

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 23

TRASTUZUMAB, EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE
DANS LE CANCER DU SEIN HER2-POSITIF
À L'INO SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
(ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 24 CAS).

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

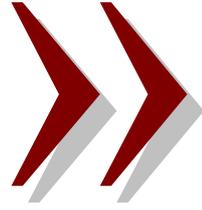
Mme. Assya MARDAS
Née le 15 Janvier 1986 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Trastuzumab – Cancer du sein – HER2 – Efficacité – Toxicité.

JURY

Mr. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie	PRESIDENT
Mr. H. ERRIHANI Professeur d'Oncologie Médicale	RAPPORTEUR
Mr. H. HACHI Professeur Agrégé de Chirurgie Générale	} JUGES
Mr. J. LAMSAOURI Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique	



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم انزلنا من السماء ماء فاصولنا حيا ثم انزلنا من السماء ماء فاصولنا حيا ثم انزلنا من السماء ماء فاصولنا حيا





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 11. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 21. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. Pr. NAJI M' Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrique
56. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57. Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
71. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 100.Pr. AGNAOU Lahcen
- 101.Pr. AL BAROUDI Saad
- 102.Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 103.Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 104.Pr. BENJELLOUN Samir
- 105.Pr. BEN RAIS Nozha
- 106.Pr. CAOUI Malika
- 107.Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 108.Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 109.Pr. EL AOUAD Rajae
- 110.Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 111.Pr. EL HASSANI My Rachid
- 112.Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 113.Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 114.Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 115.Pr. ESSAKALI Malika
- 116.Pr. ETTAYEBI Fouad
- 117.Pr. HADRI Larbi*
- 118.Pr. HASSAM Badredine
- 119.Pr. IFRINE Lahssan
- 120.Pr. JELTHI Ahmed
- 121.Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122.Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123.Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

- 124.Pr. RHRAB Brahim
125.Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126.Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127.Pr. ABBAR Mohamed*
128.Pr. ABDELHAK M'barek
129.Pr. BELAIDI Halima
130.Pr. BRAHMI Rida Slimane
131.Pr. BENTAHILA Abdelali
132.Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133.Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134.Pr. CHAMI Ilham
135.Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136.Pr. EL ABBADI Najja
137.Pr. HANINE Ahmed*
138.Pr. JALIL Abdelouahed
139.Pr. LAKHDAR Amina
140.Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 141.Pr. ABOUQUAL Redouane
142.Pr. AMRAOUI Mohamed
143.Pr. BAIDADA Abdelaziz
144.Pr. BARGACH Samir
145.Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
146.Pr. BENZAOUZ Mustapha
147.Pr. CHAARI Jilali*
148.Pr. DIMOU M'barek*
149.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150.Pr. EL MESNAOUI Abbas
151.Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152.Pr. FERHATI Driss
153.Pr. HASSOUNI Fadil
154.Pr. HDA Abdelhamid*
155.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156.Pr. IBRAHIMY Wafaa
157.Pr. MANSOURI Aziz
158.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159.Pr. RZIN Abdelkader*
160.Pr. SEFIANI Abdelaziz
161.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162.Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

163.Pr. BELKACEM Rachid
164.Pr. BELMAHI Amin
165.Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
166.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168.Pr. GAOUZI Ahmed
169.Pr. MAHFOUDI M'barek*
170.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171.Pr. MOHAMMADI Mohamed
172.Pr. MOULINE Soumaya
173.Pr. OUADGHIRI Mohamed
174.Pr. OUZEDDOUN Naima
175.Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176.Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177.Pr. BEN AMAR Abdesselem
178.Pr. BEN SLIMANE Lounis
179.Pr. BIROUK Nazha
180.Pr. BOULAICH Mohamed
181.Pr. CHAOUIR Souad*
182.Pr. DERRAZ Said
183.Pr. ERREIMI Naima
184.Pr. FELLAT Nadia
185.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186.Pr. HAIMEUR Charki*
187.Pr. KANOUNI NAWAL
188.Pr. KOUTANI Abdellatif
189.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191.Pr. NAZI M'barek*
192.Pr. OUAHABI Hamid*
193.Pr. SAFI Lahcen*
194.Pr. TAOUFIQ Jallal
195.Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196.Pr. AFIFI RAJAA
197.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198.Pr. ALOUANE Mohammed*
199.Pr. BENOMAR ALI
200.Pr. BOUGTAB Abdesslam
201.Pr. ER RIHANI Hassan
202.Pr. EZZAITOUNI Fatima
203.Pr. KABBAJ Najat

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie

204.Pr. LAZRAC Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205.Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206.Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207.Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208.Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209.Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210.Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

211.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213.Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

214.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215.Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216.Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218.Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

219.Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220.Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222.Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225.Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

227.Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228.Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229.Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230.Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231.Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

232.Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234.Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235.Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236.Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

239.Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240.Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241.Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242.Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

243.Pr. MAHASSINI Najat
244.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245.Pr. NASSIH Mohamed*
246.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

247.Pr. ABABOU Adil
248.Pr. AOUAD Aicha
249.Pr. BALKHI Hicham*
250.Pr. BELMEKKI Mohammed
251.Pr. BENABDELJLIL Maria
252.Pr. BENAMAR Loubna
253.Pr. BENAMOR Jouda
254.Pr. BENELBARHDADI Imane
255.Pr. BENNANI Rajae
256.Pr. BENOUACHANE Thami
257.Pr. BENYOUSSEF Khalil
258.Pr. BERRADA Rachid
259.Pr. BEZZA Ahmed*
260.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
261.Pr. BOUHOUCHE Rachida
262.Pr. BOUMDIN El Hassane*
263.Pr. CHAT Latifa
264.Pr. CHELLAOUI Mounia
265.Pr. DAALI Mustapha*
266.Pr. DRISSE Sidi Mourad*
267.Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
268.Pr. EL HIJRI Ahmed
269.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
270.Pr. EL MADHI Tarik
271.Pr. EL MOUSSAIF Hamid
272.Pr. EL OUNANI Mohamed
273.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
274.Pr. ETTAIR Said
275.Pr. GAZZAZ Miloudi*
276.Pr. GOURINDA Hassan
277.Pr. HRORA Abdelmalek
278.Pr. KABBAJ Saad
279.Pr. KABIRI EL Hassane*
280.Pr. LAMRANI Moulay Omar
281.Pr. LEKEHAL Brahim
282.Pr. MAHASSIN Fattouma*
283.Pr. MEDARHRI Jalil
284.Pr. MIKDAME Mohammed*
285.Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

286.Pr. NABIL Samira
287.Pr. NOUINI Yassine
288.Pr. OUALIM Zouhir*
289.Pr. SABBAH Farid
290.Pr. SEFIANI Yasser
291.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292.Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294.Pr. AMEUR Ahmed *
295.Pr. AMRI Rachida
296.Pr. AOURARH Aziz*
297.Pr. BAMOU Youssef *
298.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299.Pr. BENBOUAZZA Karima
300.Pr. BENZEKRI Laila
301.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302.Pr. BERNOUSSI Zakiya
303.Pr. BICHRHA Mohamed Zakariya
304.Pr. CHOHO Abdelkrim *
305.Pr. CHKIRATE Bouchra
306.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307.Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308.Pr. EL BARNOUSSI Leila
309.Pr. EL HAOURI Mohamed *
310.Pr. EL MANSARI Omar*
311.Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312.Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313.Pr. HADDOUR Leila
314.Pr. HAJJI Zakia
315.Pr. IKEN Ali
316.Pr. ISMAEL Farid
317.Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318.Pr. KRIOULE Yamina
319.Pr. LAGHMARI Mina
320.Pr. MABROUK Hfid*
321.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323.Pr. MOUSTAINE My Rachid
324.Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325.Pr. OUJILAL Abdelilah
326.Pr. RACHID Khalid *
327.Pr. RAISS Mohamed
328.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie

329.Pr. RHOU Hakima
330.Pr. SIAH Samir *
331.Pr. THIMOU Amal
332.Pr. ZENTAR Aziz*
333.Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334.Pr. ABDELLAH El Hassan
335.Pr. AMRANI Mariam
336.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337.Pr. BENKIRANE Ahmed*
338.Pr. BENRAMDANE Larbi*
339.Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340.Pr. BOULAADAS Malik
341.Pr. BOURAZZA Ahmed*
342.Pr. CHAGAR Belkacem*
343.Pr. CHERRADI Nadia
344.Pr. EL FENNI Jamal*
345.Pr. EL HANCHI ZAKI
346.Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347.Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348.Pr. HACHI Hafid
349.Pr. JABOUIRIK Fatima
350.Pr. KARMANE Abdelouahed
351.Pr. KHABOUZE Samira
352.Pr. KHARMAZ Mohamed
353.Pr. LEZREK Mohammed*
354.Pr. MOUGHIL Said
355.Pr. NAOUMI Asmae*
356.Pr. SAADI Nozha
357.Pr. SASSENOU ISMAIL*
358.Pr. TARIB Abdelilah*
359.Pr. TIJAMI Fouad
360.Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

361.Pr. ABBASSI Abdellah
362.Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364.Pr. ALLALI Fadoua
365.Pr. AMAR Yamama
366.Pr. AMAZOUZI Abdellah
367.Pr. AZIZ Noureddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie

368.Pr. BAHIRI Rachid
 369.Pr. BARKAT Amina
 370.Pr. BENHALIMA Hanane
 371.Pr. BENHARBIT Mohamed
 372.Pr. BENYASS Aatif
 373.Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374.Pr. BOUKLATA Salwa
 375.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376.Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377.Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378.Pr. HAJJI Leila
 379.Pr. HESSISSEN Leila
 380.Pr. JIDAL Mohamed*
 381.Pr. KARIM Abdelouahed
 382.Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
 383.Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384.Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385.Pr. NIAMANE Radouane*
 386.Pr. RAGALA Abdelhak
 387.Pr. SBIHI Souad
 388.Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389.Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRISSE LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamyia
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

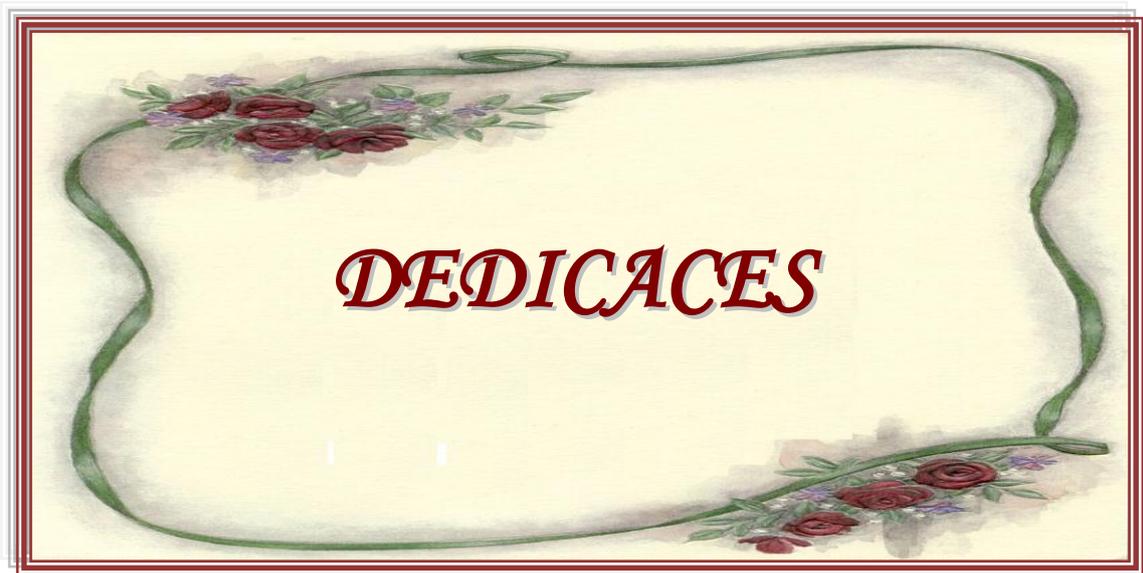
Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCI Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

✿ Je dédie cette thèse à ... ✍



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde





*A mes très chers parents que j'adore
(Mohammed MARDAS ET Touria HACHI)*

Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'Amour, l'Attachement, la Reconnaissance et l'Admiration que j'éprouve pour vous.

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Vos sacrifices et vos efforts sans limites furent pour moi un constant encouragement.

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier. Seul dieu tout puissant pourra vous récompenser.

Merveilleux parents, j'espère que j'ai été à la hauteur de vos espérances.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.



A mon très cher époux Zouhair JIDAL

Trois ans déjà à partager mon quotidien, trois ans de bonheur. Ton soutien et ta patience durant ces trois années m'ont permis d'aller au bout de mon rêve : devenir pharmacienne.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement.

Je t'aime beaucoup...

A mon adorable fillette Sara

Ce que j'ai de plus cher, sans laquelle je ne suis rien. Puisse dieu le tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer une longue vie pleine d'amour et de réussite.

Avec toute mon admiration et mon amour.



A mes très chers frères Oussama, Abdelhakim et Yasser

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour tous les sentiments fraternelles, d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard.

Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.

Que Dieu le tout-Puissant, renforce notre fraternité et vous accorde longue vie, prospérité et bonheur.

A mes très chères grandes mères Fatima et Aicha

Je suis très honorée d'avoir des mères comme vous, vous m'avez épaulé aux moments les plus durs, je vous dédie ce travail avec l'expression de mon amour et ma gratitude.

Que dieu vous bénisse et vous offre un avenir prospère.



*A mes tantes Aicha, Amina, Fouzia, Fatima, Malika, Milouda,
Naima, Souad et Soumia*

On vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance de tous vos encouragements.

Merci, adorables tantes, d'avoir montré tant de serviabilité à mon égard.

Puisse Dieu, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A toute ma belle famille

Que ce travail soit le témoin de toute mon affection, ma gratitude, mon estime et mon attachement.



*A toutes mes amies : Asmae, Bouchra, Hind, Ibtissam, Kabira,
Kaoutar, Lamiae, Leila, Najat, Nawal et Nezha.*

Chères sœurs, je remercie Allah de nous avoir unies dans une si belle amitié.

*Vous êtes toutes très chères pour moi et vous dégagez tellement de qualités
qui suscitent mon profond et éternel respect.*

Qu'Allah, le Très-Haut, fasse que le meilleur reste à venir.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation
de ce travail.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens
et diminuer leurs souffrances.*

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.



REMERCIEMENTS



A Notre Maître Et Président De Thèse

Monsieur Yahia CHERRAH

Professeur de pharmacologie

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons toujours été inspirés de votre sagesse, votre rigueur scientifique et l'extrême sérieux qui vous caractérisent.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et notre grande estime.



A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Monsieur Hassan ERRIHANI

Professeur d'oncologie médicale

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur Jamal LAMSAOURI

Professeur Agrégé de chimie thérapeutique

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous gardons un vif souvenir de la simplicité et l'amabilité de votre abord.

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur Hafid HACHI

Professeur Agrégé de chirurgie générale

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable.

Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et notre profond respect.



A Monsieur Ibrahim ILGHISSASSI

Oncologue médical

INO - RABAT.

Nous portons une grande considération tant pour votre gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

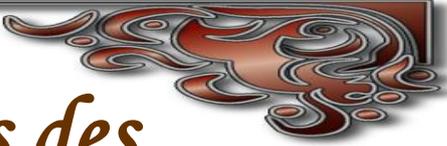
Vous nous avez énormément aidé à la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.



*Au personnel médical et paramédical du Service
des archives de l'INO*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



*Listes des
abréviations, tableaux
et figures*



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADCC	: Cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante
Akt :	Ak transforming factor
ALTTO	: Adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimisation
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Anaes	: Agence nationale pour l'accréditation et l'évaluation scientifique
ARN	: Acide ribonucléique
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATP	: Adénosine triphosphate
ATAC	: Arimidex Tamoxifène Alone or in Combinaison
BCIRG	: Breast cancer International research group
bcl-2	: B-cell lymphoma 2
bFGF	: Basic fibroblast growth factor
BRCA1	: Breast cancer antigene 1
BRCA2	: Breast cancer antigene 2
CA15.3	: Carbohydrate Antigen 15-3
CAP	: College of American Pathologists
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CEP17	: Centromère du chromosome 17
CISH	: Hybridation In Situ Chromogénique
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ

Crec : Cardiac Review and Evaluation Committee Analysis

DCIS : Ductal carcinoma in situ

DDFS : Distant disease-free survival ou survie sans maladie à distance

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DFS : Disease-free survival ou survie sans maladie

EGF : Epidermal growth factor ou facteur de croissance épidermique

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EGTM : European Group of Tumour Markers

EI : Effets indésirables

Elisa : Enzyme-linked immunosorbent assay

ER : Oestrogen receptors ou récepteurs des oestrogènes

ER β : Estrogen receptor beta

ESMO : European Society of Medical Oncology

FDA : Food and Drug Administration

FEV : Fraction d'éjection ventriculaire

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FinHer : Finland Herceptin

FISH : Fluorescence in situ hybridization

GEFPICS : Groupe d'étude des facteurs pronostiques IHC dans le cancer du sein

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

HER1 ou ErbB1 : Human epidermal growth factor receptor type 1

HER2, HER2/neu, p^{185HER2}, c-ErbB-2 : Human epidermal growth factor receptor 2

HER3 ou ErbB3: Human epidermal growth factor receptor type 3

HER4 ou ErbB4: Human epidermal growth factor receptor type 4

HERA	: HERceptin-Adjuvant
HIS	: Hybridation In Situ
HR	: Hazard-ration
HTA	: Hypertention artérielle
IC95 %	: Intervalle de confiance à 95%
IC	: Insuffisance cardiaque
ICC	: Insuffisance cardiaque congestive
IgG1	: Immunoglobuline G1
IHC	: Immunohistochimie
INO	: Institut nationale d'oncologie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
Ku/l	: Kilo-unité par litre
l/jour	: Litre par jour
MCD	: Mutation constitutionnelle délétère
mg/kg	: Milligramme par kilogramme
mg/l	: Milligramme par litre
mg/m²	: Milligramme par mètre carré
MMP	: Métalloprotéinases matricielles
n	: Nombre
NCCTG	: North Central Cancer Treatment Group
NCI	: National Cancer Institute
NCI-CTC	: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
ng/mL	: Nanogramme par millilitre
NPI	: Nottingham Prognostic Index

NSABP B-31 : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31

NST : No special type

NYHA : New York Heart Association

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORR : Overall response rate

PCNA : Proliferating cell nuclear antigen

PCR : Polymerase chain reaction

pCR : Pathological complete response ou réponse complète histologique

PEV : Potentiel évolutif de la tumeur

PR : Progesterone receptors ou récepteurs des progestérones

QIE : Quadrant inféro-externe

QII : Quadrant inféro-interne

QSE : Quadrant supéro-externe

QSI : Quadrant supéro-interne

RC : Réponse complète

RCc : Clinical complete response ou réponse clinique complète

RCRC : Registre de Cancer de la Région de Casablanca

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RECRAB : Registre des Cancers de Rabat

RH : Récepteurs hormonaux

RO : Réponse objective

RP : Réponse partielle

RR : Risque relatif

SBR : Scarff Bloom et Richardson

SG : Survie globale

sHER2	: Serum HER2
SOR	: Standards, options et recommandations
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSR	: Survie sans récurrence locale
TDLU	: Unité terminale ductulo-lobulaire
TDM	: Tomodensitométrie
TK	: Tyrosine kinase
TNM	: Tumor, lymph node, métastasis (tumeur, adénopathie, métastase)
TNM-UICC	: Union for International Cancer Control
TOP2A	: Topo-isomérase 2A
TTP	: Temps jusqu'à progression
USA	: United-states of America
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I	Probabilité de faire un cancer du sein suivant la période de vie considérée	Page : 9
Tableau II	Calcul du risque suivant l'âge de la patiente et la longueur du suivi	Page : 9
Tableau III	Association de facteurs de risque	Page : 11
Tableau IV	Résumé des facteurs de risque reconnus relativement à l'apparition d'un cancer du sein chez la femme	Page : 15
Tableau V	Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003	Page : 19
Tableau VI	Nottingham prognostic index (NPI)	Page : 21
Tableau VII	Gradation de la tumeur infiltrante	Page : 23
Tableau VIII	Classification TNM dans le cancer du sein (TNM pour tumeur primaire, nœuds lymphatiques, métastases à distance)	Page : 35
Tableau IX	Stades TNM et taux de survie 5 ans après le diagnostic suivant le stade dans une étude portant sur 50 383 patients. (TNM pour tumeur primaire, nœuds lymphatiques, métastases à distance)	Page : 36
Tableau X	Principaux antimétabolites actifs dans le cancer du sein en monothérapie	Page : 42
Tableau XI	La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie	Page : 62
Tableau XII	Modalités de comptage des signaux pour l'évaluation du statut du gène HER2, selon les recommandations ASCO/CAP	Page : 64
Tableau XIII	Effets indésirables du trastuzumab	Page : 76
Tableau XIV	Recommandations selon le Crec de la surveillance de la fonction cardiaque et conduite à tenir en cas d'altération	Page : 80
Tableau XV	Nombre de cas et pourcentage de la tranche d'âge des patientes	Page : 89
Tableau XVI	ATCD personnels médicaux et chirurgicaux	Page : 91
Tableau XVII	Répartition des patientes en fonction de l'âge des ménarches	Page : 91
Tableau XVIII	Récapitulatif des facteurs de risque épidémiologiques	Page : 92

Tableau XIX	Répartition des tumeurs selon le siège	Page : 93
Tableau XX	Répartition de la taille des tumeurs en situation métastatique et en adjuvante	Page : 94
Tableau XXI	Répartition des patientes en fonction du grade SBR en situation métastatique	Page : 95
Tableau XXII	Répartition des patientes en fonction du grade SBR en situation adjuvante	Page : 95
Tableau XXIII	Traitement par Trastuzumab dans le cancer du sein métastatique (cohorte B) : n=11	Page : 104
Tableau XXIV	Les différentes associations au Trastuzumab (H) utilisées dans le cancer du sein métastatique (cohorte B)	Page : 105
Tableau XXV	Réponse de la tumeur selon les critères RECIST au traitement par trastuzumab en 1ère ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6, 9 et 12 cycles de traitement par trastuzumab	Page : 107
Tableau XXVI	Réponse de la tumeur selon les critères RECIST au traitement par trastuzumab en 2ème ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6 et 9 cycles de traitement par trastuzumab	Page : 107
Tableau XXVII	Réponse de la tumeur selon la classification de chevalier et sataloff au traitement par trastuzumab en situation néoadjuvante	Page : 108
Tableau XXVIII	Effets indésirables du traitement de la maladie métastatique par trastuzumab selon le système de gradation NCI-CTC	Page : 110
Tableau XXIX	Effets indésirables du traitement de la maladie adjuvante par trastuzumab selon le système de gradation NCI-CTC	Page : 112
Tableau XXX	Fréquence des différents EI du traitement par trastuzumab et ceux nécessitant l'arrêt du traitement	Page : 114
Tableau XXXI	Cancer du sein. Comparaison avec les autres pays, RCRC et RECRAB	Page : 116
Tableau XXXII	Résultat comparatif de l'âge moyen et du pic de fréquence d'âge dans différentes études	Page : 117
Tableau XXXIII	Sites de progression observés lors du traitement du cancer du sein métastatique par trastuzumab et paclitaxel dans l'essai pivotale et par trastuzumab plus chimiothérapie dans notre étude	Page : 121
Tableau XXXIV	Études comparatives randomisées de phase II ou III et notre étude 2010 : agent cytotoxique ± trastuzumab	Page : 124

Tableau XXXV	Trastuzumab en situation métastatique : études de phase II non randomisées	Page : 126
Tableau XXXVI	Association trastuzumab ± hormonothérapie	Page : 128
Tableau XXXVII	Trastuzumab-capécitabine versus capécitabine seule	Page : 131
Tableau XXXVIII	Réponse au traitement associant trastuzumab et capécitabine dans notre étude	Page : 131
Tableau XXXIX	Synthèse des études d'efficacité : trastuzumab en situation néoadjuvante	Page : 135
Tableau XXXX	Synthèse des études cliniques d'efficacité et de notre étude : trastuzumab en situation adjuvante	Page : 137
Tableau XXXXI	Synthèse des patientes avec une diminution de la FEVG d'au moins 15 % en valeur absolue par rapport à l'évaluation initiale et une FEVG en valeur absolue inférieure à 50 % ; Anastrozole seul + anastrozole + trastuzumab	Page : 151
Tableau XXXXII	Incidence des événements cardiaques selon le Crec et les laboratoires Roche	Page : 152
Tableau XXXXIII	Résultats comparatifs des troubles cardiaques et du décès des études cliniques et de notre étude	Page : 152
Tableau XXXXIV	Synthèse des toxicités cardiaques des études cliniques et de notre étude, trastuzumab en situation adjuvante	Page : 157
Tableau XXXXV	Evénements cardiaques associés au trastuzumab dans le cancer du sein précoce (résultats de notre étude et des études cliniques)	Page : 161

INDEX DES FIGURES

Figure 1	Principales localisations cancéreuses chez la femme, RCRC, 2004	Page : 6
Figure 2	Cancer du sein. Distribution par tranche d'âge, RCRC, 2004	Page : 7
Figure 3	Taux de mortalité par cancer du sein de certains pays développés	Page : 8
Figure 4	Structure d'un sein vu en coupe sagittale	Page : 18
Figure 5	Mammographie : Incidence de face et incidence de profil	Page : 30
Figure 6	Schéma des cellules tumorales (TC) et des cellules endothéliales (CE) des voies de signalisation ciblées par les thérapies moléculaires	Page : 47
Figure 7	La famille HER et ses ligands	Page : 53
Figure 8	Structure générale des récepteurs à activité tyrosine kinase	Page : 54
Figure 9	Activation des récepteurs ErbB, voies de signalisation qui leur sont associées, réponses cellulaires et mécanismes d'action potentiels de trastuzumab	Page : 56
Figure 10	FISH HER2 (signaux rouges) sur coupes de tumeur incluse en paraffine montrant une amplification ; noter la disposition des signaux en amas	Page : 59
Figure 11	HER2 : de la physiologie à la pathologie	Page : 60
Figure 12	Corrélation entre IHC et FISH	Page : 65
Figure 13	Trastuzumab : Anticorps humanisé anti-HER 2	Page : 67
Figure 14	Mécanisme d'action du trastuzumab	Page : 68
Figure 15	Effets antiprolifératif et cytotoxique de trastuzumab	Page : 68
Figure 16	Mécanisme d'action de la cardiotoxicité liée au trastuzumab	Page : 79
Figure 17	Répartition des patientes selon les villes de résidence	Page : 87
Figure 18	Répartition des patientes en fonction de la situation familiale	Page : 88

Figure 19	Répartition des patientes en fonction de la couverture sociale	Page : 88
Figure 20	Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge	Page : 89
Figure 21	Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge < à 35 ans ou > à 35 ans	Page : 90
Figure 22	Répartition des tumeurs en fonction de la taille	Page : 93
Figure 23	Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH	Page : 96
Figure 24	Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH de la cohorte A	Page : 96
Figure 25	Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH de la cohorte B	Page : 97
Figure 26	Répartition des patientes en fonction du statut de l'oncogène HER2	Page : 98
Figure 27	Statut HER2 de la cohorte A	Page : 98
Figure 28	Statut HER2 de la cohorte B	Page : 99
Figure 29	Répartition des métastases de la cohorte B en fonction du siège	Page : 100
Figure 30	Répartition des patientes en fonction de la classification TNM	Page : 100
Figure 31	Répartition des patientes en fonction du geste chirurgical	Page : 101
Figure 32	Répartition des patientes de la cohorte A en fonction du traitement ou non par radiothérapie	Page : 102
Figure 33	Répartition des patientes de la cohorte B en fonction du traitement ou non par radiothérapie	Page : 103
Figure 34	Répartition des patientes de la cohorte A en fonction du traitement ou non par hormonothérapie	Page : 106
Figure 35	Etude évaluant anastrozole ± trastuzumab : survie sans progression	Page : 127
Figure 36	La poursuite du traitement par trastuzumab après progression sensibilise les cellules tumorales à la chimiothérapie	Page : 130
Figure 37	Etude HERMINE : survie globale à partir de l'instauration du traitement par trastuzumab (n=177)	Page : 133

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation des résultats.

Annexe 2 : Les protocoles de chimiothérapie.

Annexe 3 : Les critères RECIST.

Annexe 4 : Classifications de Chevalier et Satalloff.

Annexe 5 : Le système de gradation de la toxicité NCI-CTC.

Annexe 6 : Classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque.



Table des matières



I-INTRODUCTION	1
II-GENERALITES	4
A-EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	5
1- Incidence	5
2- Age.....	6
3- Mortalité.....	7
B-EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE : FACTEURS DE RISQUE	9
1- Age.....	9
2- Le risque génétique et antécédents familiaux de cancer du sein	10
3- Le risque histologique.....	11
4- Les facteurs hormonaux.....	11
5- Le régime alimentaire	14
6- Facteurs environnementaux	14
C- ANATOMOPATHOLOGIE	17
1- Structure de la glande mammaire	17
2- Classification histologique.....	19
D- FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES	20
1- Facteurs histopronostiques conventionnels.....	20
2- Facteurs histopronostiques établis	25
3- Autres facteurs moléculaires.....	27
E- MOYENS DE DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN.....	29
1- Moyens de dépistage.....	29
2- Examen clinique.....	31

3- Les examens d'orientation	32
4- Diagnostic de malignité	33
F- CLASSIFICATIONS ANATOMOCLINIQUES DES CANCERS DU SEIN	34
1- Les classifications cliniques.....	34
2- Classification histologique TNM.....	37
G- MOYENS THERAPEUTIQUES.....	38
1- Objectifs du traitement.....	38
2- Traitement locorégional	39
3- Traitement médical	41
H- MARQUEURS TUMORAUX	49
1- Marqueurs tumoraux classiques	49
2- Serum HER2 (sHER2).....	50
I- SUIVI.....	51
J- ONCOGÈNE HER2.....	53
1- Rappels fondamentaux sur les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs	53
2- Structure et activation des récepteurs de l'EGF.....	54
3- HER2.....	57
K- TRASTUZUMAB : HERCEPTIN®	66
1- Définition	66
2- Mécanisme d'action	67
3- Pharmacocinétique	69
4- Indications.....	71
5- Posologie et mode d'administration	72

6- Effets indésirables	75
7- Contre-indications.....	81
8- Surdosage.....	81
9- Interactions médicamenteuses	81
10- Grossesse et allaitement.....	81
III-MATERIELS ET METHODES	83
A-OBJECTIFS	84
B-MATERIELS.....	84
1-Type de l'étude	84
2- Les critères d'inclusion	84
3- Les critères d'exclusion	84
4- Recueil et nature des données	85
C-ANALYSE STATISTIQUE	85
IV-RESULTATS	86
A-DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE	87
1- Nombre de cas étudiés	87
2- Ville de résidence.....	87
3- Situation familiale	87
4- Couverture sociale	88
B- DONNEES CLINIQUES	89
1- Interrogatoire.....	89
2- Examen clinique.....	92

C. DONNEES PARACLINIQUES	94
1- Moyens de diagnostic anatomopathologique.....	94
2- Les récepteurs hormonaux	95
3- L'oncogène HER2	97
4- Bilan paraclinique	99
5- Classification.....	100
C. LE TRAITEMENT	101
1- Chirurgie	101
2- Radiothérapie	102
3- Chimiothérapie.....	103
4- Hormonothérapie	105
5- Trastuzumab : HERCEPTIN®	107
V- DISCUSSION	115
A- EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN	116
1- Incidence	116
2- Age	116
3- Mortalité	117
B- FACTEURS DE RISQUE	117
1- Antécédents familiaux	117
2- Facteurs hormonaux.....	118
C- ANATOMOPATHOLOGIE	119
1- Site ou répartition topographique.....	119

D- DIAGNOSTIC	119
1- Détermination du statut HER2.....	119
2- Sites de progression	120
E- EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB	122
1- Données d'efficacité en situation métastatique	122
2- Données d'efficacité en situation néoadjuvante	134
3- Données d'efficacité en situation adjuvante	136
F- TOXICITE ET TOLERANCE AU TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB	143
1- Données de tolérance en situation métastatique	143
2- Données de tolérance en situation adjuvante	153
VI- LIMITES DE L'ETUDE	162
VII- CONCLUSION	164
RESUME	
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	



I- Introduction



Le cancer du sein est l'affection maligne la plus courante chez les femmes dans le monde [1-2-3-4], le stade de développement de la maladie est très important dans la prise en charge thérapeutique, diagnostiqué et traité précocement, le cancer du sein a un très bon pronostic en terme de survie, en revanche, plus la maladie est diagnostiquée à un stade très avancé plus elle est difficile à éradiquer [2].

Un des problèmes majeurs dans la prise en charge de ce cancer est son hétérogénéité histologique et clinique avec un pronostic et une chimiosensibilité très variables d'une patiente à l'autre [5].

Au cours des vingt dernières années, une meilleure connaissance des mécanismes de l'oncogénèse, de la croissance et de la progression tumorale ont conduit à considérer davantage le cancer sous un angle « moléculaire ». Dans certains cas, la connaissance des anomalies moléculaires impliquées dans le processus de cancérisation a permis de définir des éléments diagnostiques, pronostiques, en complément des données classiques histopathologiques et cliniques. Ces données peuvent aussi être utilisées pour permettre le développement d'agents anticancéreux plus ciblés, éventuellement plus efficaces [6].

Les anticorps monoclonaux ont été développés, reposant sur l'hypothèse que les cellules tumorales exprimaient des cibles antigéniques potentielles à des niveaux plus élevés que les cellules normales [7].

Le trastuzumab (HERCEPTIN®) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du cancer du sein HER2-positif. Il s'agit d'un anticorps humanisé recombinant dirigé contre un onco-récepteur spécifique : la protéine HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2). La population ciblée correspond uniquement aux patientes surexprimant HER2 au niveau de la tumeur (20 à 30% des cancers du sein) [8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19]. Le degré d'expression étant évalué par un marquage « trois croix » en Immunohistochimie (IHC) ou par une amplification en Fluorescence in situ hybridization (FISH) [8-10-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29].

le récepteur HER2 s'avère être un facteur de mauvais pronostic, par une diminution de la survie globale et du délai de rechute, d'où l'intérêt d'une thérapeutique ciblée [30].

Depuis sa mise sur le marché le trastuzumab a connu un succès remarquable lié au bénéfice important apporté à un sous groupe de malades à pronostic péjoratif. Cependant, son utilisation est associée à une toxicité cardiaque particulièrement marquée chez les patientes ayant reçues une chimiothérapie antérieure à base d'anthracyclines [6-8-9-10-15-31-32-33].

Dans un contexte de progression de l'utilisation du trastuzumab à l'Institut Nationale d'Oncologie (INO) Sidi Mohammed Ben Abdellah de Rabat. Il a semblé intéressant de dresser un premier bilan d'efficacité et de tolérance à travers l'étude de **14 cas** de cancer du sein en situation adjuvante et **11 cas** en situation métastatique surexprimant la protéine HER2.



II- Généralités



A- EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

1- Incidence :

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins [1-2-3-4]. Dans le monde, plus de 1 050 000 nouveaux cas de cancer du sein surviennent chaque année, dont plus de 580 000 dans les pays développés (Europe de l'ouest, Amérique du nord) où il est plus fréquent qu'en Afrique ou en Asie [2-3-34].

En France et Selon l'Institut national de veille sanitaire, le cancer du sein est le premier des cancers féminin avec 50 000 nouveaux cas par an (52 000 nouveaux cas estimés pour l'année 2009 [35]). Il représente 36,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme [2-36-37-38].

Aux États-Unis, le cancer du sein est le deuxième après le cancer de la peau, affectant environ 178.480 femmes en 2007 [39].

En Algérie, le cancer du sein est en nette progression et il touche une femme sur dix et 9000 nouveaux cas sont enregistrés annuellement dans les différents centres de santé [40].

Le cancer du sein touche, chaque année, en Tunisie, 2.000 femmes nouvelles. Il représente 30% des cas de cancer enregistrés chez la femme [41].

Au Maroc, En chiffres, le Registre de Cancer de la Région de Casablanca (RCRC) réalisé en partenariat avec l'Association Lalla Salma de lutte contre le cancer et l'organisation mondiale de la santé (OMS), pour l'année 2004, fait état de quelque 30.500 nouveaux cas de cancer au Maroc, toutes catégories confondues, dont 36% de cas de cancer du sein, soit une incidence du cancer du sein qui tourne autour de 12.000 nouveaux cas dépistés chaque année, il reste bien entendu tous ceux qui ne le sont pas [42-43]. Effectivement, nous n'avons pas de registre de cancer national mais les chiffres du RCRC sont très approximatifs et peuvent être vu à la hausse au niveau national.

Selon donc les données du RCRC, le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec une incidence standardisée élevée par rapport aux estimations du Centre International de Recherche sur le Cancer (36 versus 25) (*figure 1*) [44].

