

## **Le puzzle moléculaire et thérapeutique du cancer du sein**

De nos jours, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Europe. Grâce aux avancées de la recherche, le taux de guérison est élevé s'il est diagnostiqué à un stade précoce avec mise en place de traitements spécifiques. Explorez les mystères du cancer du sein à travers notre étude approfondie du puzzle moléculaire qui le compose. Chaque pièce révèle un aspect unique de cette maladie complexe, ouvrant la voie à une meilleure compréhension de sa biologie et au développement de traitements plus adaptés.

Rappelez-vous l'un des personnages préférés des fans d'Harry Potter, le professeur McGonagall. Et bien saviez-vous qu'elle a été, pendant le tournage même de ce film, touchée par un cancer du sein ? Ou que l'actrice principale de Maléfice, Angéline Jolie a eu recours à une chirurgie pour enlever ses seins car elle était porteuse d'une mutation génétique la prédisposant à ce cancer. Malheureusement, une femme sur huit développe un cancer du sein au cours de sa vie (1).

### **Mais que se passe-t-il ?**

Comprendre ce qui se passe au niveau moléculaire dans le cancer du sein est crucial pour trouver des traitements efficaces. Le cancer est une maladie complexe et pour la comprendre, il faut analyser des composants minuscules appelés gènes. À l'intérieur de nos cellules, il y a un manuel d'instructions appelé acide désoxyribonucléique (ADN). Le gène qui est une petite partie de l'ADN porte des informations cruciales pour le fonctionnement des cellules. Quand un ou plusieurs gènes sont mutés (endommagés), les cellules ne fonctionnent plus correctement et peuvent éventuellement donner lieu à la formation de tumeurs. Malheureusement, les cellules tumorales ont le pouvoir de se propager aux tissus voisins voire à d'autres parties du corps formant ainsi d'autres tumeurs (métastases), ce qui diminue la survie des patients.

En examinant de près les gènes et leurs modifications, les scientifiques espèrent trouver des indices qui pourraient aider au développement de nouveaux traitements et ainsi augmenter les chances de survie des patientes. Ils cherchent également des marqueurs moléculaires pour prédire comment une personne réagira aux différents traitements. On peut imaginer les marqueurs moléculaires comme des étiquettes spéciales permettant de repérer différents composants des cancers. Ils aident les chercheurs à les caractériser et à les classer.

Les mutations de certains gènes jouent un rôle central dans le déclenchement du cancer du sein dont la mutation des gènes breast cancer 1 et 2 (BRCA1 et BRCA2) qui sont notamment impliqués dans la réparation de l'ADN. Angelina Jolie a hérité du gène défectueux BRCA1 de sa mère qui la prédisposait à un risque accru de développer un cancer du sein et des ovaires. C'est la raison pour laquelle elle a procédé à une double mastectomie préventive (2).

La caractérisation de chaque tumeur permet d'orienter la prise en charge thérapeutique des patientes. Il existe plusieurs types de classifications mais nous allons nous intéresser particulièrement à la classification clinique et moléculaire.

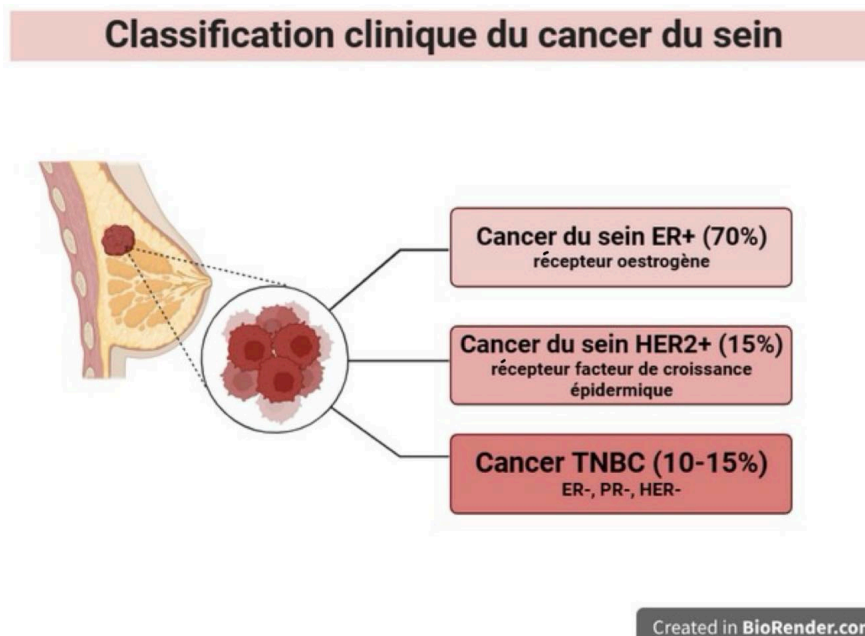
## Classification Clinique

La classification clinique est principalement établie sur base des différents récepteurs présents à la surface des cellules tumorales :

