75] Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. QUADRA: A phase 2, open-label, single-arm study to evaluate niraparib monotherapy in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):5514.
- [76] Zhang Y, Yang L, Kucherlapati M, et al. Mechanisms of PARP-Inhibitor-Resistance in BRCA-Mutated Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3456.
- [77] Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med*. 2016;8(362):362ps17.
- [78] Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor sensitivity in homologous recombination-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(8):3406-3411.
- [79] Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17079-17084.
- [80] Zhang J, Dai Q, Park D, et al. Advances in ATM, ATR, WEE1, and CHK1/2 inhibitors in the treatment of p53-mutant cancers. *Front Oncol*. 2023;13:1084593.
- [81] Ding L, Kim HJ, Wang Q, et al. Role of PARP Inhibitors in Cancer Immunotherapy: Potential Friends or Foes?. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):6845.

-
- [82] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel/trastuzumab for HER2+ breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134–141.
- [83] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, subtypes and survival in Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492–2502.
- [84] Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Pembrolizumab in PD-L1+ TNBC: KEYNOTE-355. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):382–392.
- [85] Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P, et al. Avelumab in metastatic breast cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):367–374.
- [86] Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. IMpassion130: OS with atezolizumab + nab-paclitaxel. *Ann Oncol*. 2021;32(8):983–993.
- [87] Barroso-Sousa R, Tolaney SM. PI3K inhibitors in breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(3):1–9.
- [88] Viale G, Trapani D, Curigliano G. Mismatch repair and immunotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021;96:102180.
- [89] Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with TNBC. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2156–2162.
- [90] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA-mutated and non-mutated TNBC: TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628–637.
- [91] Liu et al., 2020a. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress.
- [92] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105215>
-

-
- [93] Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. QUADRA: A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study of Niraparib in Patients with Relapsed, Platinum-Sensitive, Platinum-Resistant, or Platinum-Refractory Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1402-13. Disponible sur : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02213>
- [94] Li H, Liu ZY, Wu N, Chen YC, Cheng Q, Wang J. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Mol Cancer*. 2020;19(1):107. Disponible sur : <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01227-0>
- [95] O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III Study of Iniparib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3840-7. Disponible sur : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.56.2736>
- [96] Shah PD, Waks AG, Guerin M, Metzger O, Polak M, Clark A, et al. Clinical Response to Olaparib in Germline BRCA-Associated Breast Cancer With Prior Platinum Chemotherapy. *JCO Precis Oncol*. 2019;(3):PO.18.00206. Disponible sur : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.18.00206>
- [97] Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706450>
- [98] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*.

- 2018;379(8):753–63. Disponible sur :
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1802905>
- [99] Turner NC, Telli ML. Tackling the Diversity of Triple–Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016;22(4):824–30. Disponible sur :
<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/4/824>
- [100] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple–negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121(7):2750–67. Disponible sur :
<https://www.jci.org/articles/view/45014>
- [101] Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, Aftimos P, Piccart M, Rothe F, et al. Unravelling Triple–Negative Breast Cancer Molecular Heterogeneity Using an Integrative Multiomic Analysis. Ann Oncol. 2018;29(4):895–902. Disponible sur :
<https://academic.oup.com/annonc/article/29/4/895/4817523>
- [102] Gonzalez–Angulo AM, Akcakanat A. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer therapy. Expert Opin Ther Targets. 2013;17(1):63–78. Disponible sur :
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14728222.2013.735014>
- [103] Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab–Paclitaxel in Advanced Triple–Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108–21. Disponible sur :
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>

-
- [104] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(11):674-90. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.66>
- [105] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;608:1-22. Disponible sur : [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-74039-3_1].
- [106] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(11):674-690.
- [107] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer. *Cancer.* 2007;109(9):1721-1728.
- [108] Ben Hammouda D, et al. Cancer Registry of Tunis 2018-2020. Ministère de la Santé Publique Tunisie.
- [109] Rais F, et al. Le cancer du sein au Maroc : données du Registre des cancers de Casablanca. *Bull Cancer.* 2008;95(1):E1-E4.
- [110] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-2767.

-
- [111] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. 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*. 2007;109(9):1721-1728. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17387718/>]
- [112] Cherbal F, Bakour R, Adane S, Boualga K, Benais-Pont G, Boumendjel A, et al. Clinicopathological and molecular study of triple-negative breast cancer in Algerian patients: association with the luminal androgen receptor subtype. *PloS One*. 2017;12(12):e0189056. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478614/>]
- [113] Ben Hamouda S, Gamoudi A, Hachiche M, Bouzaiene H, Mrad K, Khomsi F, et al. Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2013;9(3):e112-e119. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23176549/>]
- [114] Rais G, Raissouni S, El Ghissassi I, Ichou M, Bekkouch I, Bellaoui M, et al. Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology. *BMC Women's Health*. 2012;12:35. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23039971/>]
- [115] Mouh FZ, Idrissi HH, Barakat A, Khattab M. Triple negative breast cancer in North of Morocco: clinicopathologic characteristics and prognostic factors. *The Pan African Medical Journal*. 2016;25:153. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27800097/>]

- [116] Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(4):304–311. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452441/>]
- [117] Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(5):1368–1376. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316557/>]
- [118] Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(12):1250–1268. [Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228963/>]



أطروحة رقم 25/122

سنة 2025

الطفرات المتكررة في سرطان الثدي الثلاثي السلبي:
دراسة لسلسلة من 18 حالة مجمعة في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/04/22

من طرف

السيد وليد قادري حسني محمد
المزاداد في 10 شتنبر 1998 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - سرطان ثلاثي السلبي - BRCA1/2 - الطفرات - الملف الجيني - العلاج الموجه - مثبطات PARP

اللجنة

الرئيس	السيد مولاي عبد الإلاه ملهوف أستاذ في جراحة النساء والتوليد
المشرف	السيدة سناء بنيس أستاذة في علم بيولوجيا الخلية
مقرر المشرف	السيدة ليلى بوكوش أستاذة مبرزة في علم الجينات
أعضاء	السيدة فاطمة الزهراء الفضيلي العلوي أستاذة في جراحة النساء والتوليد