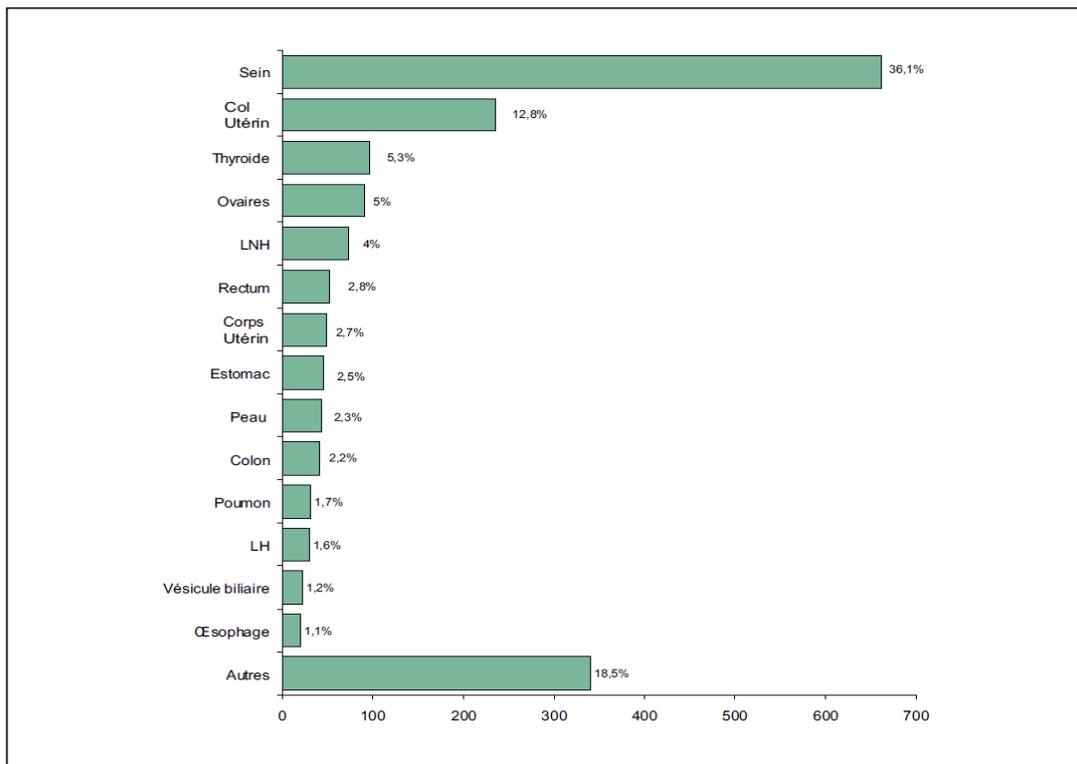


Figure 1. Principales localisations cancéreuses chez la femme, RCRC, 2004 [44]

Le cancer du sein chez l'homme représente dans les pays occidentaux 0,5 à 1 % des cancers mammaires et de 0,4 % à 1,2 % de tous les cancers masculins [45-46]. Sa prévalence annuelle en Europe est de 1/100 000 avec un taux de mortalité quasiment stable. Aux États-Unis, l'augmentation récente de l'incidence a été attribuée au vieillissement de la population [45]. Le cancer bilatéral est exceptionnel chez l'homme [45].

2- Age

En France, L'incidence varie avec l'âge : rare avant 30 ans, augmentant de façon exponentielle jusqu'à l'âge de 45-50 ans, maximale entre 60 et 69 ans (supérieure à 320 pour 100000 habitantes) et diminuant légèrement ensuite (245 pour 100000 habitantes à 85 ans). A la ménopause l'augmentation d'incidence se ralentit en France comme aux USA. Cette rupture de pente n'est observée que pour les cancers hormono-dépendants. L'incidence

française entre 1985 et 2000 a augmenté pour toutes les classes d'âge, mais surtout à partir de 50 ans. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 60 ans [47]. Plus de 50 % des cancers du sein sont observés après 65 ans, près de 10 % avant 35 ans [2].

Au Maroc et selon le RCRC, la moyenne d'âge du cancer du sein chez les femmes a été de 48.1 ans (± 11.3 ans) (*figure 2*) [44].

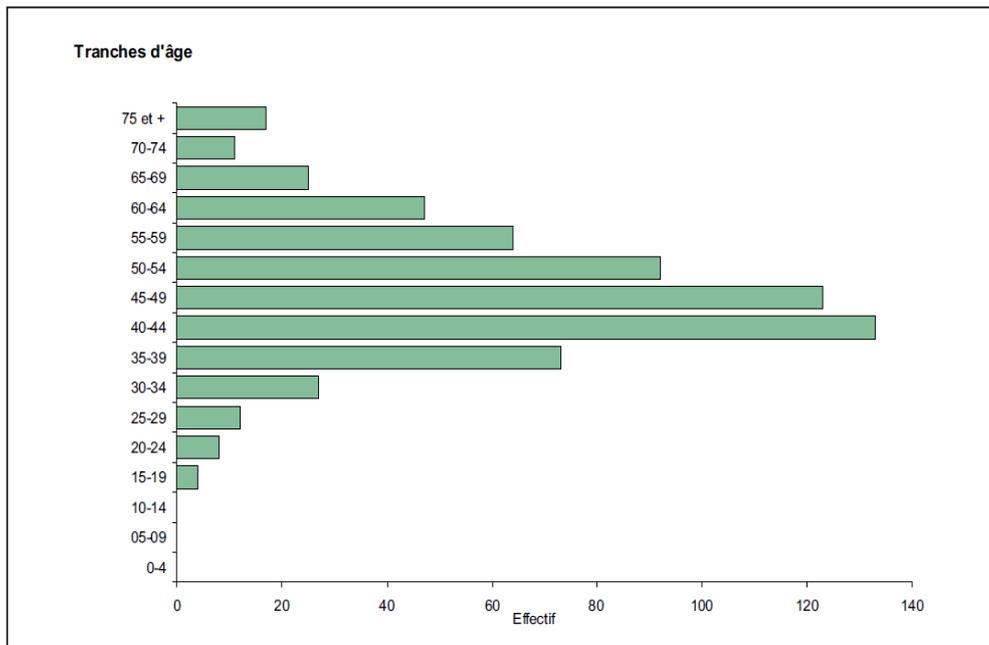


Figure 2. Cancer du sein. Distribution par tranche d'âge, RCRC, 2004 [44].

3- Mortalité

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité par cancer chez la femme [48]. Dans le monde, le cancer du sein est responsable chaque année de plus de 400 000 décès de femmes [2-4-34].

Responsable d'environ 10000 décès par an en France, le cancer du sein représente la première cause de mortalité chez les femmes de 35 à 55 ans [34-36]. Une femme sur 25 en meurt. Ce qui est pour l'homme le cancer du sein est responsable d'une centaine de décès

annuels en France [34]. L'incidence des décès est en légère décroissance [34]. La Survie Globale (SG), tous stades confondus, est d'environ 75% à cinq ans, sachant cependant que près d'un tiers des malades décèdera de son cancer [34].

Le cancer du sein est la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes aux États-Unis [49]. En 2009, plus de 192.000 femmes américaines sont diagnostiquées et plus de 40.000 Américaines meurent de la maladie [50]. Il y a environ 2,5 millions de survivants du cancer du sein aux États-Unis.

La **figure 3** montrera les taux de mortalité par cancer du sein de certains pays développés [51]:

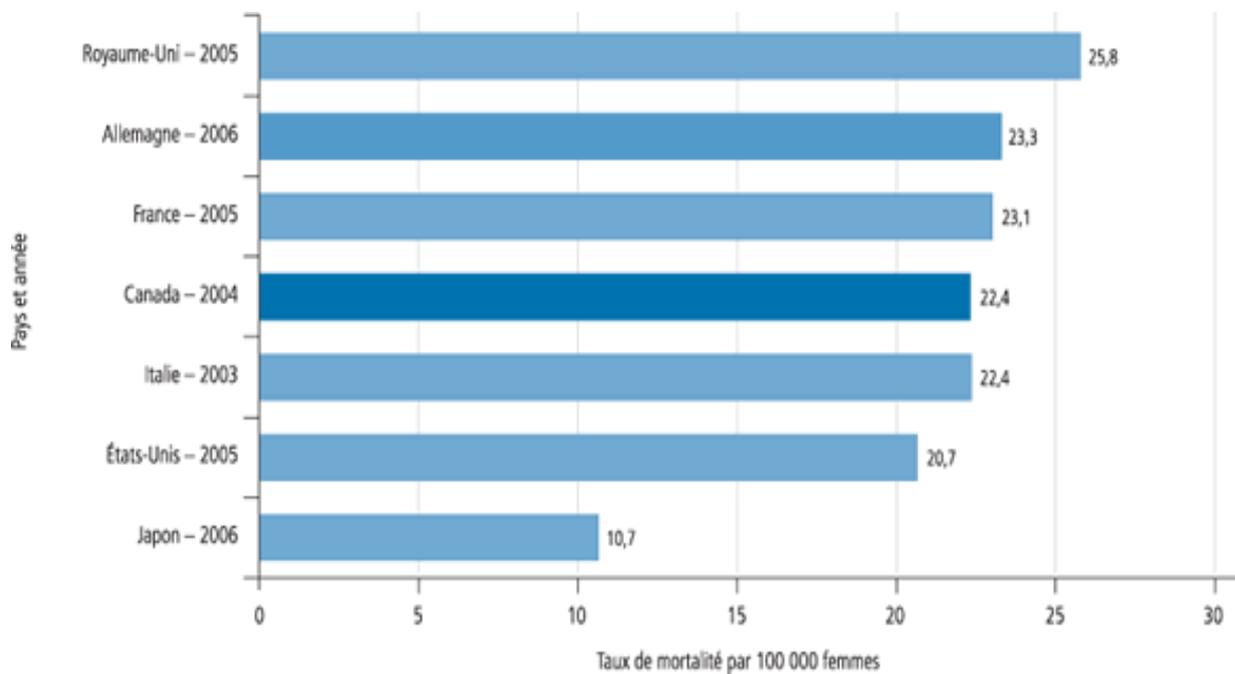


Figure 3. Taux de mortalité par cancer du sein de certains pays développés [51].

Au Maroc, nous ne disposons pas jusqu'à ce jour de données concernant la mortalité par cancer du sein.

B- EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE : FACTEURS DE RISQUE

1- Age

L'augmentation progressive de la probabilité (*tableau I*) de faire un cancer du sein, suivant un intervalle d'âge donné, montre l'importance de ce facteur [52].

Tableau I : Probabilité de faire un cancer du sein suivant la période de vie considérée [52].

Intervalle d'âge (ans)	Probabilité de développer un cancer du sein
< 40	1/218 femmes
40–49	1/62 femmes
50–59	1/40 femmes
60–69	1/26 femmes
70–79	1/23 femmes
70–décès	1/14 femmes

L'évaluation du risque est encore plus proche de la réalité si on la calcule par période de dix ans et avec un suivi de 30 ans (*tableau II*) [52].

Tableau II : Calcul du risque suivant l'âge de la patiente et la longueur du suivi [52].

Âge actuel	+10 ans	+20 ans	+30 ans	Global (%)
30	1/250	1/54	1/22	13,48
40	1/68	1/24	1/13	13,24
50	1/35	1/15	1/10	12,16
60	1/27	1/14	1/10	10,00

Il est clair que le risque augmente avec l'âge du début de l'observation et la longueur du suivi. Il n'atteint, néanmoins, jamais le risque communément donné de « un sur huit » : on peut dire tout au plus qu'à partir de 50 ans, une femme sur dix aura un cancer du sein durant les 30 ans qui lui restent à vivre [52-53].

2- Le risque génétique et antécédents familiaux de cancer du sein

Même si la grande majorité des cancers du sein sont des formes sporadiques, on considère que 5 à 10 % des cas représentent des formes héréditaires [54-55]. Une grande partie de ces formes héréditaires sont liées à des mutations germinales de l'un des deux gènes suppresseurs de tumeurs, BRCA1 sur le chromosome 17 et BRCA2 sur le chromosome 13 [55]. Les porteurs d'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) de BRCA1 ou BRCA2 ont un risque augmenté de cancer du sein (la présence d'une seule mutation du gène expose la femme à un risque de 80 % d'avoir un cancer du sein au lieu de 10 % en l'absence de mutation), la transmission de la maladie se faisant sur le mode autosomique dominant [54-55]. Le risque est cependant assez différent selon qu'il s'agit d'une MCD de BRCA1 ou BRCA2 [54]. Dans la synthèse réalisée par Antoniou et al. [56], le risque de cancer du sein à 70 ans est de 65 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 44–78 %) pour BRCA1 et de 45 % (31–56 %) pour BRCA2. Le risque de cancer du sein bilatéral est très élevé (supérieur à 50 %) car l'ensemble des cellules mammaires possède la première MCD et la probabilité est grande que plusieurs cellules du même sein ou des deux accumulent suffisamment de mutations pour que le processus néoplasique se développe [54].

Sur le plan clinique, les critères faisant suspecter une prédisposition génétique sont un âge de survenue précoce des cancers, une agrégation familiale de cancer du sein et/ou ovarien, les atteintes bilatérales, l'existence de tumeurs primitives multiples (cancer du sein et de l'ovaire chez une même personne), les cancers du sein chez l'homme (essentiellement pour BRCA2) [57]. Il est possible à l'heure actuelle d'orienter les patientes suspectes d'être porteuses de mutations BRCA, et/ou leur famille vers des consultations spécialisées d'oncogénétique [58].

Cependant, il ne faut pas considérer les formes familiales du cancer du sein comme de plus mauvais pronostic que les cas isolés [59].

La connaissance de ces anomalies génétiques permet un diagnostic précoce du cancer du sein chez les patientes qui seraient porteuses de ces anomalies [60].

3- Le risque histologique

Certaines découvertes histologiques sont des marqueurs d'un risque élevé de faire un cancer du sein : les carcinomes lobulaires in situ, qu'ils soient réguliers ou pléomorphes et les hyperplasies avec atypies [52].

Certains paramètres sont intriqués (**Tableau III**) : ainsi, si l'on associe les anomalies histologiques et les antécédents familiaux, le RR peut varier de un à 22 [52].

Tableau III : Association de facteurs de risque [52].

Anomalies histologiques	RR brut	RR sans AF	RR avec AF
Pas d'hyperplasie	1	1	3,6
Hyperplasie sans atypie	1,7	1,3	2,6
Hyperplasie avec atypie	4,3	4,2	22

AF : Antécédents familiaux; RR : Risque relatif

4- Les facteurs hormonaux

Les œstrogènes sont nécessaires au développement de la glande mammaire qui démarre au cours de la vie fœtale, se poursuit en période péripubertaire et lors des phases folliculaires des cycles menstruels et dont la différenciation complète ne survient qu'au cours de la grossesse [61-62] et l'allaitement du post-partum [63-64-65]. L'exposition exagérée aux œstrogènes à certaines périodes clefs pourrait perturber ce développement et imprimer une empreinte particulière favorisant la carcinogenèse future [64-65]. Ainsi, l'importance de l'exposition in utero est suggérée par différents états associés à une variation du climat

œstrogénique et corrélée à une protection ou au contraire à un risque relatif de développement à l'âge adulte d'un cancer du sein, à savoir l'éclampsie, les petits poids à la naissance, les grossesses gémellaires [61-66]. Plus récemment, l'importance de la fenêtre d'exposition a été confirmée expérimentalement chez la souris soumise en périnatal au bisphénol A, un produit organique persistant œstrogénique [61-67].

Il est classique de considérer les œstrogènes comme des facteurs de croissance impliqués dans les voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire via son récepteur nucléaire ER α qui, en tant que facteur de transcription, joue le rôle de promoteur tumoral. Une exposition prolongée pourrait induire cet effet promoteur et favoriser ainsi la prolifération de cellules mammaires déjà modifiées génétiquement. En revanche, il semble que ER β , récepteur plus récemment caractérisé, soit impliqué dans la différenciation terminale de la glande mammaire et joue plus volontiers le rôle au contraire de suppresseur tumoral [61-62]. Sa présence est corrélée avec un meilleur pronostic dans les cancers œstrogéno-dépendants et il pourrait transduire l'effet protecteur de certains phytoestrogènes [62]. Plus récemment, des récepteurs membranaires des œstrogènes proches ou totalement différents des récepteurs classiques nucléaires ont été identifiés, qui pourraient participer au contrôle de la prolifération cellulaire [61-68] et dont l'affinité pour certains xénoestrogènes est différente, voire supérieure, à celle des récepteurs nucléaires α et β classiques [61-69].

4.1- Facteurs endogènes

Une **puberté** précoce augmente le risque de cancer du sein, avec un effet plus marqué sur les cancers pré-ménopausiques. Le RR est compris entre 1,5 et 2. Il est d'autant plus élevé que la puberté est précoce [70-71-72].

Une **ménopause** tardive est corrélée positivement avec un risque accru de cancer du sein (RR entre 1,5 et 2) [70-71-72].

La **parité** aurait un double effet sur le cancer du sein. Le risque serait transitoirement augmenté après l'accouchement (avec un pic entre 3 et 5 ans post-partum). Mais il serait diminué après une dizaine d'année, comparativement à une femme du même âge nullipare. L'augmentation transitoire du risque est plus faible après chaque accouchement [72]. Chaque

accouchement apporterait en moyenne une réduction de 10% du risque (3% pour les cancers diagnostiqués avant la ménopause, 12% pour les autres) [72-73].

Toutefois l'**âge à la première grossesse** est le paramètre fondamental [70-73]. Les femmes accouchant pour la première fois après 30 ans ont un risque 5 fois plus élevé que celles accouchant avant 20 ans [70-72].

La **durée d'allaitement au sein** serait un facteur protecteur. Le risque est négativement corrélé à la durée de la lactation. Le risque serait réduit de moitié pour les femmes allaitant plus de 24 mois leur enfant par rapport à celles allaitant un à six mois [72-73].

4.2- Facteurs exogènes

Il est admis que les **contraceptifs oraux** n'augmentent pas le risque de cancer du sein dans la population générale [71-73]. Toutefois si la majorité des études épidémiologiques sont négatives, l'analyse des résultats est difficile (temps de latence, multiplicité des différents contraceptifs oraux avec variation des composantes oestrogéniques et progestatives) [72-73]. Dans ces dernières études, l'augmentation du risque serait liée à la composante oestrogénique, avec un effet dose dépendant. L'effet serait modulé par la durée d'emploi du contraceptif, l'âge au moment de l'emploi et le type histologique de cancer. En conclusion il n'y a pas de données claires sur les contraceptifs oraux, si ce n'est qu'on estime que le risque associé, si il existe, est négligeable comparé à celui d'autres facteurs [73].

Le **traitement hormonal substitutif** à la ménopause est corrélé positivement à une augmentation du risque de cancer du sein (variation du risque relatif de 1,2 à 4,6 suivant les études et le type de substitution) [72]. Les traitements à base d'oestrogènes seuls accroissent moins le risque qu'un traitement oestroprogestatif. L'accroissement du risque relatif est lié aussi à la durée du traitement hormonal. Les patientes sous traitement hormonal présentent des cancers plus localisés, moins agressifs, plus petits, mieux différenciés et moins métastatiques [72-73].

Durant l'été 2005, le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé les contraceptifs oestroprogestatifs et l'hormonothérapie ménopausique comme cancérogènes, après une étude bibliographique complète par un groupe de travail. Néanmoins, si les

contraceptifs oraux augmentent le risque de cancer du sein, du col utérin, et du foie, ils diminuent le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. D'autres études sont nécessaires pour déterminer leur impact global sur la santé [74].

5- Le régime alimentaire

L'**obésité** est un facteur bien connu de risque en particulier en période post-ménopausique [71-72-75]. Des facteurs associés, comme le gain de poids pendant la vie adulte, contribuent au risque. Chez les femmes obèses, l'augmentation du risque serait liée à une augmentation associée des taux d'œstrogènes : œstradiol (augmentation de 130%), oestrone (augmentation jusqu'à 35%)... [72-73]

Influence des types d'aliments. La consommation de viande, en particulier rouge, serait associée significativement à un accroissement du risque dans la majorité des études, mais certaines ne mettent pas d'association en évidence. Une forte consommation d'huile d'olive et d'huiles issues de graines (tournesol, maïs, soja, arachide) serait associée négativement au cancer du sein [72-73].

L'**alcool** augmente le risque de cancer du sein, en particulier en période post-ménopausique. Le risque relatif varie de 1,2 à 1,5 suivant les études, et est d'autant plus élevé que la consommation d'alcool est élevée [72].

Le rôle du **tabagisme** reste mal déterminé. Plusieurs études dans le passé ont montré l'absence de corrélation ou un effet minime du tabac sur le risque de cancer du sein. Toutefois des études plus récentes ont montré un risque associé positif [72-73].

6- Facteurs environnementaux [72-73-76]

Plusieurs agents chimiques sont considérés comme carcinogènes pour le sein : les **hydrocarbures polycycliques aromatiques** (polluants ubiquitaires aux propriétés mutagènes), les **solvants organiques** pour les employées de nombreuses industries (du métal, du bois, de l'imprimerie, de la chimie, du textile...) (RR variant de 1,4 à 2,4 selon une étude après une exposition de 15 ans aux solvants organiques carcinogènes). Les organochlorés (DDT, dioxines, hexachlorobenzène par exemple...) sont des xénoestrogènes, appartenant à la

famille des perturbateurs endocriniens. Ils ont une activité œstrogénique ou antiœstrogénique par liaison aux récepteurs des œstrogènes. Bien que souvent citées, les études n'ont pas établi de corrélation forte entre eux et le risque de cancer du sein.

L'exposition aux **radiations ionisantes** augmenterait le risque en périodes pré et postménopausiques (variation du RR suivant le niveau d'exposition).

In fine, le **tableau IV** énumère les facteurs de risque actuellement reconnus du cancer du sein, accompagnés d'une estimation de leur RR [77-78].

Tableau IV : Résumé des facteurs de risque reconnus relativement à l'apparition d'un cancer du sein chez la femme [77-78]

Facteur de risque	Estimation du RR (haut risque/faible risque)
Age	Le risque augmente de 4 fois (> 50 ans/< 50 ans)
<i>Antécédents familiaux</i>	
Parente atteinte d'un cancer du sein bilatéral avant la ménopause	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
2 parentes du premier degré présentant toute forme de cancer du sein	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Pays natal	Le risque augmente de plus de 4 fois (Amérique du Nord, Europe du Nord/Asie, Afrique)
<i>Maladie bénigne proliférative des seins</i>	
Hyperplasie atypique	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Carcinome lobulaire in situ	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Présence de cellules épithéliales atypiques dans le fluide aspiré du mamelon	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/aucun fluide produit)
Mutations du gène BRCA1 ou BRCA2, cancer du sein en jeune âge	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Irradiation de ta poitrine (rayonnement ionisant)	Le risque augmente de 2 à 4 fois si l'exposition a lieu entre la puberté et la période d'enfantement (élevé/minime)

Facteur de risque	Estimation du RR (haut risque/faible risque)
<i>Antécédents familiaux</i>	
1 parente du premier degré présentant toute forme de cancer du sein	Le risque augmente de 2 à 4 fois (oui/non)
Tissu mammaire dense du point de vue mammographique	Le risque augmente de 3 à 4 fois (> 75 %/tissu gras)
Maladie proliférative bénigne des seins confirmée par biopsie	Le risque augmente de 2 à 4 fois (oui/non)
Présence de cellules épithéliales hyperplasiques non atypiques dans le fluide aspiré du mamelon	Le risque augmente de 2 à 4 fois (oui/aucun fluide)
Âge à la première grossesse portée à terme	Le risque augmente de 1,1 à 3 fois (> 30 ans/< 20 ans)
Ovariectomie bilatérale avant 40 ans	Le risque augmente de 1,1 à 3 fois (oui/non)
Antécédents de cancer primitif des ovaires ou de l'endomètre	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (oui/non)
Situation socio-économique (revenu, éducation)	Augmentation de 1,1 à 3 fois (aisée/défavorisée)
Etat matrimonial	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (jamais marié/déjà mariée)
Lieu de résidence	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (milieu urbain/milieu rural)
Race/appartenance ethnique, cancer du sein < 45 ans	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (personne de race blanche/hispanique, personne asiatique)
Race/appartenance ethnique, cancer du sein < 40 ans	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (personne de race noire/hispanique, personne asiatique)
Religion	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (juive/adventiste du septième jour, mormone)
Age à la ménopause	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (55/45)
Age à l'apparition des premières règles	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois
Parité	Les données ne sont pas concluantes lorsqu'il y a multiparité

Il est clair que ces paramètres accompagnent les cancers du sein. Aucune démonstration ne peut prouver qu'ils sont responsables de la survenue du cancer du sein. Par ailleurs, ils sont subits et ne sont pas modifiables volontairement [52].

Quand une personne est à risque élevé de faire un cancer du sein, elle va faire l'objet d'une surveillance renforcée clinique et radiologique [52].

C- ANATOMOPATHOLOGIE

1- Structure de la glande mammaire (*figure 4*)

La glande mammaire est une glande tubuleuse ramifiée constituée de canaux galactophoriques principaux dont l'origine au mamelon est le fait de pores séparés [79]. Ces canaux se ramifient progressivement dans le tissu fibro-adipeux environnant pour se terminer en lobules à capacité sécrétoire, mais dont le phénotype glandulaire n'est réellement présent qu'au moment de la grossesse et de la lactation. Ces structures, quelle que soit la nature canalaire ou lobulaire, sont limitées par une membrane basale tapissée par une couche discontinue de cellules myoépithéliales, assurant l'interface avec les cellules du stroma (tissu conjonctif, cellules endothéliales, cellules inflammatoires) et contractiles, matures et non proliférantes, et une couche continue de cellules épithéliales, de phénotype différent, de maturation variable et potentiellement proliférantes [79]. Cet épithélium est caractérisé par sa plasticité, comme en témoignent les modifications morphologiques et physiologiques (liées aux influences hormonales œstrogène, progestérone, prolactine) et à des facteurs de croissance (epithelial growth factor (EGF)) tout au long des périodes de la vie génitale, durant le cycle menstruel ou lors des éventuelles grossesses et lactations [79]. La plasticité de cette glande tubuleuse épithéliale mammaire suppose la succession de phénomènes d'apoptose, prolifération, différenciation et maturation permettant un renouvellement des différents types de cellules mammaires, mais soumettant celles-ci à d'éventuels accidents lors de la division cellulaire. L'influence de ces facteurs hormonaux dans le remodelage cellulaire est illustrée par la fréquence des facteurs de risque liés aux différents épisodes de la vie génitale dans la cancérogenèse mammaire. La grossesse joue un rôle majeur dans ce phénomène de maturation et de protection par rapport au risque néoplasique [80-81].

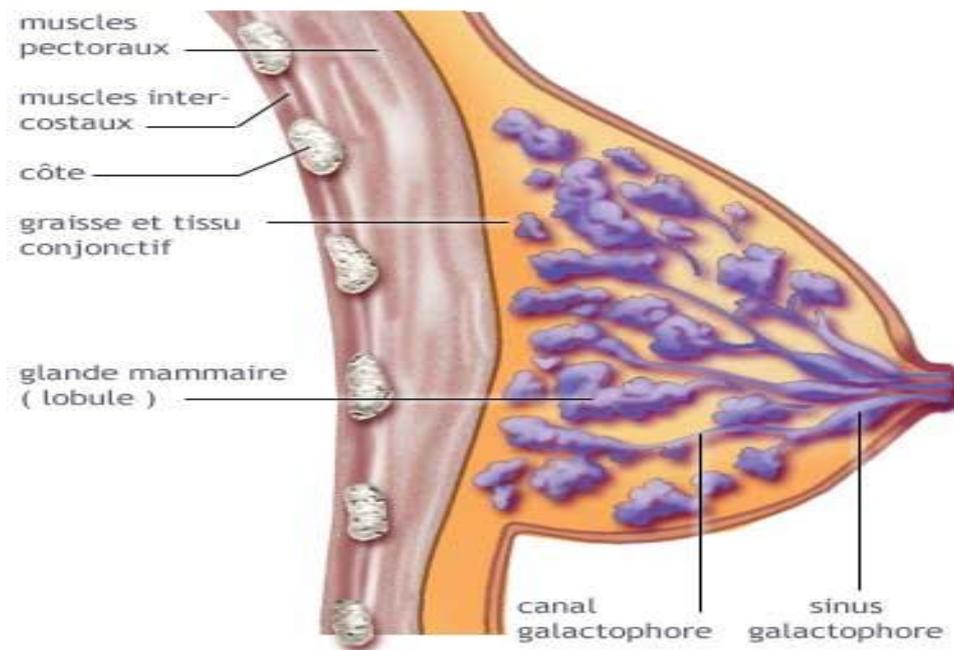


Figure 4. Structure d'un sein vu en coupe sagittale [37].

En 1994, Wellings et Alpers introduisaient le concept d'unité terminale ductulolobulaire ou TDLU [79-81], correspondant à la terminaison des canaux galactophoriques et leur jonction avec les lobules. C'est également à ce niveau, en constant remaniement du fait des influences hormonales cycliques, que se développent les lésions dystrophiques fréquentes d'adénose en métaplasie cylindrique parfois atypique, révélées par des calcifications et considérées comme un précurseur des lésions néoplasiques [81-82].

L'existence de cellule souche normale est en effet probable au regard de la biologie de la glande. La connaissance des différents types de cellules épithéliales : basales et lumbales, associées aux cellules myoépithéliales, ainsi que le concept de cellule souche, ont permis de décrire dans le cancer du sein, à travers les études d'expression génique, différentes entités moléculaires. Celles-ci, ou profils d'expression moléculaire, sont corrélées à l'hétérogénéité morphologique [79]. Il est admis que les lésions précancéreuses prennent naissance au niveau de la TDLU [82]. L'hypothèse initiale est la théorie stochastique et la filiation tumorale par

stade, avec la description d'anomalies génétiques et génomiques multiples et successives à l'origine de la transformation tumorale à partir des lésions précancéreuses, par le stade de carcinome in situ jusqu'au carcinome invasif [79]. Il existe maintenant des arguments morphologiques, phénotypiques, génétiques et génomiques pour défendre une filiation tumorale par grade et type moléculaire : bas grade versus haut grade, permettant d'aborder le concept de théorie hiérarchique. Les efforts de prévention et de traitement doivent tenir compte de ces données [79-82].

2- Classification histologique

Les carcinomes constituent la majorité des cancers du sein (98%). Les sarcomes et les lymphomes représentent moins de 1% des cancers du sein [83]. Les carcinomes canauxaux infiltrants de type non spécifique et lobulaires infiltrants représentent 90% des cancers du sein [71-84-85]. L'OMS a établi une classification histologique des cancers du sein chez la femme. Elle est présentée dans le *tableau V* [73].

Tableau V : Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003 [86].

<p><u>Tumeurs épithéliales non infiltrantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Carcinome canalaire in situ (CCIS)- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)
<p><u>Tumeurs épithéliales infiltrantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Carcinome infiltrant canalaire de type non spécifique ou no special type (NST)<ul style="list-style-type: none">• de type mixte• pléomorphe• à cellules géantes ostéoclastiques• à aspects choriocarcinomeux• à aspects mélanocytaires- carcinome lobulaire infiltrant- carcinome tubuleux- carcinome cribiforme infiltrant- carcinome produisant de la mucine<ul style="list-style-type: none">• mucineux• cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes• carcinome à cellules en bague à chaton- tumeurs neuroendocrines du sein

- carcinome neuroendocrine de type solide
- carcinome atypique
- carcinome à petites cellules
- carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- carcinome papillaire infiltrant
- carcinome micropapillaire infiltrant
- carcinome apocrine
- carcinome métaplasique :
 - de type épithélial pur :
 - ✓ carcinome épidermoïde
 - ✓ adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
 - ✓ carcinome adénoquameux
 - ✓ carcinome mucoépidermoïde
 - mixte à composante épithéliale et conjonctive
- carcinome à cellules riches en lipides
- carcinome oncocytaire
- carcinome adénoïde kystique
- carcinome à cellules acineuses
- carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
- carcinome sébacé
- carcinome inflammatoire

Maladie de Paget du mamelon

Autres :

- carcinosarcome
- sarcomes
- lymphome malin
- métastases d'autres tumeurs

D- FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES

1- Facteurs histopronostiques conventionnels

1.1- La taille tumorale

Les dimensions doivent être obtenues macroscopiquement, au millimètre près, après fixation. La taille tumorale est établie sur la plus grande dimension. Cette évaluation doit, dans la mesure du possible, être reprécisée sur coupes histologiques [87].

La taille tumorale est un facteur pronostique important et indépendant dans des études multivariées. Il y a une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic [87].

Ce facteur de taille tumorale est d'ailleurs repris dans l'index histopathologique pronostique de Nottingham (Nottingham Prognostic Index [NPI]), dont les critères sont présentés dans le **tableau VI** [87].

Tableau VI : Nottingham prognostic index (NPI) [87].

<i>Le grade tumoral ou tumour grade (G) auquel est attribué un score 1–3 :</i>		
1	Bien différencié	
2	Modérément différencié	
3	Peu différencié	
<i>L'envahissement ganglionnaire ou « lymph node involvement » (L) auquel est attribué un score 1–3 :</i>		
1	Absence d'envahissement ganglionnaire	
2	1–3 ganglions métastatiques	
3	> 3 ganglions métastatiques	
<i>Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule NPI = G + L + (Sx0.2)</i>		
<i>Le score NPI a permis d'établir les pronostics et durées de survies suivantes :</i>		
<i>NPI score</i>	<i>Pronostic</i>	<i>Survie à 5 ans (%)</i>
2,0–2,4	Excellent	93
2,4–3,4	Bon	85
3,4–5,4	Moyen	70
> 5,4	Mauvais	50

1.2- Envahissement ganglionnaire

Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes [87]. De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire [87]. De manière globale, la survie à dix ans est de 70% quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions.

Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis, plus grand est le nombre, moins longue est la survie [87]. Cet élément histopathologique que constitue l'envahissement ganglionnaire est repris dans la classification pTNM (voir rubrique II/F-2).

1.3- Type histologique

Le pronostic favorable de certains types histologiques est actuellement communément admis. Cela concerne les types dits « spéciaux », le carcinome tubulaire, tubulolobulaire, le carcinome mucineux ou colloïde et le carcinome cribriforme infiltrant qui présentent un meilleur pronostic que le carcinome canalaire de type non spécifique dénommé NST [87].

Le carcinome lobulaire, quant à lui, présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire. Cependant, il existe différents sous-types de pronostic différent au sein même des carcinomes lobulaires. La variante tubulolobulaire est de bon pronostic tandis que la variante pléiomorphe présente un pronostic plus péjoratif. Il est actuellement recommandé de réaliser la gradation de la tumeur quel que soit le type histologique [87].

Il n'est pas inhabituel de recourir à la recherche immunohistologique de l'E-cadhérine pour pouvoir diagnostiquer de manière certaine le type histologique de lésion infiltrante. L'expression de cette protéine d'ancrage intercellulaire est conservée dans les carcinomes canauxiers tandis que son absence signe habituellement les carcinomes lobulaires [87].

1.4- Grade histologique

Un des grands aspects de la pathologie oncologique est la reconnaissance de la corrélation entre l'aspect morphologique d'une tumeur et son degré de malignité [87]. Mentionnons, parmi les méthodes utilisées, le score de SBR, dont le problème majeur était un manque de reproductibilité du comptage des mitoses, expliqué en grande partie par les variations de la grandeur du champ utilisé. Il a évolué vers le système de gradation de Nottingham, recommandé par l'OMS [87].

Le système de Nottingham se base sur la différenciation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique cotés en 1,2 et 3 [37-48-87] (*tableau VII*).

Tableau VII : Gradation de la tumeur infiltrante [48-87].

A. Formation de tubules (glandes)	
1	La majorité de la tumeur (> 75 %) forme des glandes
2	10–75 % de la tumeur forme des glandes
3	Peu (< 10 %) ou pas de formation de glandes
B. Pléomorphisme nucléaire	
1	Noyaux petits, uniformes, réguliers
2	Polymorphisme modéré (variabilité et taille accrue)
3	Variation marquée des noyaux
C. Comptage mitotique par 10 champs microscopiques à fort grossissement	
1	Faible nombre de mitoses
2	Mitoses en nombre modéré
3	Mitoses en nombre élevé

Le comptage des mitoses a été standardisé par la surface du champ analysé à fort grossissement. Une table a été créée, reprenant le nombre de mitoses nécessaires pour un score 1, 2 et 3 en fonction du diamètre du champ microscopique utilisé (de 0,4 à 0,7 mm) [87]. Les trois critères sont additionnés pour obtenir le grade I (scores 3, 4 ou 5), grade II (score 6 ou 7), grade III (score 8 ou 9). Plus le grade est élevé, plus le pronostic est péjoratif. Il a été montré une relation entre le nombre de mitoses et la sensibilité à la chimiothérapie [48-88]. Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire [48].