- Récepteurs aux œstrogènes (**ER**), hormone sexuelle responsable du développement des caractéristiques féminines et de la régulation de divers processus physiologiques chez les femmes (3).
- Récepteur à la progestérone (**PR**), hormone impliquée dans le cycle menstruel et la grossesse (3).
- Récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (**HER2**), protéine présente à la surface des cellules qui régule la croissance cellulaire. Son identification dans les cellules tumorales est importante car elle peut influencer les options de traitement (3).

En fonction de la présence ou non de ces récepteurs, on distingue le cancer du sein ER+ représentant environ 70% des cas, HER2+ où le gène HER2 est amplifié, représentant environ 15% et le triple négatif breast cancer (TNBC) représentant environ 10-15%. Ce dernier n'exprime ni ER, ni PR, ni HER2 (Figure 1) (3).

Afin de reconnaître le type de tumeur, une biopsie est réalisée. Cette dernière consiste à prélever un morceau de tissus suspect au niveau du sein et parfois dans les ganglions. Ces morceaux sont analysés en laboratoire d'anatomie pathologique. Un technicien va couper l'échantillon en très fines tranches et les déposer sur une lame prête à être observée au microscope. Il pourra ainsi définir la morphologie de la tumeur c'est-à-dire sa taille, sa forme, sa composition cellulaire. Pour reconnaître d'éventuels récepteurs spécifiques sur le tissu, on a recours à l'immunohistochimie. Celle-ci met en jeu des anticorps, molécules qui vont se lier par reconnaissance spécifique à leur cible et révéler des marqueurs spécifiques lié au cancer (marqueurs tels ER, PR, HER2) (3).

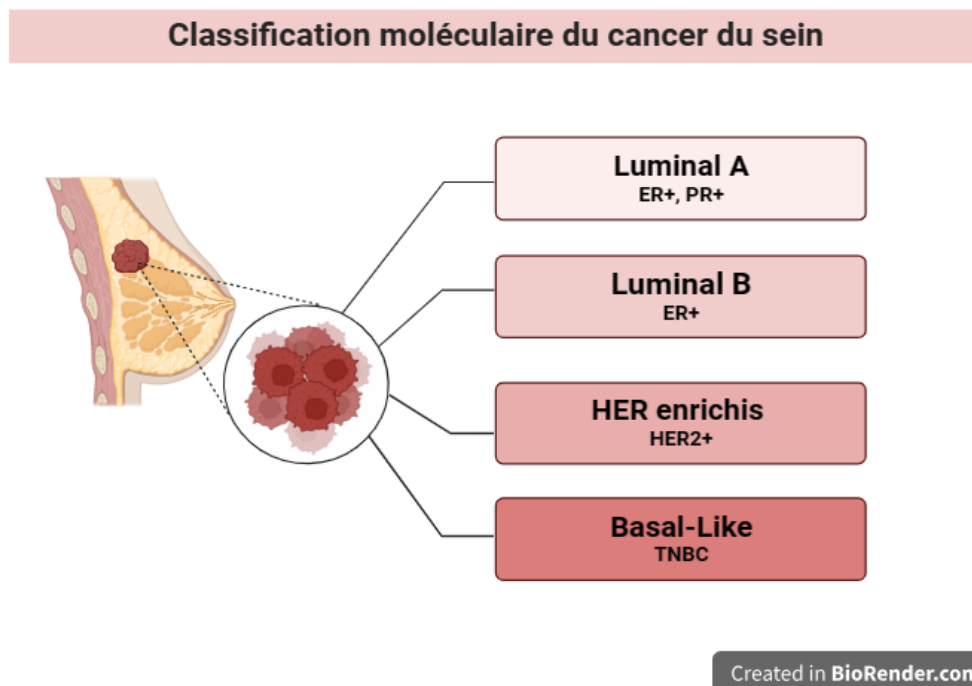


*Figure 1 : Classification clinique du cancer du sein : Représentation du cancer ER+ (expression des récepteurs aux œstrogènes), HER2+ (surexpression ou amplification du gène du récepteur 2 des facteurs de croissance HER) et TNBC (absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et absence de surexpression de HER2) (3).*