1.5- Invasion lymphatique

Les embolies néoplasiques se trouvent surtout chez les patientes porteuses de métastases ganglionnaires et dans 5 à 10 % des cancers sans atteinte ganglionnaire (N0). L'invasion lymphatique serait un facteur prédictif de récurrence locale après traitement conservateur et de rechute à distance [89].

1.6- Nécrose du stroma

Une nécrose étendue et confluyente est plus fréquemment observée dans les cancers de haut grade [90] et est associée au phénotype basal. La nécrose serait un facteur de mauvais pronostic car elle témoignerait d'un taux de croissance rapide, dépassant l'angiogenèse stimulée par la tumeur [87].

1.7- Composante de carcinome intracanalair étendu

L'abondance de carcinome intracanalair ou ductal carcinoma in situ (DCIS) associé au carcinome infiltrant est extrêmement variable [87]. Certaines études ont démontré que la présence de DCIS étendu est corrélée à un meilleur pronostic et une fréquence moins élevée de métastases ganglionnaires. Le carcinome intracanalair étendu serait cependant lié à un risque accru de récurrence locale [87].

2- Facteurs histopronostiques établis

Les travaux de recherche sur la biologie des cancers du sein ont abouti ces dernières années à l'émergence de nouveaux acteurs moléculaires susceptibles de mieux prédire le potentiel évolutif de ces maladies et/ou leur réponse aux thérapeutiques disponibles [87].

2.1- Expression des récepteurs hormonaux (RH)

Historiquement ce sont les RH, ER et PR (respectivement récepteurs aux estrogènes et à la progestérone) qui ont démontré les premiers l'impact des analyses moléculaires dans la prise en charge thérapeutique des cancers du sein. Environ, 70–80 % des cancers du sein expriment ER et environ 50 % expriment PR [54]. Dans le cas des tumeurs invasives, il existe une corrélation positive entre leur présence et un état bien différencié. Il est généralement reconnu que la présence d'une réceptivité hormonale constitue un facteur pronostique favorable, même si cette valeur pronostique est probablement modeste lorsqu'elle est considérée indépendamment des traitements hormonaux adjuvants administrés [91]. Cet impact positif clair dans de nombreuses études sur les premières années de suivi des patients pourrait de plus s'atténuer pour des suivis à plus long terme [54-92]. Cependant, l'absence d'expression conjointe de ER et PR représente un facteur défavorable reconnu pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé sans envahissement ganglionnaire [54-93]. L'apport majeur des RH dans la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein réside en fait dans leur pouvoir prédictif de la réponse thérapeutique aux thérapeutiques hormonales [54].

La présence des RH est recherchée de manière systématique dans le cancer du sein pour permettre un traitement hormonal. La méthode biochimique a été remplacée par la détection immunohistochimique des ER et des PR utilisant des méthodes de démasquage des sites antigéniques et des anticorps modernes et sensibles [54].

2.2- L'oncogène HER2 : (voir rubrique II/J-3)

L'amplification du gène HER2 localisé sur le chromosome 17q21 et l'hyperexpression de la protéine pour laquelle il code sont devenues des marqueurs pronostiques et prédictifs incontournables depuis les études initiales de Slamon et al. [48-94]. L'amplification et

l'hyperexpression de HER2 définissent un sous-type tumoral, correspondant à environ 15 % des tumeurs, particulièrement agressif et de mauvais pronostic avec une augmentation des récurrences et une survie diminuée démontrée dans 73 études incluant plus de 25 000 patientes [95-96-97]. Le statut HER2 est maintenant réalisé sur toutes les tumeurs invasives puisqu'il conditionne la mise sous traitement par trastuzumab en situation métastatique [48-98], comme en situation adjuvante [48-99]. L'IHC, pour la recherche de l'hyperexpression de la protéine, et FISH, pour la quantification de l'amplification génique, sont les deux techniques les plus largement utilisées. Des problèmes de standardisation et de difficulté de lecture subsistent. Des techniques alternatives, comme la PCR quantitative (qPCR), sont actuellement évaluées [100-101]. Un sous-type de tumeur HER2 amplifiée présente une amplification du gène codant pour la topo-isomérase 2A (TOP2A) (48-102), la protéine que ciblent les anthracyclines. Ce gène situé sur le chromosome 17 est proche de HER2 et n'est amplifié quasi-exclusivement que dans les tumeurs HER2 amplifiées. Il a été évoqué que son amplification est corrélée à une meilleure réponse aux anthracyclines [103-104]. Toutefois, ce pouvoir prédictif est débattu et certaines études l'invalident [48-105]. Ces discordances pourraient s'expliquer par des biais analytiques. Les amplifications et délétions du gène sont considérées comme la même altération. Elles sont détectées par FISH dont la lecture est difficile. Le pourcentage de tumeur TOP2A amplifiée varie d'une étude à l'autre. La quantification du gène par qPCR montre un pouvoir prédictif sans ambiguïté et pourrait solutionner la question [48-106].

Il a été également suggéré que la surexpression d'HER2 pouvait moduler le phénotype de réponse aux traitements anticancéreux conventionnels tels que l'hormonothérapie, les anthracyclines et les taxanes [54-94].

2.3- Marqueurs de prolifération cellulaire

Différents anticorps liés au cycle cellulaire sont utilisés pour déterminer la prolifération cellulaire [87].

Le Ki67 (ou Mib-1) est un marqueur de prolifération alternatif à l'index mitotique du grade SBR. Il est associé à un mauvais pronostic mais son utilité indépendante de l'index mitotique est encore discutée [48-107].

Le proliferating cell nuclear antigen (PCNA) est une protéine non histone du cycle cellulaire, exprimée durant la fin de la phase G1 et la phase S du cycle. Le marquage du PCNA est significativement corrélé à la taille tumorale, au grade histologique et au nombre de mitoses [87].

3- Autres facteurs moléculaires

3.1- Facteurs d'angiogenèse

Le développement de l'angiogenèse dans le tissu tumoral est attribué à la surexpression de facteurs angiogéniques comme le vascular endothelial growth factor (VEGF) et le basic fibroblast growth factor (bFGF), principalement par le stroma de la tumeur. Les macrophages et autres cellules inflammatoires produisent également ces facteurs angiogéniques [87].

L'expression de la protéine et de l'ARN messenger du VEGF est plus élevée dans les carcinomes canauxaux que lobulaires et est corrélée à la densité de microvaisseaux présents dans le stroma des carcinomes canauxaux [87]. La signification pronostique des facteurs d'angiogenèse est débattue dans la littérature. Un taux élevé de VEGF et d'Urokinase-type plasminogen activator (uPA) – un autre facteur angiogénique – est, pour certains des facteurs pronostiques, défavorable. Cependant, l'expression importante de facteurs d'angiogenèse ne semble pas prédire une meilleure réponse à la chimiothérapie [87].

3.2- Apoptose, B-cell lymphoma 2 (bcl-2) et télomérase

Les données relatives à l'apoptose sont contradictoires. Un index d'apoptose élevé semble cependant associé à un grade élevé de la tumeur, à un haut taux de mitoses, à l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et à l'expression de la protéine p53 [87].

Bcl2 contribue à la tumorigenèse par la suppression de l'apoptose, conférant une plus grande survie des cellules tumorales [87]. L'immunodétection de bcl-2 est décrite dans 58 à

79 % des tumeurs mammaires infiltrantes, ce qui est plus élevé que dans d'autres lésions tumorales gastriques ou pulmonaires (5 et 8 %) [87].

La télomérase est une polymérase qui prévient le raccourcissement des chromosomes durant la réplication de la cellule. Une activité télomérase élevée signe donc l'immortalisation en inhibant la sénescence normale et la mort cellulaire [87]. L'activité télomérase est détectée dans environ 80 % des carcinomes mammaires et est associée à une surexpression de p53, mais l'activité télomérase n'est pas prédictive d'un mauvais pronostic [108].

3.3- Alpha-B-crystalline

La petite heat shock protéine α -B-crystalline, exprimée dans le cytoplasmique est plus fréquemment exprimée dans des cancers mammaires de grade élevé, présentant des métastases ganglionnaires axillaires et une diminution de la survie [87-109].

3.4- Cavéoline

Deux études récentes soulignent l'importance de la cavéoline-1 comme facteur de mauvais pronostic [110]. Cette protéine plasmique réside dans les cavéoles ou dépressions de la membrane, là où se localisent également de nombreux récepteurs et molécules de signalisation dont elle régule l'activité. Son expression par le stroma tumoral est un marqueur de mauvais pronostic dans les tumeurs mammaires [87].

3.5- Métalloprotéinases matricielles

Les métalloprotéinases matricielles (MMPs) constituent une grande famille d'enzymes capables de dégrader de nombreux constituants de la matrice extracellulaire. L'expression de la MMP-13 est corrélée à un phénotype tumoral agressif et avec une diminution de la SG [111]. Le taux faible de MMP-2 est lié à un pronostic favorable dans les tumeurs n'exprimant pas les RH. La détection de la forme active est également un indicateur sensible de métastases [87].

E- MOYENS DE DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN

1- Moyens de dépistage

Des études scientifiques menées à l'étranger ont montré que le dépistage fait diminuer de 30% la mortalité par cancer du sein [112]. Il permet de détecter à un stade précoce la maladie permettant un pronostic plus favorable et une meilleure qualité de vie [113].

▪ La palpation

L'autopalpation en population générale ne semble pas efficace [114-115]. La position des experts est de ne pas préconiser cet examen pour les femmes à risque. En cas de souhait de la patiente, il faut en expliquer les limites et favoriser l'inspection dynamique. La possibilité d'évolution de cette position est faible à négligeable [115].

▪ Mammographie

Une mammographie ou « mastographie » est un examen radiologique du ou des seins. Il permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi certaines anomalies [112]. Cet examen complémentaire est pratiqué chez les femmes suspectes cliniquement et dans le dépistage des femmes asymptomatiques : c'est l'examen paraclinique de référence. Lors de masse palpable, la mammographie permet de détecter des lésions non palpées dans le même sein ou celui opposé. Son utilité pour évaluer la masse palpable est limitée. Les deux clichés de référence par sein sont une face et une oblique externe, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein. C'est ce que l'on appelle l'examen mammographique de base [71-112-116].

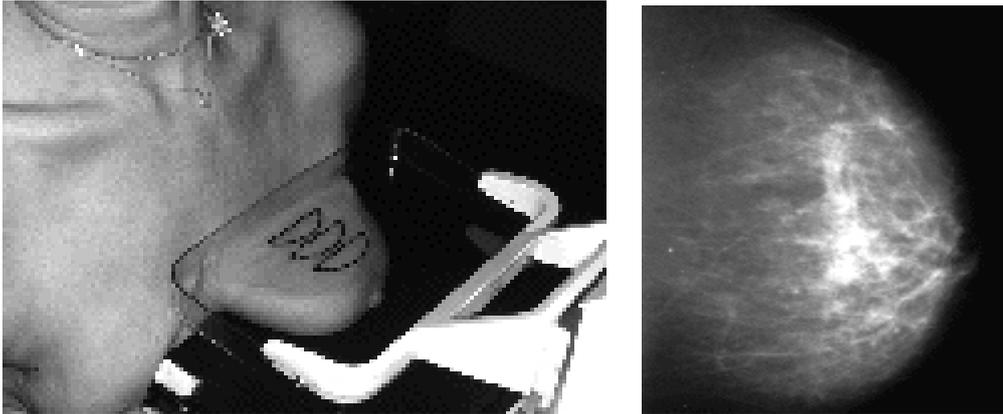


Figure 5. Mammographie : Incidence de face et incidence de profil [112].

Des masses de 2 à 3 mm peuvent être détectées. Les signes de cancer les plus fréquents sont des masses (typiquement denses avec des marges irrégulières ou spiculées), des groupes de microcalcifications, une asymétrie et/ou une modification de l'architecture [116].

- la sensibilité de la mammographie dans les études randomisées est comprise entre 68 et 88 % [1-70-117], maximale dans les seins gras mais diminuant dans les seins denses et chez les femmes les plus jeunes et s'apprécie par le taux de cancers d'intervalle [1-115-117-118-119].

- la spécificité de la mammographie est, dans les études randomisées, comprise entre 82 et 93 % [1-117], plus faible lorsque les seins sont denses ou hétérogènes [1].

▪ Echographie

L'objectif d'un test de dépistage du cancer du sein est la réduction de la mortalité par cancer du sein. Seule la mammographie a prouvé son efficacité. Toutefois, sa sensibilité diminue chez les femmes jeunes et les femmes avec des seins denses [1-115-117-118-119].

Plusieurs séries ont analysé l'apport de l'échographie chez les femmes avec des seins denses et non gras [115-118-120]. Les cancers détectés uniquement à l'échographie étaient en moyenne de 9 mm, invasifs dans plus de 90 % des cas et N(-). Cependant, l'échographie et la mammographie n'ont pas été réalisées de façon indépendante [118].

L'échographie est un examen non-irradiant, non douloureux, accessible et permet de réaliser des prélèvements percutanés. Pour éviter un nombre élevé de faux-positifs, des critères de qualité technique et d'interprétation doivent être établis et suivis [118].

2- Examen clinique [121]

2.1- Inspection

Il faut repérer une ascension du mamelon et de l'aréole, isolée ou associée à une élévation en masse du sein.

On recherche une augmentation globale de volume du sein ou une déformation localisée, également une rétraction cutanée.

L'adhérence de la peau à la tumeur est mieux visible lorsque l'on pince la peau superficiellement par rapport à la tumeur, on obtient alors un aspect dit en «capiton», ou en «peau d'orange», caractéristique des tumeurs malignes.

L'examen du mamelon et l'aréole recherche un œdème aréolaire, une déformation ou une rétraction mamelonnaire, un écoulement sanglant spontané ou provoqué, une ulcération ou une lésion eczématiforme du mamelon (maladie de Paget du sein).

2.2- Palpation du sein

Il faut préciser la taille, la topographie de la tumeur : le côté, la distance par rapport à la plaque aréolo-mammelonnaire et la situation dans le sein à l'intérieur des 5 régions les plus souvent envahies : les 4 quadrants et la région centrale, auxquels s'ajoutent les régions périphériques du sein (prolongement axillaire, région para sternale, sillon sous mammaire).

Un schéma est utile, on y consigne également les dimensions de la tumeur, sa consistance, son caractère limité ou non et la présence d'adhérences.

Au niveau de la peau, on peut également mettre en évidence des nodules de perméation, une infiltration cutanée, une ulcération, un bourgeonnement.

2.3- Palpation des aires ganglionnaires

La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires.

Il faut alors en noter le nombre, la mobilité des uns par rapport aux autres ou par rapport aux parois du creux axillaire.

3- Les examens d'orientation

3.1- La mammographie

L'examen diagnostique est réalisé lorsqu'une anomalie a été détectée au cours de l'examen de dépistage ou lorsqu'une anomalie dans le sein (douleur, écoulement du mamelon, rougeur de la peau, palpation d'une « boule » dans le sein, etc.) a été découverte par la patiente ou par son médecin traitant [112]. Cet examen aide à déterminer s'il s'agit d'un cancer du sein ou d'une anomalie bénigne. En plus de la mammographie de base, des clichés complémentaires peuvent être réalisés. Le médecin radiologue peut ensuite compléter la mammographie par une échographie et/ou un prélèvement [112].

3.2- « Diagnostic triple »

Ce triple diagnostic correspond à la confrontation des résultats de l'examen clinique, de la mammographie et de la cytologie. Quand les trois examens suggèrent un cancer, celui-ci est confirmé par biopsie dans 99,4 à 100% des cas [116]. Quand ils suggèrent une masse bénigne, un cancer est présent dans 0 à 0,6% des cas. Toutefois des doutes persistent. Ce « triple diagnostic » ne permet pas un diagnostic final, mais de préciser le niveau de suspicion [73-116].

3.3- Echographie mammaire

C'est un examen de seconde intention. Ses indications sont la distinction entre les kystes et les masses solides, la caractérisation des masses solides, l'échoguidage des cytoponctions et des biopsies [70-116-122].

Les limites de cet examen sont la détection des microcalcifications, parfois la détection des infiltrations, la distinction entre cancers de petite taille et fibroadénomes, et l'échappement de certains cancers à l'échographie. Il ne permet pas de diagnostic définitif. Parfois des cancers sont détectés par échographie alors que l'examen clinique et la mammographie étaient négatifs. Son utilité a été démontrée dans les cas suivants : patientes

avec des symptômes localisés et un tissu mammaire dense ou une mammographie avec une lésion suspecte ou une mammographie douteuse, avec une anomalie non palpable découverte par mammographie, avec un examen clinique équivoque et une mammographie normale [71-116-122].

3.4- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

La sensibilité diagnostique rapportée de l'IRM est de 97-99%, mais sa spécificité de 28-37% (nombre de faux-positifs élevé). Il est utilisé dans le bilan d'extension et l'évaluation du stade du cancer [116], ou lors de difficultés d'analyse de lésions observées avec les techniques d'exploration classiques [70]. En raison d'une spécificité moindre, cet examen ne doit être utilisé qu'en cas de forte prévalence correspondant à une population très ciblée [115].

4- Diagnostic de malignité

Le diagnostic de certitude est établi à partir de l'analyse histologique du tissu tumoral. [70-116]. La cytoponction à l'aiguille fine, la micro ou la macro-biopsie, sont les éléments de base du diagnostic [2-70-116]. Le prélèvement est guidé par l'examen d'imagerie qui visualise le mieux la lésion : mammographie, échographie et éventuellement IRM [2].

4.1- Bilan préthérapeutique

4.1.1- Bilan d'extension

Un bilan d'extension est indispensable pour déterminer l'étendue de la maladie (présence de métastases) et définir la stratégie thérapeutique [2-37-123]. Il comprend une radiographie pulmonaire complétée par une TDM (tomodensitométrie) thoracique en cas de doute, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse devant des signes d'appel osseux ou une tumeur N+, elle sera complétée par des radiographies standards en cas de zones hyperfixantes suspectes [2-37-123]. D'autres imageries peuvent être demandées devant des signes d'appel : TDM cérébrale, abdominale, tomographie à émission de positons et IRM [2-37-123].

4.1.2- Bilan biologique

Il s'agit d'un bilan d'opérabilité ou préchimiothérapie, il doit comprendre un bilan hépatique complet, ionogramme, numération de la formule sanguine [121].

Le marqueur tumoral CA15.3 trouve son intérêt en cas de tumeur évoluée ou métastatique, ou il sera demandé pour la surveillance [121] (voir rubrique II/H-1).

Un bilan cardiaque est obligatoire avec calcul de la fraction d'éjection systolique ventriculaire par écho-cœur ou encore mieux par méthode isotopique en cas d'une chimiothérapie prévue à base d'anthracyclines ou de trastuzumab [121].

4.1.3- Appréciation de l'état général [121]

- Appréciation du statut physique se fera selon l'indice de performance statut de l'OMS gradé de 1 à 4, ou la classification de Karnofsky.
- Calcul de la surface corporelle selon l'âge et le poids.
- Appréciation de l'état psychologique de la patiente.

F- CLASSIFICATIONS ANATOMOCLINIQUES DES CANCERS DU SEIN

Au décours d'un bilan de diagnostic positif et du bilan d'extension, une classification tumorale s'impose pour une bonne stratégie thérapeutique, la classification TNM reste la plus utilisée [71].

1- Les classifications cliniques

1.1- Classification TNM-UICC

Elle s'appuie sur les informations recueillies cliniquement sur la tumeur primaire (T), les adénopathies satellites (N pour nœud lymphatique) et l'existence de métastases (M). Elle est régulièrement mise à jour (6e version actuellement, tableau 10) [48-71]. Le regroupement des informations sur T, N et M permet de classer la tumeur dans un stade anatomoclinique (I à IV) corrélé au pronostic (plus mauvais pronostic pour le stade IV) (*tableaux VIII et IX*) [71-124].

1.2- Classification PEV

Elle renseigne sur le potentiel évolutif de la tumeur : PEV 0 : absence de signe évolutif, PEV 1 : tumeur à temps de croissance rapide, PEV 2 : signes inflammatoires localisés, PEV 3 : signes inflammatoires étendus à l'ensemble du sein (carcinome inflammatoire). PEV 2 et 3 sont de très mauvais pronostic [71].

Tableau VIII : Classification TNM dans le cancer du sein (TNM pour tumeur primaire, nœuds lymphatiques, métastases à distance) [125].

T = tumeur primitive
TX : aucune information sur la tumeur T0 : tumeur non perceptible cliniquement Tis : carcinome in situ ou maladie de Paget sans tumeur associée T1 : tumeur de 2 cm : <ul style="list-style-type: none"> - T1mic : micro-invasion \leq 1 mm - T1a : tumeur entre 1 et 5 mm - T1b : tumeur de 5 à 10 mm - T1c : tumeur de 1 à 2 cm T2 : tumeur de 2 à 5 cm T3 : tumeur de plus de 5 cm T4 : décrite de la façon ci-dessous quelle que soit la taille : <ul style="list-style-type: none"> - T4a : extension à la paroi thoracique (à l'exclusion des muscles pectoraux) - T4b : œdème (inclusion « peau d'orange ») ou ulcération cutanée ou nodules de perméation - T4c : T4a + T4b - T4d : carcinome inflammatoire
N : nœuds lymphatiques régionaux
NX : aucune information N0 : pas d'adénopathie perceptible cliniquement N1 : une ou plusieurs adénopathies axillaires homolatérales mobiles et individualisables N2 : adénopathies axillaires homolatérales fixées OU adénopathies mammaires internes homolatérales sans adénopathie axillaire clinique : <ul style="list-style-type: none"> - N2a : adénopathies axillaires homolatérales fixées - N2b : adénopathies mammaires internes homolatérales sans adénopathie axillaire clinique N3 : comme décrit ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - N3a : adénopathies homolatérales sous-claviculaire, avec ou sans adénopathie axillaire - N3b : adénopathies homolatérales mammaires internes et axillaires - N3c : adénopathies supraclaviculaires homolatérales
M = métastases
MX : aucune information sur la présence de métastase à distance M0 : absence de métastase à distance M1 : présence de métastase à distance

Tableau IX : Stades TNM et taux de survie 5 ans après le diagnostic suivant le stade dans une étude portant sur 50 383 patients. (TNM pour tumeur primaire, noeuds lymphatiques, métastases à distance)

Stade TNM	Association TNM correspondante [125]	Taux de survie suivant le stade TNM (de 1997) 5 ans après le diagnostic sur 50 383 patients [126]	
		Taux observe %	Taux relative %
0	Tis N0 M0	92	100
I	T1 N0 M0	87	98
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	78	88
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0	68	76
IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	51	56
IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0	42	49
IIIC	Tout T N3 M0	?	?
IV	Tout T Tout N M1	13	16

2- Classification histologique TNM

Une classification histologique est possible après la chirurgie [73-87] :

◆ Taille tumorale histologique (pT)

◆ Envahissement ganglionnaire histologique (pN)

- **pNx** : Evaluation impossible de l'envahissement ganglionnaire
- **pN0** : Pas d'envahissement des ganglions régionaux
- **pN1** : 1-3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes microscopiques détectés par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
- **pN1mi** : Micro métastases > 0,2 mm et inf/égal à 2 mm
- **pN1a** : 1-3 ganglions axillaires
- **pN1b** : ganglions mammaires internes microscopiques détectés par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
- **pN1c** : pN1a + pN1b
- **pN2** : 4 à 9 ganglions axillaires ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies axillaires métastatiques
- **pN2a** : 4-9 ganglions axillaires avec au moins un envahissement > 2mm
- **pN2b** : Présence clinique d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies axillaires métastatiques
- **pN3** : 10 ganglions axillaires ou plus, ou ganglions sous claviculaires, ou mammaires internes avec envahissement axillaire, ou sus claviculaires
- **pN3a** : 10 ganglions axillaires ou plus, ou sous claviculaires
- **pN3b** : Ganglions mammaires internes cliniquement envahis avec au moins 1 ganglion axillaire envahi ou micro- métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle avec plus de 3 ganglions axillaires envahis
- **pN3c** : ganglions sus claviculaires homolatérales

G- MOYENS THERAPEUTIQUES

Aujourd'hui, on ne parle plus du cancer du sein mais des cancers du sein. De même, on ne parle plus d'un traitement du cancer du sein, mais des traitements. En effet, les thérapeutiques sont de plus en plus personnalisées [127]. Elles sont adaptées à la personne, au type de cancer, au stade de la maladie [123-127]. Il n'existe donc plus de protocole unique, mais de tout un éventail de protocoles répertoriés en fonction des cas. On peut pratiquement parler, maintenant, de prise en charge personnalisée [127]. Ils sont adaptés à chaque cas et décidés dans le cadre d'une concertation entre chirurgien, radiothérapeute et oncologue médical qui s'appuient sur les meilleurs traitements connus [127].

Les cinq principales thérapeutiques utilisées, sont la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapeutiques ciblées [127].

1- Objectifs du traitement

4 points sont essentiels pour obtenir la guérison et une bonne qualité de vie [121] :

▪ Le contrôle locorégional :

L'objectif est d'éviter la rechute au niveau de la tumeur initiale ou de la glande mammaire adjacente ainsi qu'au niveau régional.

▪ Le contrôle de la maladie générale

Le but est d'éviter les rechutes métastatiques.

▪ Le contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.

▪ Le contrôle des effets secondaires

Par les différents traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité chez les femmes traitées.

2- Traitement locorégional

2.1- La chirurgie

La chirurgie présente plusieurs intérêts en thérapie locale (exérèse) et dans la reconstruction mammaire (implants) [37-128].

En effet, la chirurgie est l'arme essentielle du traitement pour le contrôle locorégional de la maladie. Dans ce cas, elle est réalisée en premier, sauf en cas de tumeurs non opérables d'emblée qui nécessitent une chimiothérapie néoadjuvante ou en cas de métastases [37].

Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie conservatrice et la mastectomie (chirurgie radicale). Dans un grand nombre de cas, l'ablation totale du sein peut être évitée. On enlève largement la tumeur en conservant le reste de la glande mammaire, on parle alors de chirurgie conservatrice ou tumorectomie [2-37]. La mastectomie quand à elle est nécessaire lors de tumeur trop volumineuse pour être retirée en conservant le sein, ou lors de tumeur multifocale, inflammatoire ou encore « mal située » (tumeur rétromammaire) [2-37].

L'objectif à atteindre est une marge de tissu sain de 2 mm au moins en cas de carcinome infiltrant (canalaire ou lobulaire) et de 5 mm en cas de carcinome in situ. Les décisions de reprise chirurgicale des cas limites seront discutées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire [37]. L'exérèse de la peau en regard de la tumeur n'est indispensable que s'il existe un envahissement cutané [37].

Le curage axillaire est une ablation d'une partie de la chaîne ganglionnaire située dans l'aisselle du côté du sein atteint [37]. Au cours de l'intervention, avant l'ablation de la tumeur, des ganglions de l'aisselle sont retirés au moyen d'une petite incision, puis analysés pour apprécier si la tumeur est strictement limitée à la glande mammaire ou si, au contraire, ce cancer a commencé à essaimer. En effet, le creux axillaire est le site de drainage préférentiel du cancer du sein des quadrants externes [37]. Ce curage axillaire n'étant cependant pas dépourvu d'inconvénients postopératoires, il n'est plus réalisé systématiquement. En effet, il entraîne fréquemment des problèmes de drainage lymphatique du bras du côté opéré, se traduisant par un lymphœdème ou « gros bras » [2-37-123-129]. Pour limiter cette complication et ses conséquences, dans certaines conditions (petite tumeur, sans ganglion

palpable) le chirurgien peut proposer de repérer le(s) premier(s) ganglion(s) qui draine(nt) la région de la tumeur par un examen préalable (technique du bleu, isotopes) et l'ablation de ce(s) seul(s) ganglion(s). Si on retrouve des cellules cancéreuses dans ce ganglion, on complétera le curage axillaire ; si au contraire ce(s) ganglion(s) n'est (sont) pas envahi(s) par des cellules cancéreuses, le curage axillaire ne sera pas nécessaire. Cette technique est celle du ganglion sentinelle [2-37-123-129].

Les complications de la chirurgie sont des hématomes, des infections, des douleurs, des séquelles esthétiques et s'il a été pratiqué, celles du curage axillaire (lymphoedème ou gros bras, engourdissement, sensation de brûlure persistante, limitation des mouvements de l'épaule). Ces effets secondaires peuvent être prévenues ou limités par des soins [2].

In fine, La chirurgie est de nos jours, de plus en plus performante et moins mutilante car elle conserve les muscles pectoraux et peut être suivie par une reconstruction mammaire [37].

2.2- La radiothérapie

La radiothérapie constitue aussi un élément du traitement locorégional qui permet de consolider l'effet de la chirurgie et grâce aux irradiations délivrées sur le sein concerné, si celui-ci n'a pas été enlevé, de détruire d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles et limiter ainsi les rechutes [37-130-131-132]. Le risque de récurrence locale et régionale en sera alors diminué grâce aux effets biologiques des radiations ionisantes entraînant une coupure sur les brins d'ADN et la mort retardée des cellules tumorales [37-70-71-130-131-132].

Les indications de la radiothérapie dépendent de la présence d'une atteinte ganglionnaire axillaire et de l'acte chirurgical (conservateur ou non) qui aura été pratiqué [37]. Dans les cas inopérables, elle est parfois utilisée après une chimiothérapie en traitement palliatif [71]. Actuellement la radiothérapie est effectuée après la chimiothérapie adjuvante. Le but est de diminuer le développement métastatique avant celui des récurrences locales [71].

Des progrès ont été réalisés ces dernières années, permettant une irradiation plus performante (radiothérapie conformationnelle) et conduisant à moins de complications sur les tissus sains [37].

Les effets secondaires de la radiothérapie sont à type d'épithélite, de brûlures cutanées. Ils peuvent être prévenus par des précautions particulières [2].

3- Traitement médical

3.1- La chimiothérapie

Le cancer du sein est l'un des plus chimiosensibles [71]. Le but de la chimiothérapie adjuvante est d'éradiquer les micrométastases cancéreuses infracliniques. Son impact sur la survie en rémission et globale est majeur [71].

Elle est indiquée en présence de l'un de ces critères : femme de moins de 35 ans, envahissement des nœuds lymphatiques satellites, tumeur négative pour RE et RP, taille de plus de 2 cm, grade SBR II ou III. Ces critères sont associés à un haut risque de dissémination métastatique. La chimiothérapie adjuvante n'est pas nécessaire dans les cas à bas risque de métastase (femme de plus de 35 ans présentant une tumeur de moins de 1 cm positive pour RE et de grade I sans envahissement des nœuds lymphatiques) [71].

De nombreux antimitotiques ont été étudiés dans le cancer du sein. Le *tableau XIII* présente les principaux agents utilisés en monothérapie [71].

Tableau X: Principaux antimitotiques actifs dans le cancer du sein en monothérapie [71].

Nom de l'agent	Nom de spécialité	Type d'agent, classe	Mode d'action	Taux de réponse (%) des cancers
docetaxel	Taxotère®	Agents interférant avec la tubuline, famille des taxanes	Inhibiteurs de la mitose	50 - 70
paclitaxel	Taxol®			40 - 60
épirubicine	Farmorubicine®	Agents intercalants, famille des anthracyclines	S'intercalent entre les bases adjacentes de la double réplication et de la transcription	35
doxorubicine	Adriblastine®			35
mixantrone	Novantrone®			Agents intercalants, famille des anthracenediones
vinorelbine	Navelbine®	Agents interférants avec la tubuline, famille des dérivés des alcaloïdes de la Pervenche	Inhibiteur de la mitose	30
cyclophosphamide	Endoxan®	Agent alkylant	Interaction par des liaisons covalentes avec ADN et ARN : inhibition réplication et transcription	34
méthotrexate	Ledertrexate®	Antifolique	Inhibiteur de la synthèse d'ADN	30
thiotepa	thiotepa®	Agent alkylant.	Inhibition réplication et transcription	27
5FU	5 fluoro-uracile®	Antimétabolite, famille des antipirimidines	Analogue structural de la pyrimidine, blocage activités enzymatiques : inhibiteur de la synthèse d'ADN	23

Toutefois la polychimiothérapie apporte de meilleurs résultats que la monochimiothérapie. Les associations de drogues à mécanismes d'action différents évitent l'apparition précoce de résistances. Les associations à base d'anthracyclines sont les plus efficaces. La durée des chimiothérapies est en général de 6 mois (6 cycles à 21 jours d'intervalle). Il existe de nombreux protocoles différents en chimiothérapie du cancer du sein. Le choix d'un protocole dépend du centre d'oncologie et de la stratégie thérapeutique individuelle appliquée à la patiente. Les associations les plus utilisées sont : FEC (5FU-épirubicine-cyclophosphamide), FAC en est une variante (A pour adriamycine), EC, AC, CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-5FU) [71]. D'autres associations sont utilisées en maladie métastatique : l'association adriamycine et docetaxel, l'association capécitabine et docetaxel, l'association adriamycine + vinorelbine... [71].

Les effets secondaires de la chimiothérapie (nausées, mucite buccale, diarrhée ou constipation, alopecie, fatigue, perturbation du cycle menstruel, anomalies sanguines) sont temporaires et pas systématiques. D'importants progrès ont été réalisés pour les éviter ou les minimiser [2].

3.2- L'hormonothérapie

L'influence des œstrogènes dans la prolifération tumorale est aujourd'hui bien démontrée dans le cancer du sein. Le but de l'hormonothérapie est de ralentir la prolifération des cellules cancéreuses hormono-dépendantes. Chez la femme non ménopausée, la principale source d'œstrogènes est l'activité ovarienne. Chez la femme ménopausée, les œstrogènes proviennent en majorité de la conversion périphérique (activité de l'aromatase) des androgènes issus des surrénales [71].

L'hormonothérapie est indiquée dès que la tumeur est positive pour ER et/ou PR [71].

3.2.1- Suppression de l'activité ovarienne chez la femme non ménopausée

Chronologiquement, elle a été obtenue par ovariectomie puis par irradiation. Ces 2 techniques sont associées à un certain degré de comorbidité et de comortalité. Aujourd'hui la castration médicale est utilisée avec l'emploi d'analogues de la GnRH (exemples : goselerine (Zoladex®) la plus étudiée, leuprolide (Lupron®) et triptoreline (Trilstan®)) [70-71-133].

La suppression de l'activité ovarienne améliore nettement la survie en rémission et globale, qu'il y ait un envahissement des nœuds lymphatiques ou non [70-133].

3.2.2- Les anti-œstrogènes

Le tamoxifène a été longtemps le chef de file de l'hormonothérapie et l'est encore. Il agit par compétition au niveau de ER. Il est utilisé dans tous les cas de tumeurs positives pour ER que ce soit à des stades métastatiques ou précoces. Avant 50 ans, le tamoxifène permet de diminuer les taux de récurrences et de mortalité de 45 et de 32% respectivement chez les femmes qui y répondent, 54 et 3% chez les femmes de plus de 60 ans [70]. La durée de prescription optimale est de 5 ans à 20 mg/jour [70-71].

Les complications secondaires associées sont : des cancers de l'endomètre, des risques thromboemboliques, des sarcomes utérins. Un analogue, le torémifène, qui aurait moins d'effets secondaires est à l'étude [133].

Suivant les cas, la chimiothérapie et l'hormonothérapie ont un effet synergique [70-133].

3.2.3- Les inhibiteurs de l'aromatase

Ces molécules inhibent la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes. Elles sont indiquées chez les femmes ménopausées : anastrozole (Arimidex®), letrozole (Femera®), exemestane (Aromasin®). L'ATAC (Arimidex Tamoxifène Alone or in Combinaison) est une étude qui a apporté des données importantes sur l'effet de ces inhibiteurs. L'anastrozole seul augmente significativement la survie en rémission. Les effets secondaires de type bouffées de chaleur, écoulements vaginaux, saignements vaginaux, thrombo-embolies cérébrales, cancers de l'endomètre, sont diminués par rapport au tamoxifène [133].

En conclusion, l'hormonothérapie tient une place importante dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormono-dépendants.

3.3- Les thérapies ciblées

Ces dernières années ont vu se substituer à l'empirisme dans le développement des médicaments anticancéreux, le développement de médicaments plus « intelligents » dits ciblés. Les progrès fulgurants dans le domaine de la biologie du cancer ont permis d'identifier des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement tumoral et dans les interactions de la tumeur avec son environnement, considérés alors comme de véritables cibles thérapeutiques pertinentes, tout en considérant aussi l'obtention d'un index thérapeutique plus élevé pour une moindre toxicité que celui habituellement obtenu avec les traitements antitumoraux plus conventionnels [134-135-136]. Le ciblage de ces molécules impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose, l'angiogenèse et la diffusion métastatique a permis le développement d'une grande variété d'agents inhibant plus ou moins spécifiquement telle ou telle molécule ou tel signal d'activation, dont certains ont d'ores et déjà démontré une activité significative en clinique [134-135-136-137]. Néanmoins, une grande attention doit donc être portée sur le choix de ces molécules dites ciblées, sur les critères diagnostiques de sélection des patients et sur l'évaluation des biomarqueurs fonctionnels de réponse [134].

3.3.1- Ciblage de HER2 ou ErbB2

Les données cliniques montrent que seules les tumeurs HER2-positives sont susceptibles de répondre à une thérapeutique ciblant HER2 [138-139-140].

Le ciblage de HER2 peut se faire par des anticorps monoclonaux type trastuzumab (Herceptin®) (*figure 6*) ou par des petites molécules de type inhibiteurs de tyrosine-kinase (TK) comme le lapatinib (Tyverb®), qui est bispécifique HER2 et HER1. HER2 est principalement ciblé dans le cancer du sein [138-141-142].

Bien que l'utilisation du trastuzumab dans le traitement des patientes avec cancer HER2-positif ait entraîné une amélioration de la survie tant en situation métastatique qu'adjuvante, on peut être confronté à un phénomène de résistance primaire ou secondaire. Dans ces cas, l'intérêt du lapatinib a été démontré [143-144]. Le lapatinib, petite molécule de la classe des 4-anilinoquinazolines inhibant de façon réversible par voie orale l'activité TK à

la fois des récepteurs HER1 et HER2. Il agit à l'intérieur de la cellule et peut donc agir sur la signalisation à partir des récepteurs ayant perdu ou muté leur domaine extracellulaire. De plus, en agissant sur deux récepteurs, ce multiple-kinase inhibiteur serait potentiellement plus efficace qu'une molécule agissant au niveau d'un seul récepteur [143-144-145].

Une étude, appelée ALTTO de phase 3 à l'échelle mondiale est réalisée pour tester une optimisation supplémentaire du traitement adjuvant dirigé sur le HER2, elle va examiner plus de 8000 patientes réparties en quatre groupes de traitement [143]. Après une chimiothérapie préalable, les participantes seront randomisées et recevront durant un an le lapatinib seul, un traitement combiné associant le lapatinib et le trastuzumab, un traitement séquentiel de trastuzumab suivi du lapatinib ou le traitement standard actuel de trastuzumab. Les premiers résultats de cette étude devraient être disponibles à partir de 2012 [143].

Le pertuzumab (Omnitarg™) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à la partie extracellulaire d'HER2 au niveau d'un épitope différent de celui du trastuzumab [145]. À l'inverse du trastuzumab, il peut inhiber les hétérodimérisations (HER2-HER1, HER2-HER3, HER2-HER4). Il inhibe la croissance tumorale des tumeurs présentant une hyperexpression importante mais aussi modérée de HER2 [145]. Le pertuzumab pourrait être plus actif que le trastuzumab chez les patients avec faible expression de HER2 [145].

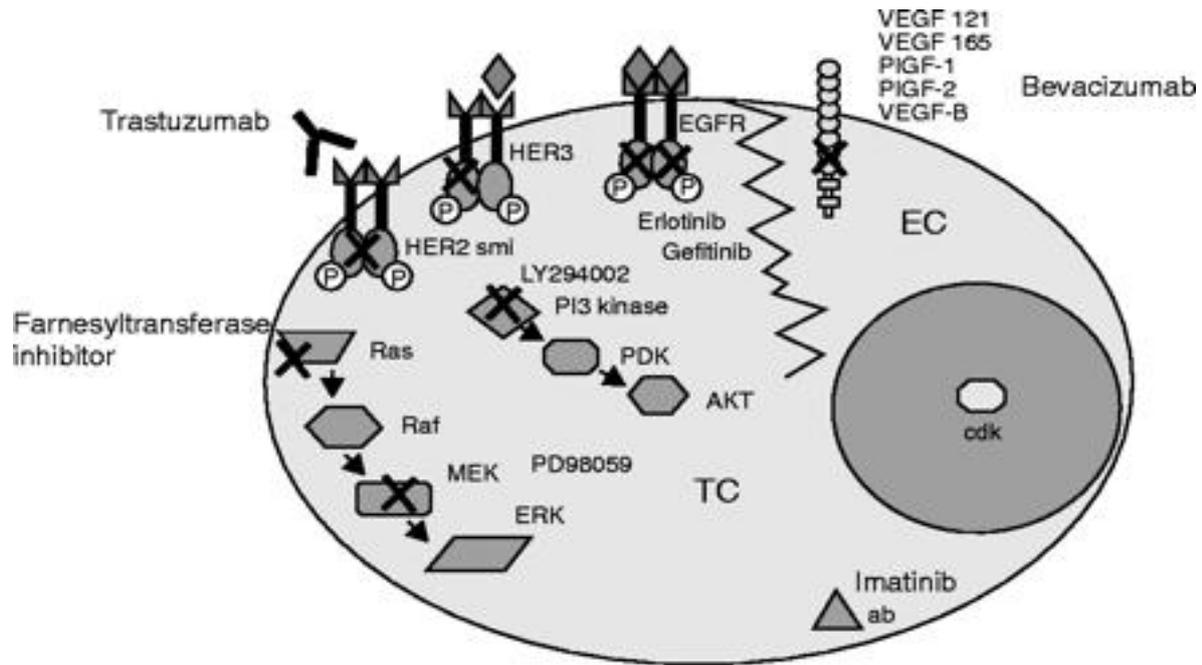


Figure 6. Schéma des cellules tumorales (TC) et des cellules endothéliales (CE) des voies de signalisation ciblées par les thérapies moléculaires. VEGF = facteur de croissance endothéliale vasculaire [146].

3.3.2- Ciblage de l'VEGF

Il est clairement établi depuis les premiers travaux de Folkman au début des années 1970, que la synthèse par la tumeur de nouveaux vaisseaux sanguins est une étape essentielle non seulement à la croissance tumorale mais aussi à sa prolifération et à sa diffusion métastatique [134-147]. Ainsi, sous la dépendance des cellules tumorales, répondant à des phénomènes d'hypoxie, à l'accumulation d'anomalies moléculaires, à l'activation de signaux de transduction (EGFR ou Epidermal growth factor receptor), le phénomène de néoangiogenèse apparaît et finit par produire toute une variété de facteurs de croissance dont le chef de file est le VEGF, qui vont permettre le maintien de la formation de ces nouveaux vaisseaux et, in fine, la survie des cellules endothéliales mais aussi du système de lymphangiogenèse (rôle du VEGFR3, par exemple). Le VEGF, en tant que facteur principal du contrôle de cette néoangiogenèse, va alors augmenter la perméabilité vasculaire, aider à la prolifération et à la migration des cellules endothéliales, maintenir la néoangiogenèse à un haut niveau d'activation, qui est alors responsable de la prolifération tumorale [134-148]. Le

rôle bien établi du VEGF et des autres facteurs de croissance d'angiogenèse ainsi que de leurs récepteurs a permis de construire un rationnel solide pour le développement d'agents capables d'inhiber ces mécanismes d'angiogenèse et, secondairement, la croissance tumorale. Récemment, l'anticorps monoclonal anti-VEGF, le bevacizumab (*figure 6*) anticorps monoclonal humanisé, se lie au VEGF circulant dans le sang, inhibant ainsi sa liaison avec son récepteur spécifique. Il s'ensuit une régression des vaisseaux sanguins encore immatures et un arrêt de la croissance tumorale en raison de l'approvisionnement insuffisant en oxygène qui en résulte [134]. Les résultats d'un petit essai de phase 2 méritent d'être relevés ici. Il s'agissait d'examiner les effets d'un traitement combiné de première ligne associant le bévacizumab au trastuzumab chez 37 patientes avec un cancer du sein métastatique HER2-positif. Plus de la moitié des patientes (54%) ont répondu (RC et RP) au traitement [134].

3.3.3- Ciblage du REGF (HER1) ou Petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase

Pour que les récepteurs EGF (REGF) soient fonctionnels, il faut que le ligand se fixe au domaine extracellulaire du récepteur pour induire une dimérisation et une autophosphorylation des résidus tyrosine du domaine intracellulaire. De petites molécules capables d'inhiber cette activité TK en inhibant la phosphorylation du récepteur ont été développées. Cette inhibition TK peut concerner un seul récepteur HER, deux récepteurs (dual inhibiteur) ou l'ensemble des quatre récepteurs (pan inhibiteur). De plus, elle peut être réversible ou irréversible [145]. Le gefitinib et l'erlotinib sont des molécules qui possèdent une activité inhibitrice TK réversible de HER1. Mais elles ont été peu développées dans le cancer du sein [119-120-145-149-150-151-152].

3.3.4- Associations thérapeutiques ciblées et chimiothérapie/hormonothérapie

Il existe en préclinique des synergies entre les produits cytotoxiques et les thérapeutiques ciblées. Le meilleur exemple est l'utilisation du trastuzumab avec différents produits de chimiothérapie comme les taxanes, les sels de platine et la vinorelbine. Plus récentes sont les possibilités de l'association hormonothérapie des cancers du sein et thérapeutiques ciblées [143-145].

Cette association a un rationnel préclinique. La croissance tumorale des cancers du sein est régulée par des hormones stéroïdiennes (via les ER), des hormones polypeptidiques et des facteurs de croissance (thérapeutiques ciblées) [145]. L'hormonothérapie a été développée de façon à interrompre la signalisation ostrogénique avec blocage du ER et diminution du taux d'œstrogène au niveau de la cellule tumorale. Elle est efficace, mais des résistances de novo ou acquises sont fréquentes. Des preuves de plus en plus importantes suggèrent qu'un cross-talk entre ER et les récepteurs de facteurs de croissance contribue au développement de ces résistances [145]. Des opportunités thérapeutiques sont ainsi possibles de façon à augmenter l'efficacité de l'hormonothérapie et diminuer l'induction des résistances, par exemple [145] :

- hormonothérapie plus anticorps monoclonal anti-HER1 ou anti-HER2, par exemple anti-aromatase ou tamoxifène plus trastuzumab,
- hormonothérapie plus inhibiteurs TK HER1 ou anti-HER2/HER2, par exemple anti-aromatase ou tamoxifène plus gefitinib ou lapatinib...

H- MARQUEURS TUMORAUX

1- Marqueurs tumoraux classiques

Devant l'ampleur prise par l'utilisation parfois sauvage des marqueurs tumoraux, plusieurs conférences de consensus nationales et internationales (américaines et européennes) ont été réunies sur ce sujet au cours de ces dernières années. Dans le domaine du cancer du sein, on peut citer [153] :

- les *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer* de l' American Society of Clinical Oncology (ASCO) ;
- les *Recommendations of tumour makers in breast cancer* de l'European Group of Tumour Markers (EGTM) ;
- les *Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of breast cancer* de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) ;

- les recommandations et références médicales de l'Agence nationale pour l'accréditation et l'évaluation scientifique (Anaes) sur les marqueurs sériques des cancers du sein et des cancers colorectaux ;
- les *standards, options et recommandations* (SOR) sur les cancers du sein non métastatiques de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

Il est indispensable de rechercher des preuves de l'efficacité des marqueurs tumoraux comme éléments de diagnostic, de pronostic, de surveillance de l'efficacité thérapeutique et de suivi de la maladie après traitement [153]. Le CA 15-3 (protéine synthétisée par les cellules cancéreuses du sein) et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) sont les marqueurs les plus utilisés dans les cancers du sein [153] ; tous les examens effectués pour un patient doivent l'être dans le même laboratoire avec la même technique ; le CA 15-3 ne doit pas être utilisé comme test de dépistage ou de diagnostic initial ; le taux de CA 15-3 avant tout traitement est un facteur pronostique dont l'indépendance n'est toujours pas reconnue [153] ; une valeur initiale supérieure à 50 kU/l doit faire rechercher activement et avant toute décision thérapeutique une éventuelle dissémination [153] ; dans le cas où le CA 15-3 est initialement élevé, sa non-normalisation constitue un index d'inefficacité thérapeutique et un facteur puissant de mauvais pronostic ; l'efficacité des marqueurs tumoraux et en particulier du CA 15-3, dans le diagnostic précoce de métastases de cancer du sein, est reconnue [153]. Le bénéfice clinique n'est pas prouvé ; il existe une bonne corrélation entre l'évolution biologique et clinique des patientes pendant le traitement de leurs métastases ; le taux de CA 15-3 lors du diagnostic de métastase n'est pas un indicateur pronostique de réponse au traitement [153].

2- Serum HER2 (sHER2)

Dans les cellules tumorales mammaires surexprimant le récepteur transmembranaire HER2, la partie extracellulaire de la protéine HER2 peut être clivée par des métalloprotéases et être libérée dans la circulation générale. Le fragment issu de ce clivage est une protéine d'environ 105 kDa appelée p^{105HER2} ou sHER2 et dosable dans le sérum par une méthode immunochimique. Les valeurs usuelles de la concentration sérique en sHER2 ont été établies

à 15 ng/mL. À l'heure actuelle, le dosage sérique HER2 n'est préconisé que pour évaluer le statut HER2 dans le cancer du sein métastatique, lorsque la tumeur n'est pas accessible ou la biopsie métastatique non réalisable. Le seuil requis pour une décision de traitement ciblé sur HER2 est alors établi à 50 ng/mL [154]. La protéine sHER2 est un nouveau biomarqueur sérique qui pourrait offrir une valeur prédictive et pronostique supplémentaire à celle apportée par le statut HER2 de la tumeur [155-156-157]. De plus, le dosage de sHER2 est réalisable à différents temps et permettrait de suivre la réponse au traitement [154-158], de prédire la survenue d'une récurrence et de suivre en temps réel l'évolution du statut HER2 en situation métastatique [154-159].

I- SUIVI :

Le suivi a pour but de détecter précocement d'éventuelles rechutes, mais aussi de dépister un nouveau cancer [37].

Une femme qui a eu un cancer du sein est schématiquement confrontée à trois sortes de risque [160] :

- un risque de récurrence dans le sein traité ;
- un risque de rechute dans l'autre sein ;
- un risque de métastase à distance.

Les objectifs de la surveillance sont non seulement le dépistage, le diagnostic et la prise en charge précoce des récurrences locales, du cancer controlatéral et des métastases, mais aussi l'évaluation des résultats, la prise en charge des complications iatrogènes, le dépistage des difficultés psychologiques et la réinsertion des patientes dans la vie socioprofessionnelle [160].

Toutes les sociétés savantes recommandent une surveillance clinique et par les mammographies [161] mais ne précisent pas les modalités. Aucune ne recommande une surveillance intensive. Les recommandations reposent essentiellement sur deux grands essais randomisés italiens [162]. La priorité est donnée à la surveillance clinique [160].

Interrogatoire et examen clinique sont recommandés tous les trois à six mois les trois premières années après le traitement, puis tous les six à 12 mois pendant deux ans, puis de façon annuelle avec une surveillance cardiaque surtout en cas de traitement par anthracycline ou trastuzumab (contrôle de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV) avant la première administration puis tous les trois mois) [37-158].

Les SOR [37-160] préconisent un examen clinique et la mammographie au sixième et douzième mois après la fin de la radiothérapie, l'examen clinique tous les six mois jusqu'à cinq ans, puis annuel au-delà, sans interruption.

Le panel de l'ASCO propose de tenir compte du risque héréditaire par MCD des gènes BRCA1-BRCA2 et d'informer les femmes sur la possibilité de tests génétiques s'il existe un antécédent familial de cancer de l'ovaire, ou d'autres cancers du sein dans la même branche d'hérédité, particulièrement s'il s'agit d'une forme précoce et/ou bilatérale [163]. Compte tenu de la fréquence des rechutes symptomatiques dans l'intervalle des consultations de surveillance, le panel insiste sur l'importance de l'éducation du patient qui doit être informé des éventuels signes d'appel qui doivent attirer l'attention sans attendre [160].

La mammographie uni- ou bilatérale en cas de traitement conservateur est préconisée six mois après la fin de la radiothérapie, pas avant du moins, et ensuite le plus souvent à un rythme annuel. Nous ne disposons cependant pas d'étude qui permette de mesurer exactement le bénéfice de cette attitude [160].

L'examen clinique pelvien est recommandé à un rythme régulier pour les femmes qui n'ont pas eu d'hystérectomie et particulièrement pour les femmes sous tamoxifène [160].

Toutes ces recommandations concernent bien sûr les patientes asymptomatiques et ont pour but de déceler précocement les récurrences locales ou contralatérales [160]. Les cancers du sein métastatiques restent des maladies d'évolutivité très variable mais incontestablement incurables. En l'absence d'évidence de bénéfice thérapeutique lié au diagnostic précoce, aucun examen à la recherche de métastase infraclinique n'est recommandé, même s'il est clair que certains de ces examens sont capables d'anticiper le diagnostic de métastase et donc, d'apporter une information importante pour la personne concernée. Il est certain par exemple

qu'une augmentation progressive du marqueur CA15.3 chez une femme antérieurement traitée pour un cancer du sein a une très forte valeur prédictive positive, autrement dit signe une reprise évolutive métastatique de la maladie [37-160]. Mais l'impact éventuel d'un traitement spécifique précoce sur l'évolution de la maladie est totalement inconnu [160]. Une attitude prudente est donc recommandée d'autant que les traitements systémiques ont des effets secondaires non négligeables et risquent de transformer en vraie malade une personne asymptomatique [160].

J- ONCOGENE HER2

1- Rappels fondamentaux sur les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs

L'EGF fait partie d'une famille d'une douzaine de facteurs de croissance impliqués dans le développement et le fonctionnement normal de différents organes (peau, cœur, poumons, système nerveux, glande mammaire, etc.). L'action de ces facteurs de croissance est médiée par une famille de quatre récepteurs membranaires ubiquitaires appelés ErbB ou HER [10-164-165] (*figure 7*).

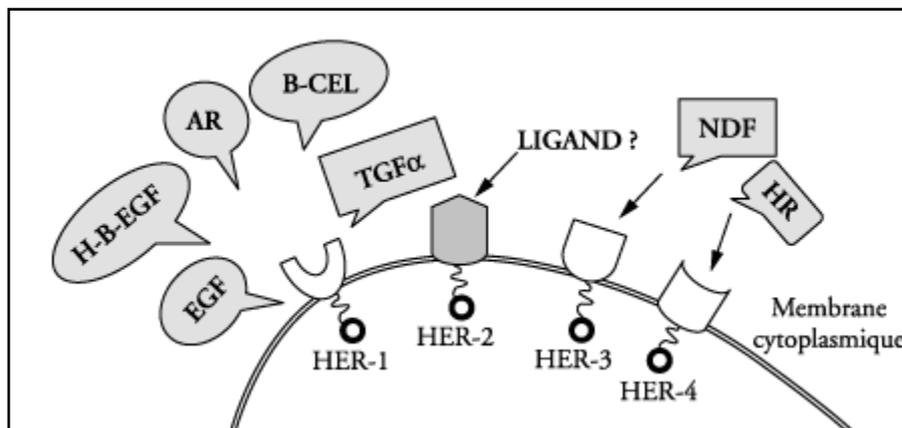


Figure 7. La famille HER et ses ligands. EGF : epidermal growth factor ; TGFalpha : transformation growth factor alpha ; B-cell : beta celluline ; H-B-EGF : heparin binding growth factor ; AR : amphireguline ; HR : hereguline ; NDF : neu differentiation factor 1 + 2 [164].

2- Structure et activation des récepteurs de l'EGF

Les quatre récepteurs ErbB (REGF ou HER1 ou ERBB1, HER2 ou HER2/neu ou C-erbB2 ou ERBB2, HER3 ou ERBB3 et HER4 ou ERBB4) sont des récepteurs membranaires et font partie de la famille des récepteurs à activité TK [10-164-165-166-167-168], qui comporte une soixantaine de membres chez l'homme. Ils sont constitués de trois régions fonctionnelles (*figure 8*) [10-145-164-165-169-170-171-172] :

- La portion extracellulaire ou domaine de liaison des divers ligands, c'est aussi une zone d'interactions entre les récepteurs.
- Un segment transmembranaire.
- Le pôle intracellulaire, qui est une zone enzymatique TK.

Les comparaisons de séquences entre ces récepteurs et les études de liaison de ligands et d'activation de la kinase ont très tôt fait réaliser deux « anomalies » présentées par les récepteurs ErbB2 et ErbB3. Malgré des travaux assidus, aucun ligand n'a jamais été découvert pour ErbB2 [6-24-27-88-92-154-164-165-169-170], et l'exploration du génome humain a confirmé cette particularité, qui a trouvé une explication structurale. Quant à ErbB3, il ne possède aucune (ou une très faible) activité kinase [139]. Ces caractéristiques étonnantes pour des récepteurs les ont fait surnommer le sourd (ErbB2) et le muet (ErbB3) [164].

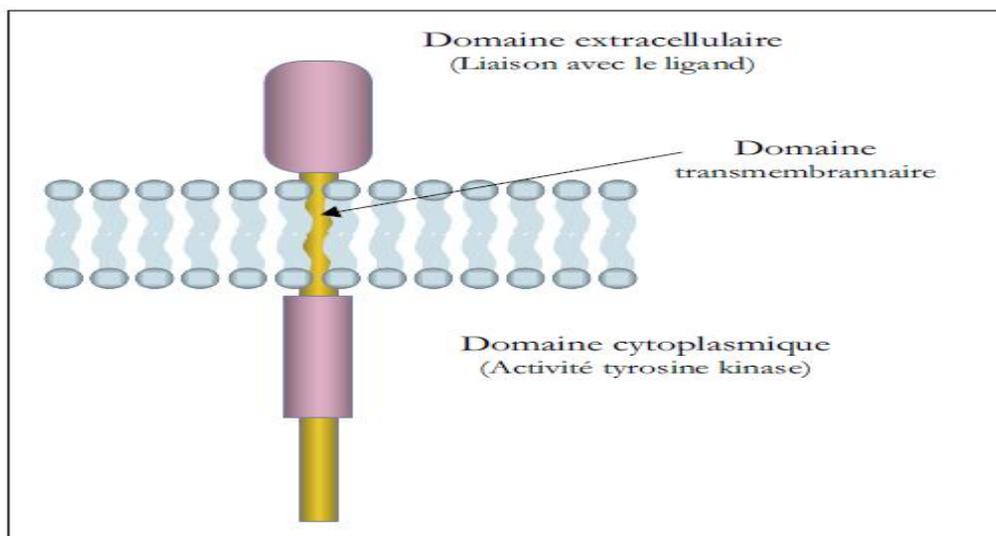


Figure 8. Structure générale des récepteurs à activité TK [145].

En l'absence de ligand, ces récepteurs existent majoritairement sous forme de monomères inactifs. La fixation d'un ligand va entraîner l'association de deux monomères, formant ainsi un dimère actif. Ces dimères actifs peuvent être des homodimères composés de deux monomères identiques (par exemple : HER1 – HER1) ou des hétérodimères associant deux monomères de nature différente (par exemple : HER1 – HER2) [154-164-165-167-169-172-173-174]. La dimérisation du récepteur déclenche l'autophosphorylation de la zone enzymatique intracellulaire [165-166-170-171]. Les TK transfèrent alors des groupements phosphates de l'ATP à des résidus de tyrosine environnants, et ces nouvelles tyrosines phosphorylées vont favoriser le recrutement et la phosphorylation de plusieurs autres substrats ou molécules cytoplasmiques impliqués dans les voies de signalisation associées au HER/ErbB dont les principales sont : la voie de la kinase Ras-Raf-MAP (mitogen-activated kinase) et la voie de la kinase PI 3 (phosphatidylinositol-3 kinase) [10-165-167-169-172-175] (*figure 9*).

Ces voies de signalisation conduisent à des fonctions spécifiques, ce qui se traduit dans le noyau par des programmes de transcription distincts menant à des réponses cellulaires telles que : division, migration, adhésion, différenciation et apoptose [6-10-27-154-165-169-170-176-177]. Une fois activés, le récepteur et son ligand subissent une endocytose dans la membrane cytoplasmique puis, c'est le cas du HER1, une dégradation par des enzymes liposomiales ou pour les autres récepteurs, un recyclage à la surface cellulaire [10-164-165-169]. Il existe toute une hiérarchie dans les interactions entre les différents récepteurs, la formation des liaisons ligand-récepteur et les interactions entre les voies de signalisation [10-165-169]. De plus, le HER/ErbB peut, par différents mécanismes d'activation intracellulaires, intégrer des signaux hétérologues tels que : hormones, neurotransmetteurs, lymphokines [165-169-170]. Ainsi, les dimères les plus actifs sont ceux qui comprennent ErbB2 qui, bien ne possédant pas de ligand, va être activé lors de son association à un autre membre de la famille ErbB [10-164-165].

ErbB2 est le partenaire privilégié pour la formation d'hétérodimères, bien que sa surexpression, notamment dans certains cancers, puisse aussi entraîner la formation d'homodimères [10-164-165-178].

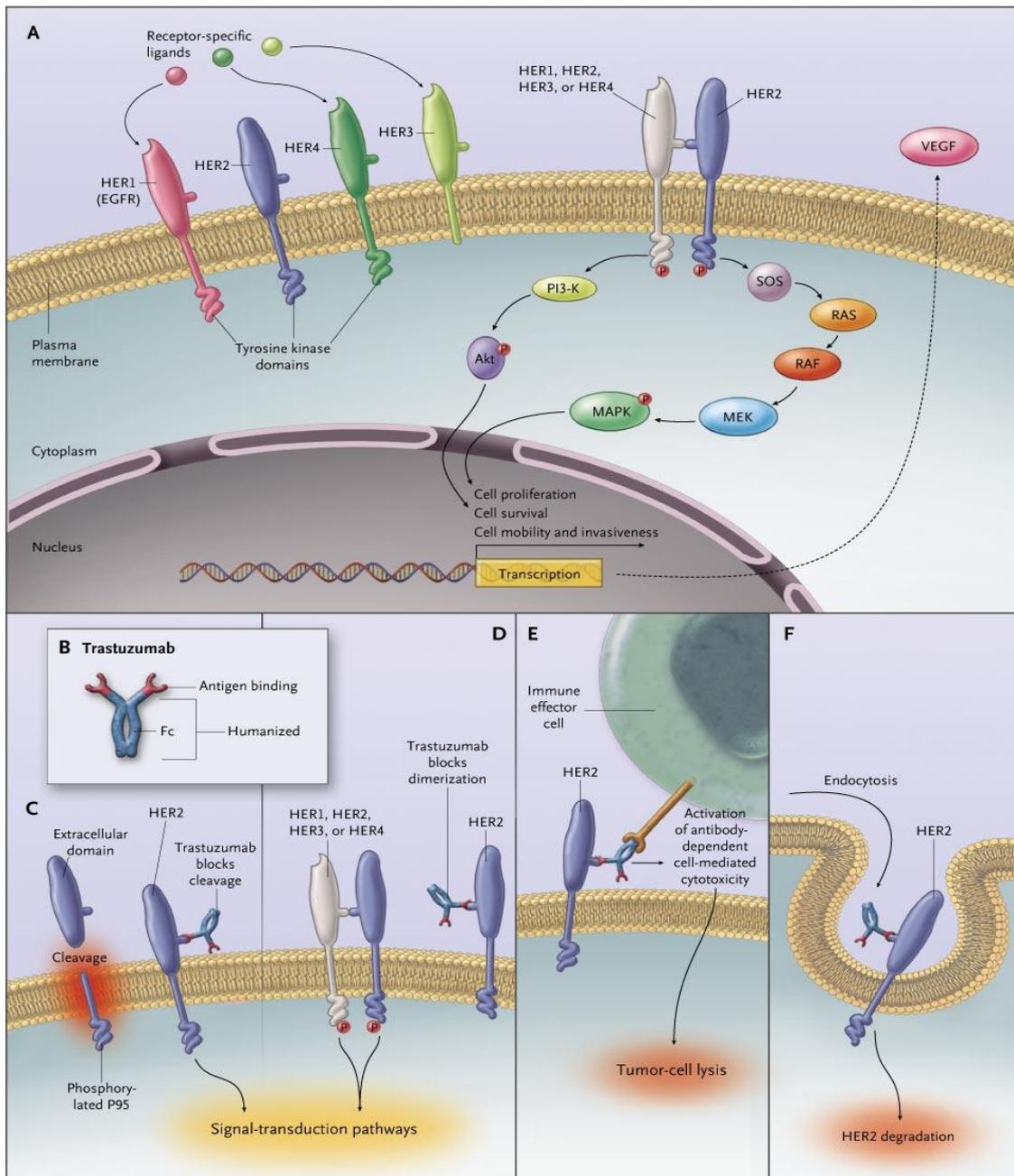


Figure 9. Activation des récepteurs ErbB, voies de signalisation qui leur sont associées, réponses cellulaires et mécanismes d'action potentiels de trastuzumab [10].

A : Activation des récepteurs ErbB

B : Trastuzumab, anticorps monoclonal

C : Inhibition du clivage du domaine extra-cellulaire

D : Inhibition de la dimérisation

E : Cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC)

F : Endocytose

Le récepteur de l'EGF a été le premier récepteur membranaire clairement impliqué dans la cancérogenèse avec la découverte de son homologie avec l'oncogène v-ErbB qui code pour une version tronquée et constitutivement active de ce récepteur. On a découvert depuis que les récepteurs ErbB sont impliqués par différents mécanismes dans beaucoup de cancers humains, en particulier des tumeurs solides. Les altérations observées sont des mutations, des surexpressions (avec ou sans amplification du gène) ou une stimulation anormale par leurs ligands [164-179-180].

3- HER2

Le gène HER2 tire son nom de son homologie avec le récepteur de l'EGF [54-165-175]. Simultanément à sa découverte, ont été décrits deux autres oncogènes homologues : neu, retrouvé dans les neuroglioblastomes de rat et v-erbB-2 intégré dans le génome de cellules d'érythroblastoses aviaires. Les gènes c-erbB et HER étant homologues, HER2–neu est aussi appelé c-erbB-2 [10-27-164-165].

Plus récemment, l'oncogène ERBB2 a vu son importance mise en évidence. Le HER2 est identifié dans plusieurs cancers, dont le plus connu est le cancer du sein. On lui reconnaît un potentiel oncogène plus important que pour les autres récepteurs [165]. Il est retrouvé amplifié dans environ 20 à 30 % des cancers du sein [8-9-10-11-13-14-15-16-17-18], aboutissant à une surexpression de la protéine correspondante à la surface des cellules cancéreuses mammaires [20-54-165-173]. Il n'y a pas de mutations identifiées pour le HER2 [165-169]. HER2 est une glycoprotéine transmembranaire de 185 kDa (ou p^{185HER2}) qui présente une structure bien caractéristique organisée en trois domaines [10-54-154]:

- un domaine extracellulaire présentant deux domaines riches en cystéine (ou boucles de dimérisation) et deux domaines de liaison du ligand ;
- un domaine transmembranaire qui permet l'ancrage du récepteur dans la membrane cellulaire ;
- un domaine intracytoplasmique riche en résidus tyrosine qui comprend le domaine catalytique tyrosine kinase.

3.1- Fonctions physiologiques du récepteur HER2

Au niveau cellulaire, les voies de signalisation activées par les récepteurs ErbB participent donc à la prolifération, à la migration et à la différenciation de beaucoup de types de cellules. Elles ont aussi un effet anti-apoptotique. Elles dirigent tout un réseau hiérarchisé et complexe de signalisation qui implique les quatre récepteurs de la famille HER [10-154-181]. Les signaux transmis par les hétérodimères contenant HER2 sont contrôlables et conduisent à une croissance cellulaire normale [10-154].

La répartition tissulaire des récepteurs ErbB et de leurs ligands, ainsi que des expériences d'inactivation ciblant ces gènes chez la souris, indiquent un rôle très important dans le développement du système cardiovasculaire (ErbB2 en particulier) (voir rubrique K-6.2.1), du système nerveux (ErbB3, ErbB4 et les neurégulines), des glandes mammaires, ainsi que des épithéliums en général [10-29-164-180-182]. Chez l'adulte, ces récepteurs restent aussi impliqués dans le fonctionnement normal de ces organes et tissus. Ce dernier point est illustré par les effets indésirables des thérapeutiques ciblant ces récepteurs [164]. Le trastuzumab, anticorps dirigé contre le domaine extracellulaire d'ErbB2, présente une toxicité cardiaque. Les inhibiteurs de l'activité kinase de l'EGFR provoquent souvent des rashes cutanés caractéristiques [164].

Certaines études suggèrent un rôle de HER2 dans l'embryogenèse et dans la prévention de la cardiomyopathie dilatée [10-29-183-184]. Par conséquent, la signalisation de HER2 peut être nécessaire pour la réparation des dommages des myocytes cardiaques induits par les anthracyclines [10-29-185].

3.2- Amplification et conséquences de la surexpression HER2 dans la cancérogenèse mammaire

Une amplification est un processus génétique bien caractérisé aboutissant à la multiplication sélective du nombre d'exemplaires d'un gène (ou d'un groupe limité de gènes adjacents, définissant un « amplicon »), indépendamment des gènes situés plus à distance sur le chromosome [20]. Ce phénomène est connu comme participant à l'oncogenèse dans plusieurs types tumoraux, cas de l'amplification d'HER2 dans les cancers du sein (Pour revue,

[186-187]). L'amplification génique a pour conséquence, en règle, l'hyperexpression du ou des gène(s) amplifié(s), et, lorsqu'il s'agit d'un oncogène comme HER2, elle donne un avantage sélectif prolifératif aux cellules qui en sont porteuses [20]. Les amplifications dans les carcinomes mammaires, et celles d'HER2 en particulier, surviennent en règle sous la forme de segments chromosomiques néoformés, uniques ou multiples, homogènes à l'échelle microscopique, constitués du gène ou groupe de gènes amplifiés. [20-188]. Typiquement, ces multiples copies localisées du gène donnent en Hybridation In Situ (HIS) des amas de signaux caractéristiques, dans les noyaux interphasiques (*figure 10*). Ce sont ces amplifications réelles qui sont associées à des expressions élevées de la protéine HER2 [20-189-190-191]. Toutefois, l'aneuploïdie des cellules tumorales peut rendre le diagnostic délicat [20].

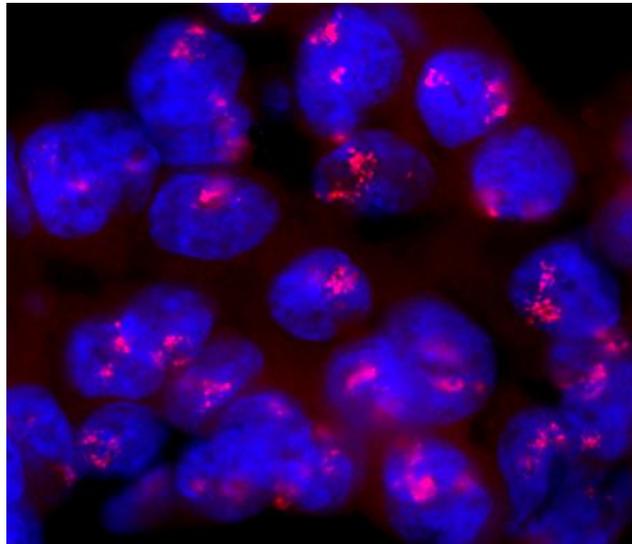


Figure 10. FISH HER2 (signaux rouges) sur coupes de tumeur incluse en paraffine montrant une amplification ; noter la disposition des signaux en amas [20].

La cellule épithéliale normale contient environ 20 000 à 50 000 molécules de récepteur HER2. La cellule épithéliale tumorale surexprimant HER2 renferme plus de 500 000, voire jusqu'à deux millions de molécules HER2 [27-154]. Ces tumeurs HER2+ présentent en proportion plus de métastases viscérales (pulmonaires, hépatiques) et cérébrales [27].

La surexpression d'HER2 dans les cancers du sein est corrélée à des facteurs de mauvais pronostic (grade élevé, statut négatif des récepteurs hormonaux, infiltration lymphoïde, index mitotique élevé) [10-27]. Lorsque surexprimée, la protéine HER2 acquiert un pouvoir oncogénique qui lui confère un rôle-clé dans la tumorigenèse mammaire, d'une part, en se dimérisant de manière permanente et non contrôlée et, d'autre part, en subissant le clivage de sa partie extracellulaire par les métalloprotéases matricielles [54-154-165-192].

La dimérisation permanente des récepteurs HER2 conduit à une activation excessive de la transduction des voies de signalisation induite par les récepteurs de la famille HER, en potentialise les effets et de ce fait, déclenche un signal mitotique très puissant [54-154].

Le clivage protéolytique du domaine extracellulaire du récepteur HER2 conduit à la formation d'un récepteur HER2 tronqué de sa partie extracellulaire, la protéine intracytoplasmique p^{95HER2}. Cette dernière possède une activité TK exacerbée qui lui confère une forte capacité d'autophosphorylation et de phosphorylation des substrats impliqués dans la transduction du signal mitogénique [154]. De plus, la surexpression du récepteur HER2 favorise la formation des homodimères HER2 normalement peu actifs, mais qui lorsque tronqués de leur partie extracellulaire sont activés de manière permanente et acquièrent un pouvoir oncogénique [154].

La surexpression d' ErbB2 est un facteur prédictif validé permettant de poser l'indication d'une thérapeutique ciblant ce récepteur en situation adjuvante et métastatique [54].