## Classification moléculaire

On distingue 4 sous-types moléculaires qui sont établis sur base de l'expression des gènes de la tumeur (Figure 2) :

- **Le Luminal A** est caractérisé par une expression positive des récepteurs hormonaux (ER+ et PR+). Il a le meilleur pronostic car il a tendance à être moins agressif que les autres avec un taux plus bas de prolifération. Il répond en général assez favorablement aux traitements hormonaux.
- **Le Luminal B** est caractérisé par une expression positive du récepteur hormonal aux œstrogènes (ER+). Il a généralement un pronostic moins favorable que le luminal A en raison de son caractère plus agressif dû à un KI67 plus élevé. C'est une protéine qui reflète de la prolifération cancéreuse.
- **Le HER enrichis** est caractérisé par la surexpression du récepteur HER2. Grâce aux avancées thérapeutiques et au développement des thérapies anti-HER2 son pronostic a considérablement augmenté depuis près de 20 ans.
- **Le Basal like** correspond au triple négatif (80%) et n'exprime pas les récepteurs ER, PR ni HER. Le pronostic peut être plus réservé par comparaison aux autres sous-types car il existe peu d'options thérapeutiques. Ces tumeurs ont souvent un profil plus agressif et font l'objet de rechute précoce par rapport aux tumeurs lumineales (3). Son pronostic est donc moins favorable que les autres sous-types.



*Figure 2 : Classification moléculaire : Représentation des tumeurs lumineale A, lumineale B, enrichie-en HER2 (HER2-E) et basale like (3).*

Grace a la classification des cancers du sein, les médecins peuvent obtenir une image plus complète du type de cancer du sein, conduisant à des stratégies de traitement adaptées aux caractéristiques spécifiques de la maladie de chaque patiente (3).

## Stades du cancer du sein et survie

Le cancer du sein évolue à travers cinq stades principaux, chacun caractérisant le degré de propagation de la maladie.

- **Au stade 0**, le cancer est limité à la zone initiale, généralement dans les cellules glandulaires ou canalaire mammaires.
- **Au stade I**, la tumeur est petite et confinée au sein, sans propagation aux ganglions lymphatiques.
- **Le stade II** présente une tumeur plus grande ou une atteinte limitée des ganglions lymphatiques.
- **Au stade III**, le cancer a progressé et peut s'étendre aux tissus environnants.
- **Le stade IV** représente une phase avancée, avec des métastases disséminées à d'autres organes.

La détermination du stade est cruciale pour élaborer un plan de traitement adapté à chaque patiente. Le cancer diagnostiqué à un stade précoce (stade 0, I et II) présente un taux de survie dépassant les 80%. Pour les cancers plus avancés (stade III) mais sans métastases, le taux de survie est d'environ 52%. En revanche, les cancers du sein métastatiques (stade IV) présentent un taux de survie nettement plus bas, entre 15-20% (13).

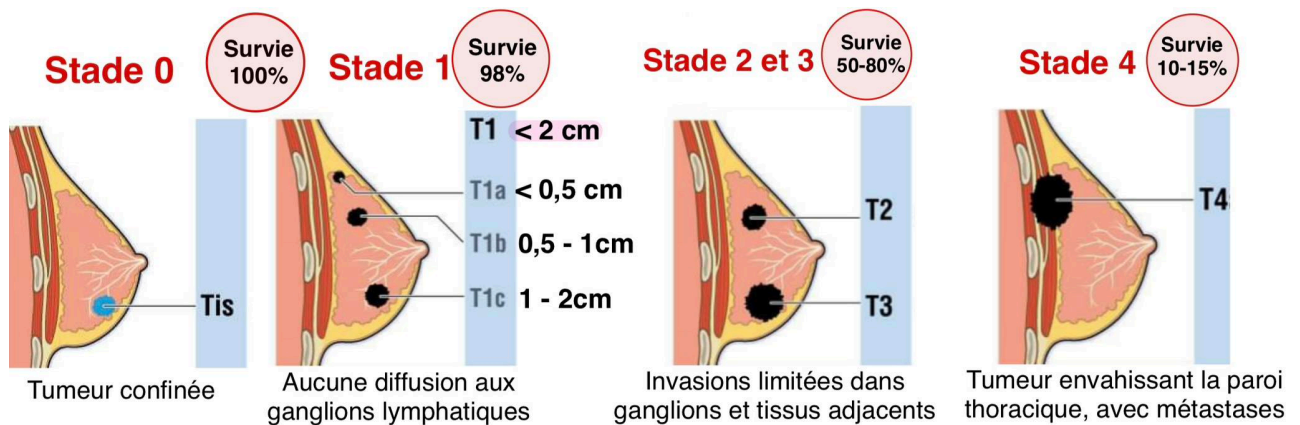


Figure 3 : Stades d'un cancer du sein et survie (13)

## Thérapies Principales

Le traitement optimal du cancer du sein dépend de nombreux facteurs. Les principales thérapies peuvent être utilisées soit avant une chirurgie pour réduire la taille d'une tumeur et voir si elle est sensible au traitement, soit après la chirurgie, le but étant d'éliminer les cellules tumorales restantes et diminuer le risque de récurrence du cancer. On distingue les thérapies systémiques où les molécules se diffusent dans tout le corps, des thérapies localisées où l'on traite un endroit précis (Tableau 1).

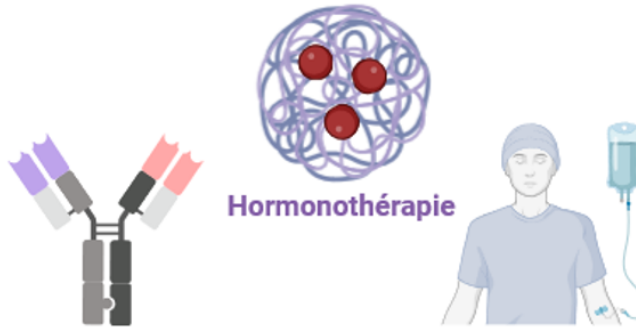
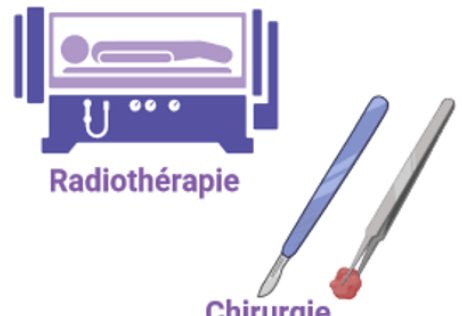
Traitements Systémiques	Traitements Localisés
 <p data-bbox="215 616 853 629"> <b>Immunothérapie</b>      <b>Hormonothérapie</b>      <b>Chimiothérapie</b> </p>	 <p data-bbox="885 459 1348 616"> <b>Radiothérapie</b>      <b>Chirurgie</b> </p>
<p data-bbox="295 660 805 719"> <b>Agissent sur l'ensemble du corps pour cibler les cellules cancéreuses</b> </p>	<p data-bbox="885 638 1380 719"> <b>Ciblent spécifiquement une région du corps pour traiter les cellules cancéreuses localement</b> </p>

Tableau 1 : Thérapies Traditionnelles Systémiques et Localisées

### Les thérapies traditionnelles systémiques

**La chimiothérapie** → La chimiothérapie peut être administrée avant ou après une chirurgie et parfois en association avec d'autres traitements. Elle est basée sur l'administration d'un ou plusieurs médicaments qui vont détruire les cellules qui se multiplient rapidement. Il s'agit d'un traitement qui se répand dans tout le corps, de sorte qu'il peut agir sur les cellules tumorales du sein et sur les potentielles cellules en circulation ou disséminées. Cependant, il détruit également certaines cellules saines qui se divisent rapidement comme les cellules que forment les follicules pileux, à la base des cheveux. La chimiothérapie a des effets plus au moins bénéfiques en fonction du sous-type et plus particulièrement du taux de prolifération. Elle est plus largement utilisée chez les patients TNBC car le cancer est très agressif mais cela implique de nombreux effets secondaires (1). Parmi les médicaments utilisés, le carboplatine, un sel issu du platine, est un agent qui ralentit ou arrête la croissance des cellules cancéreuses : il se fixe sur l'ADN, empêchant sa réplication, ce qui conduit à la mort de la cellule (4). Le docétaxel est un autre exemple de médicament qui vise à diminuer la division cellulaire participant ainsi à la réduction de la prolifération cancéreuse (4).