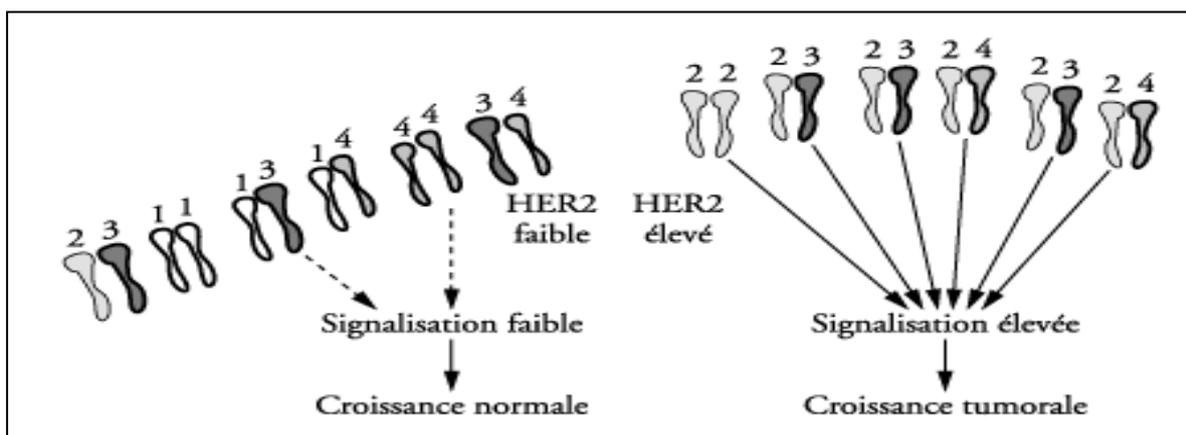


Figure 11. HER2 : de la physiologie à la pathologie [22].

3.3- Détermination du statut HER2

La détermination du statut HER2 est le prérequis pour la mise en place d'un traitement ciblé par trastuzumab [8-10-18-22-27-28-154-193].

Trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 ou amplifient le gène HER2, déterminé par une analyse précise et validée [8].

Afin d'assurer des résultats exacts et reproductibles, les analyses doivent être effectuées dans un laboratoire spécialisé, pouvant garantir la validation des procédures d'analyses [22].

La détection de l'amplification et/ou la surexpression de HER2 fait appel à deux méthodes : l'IHC et la HIS [10-20-25-27-28-194-195] qui permettent l'orientation thérapeutique. L'IHC constitue la méthode la plus largement utilisée [10-25-26-28-194-195] : de réalisation simple et rapide, elle est peu coûteuse et accessible à la plupart des laboratoires [10-20-25-26]. Elle est effectuée sur une partie de la pièce tumorale après biopsie [194-195]. Cette technique rencontre malheureusement différents problèmes [10-22] expliquant les résultats conflictuels parfois obtenus au sein des différentes études. Un exemple de cette variabilité est donné dans l'étude de Press et al. [22] dans laquelle le pourcentage d'expression de HER2 détecté par IHC au sein d'une population de cancers du sein fluctue entre 2% et 30% selon le type d'anticorps utilisé.

Les principaux problèmes identifiés lors de la détection de HER2 par IHC sont [22] :

- Perte/diminution de l'intensité de l'immunomarquage lors d'un stockage prolongé du matériel.
- Impact de la technique de fixation sur l'immunomarquage.
- Sensibilité et spécificité variables selon le type d'anticorps utilisés.
- Absence de standardisation des techniques de « révélation de l'antigène ».
- Absence de consensus concernant les échelles de marquage utilisées.

L'Herceptest (Dako) est la seule méthode d'IHC approuvée actuellement par la FDA aux États-Unis. Malheureusement, il fournit un taux non négligeable de résultats faux positifs [10-22-193] et n'est donc pas idéal pour prédire la sensibilité au traitement par trastuzumab.

L'expression du résultat est semi-quantitative [196], le résultat est donné sous la forme d'un score prenant en compte l'intensité du marquage membranaire et le pourcentage de cellules marquées dans la composante invasive ou dans la métastase (Le signal immunohistochimique spécifique est un marquage membranaire des cellules néoplasiques par un anticorps couplé à un chromogène) (*Tableau XI*). Le test est négatif (0 ou 1+) dans 60 à 65 % des cas, positif (3+) dans 12 à 17 % des cas et ambigu (2+) dans 20 à 25 % des cas [28]. Les patientes dont les tumeurs montrent une expression 3+ sont éligibles pour le traitement [8-20-25-26-183-196]. Pour les tumeurs classées 2+, la situation est plus complexe. Certains cas n'ont pas d'anomalie d'HER2, d'autres ont une surreprésentation, et enfin, les autres ont une amplification génique réelle. De ce fait, le statut du gène HER2 des tumeurs d'expression 2+ doit être vérifié dans un second temps par HIS [10-20-25-28-196].

Tableau XI : La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par IHC est la suivante [8-28] :

Score d'intensité de coloration	Coloration	Évaluation de la Surexpression de HER2
0	Absence de marquage ou inférieur à 10 % de cellules tumorales invasives	Négative
1+	Marquage faible et incomplet supérieur à 10 % de cellules tumorales invasives	Négative
2+	Marquage faible ou modéré et complet supérieur à 10 % de cellules et marquage fort et complet compris entre 10 et 30 % des cellules tumorales	Equivoque
3+	Marquage fort et complet supérieur ou égal à 30 % de cellules tumorales invasives	Positive

Les patientes porteuses d'une tumeur d'expression 2+ montrant une amplification en HIS pourront bénéficier du traitement par le trastuzumab. Cependant, des expériences étrangères et, en France, celles du groupe GEFPICS [197] ont montré que la validité des résultats obtenus par IHC suppose déjà une calibration adéquate de la technique par rapport à l'HIS, technique de référence [20].

L'HIS permet une visualisation directe sur la coupe tissulaire, dans les noyaux des cellules tumorales invasives, du nombre de copies du gène HER2, soit par une méthode en fluorescence FISH, soit une méthode impliquant un chromogène l'Hybridation In Situ Chromogénique (CISH). C'est cette expression du résultat sous la forme d'une variable discontinue (le nombre de signaux) qui fait de l'HIS la technique de référence par rapport à l'IHC [20-26], laquelle donne une variation continue d'intensité de marquage, plus difficile à évaluer pour les niveaux intermédiaires. De plus, les résultats de la FISH sont moins sensibles aux conditions de fixation (Bouin excepté) que ceux de l'IHC [20-198]. Les trousse de diagnostic comprennent la sonde HER2 seule, ou associée à une sonde centromérique du 17, permettant la détermination du nombre de copies du chromosome [10-20-195]. Le résultat de l'examen est donc donné en nombre moyen de signaux HER2 par noyau, ou en rapport du nombre de signaux HER2 sur signaux centromériques.

L'ASCO et le College of American Pathologists (CAP), après une importante méta-analyse, viennent de publier des recommandations communes [20-194] considérant un résultat comme positif, c'est-à-dire permettant l'éligibilité de la patiente au traitement par le trastuzumab, si la tumeur montre un nombre moyen de plus de six copies du gène HER2 par noyau ou un rapport signaux HER2 par centromère du chromosome 17 (CEP17) supérieur à 2,2 (*Tableau XII*). D'un point de vue génétique, un seuil de quatre ou cinq copies apparaît arbitraire et insuffisant pour qualifier une amplification, ce nombre de copies pouvant correspondre, à des tumeurs aneuploïdes porteuses d'une tétrasomie 17 et/ou des translocations déséquilibrées du 17q.

Tableau XII : Modalités de comptage des signaux pour l'évaluation du statut du gène *HER2*, selon les recommandations ASCO/CAP [20-194].

Signaux <i>HER2</i>	Signaux <i>HER2/ CEP17</i>	Statut <i>HER2</i>
< 4	< 1,8	Non amplifié
4–6	1,8–2,2	Ambigu
> 6	> 2,2	Amplifié

Les recommandations du *tableau XVI*, bien qu'imparfaites, en particulier en raison de la discordance de seuils de positivité en fonction de l'utilisation du seul nombre de copies d'*HER2* ou du rapport signaux *HER2* par *CEP17*, clarifient la situation et sont plus exigeantes que les antérieures. En effet, les tumeurs présentant entre quatre et six copies d'*HER2* ou des rapports *HER2* par *CEP17* inférieurs à 2,3 ne sont plus considérées comme porteuses d'une amplification. En pratique, en toute rigueur, les cas ne montrant que six ou sept copies d'*HER2* et qui n'auraient été analysés qu'avec la sonde *HER2* seule doivent être contrôlés avec une sonde centromérique du 17, afin de détecter les éventuelles polysomies de ce chromosome. Par ailleurs, les signaux en amas signent les amplifications.

La technique FISH est la forme d'*HIS* la plus connue. Elle pourrait constituer une méthode plus fiable et plus reproductible, mais plus coûteuse, permettant la visualisation de l'ADN de *HER2* et son « amplification » éventuelle au niveau des cellules tumorales. Elle utilise des sondes d'ADN marquées d'un fluorochrome qui se lient spécifiquement aux copies du gène et en permettent le décompte [26]. Le plus souvent, le FISH est effectué à l'aide de deux sondes différentes : l'une spécifique au gène *HER2* et l'autre spécifique au *CEP17* [20-191-199-200-201-202-203]. Comme une hausse du nombre de copies par cellule du gène *HER2* attribuable à une polysomie 17 ne représente pas une vraie amplification, l'utilisation simultanée des deux sondes permet cette correction [26].

La technique CISH est une forme d'*HIS* qui utilise une réaction chromogénique pour mettre en évidence les sondes d'ADN hybridées au site du gène. Elle présente un avantage

considérable sur la technique FISH, celui de ne pas exiger d'équipement spécialisé et coûteux. Toutefois, les deux sondes HER2 et CEP17 ne peuvent être utilisées simultanément et exigent deux réactions séparées d'hybridation. En pratique, il n'est pas rare que la sonde HER2 soit la seule utilisée pour le CISH [26].

Corrélation entre la FISH et l'IHC (*figure 12*)

Depuis que les cas 2+ en IHC ne sont plus considérés comme « positifs », les données de la littérature montrent une forte corrélation entre l'amplification du gène HER2 et l'hyperexpression de la protéine HER2, quelles que soient les méthodes utilisées. La comparaison entre les résultats des méthodes morphologiques (FISH et IHC), est particulièrement intéressante et montre un niveau de concordance très élevé, supérieur à 90 % [197-199-204-205-206]. Cependant, certains auteurs jugent la FISH beaucoup plus fiable, moins sujette à des variations d'interprétation du score et plus sensible en raison d'une plus grande résistance du matériel génomique à la fixation par rapport aux épitopes antigéniques [204-206-207-208-209].

À l'heure actuelle, il existe cependant une bonne corrélation entre l'IHC (3+) et la technique du FISH [22-23-24].

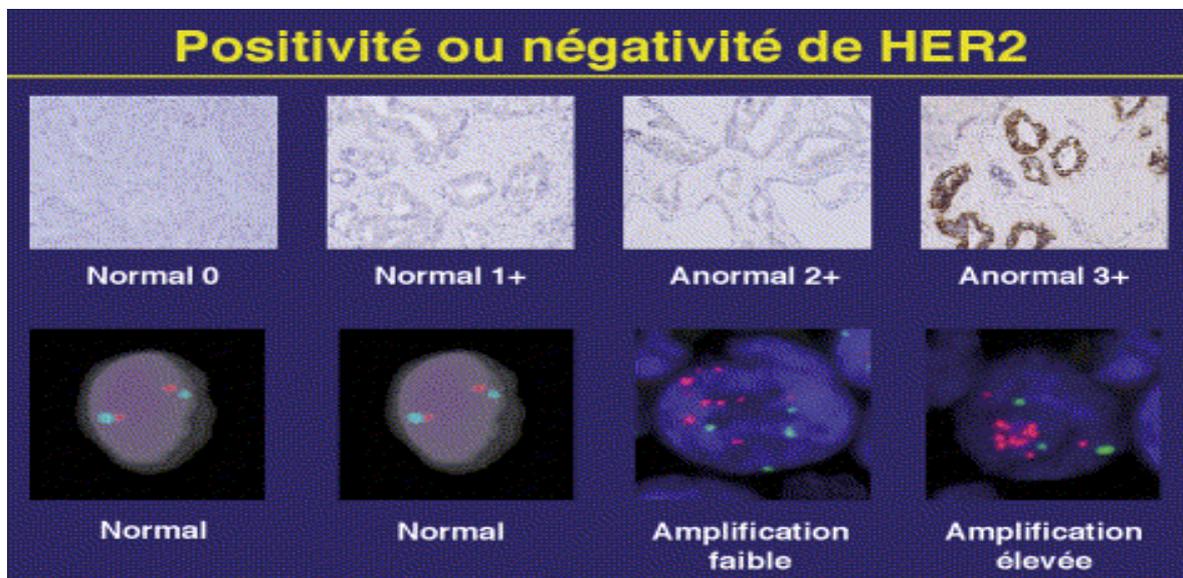


Figure 12. Corrélation entre IHC et FISH [27].

K- TRASTUZUMAB : HERCEPTIN®

1- Définition

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre HER2 surexprimé dans 20 à 30% des cancers primitifs du sein [8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19]. Il est produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) en continu [8-9-27-18].

L'idée initiale a été de développer des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le domaine extracellulaire du récepteur transmembranaire p185^{HER2/neu}. In vitro, les anticorps murins qui ont été testés ont montré leur efficacité en bloquant la prolifération de lignées cellulaires tumorales mammaires humaines surexprimant HER2. Cependant, in vivo, ces anticorps monoclonaux génèrent des anticorps dirigés contre les anti-anticorps murins. Un anticorps monoclonal chimérique a alors été mis au point : le rhu-mAb HER ou trastuzumab. Il associe 5 % de l'anticorps murin (c'est-à-dire la région dirigée contre p185^{HER2/neu}) et 95 % d'une immunoglobuline G humaine qui lui confère la spécificité d'espèce (*figure 13*) [27-14]. Cet anticorps chimérique bloque le récepteur p185^{HER2/neu} à l'origine de la cytotoxicité [14].

L'Herceptin® a été développé par Genentech, laboratoire américain à l'origine de nombreux médicaments issus de biotechnologies aux États-Unis et dans le monde [210]. Son AMM aux États-Unis date de juillet 1998 et en Europe d'août 2000 renouvelé en juillet 2010 [8-210]. Roche et Genentech ont signé, en juillet 1998, un contrat de licence procurant à Roche les droits exclusifs de sa commercialisation en Europe [210].

Il s'agit d'un médicament inscrit liste I soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier [8].

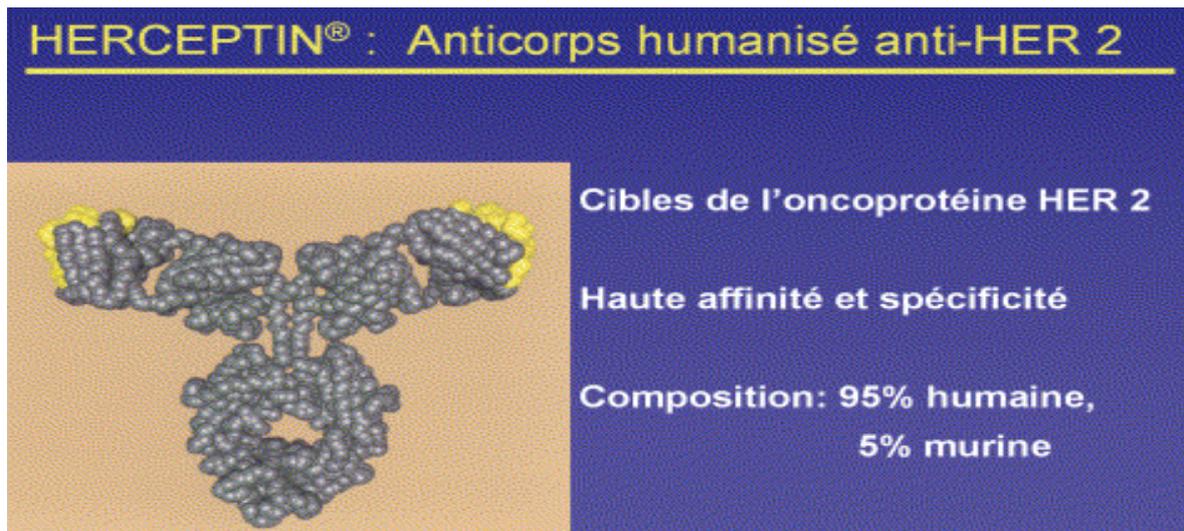


Figure 13. Trastuzumab : Anticorps humanisé anti-HER 2 [14-27].

2- Mécanisme d'action

Le trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxtamembranaire du domaine extracellulaire de HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2 [8-54]. IL se lie à la région extracellulaire de la protéine ErbB2 liée à la membrane et par cette liaison, il est en mesure d'inhiber la croissance tumorale [8-10-54-211-212]. La liaison du trastuzumab au récepteur HER2/neu peut avoir pour conséquence une internalisation et une destruction du récepteur [9-213] un blocage de la dimérisation à d'autres récepteurs et une stimulation de la formation de tétramères. Ce tétramère n'a aucune activité kinase et a donc perdu la capacité de transmettre à l'ADN des cellules tumorales le message de proliférer (*figure 14*) [8-9-54].

De plus, le trastuzumab, par son fragment Fc, est un puissant médiateur de l'ADCC [2-10-27-54-173-212-213-214] (*figure 15*). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression [8].

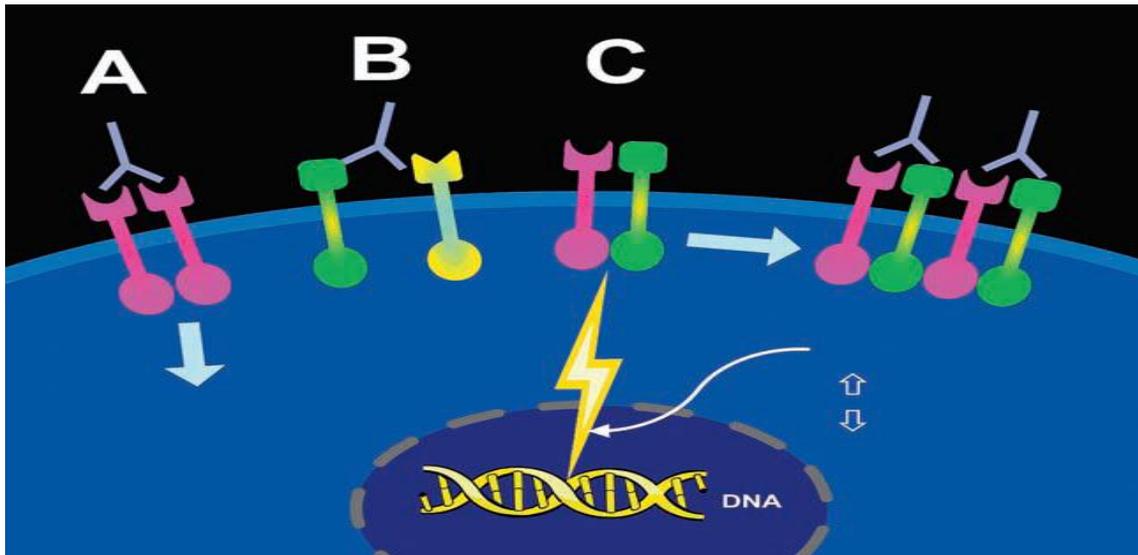


Figure 14. Mécanisme d'action du trastuzumab [9] :

- A** : la liaison de l'anticorps trastuzumab aux récepteurs Her2/neu peut entraîner une internalisation ou une destruction des récepteurs;
- B** : la liaison des récepteurs peut entraîner un obstacle spatial à la formation d'un hétérodimère actif;
- C** : l'hétérodimère actif entraîne, de par son activité de kinase, une transduction sans obstacle du signal en direction du noyau cellulaire, ce qui a pour conséquence une augmentation de la prolifération et un obstacle des cellules tumorales. La liaison de l'anticorps peut modifier l'équilibre de l'hétérodimère actif en faveur de la formation du tétramère et ainsi empêcher l'activité proliférative tumorale.

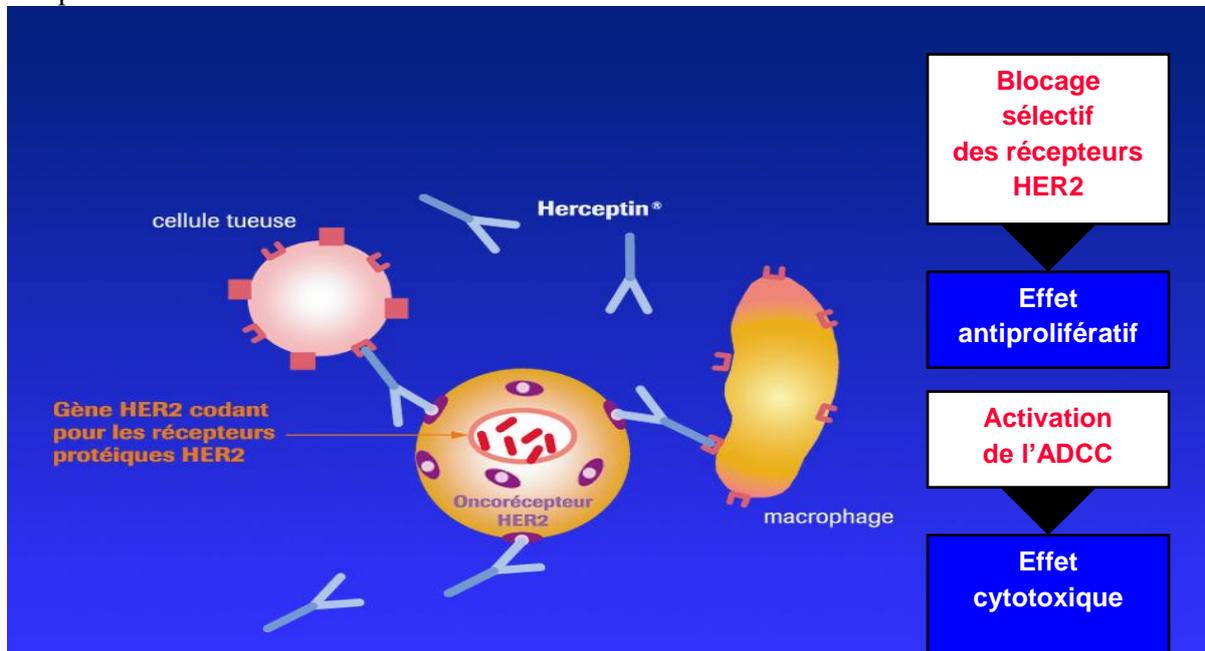


Figure 15. Effets antiprolifératif et cytotoxique de trastuzumab [215]

3- Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du trastuzumab a été étudiée chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique et en situation adjuvante [8]. Chez ces patients, l'administration hebdomadaire de 10, 50, 100, 250 et 500 mg de trastuzumab en perfusion intraveineuse de courte durée a mis en évidence une pharmacocinétique dose-dépendante [8-27]. Des études d'interactions n'ont pas été conduites avec trastuzumab [8].

3.1- Demi-vie

La demi-vie est d'environ 28,5 jours [8-9-27] (IC95, 25,5 - 32,8 jours) [8-241]. La période nécessaire à l'élimination du produit de la circulation peut aller jusqu'à 24 semaines (IC95, 18 - 24 semaines).

3.2- Concentration à l'équilibre

La concentration à l'équilibre devrait être atteinte approximativement dans les 20 semaines [8-9] (IC95, 18-24 semaines). Suivant une pharmacocinétique de population de cancer du sein métastatique évaluée dans les études cliniques de phases 1, II et III, l'aire sous la courbe moyenne estimée (sur une période d'une semaine) était de 578 mg jour/l et les concentrations moyennes estimées maximale (pic) et minimale (trough) étaient respectivement de 110 mg/l et de 66 mg/l [8-9]. Pour les patients en situation adjuvante qui ont reçu une dose de charge de trastuzumab de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines, la concentration minimale à l'équilibre de 63 mg/l était atteinte vers le cycle 13 (semaine 37) [8-9]. Les concentrations étaient comparables à celles reportées précédemment dans le cancer du sein métastatique [8].

L'élimination du trastuzumab après la fin du traitement dure de 18 à 24 semaines. Pour cette raison, durant cette période, la prudence est de rigueur dans l'administration de médicaments dont le profil d'effets indésirables est influencé par la présence du trastuzumab (par exemple, toxicité des anthracyclines) [8-9].

3.3- Clairance

La clairance a diminué inversement à la dose. Dans les essais cliniques effectués avec une dose de charge de 4 mg/kg de trastuzumab suivie d'une dose ultérieure hebdomadaire de 2 mg/kg, la clairance moyenne était de 0,225 l/jour [8-9].

L'influence des caractéristiques des patients (telles que l'âge ou la créatinémie) sur l'élimination du trastuzumab a également été évaluée. Les données suggèrent que l'élimination du trastuzumab n'est affectée dans aucun de ces groupes de patients, cependant, le design des études n'était pas spécifiquement conçu pour étudier l'impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique [8].

3.4- Volume de distribution

Dans toutes les études cliniques, le volume de distribution était voisin du volume sérique, soit 2,95 l [8-9].

3.5- Taux d'antigène circulant

Des concentrations mesurables du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène circulant) sont retrouvées dans le sérum de certains patients atteints de cancer mammaire avec surexpression de HER2 [8]. La mesure du taux d'antigène circulant dans les échantillons sériques initiaux a montré que 64 % (286/447) des patients avaient un taux mesurable d'antigène circulant, qui allait jusqu'à 1880 ng/ml (médiane : 11 ng/ml) [8]. Les patients dont les taux initiaux d'antigène circulant étaient les plus élevés avaient plus de chances d'avoir de faibles concentrations sériques minimales de trastuzumab [8]. Toutefois, en administration hebdomadaire, la plupart des patients ayant un fort taux d'antigène circulant ont atteint les concentrations sériques souhaitées de trastuzumab à la 6^{ème} semaine et aucune relation significative n'a été observée entre le taux initial d'antigène circulant et la réponse clinique [8].

4- Indications

4.1- Cancer du sein

4.1.1- Cancer du sein métastatique

Trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 [8-10-212-217] :

- a) en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- b) en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- c) en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- d) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

4.1.2- Cancer du sein en situation adjuvante

Trastuzumab est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) [8-217].

Trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou en situation adjuvante dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée [8-217] (voir rubrique II/J-3.3).

4.1.3- Situations non Acceptables [217]

- Cancers du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-
- Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante :

Cette situation est considérée comme scientifiquement non acceptable, compte tenu de :

- l'incidence élevée d'insuffisance cardiaque (IC) de l'association anthracycline-trastuzumab dans l'étude princeps [218] et mentionnée également dans différentes revues générales [33-219-220].
- de l'absence de résultats récents, convaincants permettant de conclure que l'association de trastuzumab et anthracyclines (y compris les anthracyclines réputées moins cardiotoxiques comme l'épirubicine ou les anthracyclines liposomales) n'est pas cardiotoxique.

4.2- Cancer gastrique métastatique

Trastuzumab est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5- fluoro-uracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traité pour leur maladie métastatique [8].

Trastuzumab doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 déterminée par une méthode précise et validée, définie par IHC2+ confirmé par un résultat FISH+, ou par IHC3+ [8].

5- Posologie et mode d'administration

Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement par trastuzumab [8-9-242]. Le traitement ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique [8].

5.1- Cancer du sein métastatique : administration hebdomadaire

Les doses de charge et les doses ultérieures indiquées ci-après sont recommandées, aussi bien en monothérapie qu'en association avec le paclitaxel, le docetaxel ou un inhibiteur de l'aromatase [8-9].

Dose de charge

La dose de charge initiale de trastuzumab préconisée est de 4 mg/kg de poids corporel [8-9].

Doses suivantes

La dose hebdomadaire de trastuzumab recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel, et débute une semaine après l'administration de la dose de charge [8-9-10].

Méthode d'administration

Trastuzumab est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes [8-9-10]. Les patients doivent être surveillés pendant six heures au moins suivant le début de la première perfusion et deux heures après le début des perfusions ultérieures pour des symptômes tels que: fièvre et frissons, ou autres symptômes liés à la perfusion. L'interruption de la perfusion peut aider à contrôler ces symptômes ; la perfusion peut être reprise après disparition des symptômes [8].

Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Un équipement d'urgence doit être immédiatement disponible [8-10].

Administration en association avec le paclitaxel ou le docetaxel

Dans les études pivotales, le paclitaxel ou le docetaxel a été administré le lendemain de la première dose de trastuzumab ou immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab, si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée [8].

Administration en association à un inhibiteur de l'aromatase

Dans l'étude pivot, trastuzumab et l'anastrozole étaient administrés à partir du jour 1. Il n'y avait pas de restriction quant à l'ordre d'administration de trastuzumab et de l'anastrozole [8].

5.2- Cancer du sein métastatique : administration toutes les 3 semaines

Alternativement, les doses de charge et les suivantes sont recommandées en monothérapie et en association avec le paclitaxel, le docetaxel ou un inhibiteur de l'aromatase [8].

La dose de charge initiale de trastuzumab est de 8 mg/kg de poids corporel, suivie 3 semaines plus tard de 6 mg/kg de poids corporel puis de 6 mg/kg administrés toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse d'environ 90 minutes [8-9-10]. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes [8-10].

5.3- Cancer du sein en situation adjuvante : administration toutes les 3 semaines

Dans l'étude HERA (voir rubrique V/E-3), trastuzumab était initié après une chimiothérapie standard (le plus souvent des protocoles à base d'anthracyclines ou d'anthracyclines plus un taxane).

La dose de charge initiale de trastuzumab était de 8 mg/kg de poids corporel suivie 3 semaines plus tard de 6 mg/kg de poids corporel puis de 6 mg/kg administrés toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse d'environ 90 minutes [8-9-10]. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes [8-10].

5.4- Cancer du sein en situation adjuvante : administration hebdomadaire

En situation adjuvante, trastuzumab a également été étudié en administration hebdomadaire (dose de charge initiale de 4 mg/kg suivi de 2 mg/kg toutes les semaines pendant 1 an [8-10]) en association au paclitaxel [administration hebdomadaire (80 mg/m²) ou toutes les 3 semaines (175 mg/m²) pour une durée totale de 12 semaines] après 4 cycles de

AC (doxorubicine 60 mg/m² en bolus I.V. associée au cyclophosphamide 600 mg/m² pendant 20-30 minutes).

5.5- Réduction des doses

Aucune réduction de la dose de trastuzumab n'a été effectuée lors des essais cliniques [8]. Les patients peuvent poursuivre le traitement par trastuzumab au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, mais pendant cette période, en raison des complications neutropéniques, ils doivent être étroitement surveillés [8].

5.6- Populations particulières de patients

Des données cliniques montrent que l'élimination de trastuzumab n'est pas modifiée par l'âge ni la créatinémie. Dans les essais cliniques, aucune réduction des doses de trastuzumab n'a été pratiquée chez les patients âgés [8]. Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Toutefois, dans l'analyse des données pharmacocinétiques, il n'a pas été montré que l'âge et l'insuffisance rénale affectaient le devenir du trastuzumab [8-9].

5.7- Utilisation chez l'enfant

Trastuzumab ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité [8].

6- Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation de trastuzumab sont : une cardiotoxicité, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie) et des évènements indésirables pulmonaires.

6.1- Effets indésirables graves [8]

Au moins un cas des effets indésirables graves suivants est survenu chez au moins un patient traité par trastuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie dans les essais cliniques ou a été rapporté après commercialisation (*tableau XIII*).

Tableau XIII : Effets indésirables du trastuzumab [8].

Organes	Effets indésirables
Ensemble de l'organisme :	réaction d'hypersensibilité, réaction ou choc anaphylactique, angio-œdème, ataxie, sepsis, frissons et fièvre, asthénie, fièvre, tremblements, céphalée, parésie, douleur thoracique, fatigue, symptômes liés à la perfusion, œdème périphérique, douleur osseuse, coma, méningite, œdème cérébral, pensées anormales, progression de la néoplasie
Appareil cardiovasculaire :	cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (ICC), aggravation d'une ICC, diminution de la FE, hypotension, épanchement péricardique, bradycardie, troubles cérébrovasculaires, IC, choc cardiogénique, péricardite
Appareil digestif :	atteinte hépatocellulaire, douleur à la palpation du foie, diarrhée, nausées et vomissements, pancréatite, insuffisance hépatique, ictère
Organes hématopoïétiques :	leucémie, neutropénie fébrile, neutropénie, thrombopénie, anémie, hypoprothrombinémie
Infections	cellulite, érysipèle
Métabolisme :	hyperkaliémie
Système musculo-squelettique :	myalgie
Système nerveux :	dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique
Rein :	glomérulonéphrite membraneuse, néphropathie glomérulaire, insuffisance rénale
Appareil respiratoire :	bronchospasme, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon, insuffisance respiratoire, dyspnée, hypoxie, œdème laryngé, détresse respiratoire aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë, respiration de Cheyne-Stokes, infiltrats pulmonaires, pneumonie, pneumopathie, fibrose pulmonaire
Peau et annexes :	rash cutané, dermatite, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson
Organe des sens :	œdème papillaire, larmolement anormal, hémorragie rétinienne, surdité

6.2.- Toxicité cardiaque (voir rubrique V/F)

Une cardiotoxicité (IC) de classe II-IV (New York Heart Association : NYHA) est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation de trastuzumab. Cette réaction a été associée à une issue fatale [8].

Une réduction de la FEV (Fraction d'éjection ventriculaire), des signes et symptômes d'IC, tels que dyspnée, orthopnée, aggravation de la toux, œdème pulmonaire et galop S3 ont été observés chez des patients sous trastuzumab [8].

6.2.1- Pathophysiologie

Les études précliniques n'ont démontré aucune cardiotoxicité avec le trastuzumab. Cet anticorps humanisé, dont la partie variable est d'origine murine, n'est pas capable de reconnaître et donc de se lier au récepteur HER2 du rat, du chien ou du singe. La partie variable est spécifique de HER2 de l'homme [221-222-223].

Tout cela sous-entend que nous ne disposons pas d'un modèle animal fiable. Chez l'être humain, l'expression du récepteur HER2 à la surface des cellules du myocarde est faible, tout comme l'expression de son ARNm [221]. Le trastuzumab cible un récepteur TK, appelé HER2, réduisant sa capacité de signalisation intracellulaire appartenant à la famille de récepteurs TK de type ErbB. Ces récepteurs sont stimulés par un groupe de protéines appelées neurégulines, qui causent une hétérodimérisation entre ErbB2 et ErbB4 ou ErbB3 [15-221-224] (voir rubrique II/J-2). Il a été constaté au niveau des cellules myocardiques la présence d'hétérodimères HER2/HER4 [221-223].

La famille des récepteurs HER joue un rôle prépondérant dans le développement du myocarde. Il a été démontré par Zhao et al. [221] que la neuroréguline-1 est un ligand de l'hétérodimère HER2/HER4 [221].

Chez les souris présentant des anomalies génétiques au niveau de la neuréguline-1, d'ErbB2 ou d'ErbB4, le phénotype est similaire, caractérisé par l'absence de trabéculations dans le ventricule [221-225]. Lorsque l'expression d'ErbB2 est réduite d'environ 70 % chez les souris, leur cœur se développe normalement, mais elles développent également une

cardiomyopathie dilatée [15-226]. Chez les rongeurs et les sujets humains adultes, une corrélation a été démontrée entre la dépression de la fonction myocardique et la baisse des taux myocardiques d'ErbB [15-29]. Lors de la récupération de la fonction cardiaque, les taux myocardiques d'ErbB se rétablissent également [15-29]. De plus, comme c'est le cas avec le trastuzumab, le blocage de la signalisation d'ErbB2 altère la fonction myocardique [29].

Inversement, l'augmentation de la signalisation d'ErbB2 s'est avérée réduire l'IC dans des modèles d'IC induite par un infarctus, une infection virale, l'anthracycline et un stimulateur cardiaque chez des rongeurs et des chiens [15-227].

La neuréguline-1, par l'activation des récepteurs ErbB2 et ErbB4, favorise l'hypertrophie et la prolifération des cardiomyocytes adultes et embryonnaires et surtout, réduit l'apoptose des cardiomyocytes [15-221]. On pense que la réduction de l'apoptose des cardiomyocytes entraîne un cycle d'aggravation de l'IC due à un nombre réduit de cardiomyocytes. Cela cause un étirement mécanique accru accompagné d'une activation neurohumorale et par conséquent, une aggravation de la dysfonction myocardique et une apoptose myocardique subséquente [221-228]. La signalisation par le biais des récepteurs ErbB2 et ErbB4 protège les cardiomyocytes de l'apoptose en activant Akt. Akt est une sérine/thréonine kinase qui empêche l'apoptose in vivo par phosphorylation et inactivation des protéines intervenant dans la mort programmée des cellules [221-228-229]. L'activation d'Akt seule est insuffisante pour protéger les cardiomyocytes de l'apoptose [221-230]. La survie des cardiomyocytes résulte probablement de la signalisation nette des cardiomyocytes en faveur de l'anti-apoptose, avec l'activation d'autres facteurs tels que le facteur-1 de type insuline et la cardiotrophine-1 [231-232].