**L'hormonothérapie** → C'est une thérapie utilisée pour traiter les cancers du sein qui sont sensibles aux hormones c'est-à-dire, ceux qui utilisent les hormones naturelles du corps (œstrogènes et progestérone) pour croître. Les médicaments d'hormonothérapie bloquent l'action de ces hormones ou inhibent leur production, ce qui ralentit la croissance des cellules cancéreuses. Un exemple de médicament utilisé est le tamoxifène qui se lie aux récepteurs à œstrogènes présents sur les cellules cancéreuses et bloque l'effet stimulant des œstrogènes, réduisant ainsi la croissance tumorale (Figure 4) (4).

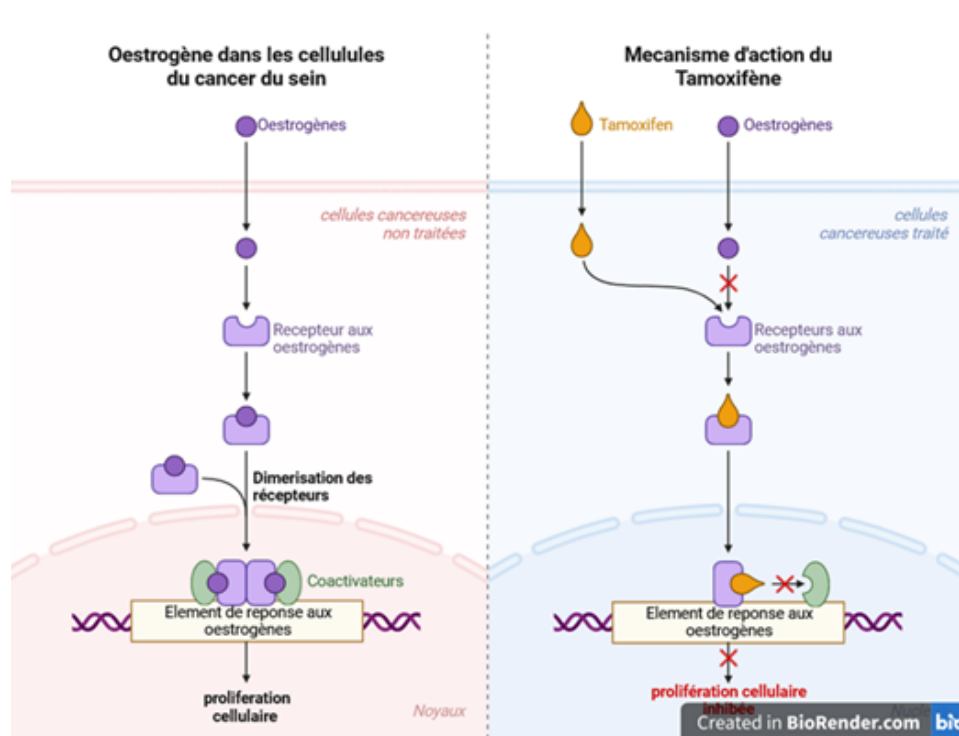


Figure 4 : Mécanisme d'action du tamoxifène dans le cancer du sein.

Dans l'hormonothérapie, on distingue aussi la **thérapie anti-androgène**. Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes, hormones qui régulent des fonctions importantes comme la croissance, le métabolisme et la reproduction. Chez la femme, elles sont secrétées par les ovaires et la glande surrénale (4). Le sous-type luminal B surexprime le récepteur des androgènes et y est donc plus sensible. D'autres études sont encore nécessaires avant que cette thérapie anti-androgène soit opérationnelle mais elle pourrait s'avérer très efficace (4).

**L'immunothérapie** → L'immunothérapie émerge comme un traitement prometteur, en particulier pour les cancers du sein triple négatifs. En stimulant le système immunitaire, mécanisme de défense du corps contre les infections et les maladies, elle vise à renforcer la capacité du corps à cibler et à éliminer les cellules cancéreuses. Plutôt que de s'attaquer directement aux cellules tumorales, l'immunothérapie lève les freins du système immunitaire, favorisant ainsi une action plus efficace contre le cancer. Parmi les médicaments d'immunothérapie, citons le **Pembrolizumab** et l'**Atezolizumab** (5).

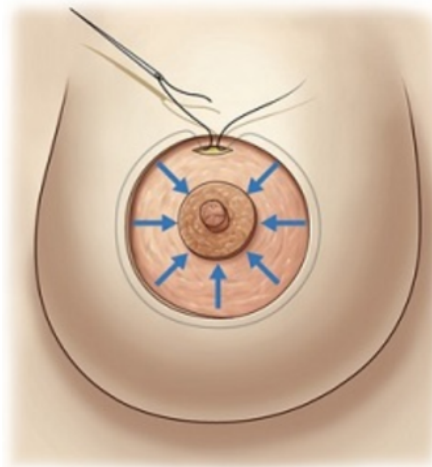
## Les thérapies traditionnelles localisées

**La radiothérapie** → Son objectif est de délivrer des rayonnements ionisants, ondes énergétiques libérant des électrons des atomes (lors du processus d'ionisation qui se produit lorsqu'un atome ou une molécule gagne ou perd des électrons, conduisant à la formation d'ions chargés), pour détruire les cellules cancéreuses et réduire la taille de la tumeur. Son mécanisme d'action est de causer des dommages plus importants à l'ADN des cellules cancéreuses qui se multiplient plus rapidement et ont moins d'efficacité dans la réparation de leur ADN que les cellules saines (1). La radiothérapie consiste en une série de séances, généralement quotidiennes, qui durent quelques minutes. Lors de chaque séance un dispositif appelé accélérateur linéaire est utilisé pour délivrer les rayonnements de manière précise dans la région du sein touchée par le cancer. Cette thérapie peut entraîner des effets

secondaires temporaires, tels que la fatigue et la rougeur de la peau qui varient d'une personne à une autre. La radiothérapie est souvent utilisée en combinaison avec d'autres traitements comme la chirurgie et la chimiothérapie pour améliorer les résultats. Le but de cette approche combinée est de détruire toutes les cellules cancéreuses et limiter les récives (1).

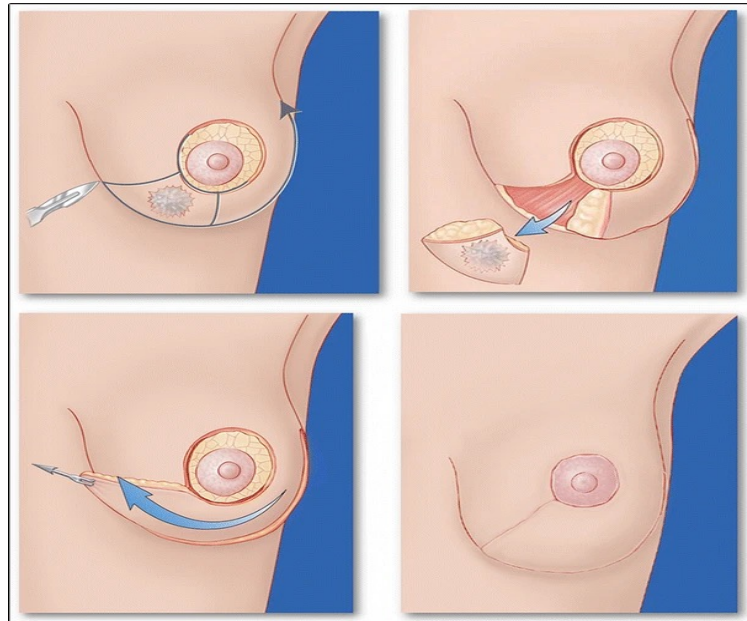
**La chirurgie** → La chirurgie demeure fondamentale pour le traitement curatif du cancer du sein. Dans le stade précoce, sans métastases, les femmes subissent une intervention chirurgicale pour les tumeurs jugées opérables (1). Le retrait de la tumeur mammaire intervient soit en première instance du traitement, soit en deuxième position après un traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie. Ce choix dépend de divers facteurs dont principalement la taille de la tumeur et des seins. L'intervention la plus pratiquée était la mastectomie (ablation totale du sein) mais ces dernières années, la préservation du sein a pris le devant en tant qu'objectif chirurgical principal (1). La chirurgie mammaire conservatrice est rendue possible par la thérapie systémique préopératoire pour réduire la taille tumorale et par des techniques avancées comme :

→ le "**round-block**"- terme de chirurgie esthétique qui décrit un type de cicatrice. Le round block (Figure 5) peut être utilisé lors de plusieurs types d'intervention de chirurgie mammaire. Cette cicatrice est péri-aréolaire, c'est-à-dire autour de l'aréole du sein. Elle est donc peu visible après la cicatrisation car elle se fond d'une part dans la pigmentation naturelle de l'aréole et d'autre part dans la zone claire de la peau présente autour de celle-ci.