Si le trastuzumab prévient l'apoptose, la question est donc de savoir qu'est-ce qui déclenche l'activation des voies apoptotiques? L'hypothèse des « deux événements » a été élaborée pour expliquer la dysfonction cardiaque associée au traitement avec le trastuzumab (*figure 16*). Les voies du stress cardiaque sont induites par la surcharge hémodynamique ou la cardiotoxicité de l'anthracycline. L'utilisation du trastuzumab bloque la signalisation antiapoptotique qui neutraliserait les voies de signalisation du stress cardiaque, entraînant ainsi une dysfonction cardiaque [15-233].

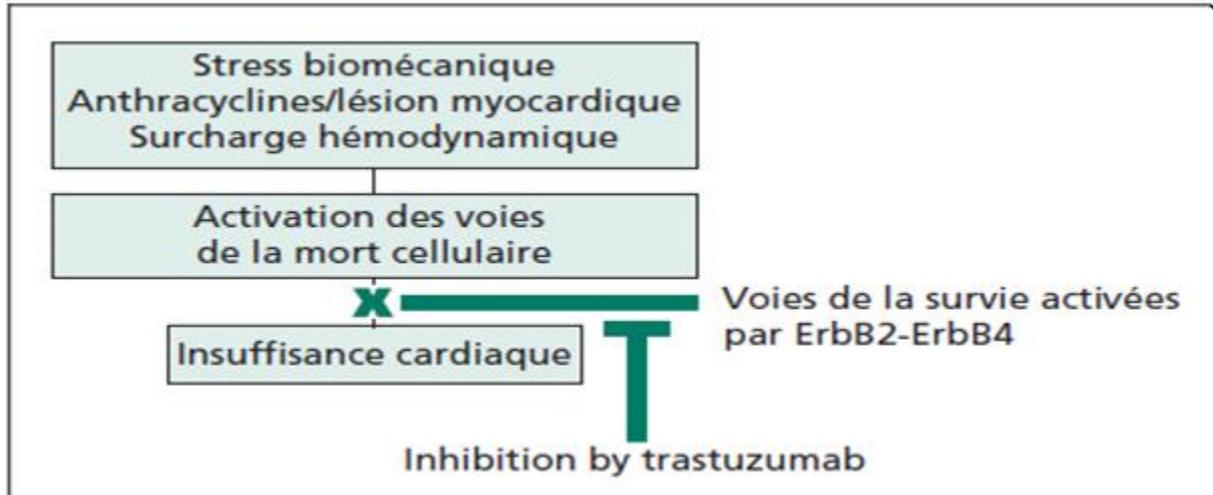


Figure 16. Mécanisme d'action de la cardiotoxicité liée au trastuzumab [15].

6.2.2- Recommandation pour la surveillance de la fonction cardiaque chez les patients sous trastuzumab

En se fondant sur les données actuelles, les laboratoires Roche (panel d'experts cardiologues [234]) ainsi que le groupe d'expert du Crec (Cardiac Review and Evaluation Committee) [221-225] ont établi des règles de prescription et de surveillance de la fonction cardiaque chez les patients sous trastuzumab (*tableau XIV*).

La fonction ventriculaire gauche devra être déterminée soit par scintigraphie myocardique, soit par échocardiographie. À chacune des injections, l'examen clinique veillera à détecter précocement les signes de dysfonctionnement cardiaque [221] :

prise pondérale de plus de 2 kg ou augmentation des pulsions cardiaques de 10-20 battements par minute, asthénie persistante, dyspnée. Ces signes cliniques doivent conduire à la réalisation d'une nouvelle FEV. Les patients qui présentent une défaillance cardiaque doivent être traités de manière symptomatique (bêtabloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion) et le traitement par le trastuzumab arrêté. Il pourra être repris en cas de récupération de la FEV.

Dans l'étude pivot, sur les 41 patientes qui ont présenté des signes cliniques de dysfonctionnement cardiaque et ont été traitées, 28 ont poursuivi leur traitement sans nouvel épisode et 13 n'ont pas pu le reprendre de manière définitive. Chez les patients qui ne

présentent qu'une baisse de la FEVG (Fraction d'éjection ventriculaire gauche) et sont asymptomatiques, il est recommandé de réaliser des contrôles de la FEVG plus fréquemment [221].

Tableau XIV : Recommandation selon le Crec de la surveillance de la fonction cardiaque et conduite à tenir en cas d'altération [221].

Signe clinique	FEVG	Trastuzumab	FEVG	Traitement
Asymptomatique	↓	Poursuite	A répéter tous les 4 semaines	Discuter les bêtabloquants
	↓ > 10 points	Poursuite	A répéter tous les 4 semaines	
	↓ 10-20 points	Poursuite	A répéter toutes les 2 à 4 semaines -amélioration : surveillance FEV -pas d'amélioration : arrêt du traitement	Traitement de la défaillance cardiovasculaire
	↓ > 20 points 30 < FEV < 40 %	Suspension	A répéter 2 semaines après -amélioration > 45% : poursuite du traitement -pas d'amélioration : arrêt du traitement	Traitement de la défaillance cardiovasculaire
Symptomatique	↓ < 10 points	Poursuite		Rechercher une étiologie non cardiaque
	↓ > 10 points et FEV > 50 %	Poursuite	A répéter toutes les 2 à 4 semaines -amélioration ou stabilisation : poursuite du traitement -pas d'amélioration : arrêt du traitement	Traitement de la défaillance cardiovasculaire
	↓ < 30 points	Arrêt	Arrêt de trastuzumab	Traitement de la défaillance cardiovasculaire

↓ : Diminution

7- Contre-indications

Patients avec une hypersensibilité connue au trastuzumab, aux protéines mutines ou à l'un des excipients [8].

Patients présentant une dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénodépendants [8].

8- Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé lors des essais cliniques menés chez l'homme. Dans les essais cliniques, aucune dose unique de trastuzumab seul n'a dépassé 10 mg/kg. Jusqu'à cette dose, le produit a été bien toléré [8].

9- Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le risque d'apparition d'interactions avec les traitements concomitants ne peut pas être exclu [8-9].

10- Grossesse et allaitement

Grossesse

Des études destinées à évaluer les effets de trastuzumab sur la reproduction ont été menées chez le singe cynomolgus en utilisant des doses jusqu'à 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg préconisée chez l'homme [8]. Ces études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité, ni de fœtotoxicité. Il a été observé un passage transplacentaire du trastuzumab durant les périodes initiale (du 20^e au 50^e jour de la gestation) et tardive (du 120^e au 150^e jour de la gestation) du développement fœtal. Dans la mesure où les études de reproduction menées chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, l'administration de trastuzumab doit être évitée pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus [8].

Depuis la commercialisation, des cas d'oligohydramnios ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant Herceptin [8].

Allaitement

Une étude menée chez des femelles cynomolgus allaitantes et utilisant des doses de trastuzumab 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg préconisée en clinique, a démontré que le trastuzumab passe dans le lait maternel [8]. La présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'a été associée à aucun événement indésirable sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge de 1 mois. Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Etant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par trastuzumab et les 6 mois qui suivent la dernière administration [8].



*III- Matériels et
méthodes*



A- OBJECTIFS

Le présent travail se propose :

- D'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par trastuzumab dans la maladie métastatique et adjuvante du cancer du sein HER2 +.
- De discuter les données d'efficacité et de tolérance à travers une revue de littérature.

B- MATERIELS

1- Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, sur dossier, qui a concerné 24 observations colligées durant une période de 26,5 mois (2 ans et 2,5 mois) entre le 27/08/07 et le 12/11/09 au service des archives à l'institut national d'oncologie Sidi Mohamed Ben Abdallah de Rabat.

Cette étude est basée sur l'analyse des dossiers des malades atteintes de cancer du sein HER2+ ayant bénéficiées d'un traitement par trastuzumab pour leur maladie adjuvante ou métastatique.

2- Les critères d'inclusion

- Patientes ayant un âge de 18 ans jusqu'à 75 ans.
- Patientes ayant une preuve histologique de cancer mammaire (adénocarcinome).
- Patientes ayant un statut HER2/neu-positif déterminé par IHC et/ou par FISH.
- Patientes traitées par trastuzumab.

3- Les critères d'exclusion

- Patientes atteintes de cancer du sein HER2-négatif ou statut HER2 inconnu.
- Patientes n'ayant pas reçu de traitement par trastuzumab.
- Patientes avec données inexploitable.

- Patientes présentant une contre-indication cardiaque et ne peuvent être traitées par trastuzumab.

4- Recueil et nature des données

Pour mener à bien cette étude, on a défini une fiche d'exploitation (cf. Annexe 1). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données épidémiologiques (nom, âge, sexe),
- Les données cliniques,
- Les données paracliniques,
- Les données anatomopathologiques,
- Les données thérapeutiques et évolutives.

C- ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS 10.0 et l'Excel 2007 pour Windows.

Elle a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences. Les résultats ont été exprimés par pourcentage (effectif) pour des variables qualitatives. Ils sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de courbes.



IV- Résultats



A- DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

1- Nombre de cas étudiés

Les cas étudiés sont au nombre de 24, une de ces 24 patientes est traitée par trastuzumab pour sa maladie adjuvante et celle métastatique après récurrence métastatique osseuse. Dans le traitement des résultats on a considéré que cette patiente est incluse dans les deux types de cancer du sein et le nombre de cas sera pour la maladie adjuvante (cohorte A) n=14. Celui de la maladie métastatique (cohorte B) est de n=11 au lieu de n=10.

2- Ville de résidence

Les patientes sont originaires de différentes villes, la répartition est la suivante (*figure 17*) :

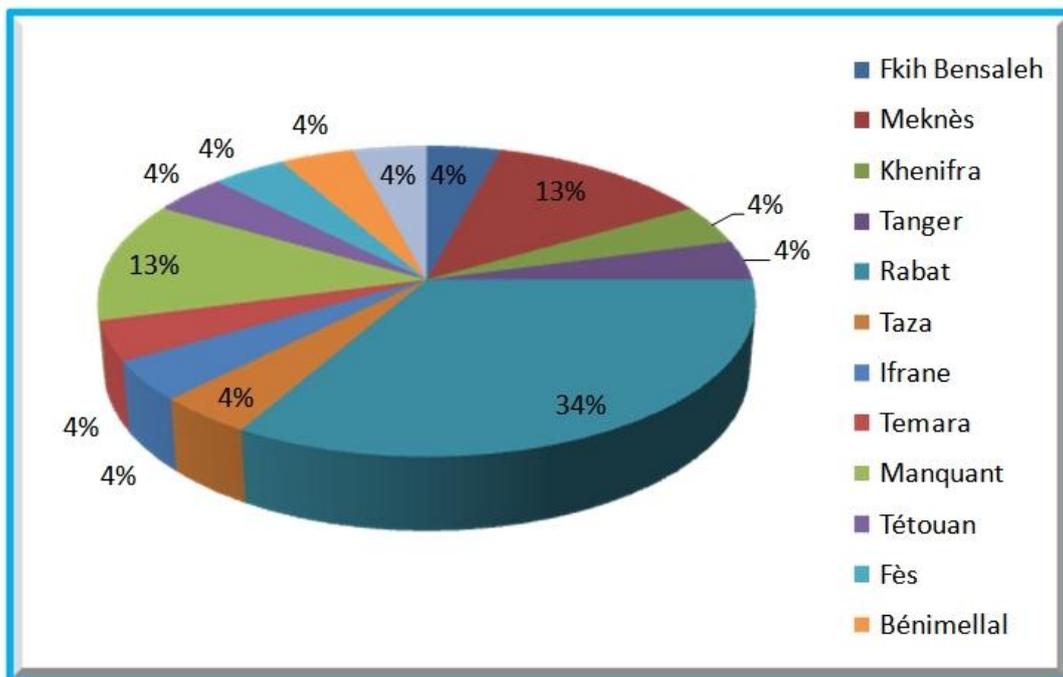


Figure 17. Répartition des patientes selon les villes de résidence.

3- Situation familiale

2 cas sont célibataires (8%), 21 mariés (88%) et un cas veuf (4%) (*figure 18*).

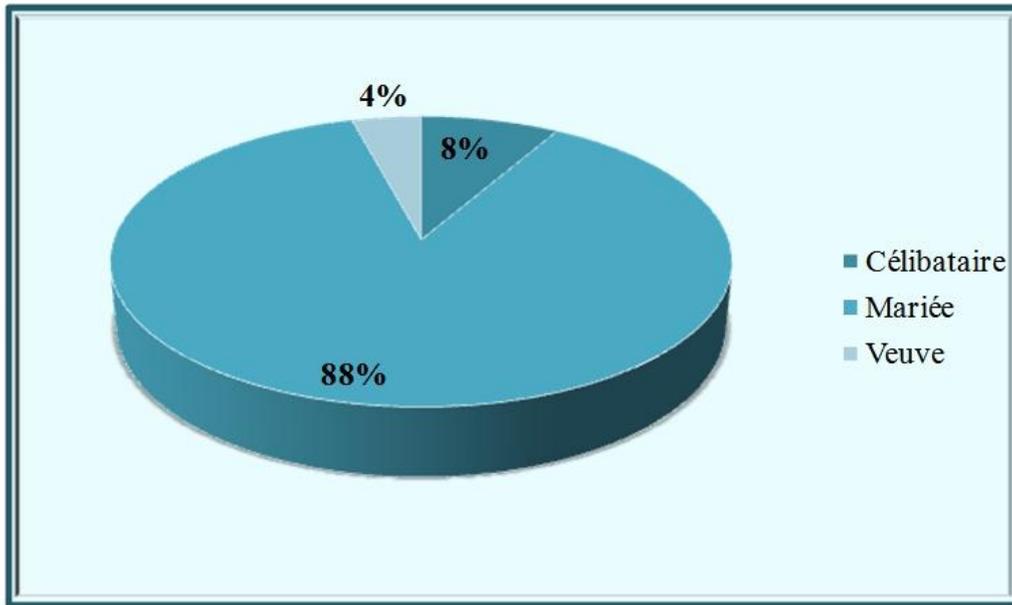


Figure 18. Répartition des patientes en fonction de la situation familiale.

4- Couverture sociale

Vingt-deux cas sont couverts socialement (92% : 1 CNSS (4,5%), 16 CNOPS (72,7%) et 5 non précisés (22,7%)), les deux cas restants sont non couverts (8%) (*figure 19*).

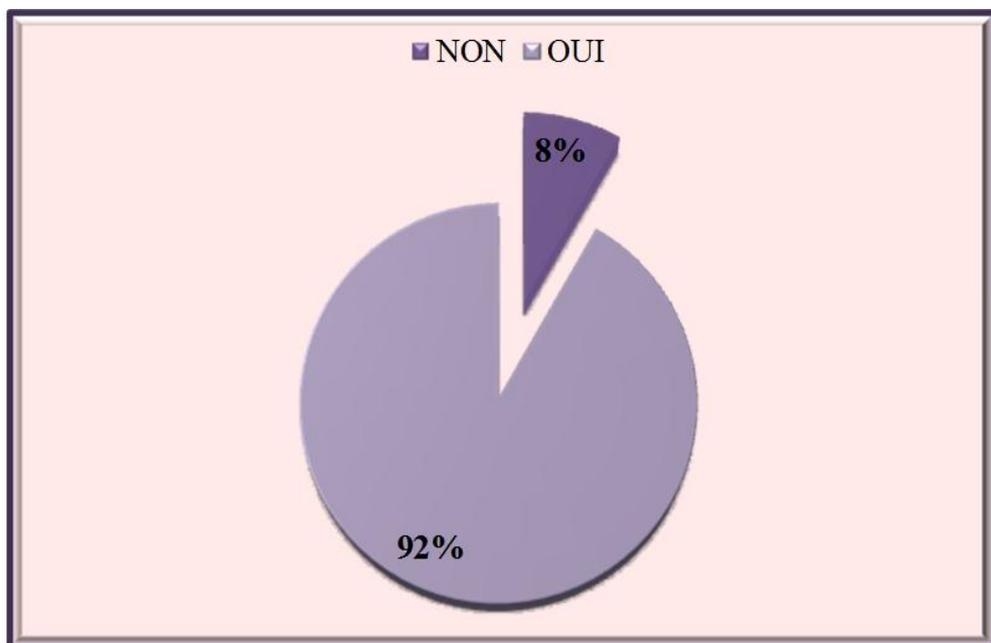


Figure 19. Répartition des patientes en fonction de la couverture sociale

A- DONNEES CLINIQUES

1- Interrogatoire

1.1- L'âge

L'âge de nos patientes varie entre 30 et 72 ans avec un âge médian de 46,5 ans, La tranche la plus touchée est celle située entre 41 et 50 ans : 9 cas (37,5%). (tableau XV, figure 20).

Tableau XV : Nombre de cas et pourcentage de la tranche d'âge des patientes.

Tranche d'âge	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Nombre de cas	3	3	9	6	2	1
%	12,5	12,5	37,5	25	8,3	4,1

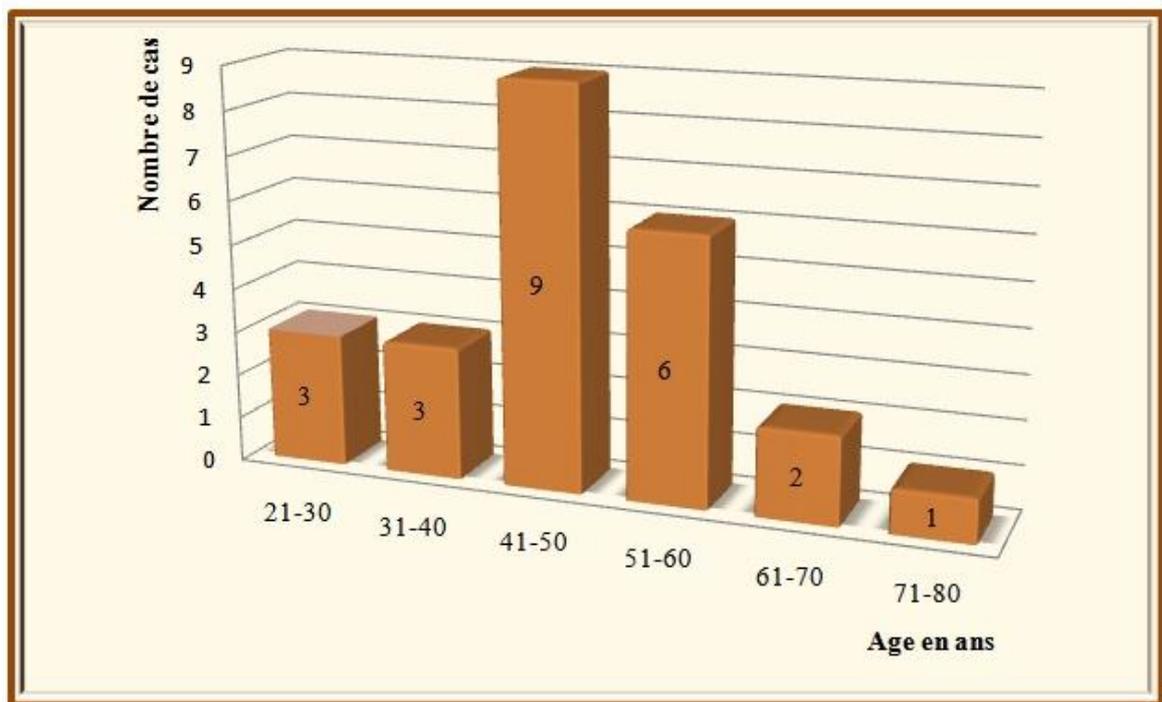


Figure 20. Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge.

Le cancer est moins fréquent chez la femme jeune (< à 35ans) : (*figure 21*)

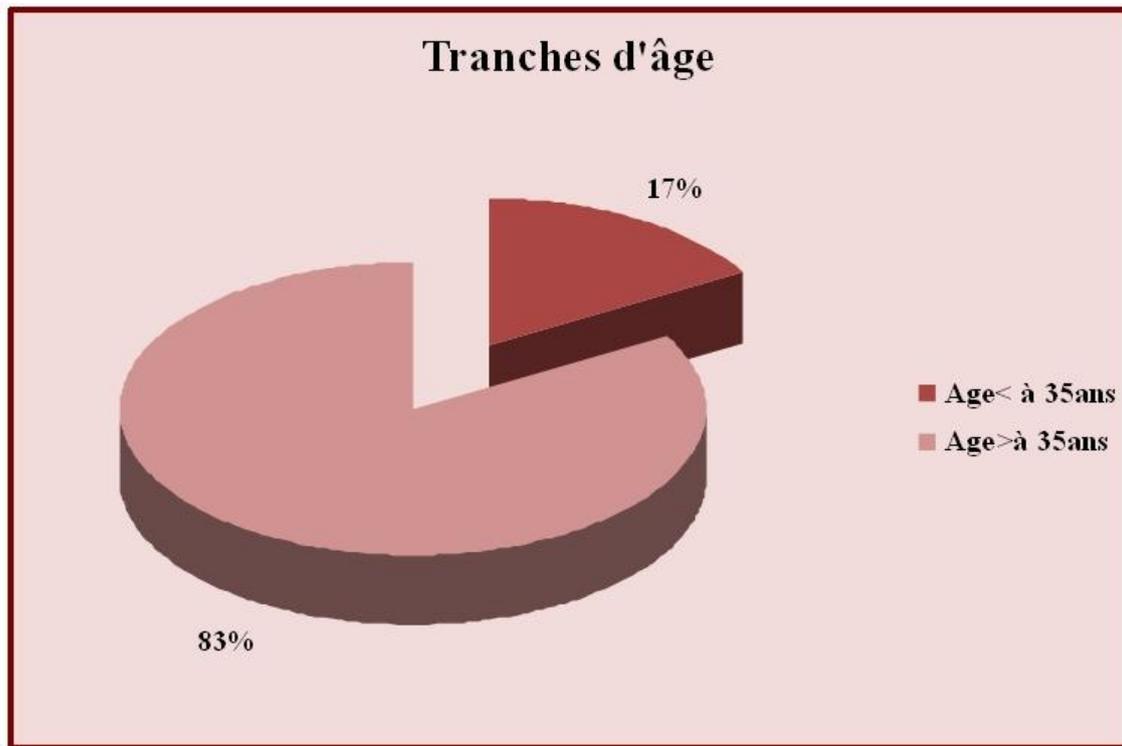


Figure 21. Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge < à 35 ans ou > à 35 ans.

1.2- Antécédents

Pour la présente étude, l'interrogatoire a révélé 2 cas d'antécédents familiaux de cancer de sein ce qui représente 8.3% des cas :

1^{er} cas : 3 cousines 1^{er} degré, une est décédée les deux autres traitées.

2^{ème} cas : une sœur atteinte de cancer du sein est décédée.

Concernant les antécédents personnels 1 patiente avait un antécédent de cancer de sein (4,1 %) et une autre un antécédent d'un polype endométrial (4,1%) (*tableau XVI*).

Pour les autres antécédents on a :

Tableau XVI : Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux.

Antécédents médicaux	Antécédents chirurgicaux
Diabète insulino-dépendant : 1 cas (4,1%)	Ligature des trompes : 1 cas (4,1%)
Hypertension artérielle (HTA) : 3 cas (12,5%)	Cholécystectomie : 1 cas 4,1%)
Diabète non insulino-dépendant : 2 cas (8,3%)	Goitre : 1 cas (4,1%)
Maladie d'Alzheimer : 1 cas (4,1%)	Hernie discale : 1 cas (4,1%)

1.3- Parité

Parmi les 24 patientes recensées, 3 sont nullipares (12,5%), les paucipares (moins de 3 grossesses) sont au nombre de 3 (12,5%) et les multipares au nombre de 18 (75%).

1.4- Age des ménarches

Est réparti ainsi :

Tableau XVII : Répartition des patientes en fonction de l'âge des ménarches.

Tranche d'âge	Fréquence	Pour cent	Pourcentage valide
10-12 ans	2	8,3	50
13-15 ans	2	8,3	50
Total	4	16,6	100
Système manquant	20	83,3	
Total	24	100,0	

1.5- Allaitement maternel

Six patientes confirment avoir allaité au sein leurs enfants (25%).

1.6- Contraceptifs oraux

Dix patientes ont pris des contraceptifs oraux au cours de leur vie (41,6%).

1.7- Ménopause

Treize patientes sont en pré-ménopause (54,1%) versus 8 patientes déjà ménopausées (33,3%). Les 3 cas restants sont des manquants.

Tableau XVIII : Récapitulatif des facteurs de risque épidémiologiques

<i>Antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou utérus</i>	4 patientes (16,6%)
<i>Age des ménarches précoce ≤ 12 ans</i>	2 patientes (8,3%), 20 manquants (83,3%)
<i>Pas de grossesse menée à terme avant 19 ans</i>	24 patientes (100%)
<i>Absence d'allaitement</i>	Manque de données
<i>Nullipares</i>	3 patientes (12,5%)

2- Examen clinique

2.1- Circonstances de découverte de la tumeur

Le diagnostic est posé après mammographie de dépistage individuel chez 1 patiente (4.1%).

Cinq patientes (20.8%) ont consulté parce qu'elles présentent une mastodynie, 2 présentent un écoulement mammelonnaire (8,3%), et 18 patientes (75%) ont découvert fortuitement leurs nodules suite à une autopalpation.

2.2- Sièges de la tumeur mammaire

La tumeur se présente au niveau du sein gauche chez 8 patientes (33,3% des cas) versus 16 tumeurs du sein droit (66,7%), leur répartition selon les quadrants est présentée dans le *tableau XIX* avec 5 quadrants manquants du sein droit :

Tableau XIX : Répartition des tumeurs selon le siège.

Siège	Sein gauche					Sein droit				
	QSE	QSI+QII	QSE+QSI	QII+QSE	QIE	QSE	QSI+QSE	QIE	QSI+QII	Manquant
Nombres de cas	4	1	1	1	1	6	1	4	1	4
%	50	12,5	12,5	12,5	12,5	37,5	6,2	25	6,2	25

2.3- Taille de la tumeur mammaire

La taille clinique des tumeurs traitées varie entre des tumeurs classées T1 (tumeurs de 2 centimètres ou moins) et des tumeurs classées T4 avec extension à la paroi thoracique ou à la peau ou tumeurs inflammatoires. Leur répartition est la suivante (*figure 22*) :

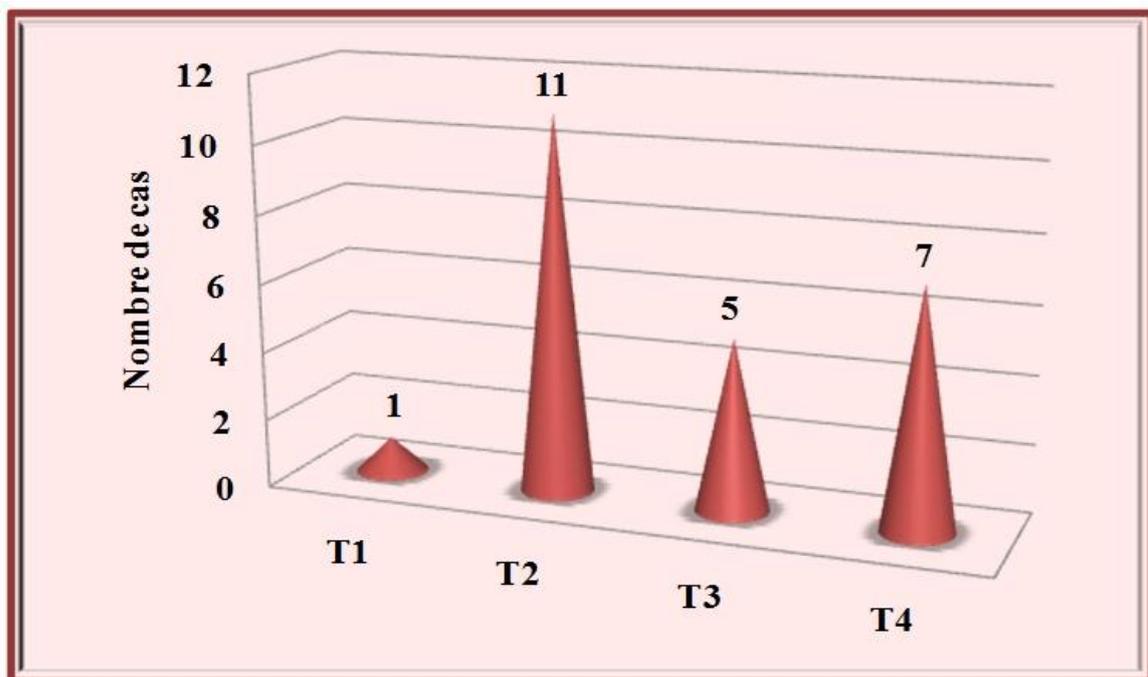


Figure 22. Répartition des tumeurs en fonction de la taille

Tableau XX : Répartition de la taille des tumeurs en situation métastatique et en adjuvante.

	Cohorte A	Cohorte B
T1	1 (7,7%)	0 (0%)
T2	6 (46,2%)	5 (45,5%)
T3	3 (23,1%)	2 (18,2%)
T4	3 (23,1%)	4 (36,4%)
Total	13 (100%)	11 (100%)

2.4- Statut des ganglions axillaires

L'examen clinique du creux axillaire a conclu chez 6 patientes (54,5%) la présence d'adénopathies axillaires en situation métastatique dont une N1 et 5 sont des N3. En situation adjuvante 10 patientes (76,9%) présentent des adénopathies axillaires ; 5 sont des N1, une N2 et 4 cas N3.

C. DONNEES PARACLINIQUES

1- Moyens de diagnostic anatomopathologique

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un prélèvement tumoral pour étude anatomopathologique avant toute décision thérapeutique. Les moyens utilisés sont une biopsie, une cytoponction ou bien une étude extemporanée.

Le prélèvement pour étude anatomopathologique est réalisé après mammographie et avant le bilan d'extension.

1.1- Le type anatomopathologique

Le type anatomopathologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant chez 22 cas (91,7%). Le carcinome lobulaire infiltrant est représenté par un seul cas (4,1%), de même pour le carcinome médullaire (4,1%).

1.2- Le grade SBR

Il détermine le degré de différenciation de la tumeur (*tableaux XXI et XXII*).

Tableau XXI : Répartition des patientes en fonction du grade SBR en situation métastatique

SBR	Fréquence	Pourcentage (%)
1	0	0
2	7	63,6
3	4	36,4
Total	11	100

Tableau XXII : Répartition des patientes en fonction du grade SBR en situation adjuvante.

SBR	Fréquence	Pourcentage (%)
1	1	7,7
2	6	46,2
3	6	46,2
Total	13	100

2- Récepteurs Hormonaux

16 patientes ont des RH-positifs (66,7%) (*figure 23*), 9 en situation adjuvante (*figure 24*) et 7 en situation métastatique (*figure 25*) permettant ainsi le traitement par hormonothérapie, 8 ont des RH-négatifs (33,3%) : 3 en métastatique et 5 en adjuvant.

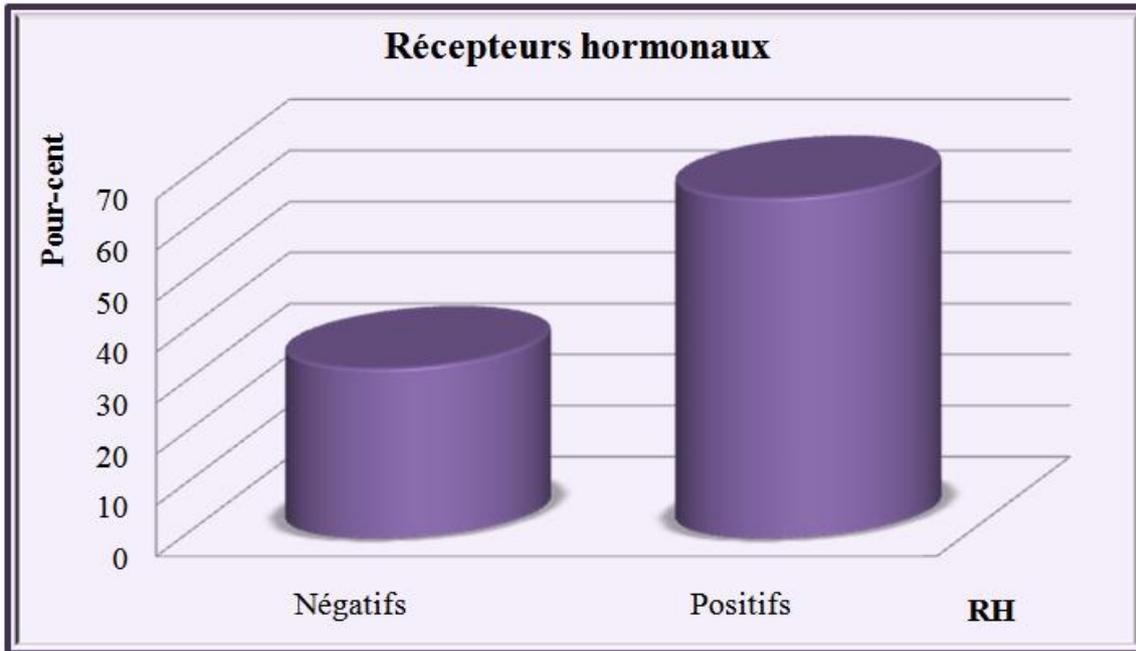


Figure 23. Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH.

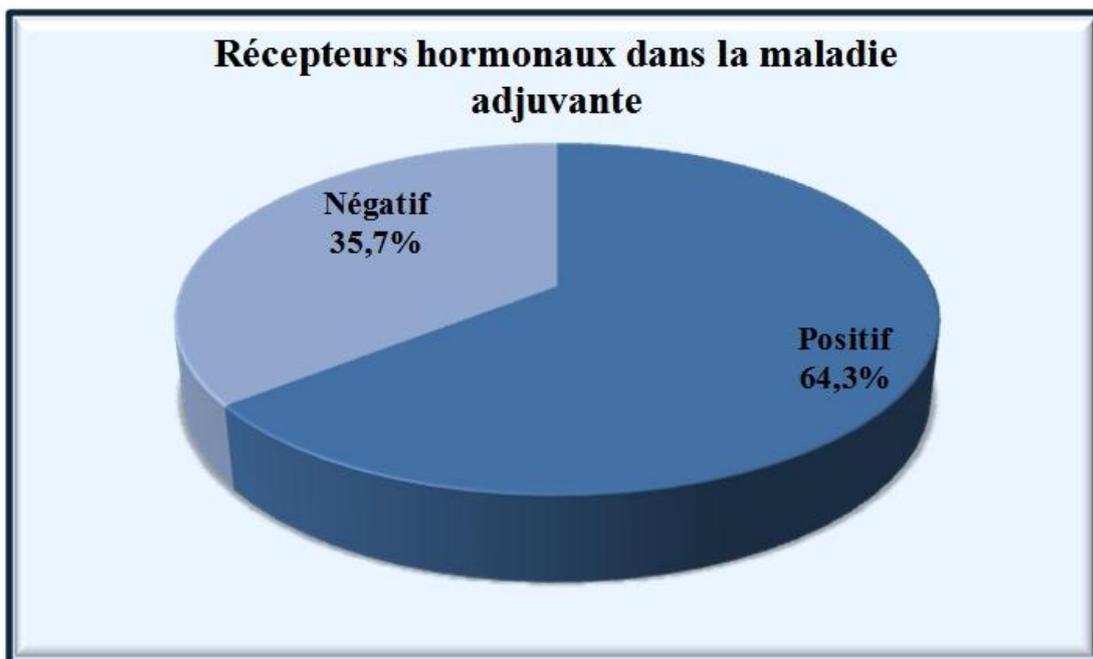


Figure 24. Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH de la cohorte A.