*Figure 5 : Le round-block en chirurgie esthétique (6).*

→ la **mammoplastie en V**- un coin en forme de V est découpé autour de la tumeur jusqu'à la pointe du mamelon et le sein est « fermé » ensemble (Figure 6).



*Figure 6 : Mammoplastie en V (7).*

Certaines femmes optent pour la mastectomie préventive, effectuée pour anticiper la survenue de la maladie. Celle-ci améliore la survie globale chez les patientes ayant une mutation du gène BRCA corrélée au risque de développer un cancer du sein. Chez les femmes de moins de 40 ans, la chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie offre une survie globale comparable à celle de la mastectomie (1).

La chirurgie semble être une option simple et rapide pour traiter le cancer du sein mais elle n'est pas toujours praticable comme dans le cas des tumeurs métastatiques où il faut traiter plusieurs zones simultanément. Même après l'opération, les patientes doivent le plus souvent suivre une thérapie systémique pour éviter les récives (1).

### **Limitations des thérapies traditionnelles**

Bien que ces traitements du cancer du sein aient démontré leur efficacité dans de nombreux cas, ils présentent certaines limitations importantes comme le manque de spécificité, les effets secondaires importants et un risque non négligeable de récive.

Les effets secondaires les plus importants sont : douleur au site chirurgical, perte de cheveux, nausées et vomissements, risque accru d'infections en raison de la suppression du système immunitaire, fatigue, risque de lymphœdème (gonflement d'un bras ou d'une jambe) après retrait chirurgical des ganglions, etc. Ces limitations impliquent la nécessité de développer des stratégies de traitement plus spécifiques. C'est à ce stade que la caractérisation moléculaire du cancer du sein offre la possibilité d'adapter les traitements en fonction de la composition moléculaire particulière de chaque tumeur (3).



## Utilisation des thérapies en fonction du sous-type moléculaire

**Luminal A** : Comme ce sous-type est très peu prolifératif, des thérapies systémiques puissantes comme la chimiothérapie ne sont pas très utiles car les chances de métastases sont faibles. L'hormonothérapie est le traitement le plus courant car le luminal A est caractérisé par la présence de récepteurs aux œstrogènes et progestérone. Mais celle-ci présente également des effets secondaires : elle peut interférer avec le cycle menstruel et entraîner une ménopause précoce ou des irrégularités menstruelles (3). La chirurgie reste aussi toujours une option thérapeutique pour ce sous-type (8).

**Luminal B** : Les tumeurs lumineales B se caractérisent par une forte prolifération mais elles présentent une certaine résistance à la chimiothérapie. Contrairement au luminal A, et malgré son expression du récepteur aux œstrogènes, ce sous-type a un plus grand risque de rechute précoce avec le traitement endocrinien. Ce risque accru semble être limité à la période suivant une chirurgie et l'augmentation des taux de rechute est souvent limitée aux 5 premières années après le diagnostic (8,9).

**L'enrichi en HER2** : Ces cancers surexpriment à leurs surfaces les récepteurs HER2. La thérapie de choix consiste le plus souvent en l'association d'une chimiothérapie et une thérapie à base d'anticorps qui cible le récepteur HER2 (9) : il s'agit d'anticorps (le pertuzumab, le trastuzumab) (10) qui se fixe sur le récepteur HER2 bloquant ainsi sa fonction dans la multiplication des cellules cancéreuses (11). Dans le décours de la maladie, ces anticorps peuvent être administrés seuls (sans chimiothérapie) ou en association avec l'hormonothérapie (11,12). Bien que les anticorps anti-HER2 sois efficaces pour le traitement de ce type de cancer, ils présentent une toxicité cardiaque (13).