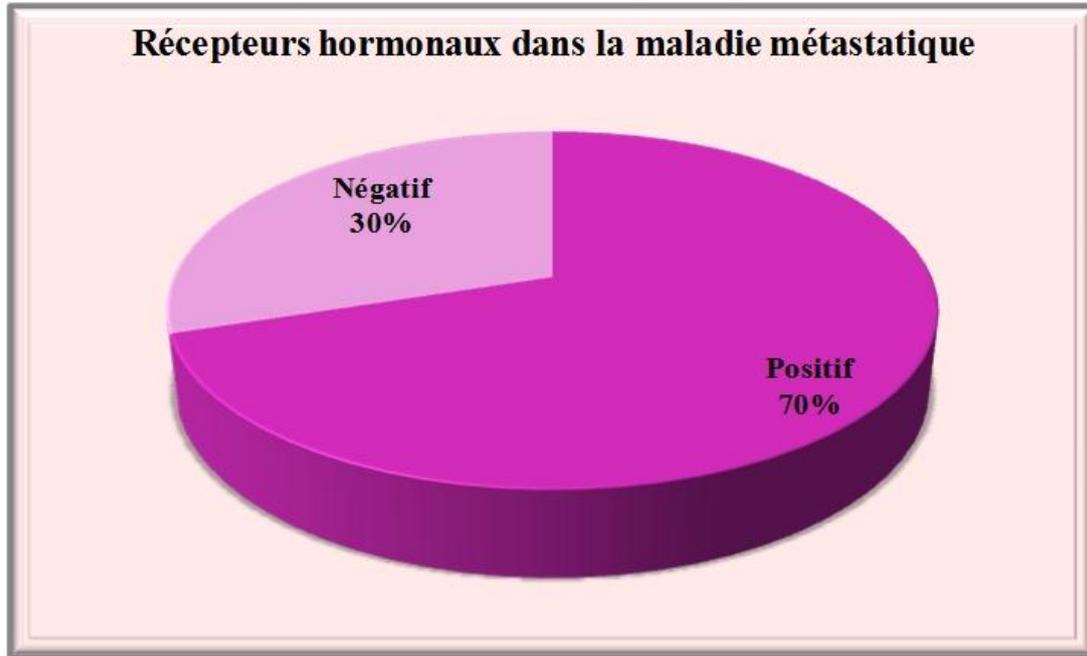


Figure 25. Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH de la cohorte B.

3- L'oncogène HER2

Vingt quatre patientes (100%) ont un statut HER2+ (*figure 26*) :

21 : IHC 3+ (87,5%) : 11 cas en adjuvant et 10 cas en métastatique (*figures 27 et 28*).

3 : IHC 2+, Fish + (12,5%) : 2 cas en adjuvant et un cas en métastatique.

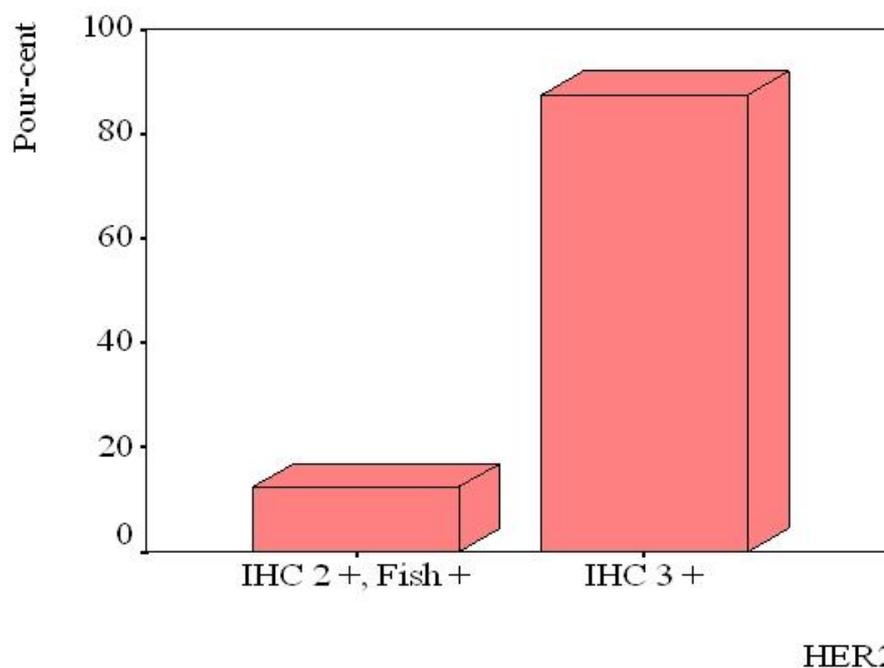


Figure 26. Répartition des patientes en fonction du statut de l'oncogène HER2.

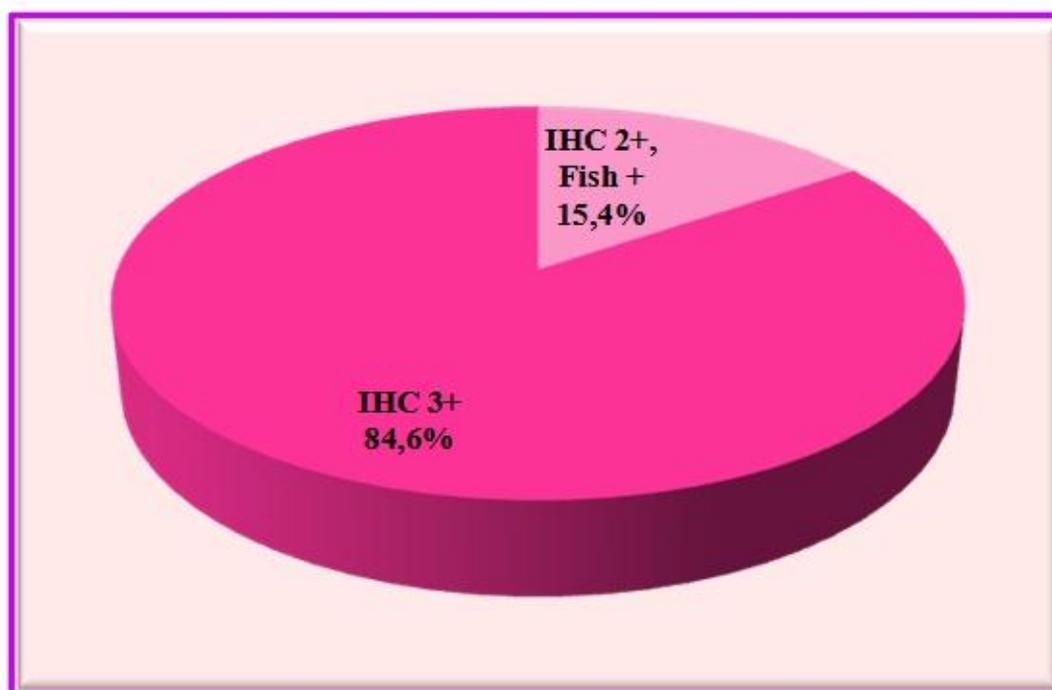


Figure 27. Statut HER2 de la cohorte A.

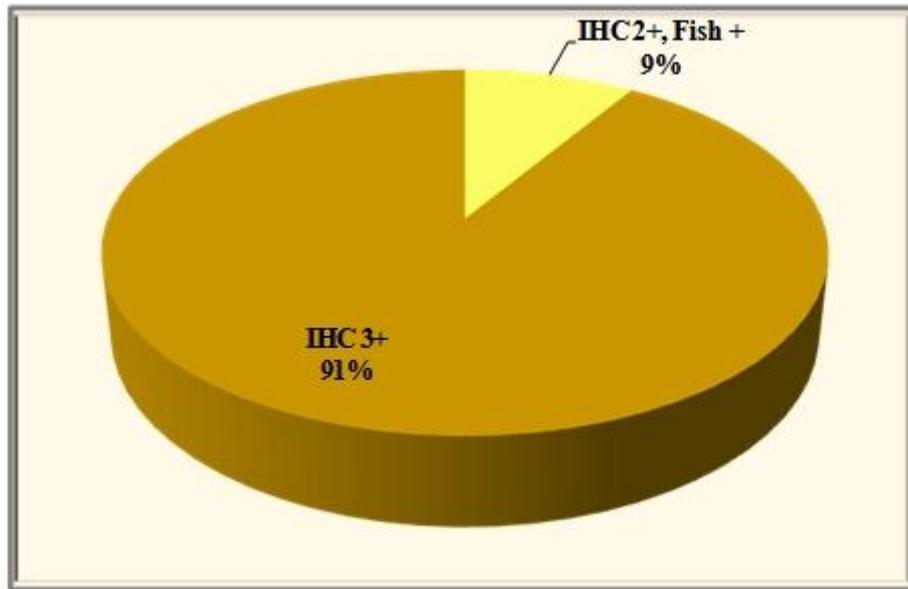


Figure 28. Statut HER2 de la cohorte B.

4- Bilan paraclinique

Un bilan paraclinique préopératoire est réalisé pour toutes les patientes, ce bilan comporte :

- une mammographie et /ou échographie mammaire. Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie complétée au besoin par une échographie mammaire, devant la présence de seins denses.

Un bilan d'extension, comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique, des radiographies standards de l'os voire une scintigraphie osseuse en présence de signes d'appel osseux, sont systématiques à la recherche de métastases. Ce bilan est normal chez 13 patientes (MO) (54,2%) et anormal chez 11 (45,8%). Les métastases sont réparties ainsi (*figure 29*) :

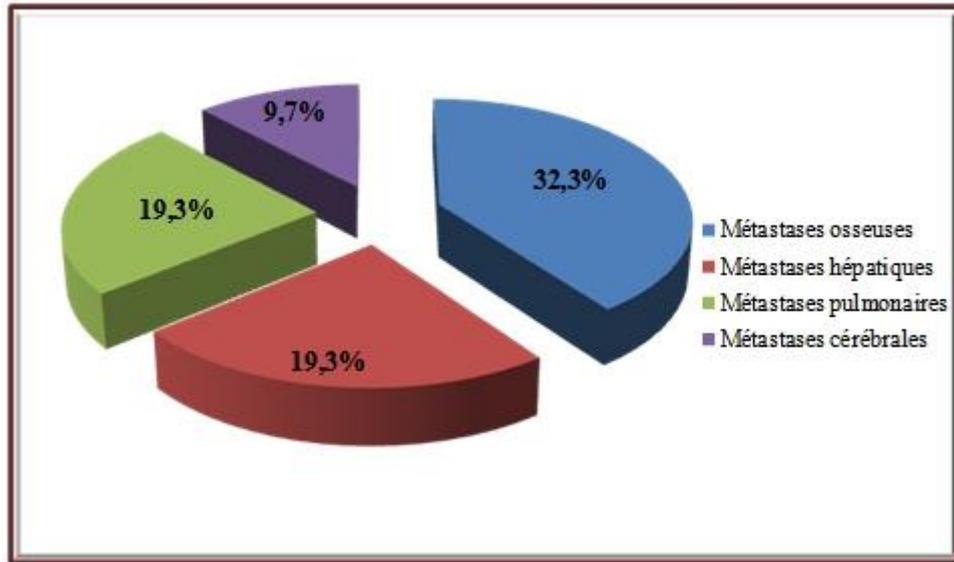


Figure 29. Répartition des métastases de la cohorte B en fonction du siège.

5- Classification

Au terme des bilans clinique et paraclinique, les patientes sont classées selon la classification TNM de l'UICC (*figure 30*) :

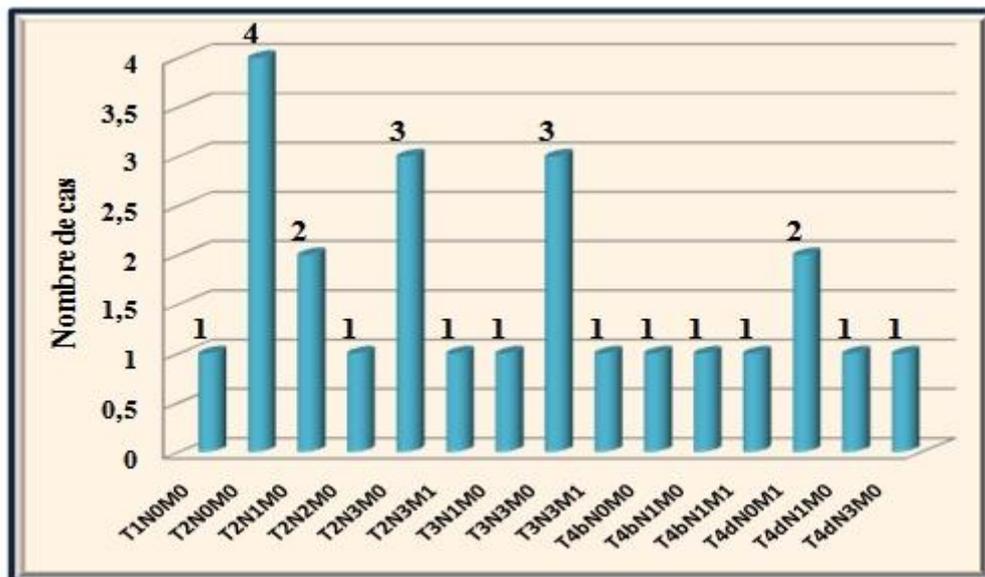


Figure 30. Répartition des patientes en fonction de la classification TNM

C. LE TRAITEMENT

Avant tout traitement, un dosage du marqueur biologique CA15-3 est demandé pour toutes les patientes permettant ainsi une surveillance post thérapeutique.

1- Chirurgie

Au cours de la présente étude nous avons colligé 21 patientes (87,5%) ayant subi de la chirurgie (*figure 31*) :

- 13 patientes en situation adjuvante : elles ont subi une chirurgie radicale dans 76,9% des cas et une chirurgie conservatrice dans 15,4% des cas. Une des patientes (7,7%) de la situation adjuvante a subi les deux types de chirurgie, premièrement une chirurgie conservatrice puis suite à une récurrence locale après 14 ans elle a eu une chirurgie radicale.

- 8 patientes pour leur maladie adjuvante et qui sont atteintes actuellement du cancer du sein métastatique : elles ont subi une chirurgie conservatrice dans 9% (1 cas) et une chirurgie radicale dans 63,6% (7 cas). L'intervalle libre médian en mois est de 35,5 mois. Les trois cas restants (27,3%) ayant présenté d'emblée de métastases et donc n'ont pas eu de chirurgie selon leurs cas.



Figure 31. Répartition des patientes en fonction du geste chirurgical.

Le curage axillaire était négatif (N-) dans 26,3 % des cas (chez 5 patientes ; 3 en adjuvant et 2 en métastatique) et positif (N+) dans 73,6 % des cas (chez 14 patientes ; 5 en métastatique et 9 en adjuvant). Il n'a pas été pratiqué chez 5 patientes (20,8%) : 2 cas (40%) traités par la chirurgie radicale sans curage ganglionnaire (un cas dans l'adjuvant et l'autre dans le métastatique) et 3 cas (60%) non traités par la chirurgie en situation métastatique.

L'absence d'envahissement ganglionnaire était observé chez environ 25% (3/12) des patientes traitées pour leur maladie adjuvante et environ 28,6% (2/7) des patientes traitées pour leur maladie métastatique.

2- Radiothérapie

Une radiothérapie sur le sein conservé est réalisée pour toutes les patientes. L'irradiation des aires ganglionnaires est indiquée en fonction des facteurs de risque. Le trastuzumab a été utilisé en association avec la radiothérapie dans 85,7% (13 cas) dans la cohorte A et 18% (2 cas) dans la cohorte B : (*figures 32 et 33*).

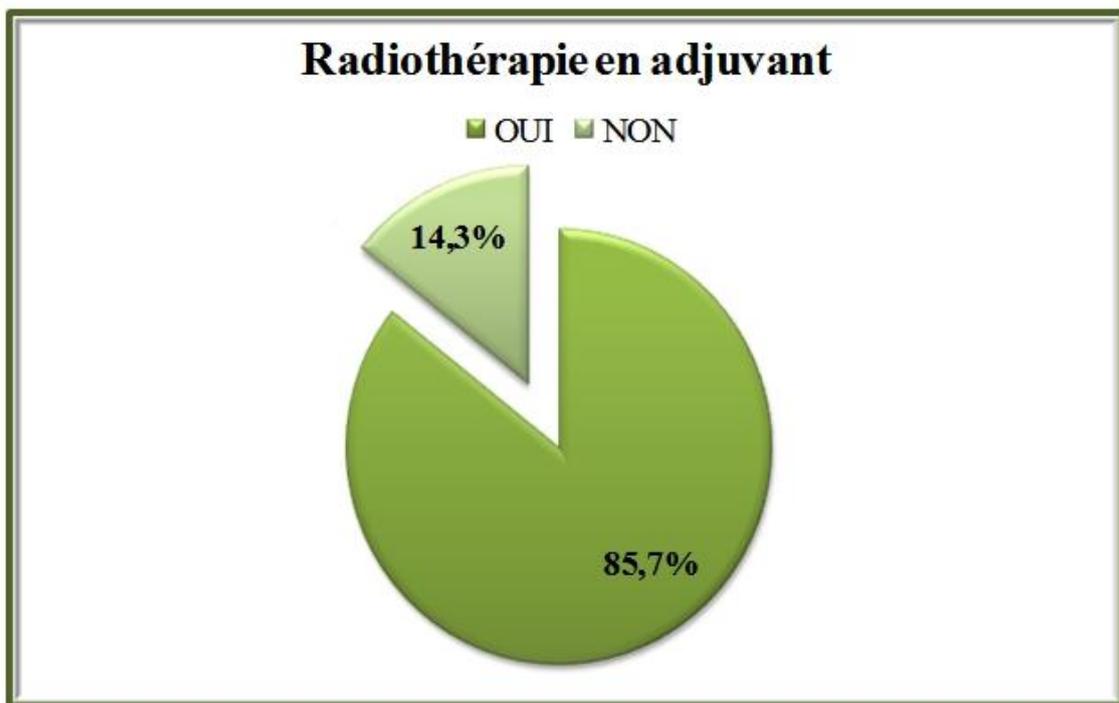


Figure 32. Répartition des patientes de la cohorte A en fonction du traitement ou non par radiothérapie

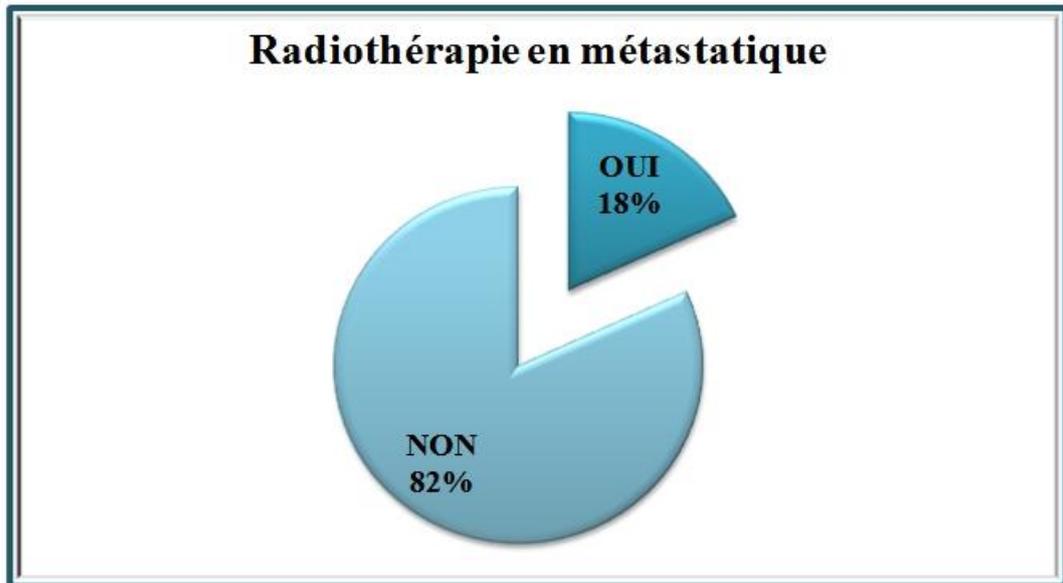


Figure 33. Répartition des patientes de la cohorte B en fonction du traitement ou non par radiothérapie

3- Chimiothérapie

La chimiothérapie néoadjuvante est prescrite chez 2 patientes (8,3%) afin de réduire le volume tumoral et rendre la chirurgie plus accessible. Celle adjuvante est prescrite chez 14 patientes (58,3%) parmi lesquelles une patiente a subi une récurrence métastatique après un an de traitement par trastuzumab en adjuvant. La chimiothérapie métastatique est administrée chez 11 patientes (45,8 %).

Les différents produits utilisés sont :

A: ADRIAMYCINE®: doxorubicine

E : Epirubicine: FARMORUBICINE®

F : 5FU: 5Fluoro-uracile®

C : Cyclophosphamide: ENDOXAN®

Ca: Capecitabine: XELODA®

D: Docetaxel: TAXOTERE®

L: Lapatinib: TYVERB®

P : Paclitaxel: TAXOL®

H : Trastuzumab: HERCEPTIN®

V : Vinorelbine: NAVELBINE®

Les différents protocoles utilisés dans le traitement de la maladie adjuvante (cohorte A) sont :

4AC₆₀* → 4D + H : 16,7% (2 cas).

3FEC₁₀₀* → 3D + H : 33,3% (4 cas).

3AC₆₀ → 3D + H : 25% (3 cas).

6FEC₁₀₀ → H : 8,3% (1 cas).

3FEC₁₀₀ + 3D → H : 8,3% (1 cas).

6FEC₁₀₀ → Récidive locale → 6D + H : 8,3% (1 cas).

* Voir Annexe 2 : protocoles 1 et 2

Les différents protocoles utilisés dans le traitement de la maladie néoadjuvante sont :

4FEC₁₀₀ → 4D + H : 50% (1 cas).

3FEC₁₀₀ → 3D + H : 50% (1 cas).

Tableau XXIII : Traitement par Trastuzumab dans
le cancer du sein métastatique (Cohorte B) : n=11

1 ^{ère} ligne métastatique	2 ^{ème} ligne métastatique	3 ^{ème} ligne métastatique
11 cas : 100% des cas de cancer du sein métastatique dont 5 cas n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement (45,5%)	6 cas : 54,5%	3 cas : 27,3%

Tableau XXIV : Les différentes associations au Trastuzumab (H) utilisées dans le cancer du sein métastatique (cohorte B).

Taxanes (D) *	Capecitabine (C)	Vinorelbine (V) *	H + C + V
- 72,7% en 1ère ligne métastatique (8/11). - 16,7% en 2ème ligne métastatique (1/6). - 33,3% en 3ème ligne métastatique (1/3).	- 9,1% en 1ère ligne métastatique (1/11). - 66,7% en 2ème ligne métastatique (4/6).	- 33,3% en 3ème ligne métastatique (1/3).	- 33,3% en 3ème ligne métastatique (1/3).

* Voir Annexe 2 : protocoles 3,4 et 5

4- Hormonothérapie

La recherche des RH dans les pièces opératoires est systématique. L'hormonothérapie est prescrite chez toute patiente RH+. Dans la cohorte A, 9 patientes (64,3%) ont reçu une hormonothérapie versus 3 patientes de la cohorte B (27,8%) (*figure 34 et schéma 1*) :

Cohorte A : Tamoxifène (Tamox) : NOLVADEX® 20 mg/jour (anti-oestrogène) en adjuvant : 9 cas (100% en adjuvant pour les cas RH+).

Cohorte B : l'hormonothérapie était associée au trastuzumab chez 3 patientes (27,8%) :

- Tamox en 1ère ligne métastatique
 - Letrozole : FEMARA® 2,5mg (anti-aromatase) en 2ème ligne métastatique
 - Goselerine: ZOLADEX® (analogue de la GnRH) en 3ème ligne métastatique
- } 1 cas.
- Letrozole + H en 1ère ligne métastatique : 1 cas.
 - Anastrozole : ARIMIDEX® 1mg (anti-aromatase) + Goselerine + H en 2ème ligne métastatique : 1 cas.

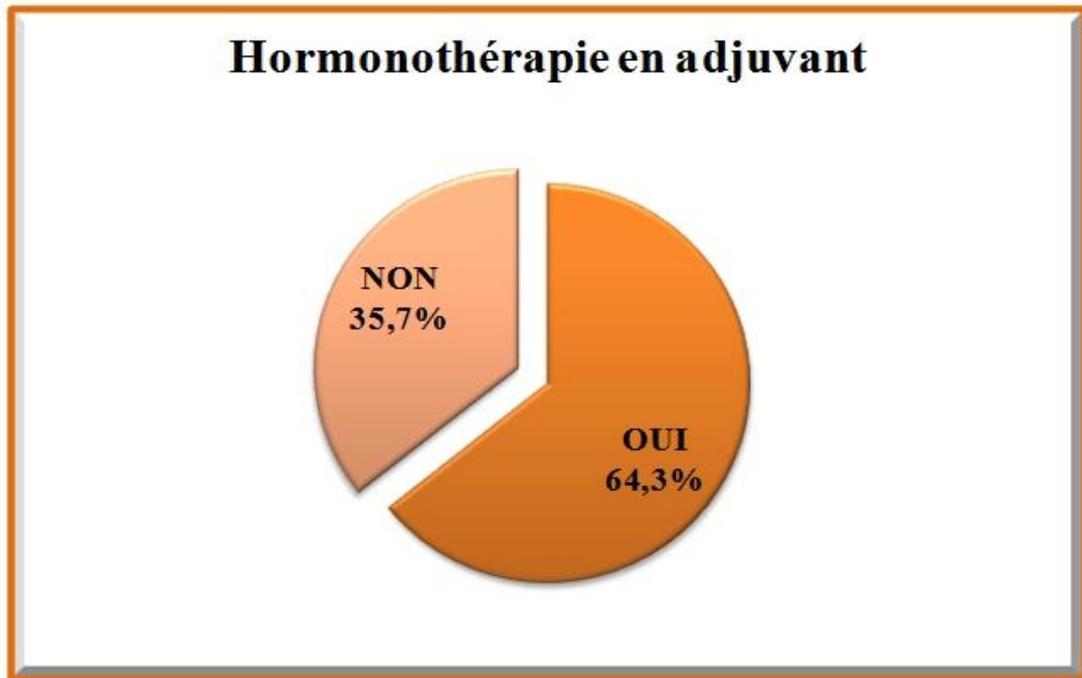


Figure 34. Répartition des patientes de la cohorte A en fonction du traitement ou non par hormonothérapie

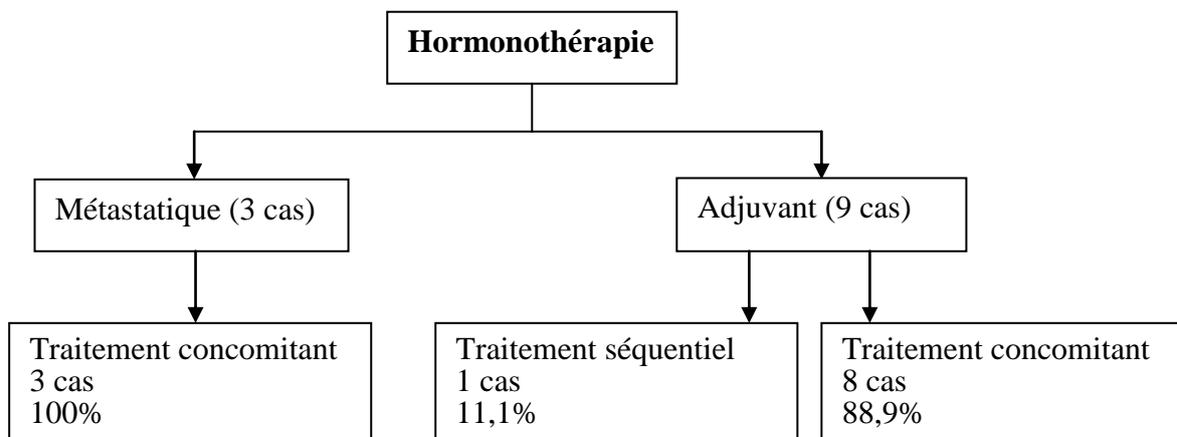


Schéma 1. Association hormonothérapie- trastuzumab dans le traitement des patientes des cohortes A et B.

5- Trastuzumab : HERCEPTIN®

5.1- Efficacité du traitement par trastuzumab

5.1.1- En situation métastatique

Les *tableaux XXV et XXVI* montrent l'évaluation de la réponse de la tumeur au traitement par trastuzumab en situation métastatique selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (cf. Annexe 3).

Tableau XXV : Réponse de la tumeur selon les critères RECIST au traitement par trastuzumab en 1^{ère} ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6, 9 et 12 cycles de traitement par trastuzumab.

	<i>Réponse complète (RC) (%)</i>	<i>Réponse partielle (RP) (%)</i>	<i>Réponse Objective (RO) (%)</i>	<i>Stabilisation (%)</i>	<i>Progression (%)</i>
> C3 : n=10	10	80	90	10	0
> C6 : n=9	11,1	55,5	66,6	22,2	11,1
> C9 : n=8	12,5	25	37,5	50	12,5
> C12 : n=7	14,3	0	14,3	71,4	14,3

Tableau XXVI : Réponse de la tumeur selon les critères RECIST au traitement par trastuzumab en 2^{ème} ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6 et 9 cycles de traitement par trastuzumab.

	<i>RC (%)</i>	<i>RP (%)</i>	<i>RO (%)</i>	<i>Stabilisation (%)</i>	<i>Progression (%)</i>
> C3 : n=5	0	80	80	20	0
> C6 : n=5	0	40	40	40	20
> C9 : n=4	25	0	25	50	25

5.1.2- En situation néoadjuvante :

Le *tableau XXVII* montre la réponse au trastuzumab en situation néoadjuvante.

Tableau XXVII : Réponse de la tumeur selon la classification de Chevalier et Satalloff* au traitement par trastuzumab en situation néoadjuvante.

	RO (%)	RCc (%)	pCR (%)
<i>n=2</i>	100	50	0

RCc : réponse clinique complète ; pCR : réponse complète histologique ; * : voir Annexe 4

5.1.3- En situation adjuvante :

En situation adjuvante, la survie sans récurrence locale (SSR) à 2 ans est de 92,9% : une des patientes de la cohorte A a eu une récurrence locale après 18,5 mois de traitement par trastuzumab. La survie sans maladie à distance (DDFS) à 2 ans est de 92,9% (récurrence métastatique osseuse après 20 mois de traitement par trastuzumab) et la survie sans maladie (DFS) est de 85,7%. Aucun décès n'a été enregistré, la SG à 2 ans étant de 100%.

5.2- Tolérance au traitement par trastuzumab

5.2.1- Effets indésirables liés à la perfusion ou hypersensibilité

Si une réaction liée à la perfusion survient, on arrête l'administration de trastuzumab avec surveillance de la patiente jusqu'à régression complète des symptômes. Dans notre cohorte 4 patientes (16,7%) ont réagi défavorablement suite à la première perfusion de trastuzumab et ont présenté les effets suivants selon chaque cas (selon le système de gradation NCI-CTC)*:

- 1-Vomissements G2. (Métastatique)
- 2-Dyspnée G1. (Métastatique)
- 3-Vomissements G2. (Métastatique)

4-Nausées G1, vomissements G1. (Néoadjuvant)

* Voir Annexe 5

5.2.2- Cardiotoxicité et autres effets indésirables

L'utilisation antérieure des anthracyclines dans notre cohorte était comme suit :

- Anthracyclines en adjuvant → trastuzumab en métastatique : (8 cas) 72,7% en situation métastatique.

- Anthracyclines en adjuvant séquentiel + trastuzumab seul ou associé : (14 cas) 100% en situation adjuvante.

Aucune patiente n'a reçu concomitamment du trastuzumab et des anthracyclines, non plus jusqu'à l'heure actuelle (novembre 2010) des anthracyclines après arrêt de trastuzumab.

La fonction cardiaque est surveillée avant d'initier le traitement, en cours et après arrêt de traitement par trastuzumab.

Les résultats des événements indésirables dus au trastuzumab sont regroupés dans le **tableau XXVIII** et sont donnés selon le système de gradation NCI-CTC.

Tableau XXVIII : Effets indésirables du traitement de la maladie métastatique par trastuzumab selon le système de gradation NCI-CTC

<i>Protocole de Chimiothérapie</i>	<i>Cardiotoxicité (échographie du cœur : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche(FEVG))</i>	<i>Autre effet indésirable (EI)</i>
<i>Patiente n° 1 D + H</i>	Fonction cardiaque normale de grade 0 (G0) de la classification NCI-CTC.	Neuropathie sensitive G1 + syndrome main-pied G2 surveillés.
<i>Patiente n° 2 3FEC + 3D → 3D + H → H + Ca → Lapatinib + P</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur de référence. =>Toxicité cardiaque G1.	Vomissements G1, mucite G1, syndrome main-pied G2 et diarrhées G1.
<i>Patiente n° 3 D + H</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Alopécie G3 + asthénie G1 (durant 1 semaine), oedème des deux pieds sans signes inflammatoires, neuropathie G1 + syndrome main-pied G2 -T en monothérapie très bien toléré.
<i>Patiente n° 4 6FEC100 →H + D → H + Ca → Lapatinib + P</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Vomissements G2, diarrhées G2, diminution de l'acuité visuelle, vertiges et céphalées.
<i>Patiente n° 5 6FEC100→ H + D</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	- Vomissements G2 - La patiente n'a eu que 2 cures de trastuzumab.
<i>Patiente n° 6 3AC60 → 3D → H + Ca</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Diarrhées G1 + neuropathie périphérique G1 + dyspnée G1, alopécie G1 et mucite G1.
<i>Patiente n° 7 H + Tamox → H + Femara + Castration biologique → T+D</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	- D + H : Alopécie G3, diarrhées G1 et nausées G1, asthénie G2 et mucite G1.

<i>Protocole de Chimiothérapie</i>	<i>Cardiotoxicité (échographie du cœur : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche(FEVG))</i>	<i>Autre effet indésirable (EI)</i>
<i>Patiente n° 8</i> <i>4FEC75 →</i> <i>H + D →</i> <i>Ca + V + H.</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G1.	- D + H : Asthénie G1, neuropathie sensitive G1, alopecie G2, anémie G1, mucite G1 et diarrhées G2. - Ca + V + H : neuropathie périphérique G1, alopecie G1, syndrome main-pied G2 et mucite G1.
<i>Patiente n° 9</i> <i>6AC60 → H + D</i> <i>→</i> <i>H + Ca → H +</i> <i>Aromasine.</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Intolérance cutanéomuqueuse au Xeloda). Aromasine + H : Mucite G2, nausées G1 et alopecie G1.
<i>Patiente n° 10</i> <i>6AC60 → H + D</i> <i>→ H + Ca +</i> <i>Zométa → V +</i> <i>H</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G1.	D + H : Asthénie G1, nausées G2, vomissements G2, mucite G1, alopecie G2 et syndrome main-pied G1. V + H : Bonne tolérance
<i>Patiente n° 11*</i> <i>3AC60 →</i> <i>3D + H →</i> <i>H + Tamox</i>	Diminution de la FEVG de plus de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G2.	Au total bonne tolérance au traitement par trastuzumab de la maladie adjuvante durant 1 année jusqu'une récurrence métastatique osseuse du Cci du sein => Reprise de trastuzumab. - Bonne tolérance au traitement par H + Tamox (1 ^{ère} ligne métastatique).

Tableau XXIX : Effets indésirables du traitement de la maladie adjuvante par trastuzumab selon le système de gradation NCI-CTC

<i>Protocole de Chimiothérapie</i>	<i>Cardiotoxicité (échographie du cœur : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche(FEVG))</i>	<i>Autre effet indésirable</i>
<i>Patiente n° 1</i> <i>3FEC100 → 3D + H (1an)</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	D + H : Alopécie G3 et mucite G0.
<i>Patiente n° 2</i> <i>6FEC100 → H (1an) + Tamox</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G1.	Bonne tolérance au traitement
<i>Patiente n° 3</i> <i>3FEC100 → 3D → H (1an) + Tamox</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G1.	Bonne tolérance au traitement
<i>Patiente n° 4</i> <i>3AC60 → 3D + H (1an)</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	3D + H : Asthénie G1.
<i>Patiente n° 5</i> <i>3FEC100 → 3D + H (1an)</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Bonne tolérance (3D + H)
<i>Patiente n° 6</i> <i>4AC60 → 4D + H (1an)</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Tolérance correcte (4D + H)
<i>Patiente n° 7</i> <i>3FEC100 → 3D + H</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	-Neutropénie fébrile G4 qu'on a surveillé et traité Patiente suivie actuellement au privé pour H + RTE
<i>Patiente n° 8</i> <i>3AC60 → 3D + H (1an)</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G1.	Tolérance correcte (3D + H)

<i>Protocole de Chimiothérapie</i>	<i>Cardiotoxicité (échographie du cœur : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche(FEVG))</i>	<i>Autre effet indésirable</i>
<i>Patiente n° 9 6FEC → 6D + H (1an)</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G1.	Bonne tolérance (6D + H en mono)
<i>Patiente n° 10 4AC60 → 4D → H</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Bonne tolérance, la patiente n'a pas pu se procurer plus de 2 cures de trastuzumab.
<i>Patiente n° 11 3FEC → 3D + H</i>	Diminution de la FEVG de moins de 20% par rapport à la valeur antérieure. => Toxicité cardiaque G1.	3D + H : Mucite G1 traitée + nausées G2 et vomissements G2.
<i>Patiente n° 12 3FEC → 3D + H → Chirurgie → H (1an)</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	3D + H : Asthénie G1 + nausées GI et vomissements G1.
<i>Patiente n° 13 4FEC → 4D + H → Chirurgie → H</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	Bonne tolérance au trastuzumab.
<i>Patiente n° 14* 3AC60 → 3D + H (1an) → H + Tamox (après la récidive métastatique)</i>	Fonction cardiaque normale de G0.	3D + H : Diarrhées GI, asthénie G1. -Au total bonne tolérance au traitement par trastuzumab de la maladie adjuvante durant 1 année jusqu'à une récurrence métastatique osseuse du Cci du sein => Reprise de trastuzumab.