**Pour le Basal-like** (Triple Négatif) : La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les traitements de choix pour ce type de cancer. Etant donné leur taux de division cellulaire élevé, ces tumeurs sont davantage chimio-sensibles, particulièrement aux **anthracyclines**. Les anthracyclines sont des médicaments qui agissent en interférant avec la division cellulaire, en perturbant la structure de l'ADN et en induisant la mort des cellules cancéreuses (14). L'immunothérapie y a aussi sa place pour booster le système immunitaire, stimulant son action destructrice envers les cellules cancéreuses.

Bien que l'on dispose de plus en plus d'outils afin de mieux caractériser les tumeurs permettant d'adapter les traitements, le facteur pronostic le plus important, déterminant la guérison et la survie à long terme, reste le stade de la maladie au moment du diagnostic d'où l'importance d'un dépistage précoce.

## Le résumé en puzzle :

Sous-type	Caractéristiques	Thérapies Utilisées
Luminal A	ER+, PR+	Hormonothérapie +/- Chimiothérapie
Luminal B	ER+	Hormonothérapie +/- Chimiothérapie
HER-enrichis	HER2+	ANTI-HER2 +/- Chimiothérapie
Basal-Like	TNBC	Chimiothérapie +/- Immunothérapie



La radiothérapie et la chirurgie sont envisageables pour tous les sous-types, selon la taille et la propagation tumorale.

Figure 7 : Puzzle récapitulatif.

## Quelles sont les perspectives ?

Dans un monde où la médecine devient de plus en plus précise, il est nécessaire de trouver de nouvelles thérapies à la fois plus efficaces pour combattre le cancer mais aussi qui limitent la toxicité pour le patient en améliorant sa qualité de vie. À l'heure actuelle, les multiples traitements ne peuvent éradiquer complètement un cancer métastatique d'où l'importance de développer des thérapies basées sur la spécificité de chaque tumeur. Comprendre le mécanisme du développement des métastases au niveau des gènes permettrait d'élaborer des traitements offrant des solutions adaptées aux caractéristiques individuelles de chaque patiente ce qui parallèlement limiterait la toxicité uniquement aux cellules cancéreuses (2). La recherche reste plus que jamais une activité déterminante en cancérologie dont l'objectif est le développement d'une médecine plus personnalisée, c'est-à-dire une approche médicale visant à adapter les interventions de santé aux caractéristiques individuelles de chaque patient.

Retenons que la grosse majorité des cancers du sein peuvent être traités efficacement si ceux-ci sont détectés à un stade précoce d'où l'importance d'inciter activement les femmes au dépistage régulier contre le cancer du sein.

## Bibliographie

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 23 Sep 2019;5(1):66.
2. <https://sante.journaldesfemmes.fr/maladies/2574997-stars-femmes-cancer-du-sein-2023/2575001-angelina-jolie>( consult 16/12/2023)
3. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell.* 13 Apr 2023;186(8):1708-1728..
4. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* Nov 2015;24 Suppl 2:S26-S35.
5. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J ImmunoTher Cancer.* 18 Oct 2016;4:59.
6. <https://www.docteur-benhamou.com/fr-fr/chirurgien-esthetique-plastique-paris/articles/le-round-block/t1342> (Figure 5)(consulté 16/12/2023).
7. Clough, K.B., Oden, S., Ihrai, T. et al. Level 2 Oncoplastic Surgery for Lower Inner Quadrant Breast Cancers: The LIQ-V Mammoplasty. *Ann Surg Oncol* 20, 3847–3854 (2013).
8. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):736-50. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):221.
9. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):221.
10. Wilkinson AN. Démystifier le cancer du sein. *Can Fam Physician.* 2023 Jul;69(7):e149-e153.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-Positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005 ; 353 : 1659-72.
12. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Eng J Med* 2001 ; 344, 783-92.
13. Shrivastva S, Bala SC, Ch Shrivastva S, Bala SC, Chennamaneni R, Konatam ML, Pydi VR, Prasad KS, Gundeti S. Trastuzumab-Related Cardiotoxicity in Adjuvant Setting: A Real-World Scenario. *South Asian J Cancer.* 2023 Sep 27;12(3):233-237.
14. P. Freres, J. Collignon, C. Gennigens, I. Scagnol, A. Rorive , A. Barbeaux, P. A. CouCke, G. Jérusalem. Le cancer du sein Triple Négatif. *Rev Med Liège* 2010; 65: 3: 120-126.