* Même patiente ayant reçu 2 traitements par trastuzumab d'abord pour sa maladie adjuvante puis pour sa maladie métastatique après une récurrence métastatique qui eu lieu 8 mois après arrêt de trastuzumab.

Tableau XXX : Fréquence des différents EI du traitement par trastuzumab et ceux nécessitant l'arrêt du traitement.

<i>EI survenus au cours de la maladie métastatique</i>	<i>EI survenus au cours de la maladie adjuvante</i>	<i>EI nécessitant l'arrêt de trastuzumab</i>
<p>Cardiotoxicité : 4 cas (36,4%).</p> <p>Alopécie : 6 cas (54,5%).</p> <p>Asthénie : 4 cas (36,4%).</p> <p>Vomissements : 4 cas (36,3%).</p> <p>Mucite : 6 cas (54,5%).</p> <p>Diarrhées : 5 cas (45,5%).</p> <p>Nausées : 3 cas (27,3%).</p> <p>Syndrome main-pied : 5 cas (45,5%).</p> <p>Neuropathie sensitive : 4 cas (36,3%).</p> <p>Dyspnée : 1 cas (9,1%).</p> <p>Diminution de l'acuité visuelle : 1 cas (9,1%).</p> <p>Céphalées : 1 cas (9,1%).</p> <p>Vertiges : 1 cas (9,1%).</p> <p>Anémie : 1 cas (9,1%).</p>	<p>Cardiotoxicité : 5 cas (35,7%).</p> <p>Asthénie : 3 cas (21,4%).</p> <p>Vomissements : 2 cas (14,3%).</p> <p>Nausées : 2 cas (14,3%).</p> <p>Neutropénie fébrile : 1 cas (7,1%).</p> <p>Mucite : 1 cas (7,1%).</p> <p>Diarrhées : 1 cas (7,1%).</p>	<p>- Neutropénie fébrile de grade 4 : 7,1% en traitement adjuvant par Herceptin + Docétaxel (retrait d'une cure).</p> <p>- Cardiotoxicité (arrêt non définitif du traitement) : 9 patientes présentant une diminution significative de la FEVG (diminution 10 points et/ou < 50%), 5 (35,7%) traitées pour la maladie adjuvante et 4 (36,4%) pour la maladie métastatique avec :</p> <p>- Toxicité cardiaque grade 1 de la gradation NCI-CTC dans le métastatique : 27,8%.</p> <p>- Toxicité cardiaque grade 2 dans le métastatique : 9%.</p> <p>- Toxicité cardiaque grade 1 dans l'adjuvant : 35,7%.</p>



IV- Discussion



A- EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

1- Incidence

Malgré le fait que le cancer du sein soit le premier cancer de la femme au Maroc, son incidence reste faible par rapport aux pays développés (*Tableau XXXI*) [44].

Tableau XXXI: Cancer du sein. Comparaison avec les autres pays, RCRC et RECRAB.

Incidence standardisée		
	Homme	Femme
Canada [45]	1.0	95.5
USA (New Jersey) [47]	1.8	129.4
France (Loire) [236]	0.8	109.8
Algérie (Sétif) [40]	0.5	17.0
Tunisie (Nord Tunisie) [41]	-	25.6
Maroc (Casablanca) [44]	-	35.0
Maroc (Rabat) [237]	1%	33.5

2- Age

Au Maroc, le cancer du sein est classé le premier et peut toucher des femmes dont la moyenne d'âge est comprise entre 45 et 65 ans. Alors que cette moyenne est un peu élevée en Europe et se situe à environ 55 ans avec un pic de fréquence entre 60 et 70 [53]. 60% de ces cancers sont constatés à des stades nécessitant des thérapeutiques lourdes [238].

En revanche, cette maladie reste rare chez les femmes de moins de 35 ans voire exceptionnels chez celles qui ont moins de 20 ans. Les statistiques montrent également que dès l'âge de 40 ans, le risque de venue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans [239]. Il est à noter que les deux tiers de ce cancer se développent chez des femmes de plus de 50 ans [240]. Toutefois les résultats du RCRC 2004, du RECRAB 2005, de Tunisie et de l'Algérie se rejoignent.

Tableau XXXII : Résultat comparatif de l'âge moyen et du pic de fréquence d'âge dans différentes études.

Etudes	Age moyen (ans)	Pic de fréquence (ans)
RECRAB [237]	50,7	55-64
RCRC [44]	48,1	40-49
Tunisie [141]	50	41-50
Algérie [241]	48,3	35-50
France [47]	60	60-69
Espagne [242]		60-70

Dans la littérature, la fréquence des cancers du sein de la femme âgée de moins de 35 ans varie de 2 à 24% [241]. Selon le RECRAB elle est de 7%, se rapprochant donc de la fréquence obtenue en Tunisie qui est de 8,5% [241-243].

3- Mortalité

Nous ne disposons pas jusqu'à ce jour de données concernant la mortalité par cancer du sein au Maroc.

B- FACTEURS DE RISQUE

1- Antécédents familiaux

Dans notre série, l'antécédent familial du cancer du sein a été trouvé chez **8,3%** des patientes (1er degré) ce qui ressemble aux résultats de l'INO : 7% [244], de la Tunisie : 14% [241] et de la France : 5% [241].

2- Facteurs hormonaux

2.1- Facteurs endogènes

Une **puberté précoce** augmente le risque de cancer du sein, avec un effet plus marqué sur les cancers pré-ménopausiques. Le RR est compris entre 1,5 et 2. Il est d'autant plus élevé que la puberté est précoce [70-71-72].

Une **ménopause tardive** est corrélée positivement avec un risque accru de cancer du sein (RR entre 1,5 et 2) [70-71-72].

La **parité** aurait un double effet sur le cancer du sein. Les femmes nullipares ou paucipares ont le risque de développer un cancer du sein plus élevé que les multipares [72]. Dans *notre étude*, parmi les 24 patientes recensées, 3 sont nullipares (**12,5%**), les paucipares (moins de 3 grossesses) sont au nombre de 3 (**12,5%**) et les multipares au nombre de 18 (**75%**). Ce qui concorde bien avec les données de la littérature.

La **durée d'allaitement au sein** : dans *notre étude*, six patientes confirment avoir allaité au sein leurs enfants (**25%**) mais selon la littérature l'effet protecteur de la lactation ne s'observe que pour des durées longues d'allaitement (supérieur à 24 mois) [72] ce qui n'est pas le cas de nos patientes.

2.2- Facteurs exogènes

Les **contraceptifs oraux** : Dans *notre étude*, dix patientes ont pris des contraceptifs oraux au cours de leur vie (**41,6%**) mais selon la littérature il semble qu'il n'y a pas de données claires sur les contraceptifs oraux, si ce n'est qu'on estime que le risque associé, si il existe, est négligeable comparé à celui d'autres facteurs [71-72].

Le **traitement hormonal substitutif** : Aucune de nos patientes n'a reçu de traitement hormonal substitutif. Selon la littérature le traitement hormonal substitutif à la ménopause est corrélé positivement à une augmentation du risque de cancer du sein [72]. L'accroissement du risque relatif est lié aussi à la durée du traitement hormonal.

C- ANATOMOPATHOLOGIE

1- Site ou répartition topographique

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe (QSE) dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale. Les autres quadrants sont moins souvent atteints [245]. Le QSE dans notre cas rejoint la littérature et représente **50%** au niveau du sein gauche et **37,5%** au niveau droit avec les proportions les plus élevés de tous les quadrants. Cette topographie s'explique par la quantité de tissu glandulaire toujours plus présent dans la partie centrale et supéro-externe. Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée [245].

Dans *notre étude*, **33,3%** des tumeurs sont au niveau du sein gauche versus **66,6%** au niveau du sein droit alors que dans la littérature, on trouve cette répartition un peu plus souvent du côté gauche. Cette différence peut s'expliquer par l'effectif très réduit de l'étude.

D- DIAGNOSTIC

1- Détermination du statut HER2

L'étude de HER2 doit être effectuée dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyses [8].

En situation métastatique, la méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 pour déterminer l'éligibilité des patientes dans les essais cliniques pivotaux de trastuzumab en monothérapie et de trastuzumab plus paclitaxel était l'IHC sur du matériel fixé provenant de biopsies tissulaires utilisant des anticorps monoclonaux mutins. Pour les essais cliniques, cette technique a été conduite dans un laboratoire central utilisant une échelle de 0 à 3+. Les patientes cotées 2+ ou 3+ ont été incluses tandis que les 0 ou 1+ ont été exclues [8]. Ceci est aussi respecté dans *notre étude*. Plus de **70%** des patientes incluses présentaient une surexpression cotée 3+.

La principale méthode utilisée pour déterminer la positivité du test HER2 dans l'essai clinique du docetaxel, avec ou sans trastuzumab, était l'IHC. Un test FISH a été utilisé chez une minorité de patiente. Dans cette étude, 87% des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+, et 95% des patientes incluses avaient un statut HER2 qui était IHC3+ et/ou FISH positif [8]. Proportions ressemblantes à celles obtenues dans *notre étude* : **91%** des patientes avaient un statut HER2 IHC 3+ versus **9%** avec un statut HER2 IHC2+/FISH +.

En situation adjuvante, dans les études Hera [8-9-14-19-145-246-247], BICIRG 006 [9-145-217-248-249] et FinHer [9-217-234], toutes les patientes avaient un statut HER2-positif déterminé par IHC3+ ou par amplification génique en FISH. Egalement dans *notre étude*, les patientes avaient toutes un statut HER2+ et qui est déterminé par IHC 3+ (**84,6%**) et/ou par amplification génique en FISH (IHC 2+, FISH + : **15,4%**).

2- Sites de progression

Chez les patientes incluses dans l'essai pivotale et traitées pour un cancer métastatique du sein par trastuzumab et paclitaxel, les sites de progression de la maladie observés sont dans le *tableau XXXIII* [8].

Tableau XXXIII : Sites de progression observés lors du traitement du cancer du sein métastatique par trastuzumab et paclitaxel dans l'essai pivotal [8] et par trastuzumab plus chimiothérapie dans *notre étude*.

Site*	Trastuzumab plus paclitaxel versus paclitaxel (n=87) %	Notre étude : Trastuzumab plus chimiothérapie (n=11) %
Tout site	70,1 95,7	
Abdomen	0	
Os	0 17,2 16,3 (p=0,986)	90,9
Thorax	5,7 13,0 (p=0,250)	54,5
Foie	21,8 45,7 (p=0,004)	54,5
Poumon	16,1 18,5 (p=0,915)	54,5
Ganglion périphérique	3,4 6,5 (p=0,643)	
Médiastin	4,6 2,2 (p=0,667)	27,8
SNC	12,6 6,5 (p=0,377)	
Autre	4,6 9,8 (p=0,410)	

* Les patientes pouvaient présenter plusieurs sites de progression de la maladie

La fréquence de progression au niveau hépatique a été significativement réduite chez les patientes recevant l'association trastuzumab-paclitaxel. Chez les patientes recevant trastuzumab et paclitaxel la progression au niveau du système nerveux central a été plus importante que chez les patientes sous paclitaxel seul [8]. Dans l'essai pivotale, le site de métastases le plus répondeur est celui au niveau hépatique. Par contre, celui *le plus répondeur* dans *notre étude* siège au niveau *osseux*. On trouve une différence de résultats entre les fréquences de différentes métastases dans notre étude et celles dans l'étude pivotale et ceci est probablement dû aux raisons suivantes :

- Différence de l'effectif entre les études (n=11 vs n=87).
- Dans l'étude pivotale, le trastuzumab était associé au paclitaxel. Contrairement à *notre étude* où le paclitaxel n'était pas utilisé associé au trastuzumab mais le docétaxel dans la majorité des cas (72,7%). Le reste est une chimiothérapie à base de capécitabine et de vinorelbine.
- L'étude pivotale est un essai clinique international. Les circonstances des études sont donc différentes...

E- EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB

1- Données d'efficacité en situation métastatique

1.1- Trastuzumab en association avec la chimiothérapie

Dans les essais cliniques trastuzumab a été utilisé en association avec le paclitaxel ou le docetaxel chez les patientes n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour leur cancer métastatique. Les patientes ayant précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines ont été traitées avec le paclitaxel (175 mg/m² par perfusion pendant 3 heures), avec ou sans trastuzumab. Dans l'étude pivotale avec le docetaxel (100 mg/m² en perfusion pendant 1 heure), avec ou sans trastuzumab, 60% des patientes avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Les patientes ont

été traitées par trastuzumab jusqu'à progression de la maladie [8]. A noter que le paclitaxel n'a pas été utilisé associé au trastuzumab dans *notre étude*.

L'efficacité du trastuzumab en association avec le paclitaxel chez les patientes n'ayant pas reçu des anthracyclines en adjuvant n'a pas été étudiée. Toutefois, l'association trastuzumab plus docétaxel a été efficace chez les patientes, qu'ils aient préalablement reçues ou non un traitement adjuvant par anthracyclines [8]. Cette efficacité d'association docétaxel-trastuzumab a été aussi remarquée dans *notre étude* où le docétaxel a été associé au trastuzumab dans **72,7%** des cas.

Des études comparatives randomisées de phase II ou III d'un agent cytotoxique avec ou sans trastuzumab ont été publiées. L'étude pivot de Slamon et al. [33-145] montre que le trastuzumab (H) améliore significativement les taux de réponse, la durée de réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de survie en association avec une chimiothérapie de type adriamycine, cyclophosphamide (AC) ou paclitaxel (P). Cependant, l'incidence d'IC est significativement augmentée dans le groupe AC + H (16 %) comparativement aux autres groupes (P = 1 %, P + H = 2 %, AC = 3 %). Dans l'étude de Marty et al. [145-250] avec docetaxel, l'adjonction de trastuzumab induit un doublement de la durée de réponse et du temps jusqu'à progression. La durée médiane de survie est de 31,2 mois dans le groupe docetaxel plus trastuzumab versus 22,7 mois dans le groupe docetaxel seul ($p = 0,03$). Le taux d'IC est de 1 % pour l'association avec le trastuzumab. Enfin, le paclitaxel administré de manière hebdomadaire permet d'obtenir de meilleurs résultats en termes de taux de réponses et de survie sans progression en comparaison avec le schéma toutes les 3 semaines, et ce avec ou sans trastuzumab (*tableau XXXIV*) [145-217].

Tableau XXXIV : Études comparatives randomisées de phase II ou III et notre étude 2010 : agent cytotoxique ± trastuzumab [15-145].

Auteurs	Traitements	n	RO % (14)	RC % (14)	TTP (méd.mois)	Survie (méd.mois)
Slamon 2001 (33)	AC	138	58	6,7	6,1	21,4
	AC+trastuzumab hebd	143	56 p=0,02	9,1 p=0,005	7,8 p<0,001	26,8 p=0,16
Slamon 2001 (33)	Paclitaxel 175mg/m ² q3s.	96	17	4,5	3	18,4
	id+trastuzumab hebd	92	41 p<0,001	10,5 p<0,01	6,9 p<0,001	22,1 p=0,17
Marty 2005, étude M77001 (8-10- 250)	Docetaxel 100mg/m ² q3s.	94	34	5,7	6,1	22,7
	id+trastuzumab hebd	92	61 p<0,002	11,7 p<0,09	11,7 p<0,001	31,2 p<0,03
Gasparini 2006 (251)	Paclitaxel 80mg/m ² Hebd	58	57	9,3	6,8	NA
	id+ trastuzumab hebd	60	75 p<0,03	12	10 p<0,07	NA
Notre étude 2010	Chimiothérapie + trastuzumab	11	90	10	12	NA

NA : Non atteinte, TTP : Temps jusqu'à progression, hebd : hebdomadaire, q3s : toutes les 3 semaines, id : identique, méd.mois : médian en mois.

Dans *notre étude*, la RO obtenue est de 90%, elle est supérieure à celle des essais cliniques et la différence est très claire même entre les résultats de RO des différentes études cliniques puisque les chimiothérapies associées au trastuzumab sont différentes les unes des autres. Toutefois, toutes les réponses sont soit proches de la moitié soit > à 50% dans la majorité des cas (*tableau XXXIV*) :

Notre étude : docétaxel + trastuzumab (72,7%) : **90%**

Slamon : AC + trastuzumab : 56%

Slamon : paclitaxel + trastuzumab : 41%

Marty : docétaxel + trastuzumab : 61%

Gasparini : paclitaxel + trastuzumab : 75%

Par contre il y a une concordance entre les différents résultats de la RC des études cliniques qui varient entre 9% et 12% et le résultat de *notre étude* qui est de **10%**. Concernant le TTP médian, notre résultat (**12 mois**) est aussi proche de celui de la littérature qui varie de 6 jusqu'à 11,7 mois. Néanmoins, la survie médiane dans *notre série* n'est pas encore atteinte, ceci peut être expliqué par le nombre réduit de patientes et le recul insuffisant (la médiane de suivi est de **2 ans**). La SG obtenue est de **91%** à 2 ans. Ceci est aussi avantageux pour nos patientes et montre que le trastuzumab associé à la chimiothérapie améliore la survie.

Ces résultats montrent un bénéfice remarquable en termes de réponse de la maladie au traitement par trastuzumab, de SG et de TTP pour une population mineure de 11 patientes traitées par trastuzumab pour leur cancer du sein HER2-positif à l'INO de Rabat.

De nombreuses études de phase II non randomisées ont été réalisées avec un schéma hebdomadaire de chimiothérapie (paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine et association paclitaxel-carboplatine ou paclitaxel-gemcitabine) [145]. Le schéma utilisé dans *notre étude* dans l'association trastuzumab-chimiothérapie est celui de toutes les 3 semaines. L'association vinorelbine-trastuzumab semble donner des résultats comparables aux associations taxanes-trastuzumab, avec un profil de tolérance favorable [145]. La vinorelbine a été utilisée associée au trastuzumab chez **9,1%** (1/11) de nos patientes et chez **9,1%** des cas

également associée à la capécitabine et au trastuzumab après progression en 3^{ème} ligne du traitement métastatique. Les taxanes (docétaxel) ont été associés au trastuzumab dans 72,7% des cas en 1^{ère} ligne métastatique, chez 9,1% (1/11) des cas en 2^{ème} ligne et chez 9,1% en 3^{ème} ligne (*tableau XXXV*) [145].

Tableau XXXV : Trastuzumab en situation métastatique : études de phase II non randomisées [14-145]

Auteurs	Traitements	n	RO %	TTP (méd.mois)	Survie (méd.mois)
Seidman 2001 [252]	Paclitaxel 90mg/m ² hebd+trastuzumab hebd	95	57	7	-
Burstein 2003 [253]	Vinorelbine 30 mg/m ² hebd+trastuzumab hebd	54	68	5,6	6
Tedesco 2004 [254]	Docetaxel 35 mg/m ² hebd+trastuzumab hebd	26	50	12,4	22,1
Chan 2006 [255]	Vinorelbine 30 mg/m ² hebd+trastuzumab hebd	62	63	9,9	23,7
Tusquets 2006 [256]	Docetaxel 100 mg/m ² q3s + trastuzumab q3s	33	55	8,8	-

Les études dans le *tableau XXXV* sont des études qui concernent spécifiquement un traitement donné associé au trastuzumab avec un effectif important. Contrairement à notre étude où le traitement associé au trastuzumab est à base de taxanes, des fois de capécitabine ou de vinorelbine ce qui ne nous permet pas de comparer nos résultats à ceux de la littérature mais cela ne nous empêche pas de les citer.

1.2- Trastuzumab en association à l'hormonothérapie

Le trastuzumab a été associé dans *notre étude* à l'hormonothérapie chez 27,8% (n=3) des patientes ayant des RH-positifs.

Il a été étudié en association à l'anastrozole en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique, chez des patientes ménopausées surexprimant HER2 et ayant des RH-positifs [8-144-145-211]. La survie sans progression a été doublée dans le bras trastuzumab + anastrozole comparé à l'anastrozole seul (4,8 mois vs. 2,4 mois) (*figure 35*). Pour les autres paramètres, l'association trastuzumab + anastrozole a amélioré : la réponse globale (16,5 % vs. 6,7 %), le bénéfice clinique (42,7 % vs. 27,9 %), le TTP (4,8 mois vs. 2,4 mois). Pour le délai de réponse et la durée de la réponse, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux bras. La médiane de SG a été prolongée jusqu'à 4,6 mois pour les patients du bras trastuzumab plus anastrozole. Cette différence n'était pas statistiquement significative (*tableau XXXVI*). Toutefois plus de la moitié des patientes du groupe anastrozole seul ont reçu un traitement à base de trastuzumab après progression de la maladie [8].

Dans *notre étude*, le trastuzumab n'a été utilisé en association avec l'anastrozole *qu'une seule* fois associé à la goselerine et à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement métastatique. Chez les deux cas restants, on a utilisé le tamoxifène (un cas) et le letrozole (un cas) en première ligne associés également à la chimiothérapie. Les résultats sont aussi encourageants avec un TTP médian de **12 mois** pour les 3 cas étudiés de l'association hormonothérapie-trastuzumab.

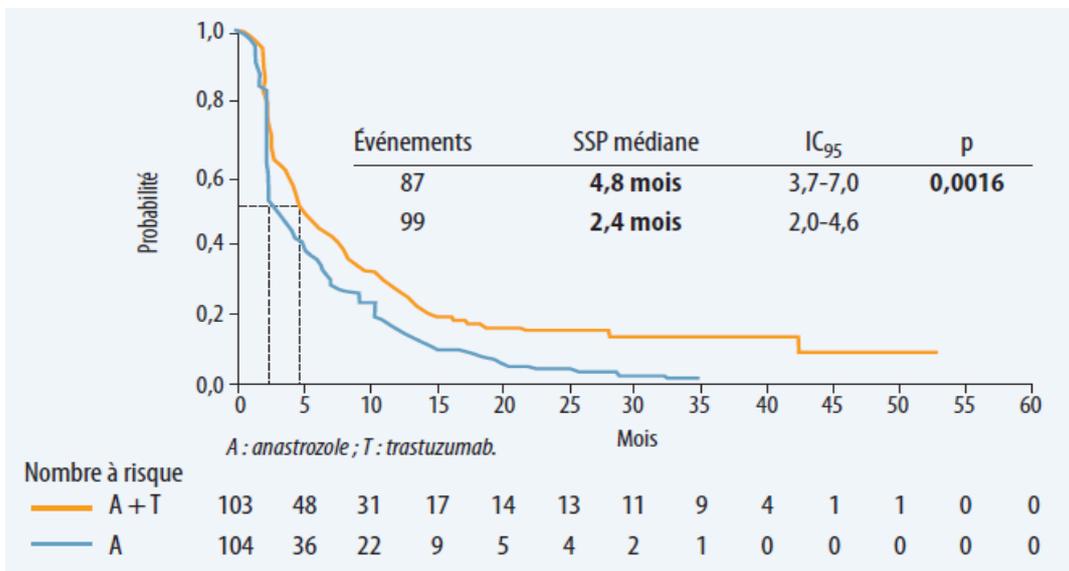


Figure 35. Etude évaluant anastrozole ± trastuzumab : survie sans progression [144].

Tableau XXXVI : Association trastuzumab ± hormonothérapie

Auteurs	Traitements	n	Réponses %	Durée de réponses (méd.mois)	TTP (méd.mois)	Survie (méd.mois)
Kaufman 2006 [257]	Anastozole	104	7	-	2,4	23,9
	id+trastuzumab hebd	103	20 p=0,01	-	4,8 p=0,001	28,5 p=0,3
Marcom 2006 [258]	Letrozole + trastuzumab hebd	31	26	20,6	5,8	-

Il est donc aujourd'hui évident qu'une patiente avec un cancer du sein métastatique présentant des récepteurs HER2-positifs soit traitée par trastuzumab, que ce soit en association avec une chimiothérapie ou, secondairement, une monothérapie [9]. Certaines données prospectives montrent que le trastuzumab sous forme de «monothérapie d'entretien» après une chimiothérapie pourra prolonger la survie globale, même en présence d'une progression de la tumeur sous chimiothérapie/trastuzumab [9]. Le développement de métastases cérébrales (dans le sens d'une progression avancée et métastatique de la maladie) est fréquent chez les patientes prenant du trastuzumab, et qui y répondent. Dans ce cas, le risque est de 25% à 48%. Une explication possible de ce fait est que le trastuzumab, avec ses 145 kDalton, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et que, dans l'ensemble, les patientes vivent plus longtemps grâce au trastuzumab [9].

Dans pratiquement toutes les études publiées, le traitement par trastuzumab a été poursuivi après la fin de la chimiothérapie et jusqu'à la progression. Nous n'avons donc aucune donnée sur un traitement par trastuzumab plus bref ou de durée fixe. De même, dans toutes ces études, le trastuzumab a été commencé en même temps que la chimiothérapie et on ne sait pas si son introduction retardée a le même impact bénéfique [145]. Cette question est

importante si l'on veut utiliser des anthracyclines en première ligne alors que l'association anthracyclines plus trastuzumab est contre-indiquée en dehors d'une étude de recherche clinique [145]. On peut noter cependant que, dans l'étude de Marty où les patientes progressant sous docetaxel pouvaient recevoir ensuite du trastuzumab, la survie était intermédiaire entre celle du groupe docetaxel plus trastuzumab d'emblée et du groupe docetaxel qui n'a pas reçu de trastuzumab lors de la progression. Cela plaide en faveur de l'utilisation précoce de trastuzumab en association avec la chimiothérapie [15-145].

La poursuite du trastuzumab au-delà de la progression s'appuie sur des données précliniques et a fait l'objet de nombreuses publications cliniques principalement rétrospectives [145] (voir rubrique V/E-1.3).

Sur des modèles de xénogreffes de tumeurs HER2+, une reprise de la croissance tumorale est observée en cas d'arrêt du traitement par trastuzumab. Dans un autre modèle de xénogreffe de tumeur mammaire humaine HER2+ progressant sous trastuzumab, la poursuite du trastuzumab potentialise l'activité antitumorale du paclitaxel [145].

Il faut probablement mettre à part les progressions cérébrales uniques des autres progressions de par leur fréquence et leur bonne sensibilité au traitement radiothérapique et dans les cas où la poursuite du trastuzumab est souvent validée pour maintenir le contrôle et la réponse des métastases extracérébrales. Quoiqu'il en soit, de nombreuses équipes poursuivent le trastuzumab en 2e, voire en 3e ligne, le plus souvent en association avec la vinorelbine, la capecitabine ou la gemcitabine [145].

1.3- Trastuzumab au delà de la progression : poursuite du traitement par trastuzumab après progression

Des données recueillies sur les modèles de xéno- greffes lors de la progression sous trastuzumab montrent l'intérêt de la poursuite du traitement par trastuzumab associé à un cytotoxique par rapport au même cytotoxique utilisé seul (*figure 36*) [144].

En clinique, une étude randomisée allemande sur la capecitabine et les données des études rétrospectives ont également montré l'intérêt de la poursuite du traitement par trastuzumab associée à l'utilisation d'une nouvelle ligne de chimiothérapie [144]. Dans *notre*

étude, on ne peut pas vraiment montrer l'efficacité du trastuzumab au-delà de la progression car le nombre de patients ayant eu une progression de leur maladie métastatique est très limité (6/11) et le traitement qu'ils ont eu est différent d'une patiente à l'autre. Néanmoins, la SG à 2 ans est de 80% (4/5) et la survie médiane, le paramètre le plus étudié dans les études cliniques ci-dessous, est *non encore atteinte* après une médiane de suivi de 2 ans. Ceci est aussi en faveur du traitement par trastuzumab.

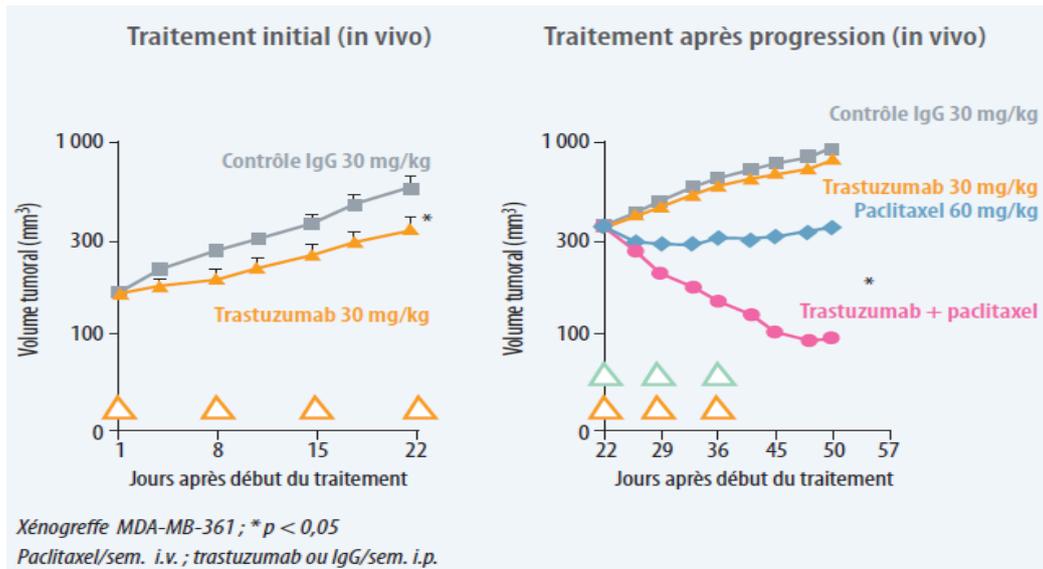


Figure 36. La poursuite du traitement par trastuzumab après progression sensibilise les cellules tumorales à la chimiothérapie [144]

◆ La capécitabine a été utilisée associée au trastuzumab dans notre étude chez 9,1% (1/11) en 1^{ère} ligne du traitement métastatique, chez 36,7 (4/11) en 2^{ème} ligne après progression et chez 9,1% (1/11) en 3^{ème} ligne associée à la vinorelbine. On n'a pas eu de progression sous capécitabine-trastuzumab dans notre étude et la survie n'est pas encore atteinte (*Tableau XXXVIII*).

Von Minckwitz et al. [259] ont étudié l'efficacité d'un traitement par trastuzumab en association à la capécitabine, versus capécitabine seule, chez une population prétraitée par taxanes et anthracyclines (48 % des cas). C'est une étude prospective randomisée évaluant la

poursuite du trastuzumab après progression [259-260]. Une première analyse de cette étude montre une augmentation du TTP avec un résultat de 8,2 mois pour le bras capécitabine-trastuzumab, contre 5,6 mois pour le bras capécitabine en monothérapie (**Tableau XXXVII**). L'étude a mis en évidence une bonne tolérance cardiaque [217].

Tableau XXXVII: Trastuzumab-capécitabine versus capécitabine seule.

Auteur	Traitement	n	RO %	TTP (méd. Mois)	Survie (méd. Mois)
VON MINCKWITZ 2009 [259]	Capecitabine 2500 mg/m ² , jour 1-14, q3sem,	78	24,6	5,6	19,9
	Capecitabine 2500 mg/m ² , jours 1-14, q3sem + trastuzumab 6 mg/kg, q3sem	78	49,1	8,2 (HR=0,69 (p=0,034))	25,5 HR=0,76 (p=0,26)

Tableau XXXVIII : Réponse au traitement associant trastuzumab et capécitabine dans notre étude

	1^{ère} ligne métastatique (n=1)	2^{ème} ligne métastatique (n=4)	3^{ème} ligne métastatique (n=1)
Réponse objective	100% : 1 cas	25% : 1 cas	0%
Stabilisation	0%	50% : 2 cas	100% : 1 cas
Décès	0%	25% : 1 cas	0%

◆ L'utilité d'une deuxième ligne de chimiothérapie associée à la poursuite du traitement par trastuzumab semble à présent également avérée, diverses expériences rétrospectives internationales comme celles de l'Hellenic Cooperative Oncology Group [144-261] et des observatoires français (étude HERMINE, expérience de l'institut Curie [262-263]), italien (étude DEMETRA [144-264]), allemand [265-266]. et anglais (expérience du

Royal Marsden Hospital de Londres [144-267]) rapportant un bénéfice thérapeutique. Afin de mesurer le bénéfice constaté dans ces études et le chemin parcouru dans la prise en charge des tumeurs métastatiques HER2+, rappelons que l'utilisation du trastuzumab dans l'étude pivotale d'enregistrement avait permis d'améliorer la médiane de SG des patientes présentant une tumeur HER2, classée 3+ en IHC, de 20 à 29 mois [33-144].

◆ Étude HERMINE

Cette étude observationnelle de cohorte, menée en France auprès de 102 oncologues, a inclus 623 patientes évaluables ayant débuté un traitement par trastuzumab entre janvier et décembre 2002. Les données ont été recueillies de novembre 2003 à mars 2005 (suivi minimum de 2 ans).

Cent sept des 177 patientes analysées ont poursuivi le traitement par trastuzumab après progression (60%), et 70 patientes l'ont arrêté. La médiane de SG après progression était de 21,3 mois (IC95 : 17,9-29,4) en cas de poursuite du trastuzumab, contre 4,6 mois (IC95 : 2,8-10,5) dans le cas contraire (*figure 37*).

◆ Expérience de l'institut Curie

La médiane de survie de la cohorte de 137 patientes successives traitées entre janvier 2001 et décembre 2003 à l'institut Curie a été de 40 mois. Notons que 49,6% des patientes (n=70) ont reçu deux lignes de trastuzumab, et 21,9% (n=30) trois lignes ce qui ressemble à nos résultats avec **54,5%** (n=6) et **27,3%** (n=3) respectivement. La durée moyenne de traitement a été de 11,9 mois pour la première ligne, de 6,7 mois pour la deuxième ligne et de 5,3 mois pour la troisième. Nos résultats de durée moyenne de traitement rejoignent donc les résultats de cette expérience avec **12,25** mois pour la première ligne et **8,1%** pour la deuxième ligne.

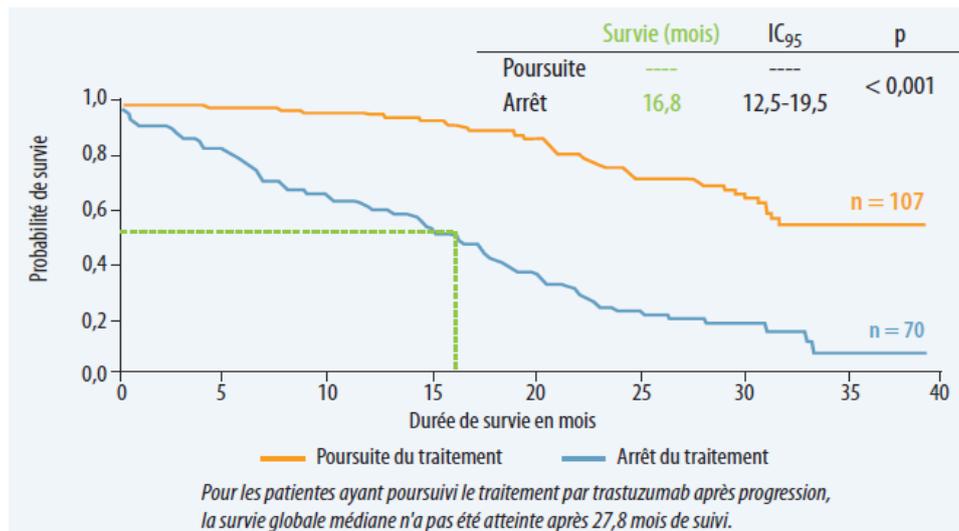


Figure 37. Etude HERMINE : survie globale à partir de l'instauration du traitement par trastuzumab (n=177) [144].

◆ Étude rétrospective de l'Hellenic Cooperative Oncology Group

Dans l'étude de ce groupe multicentrique grec, la médiane de survie à partir du diagnostic de maladie avancée était de 43,4 mois, et la médiane de survie après progression de 22,2 mois.

◆ Étude DEMETRA

Cette étude italienne a inclus 440 patientes consécutives, provenant de 22 centres italiens, traitées dans les années 2000-2001. Parmi les 272 patientes en progression :

– 154 (56,6%) avaient continué le trastuzumab, et 36,6% d'entre elles (IC95 : 25-48) étaient vivantes à 35 mois ;

– 118 avaient arrêté le trastuzumab à la progression, et 14,8% d'entre elles (IC95 : 4-31) étaient vivantes à 35 mois.

Cependant dans *notre étude*, toutes les patientes (n=6) ayant progressé sous trastuzumab l'ont poursuivi et 83,3% (5/6) d'entre elles étaient vivantes à 24 mois. Nos résultats sont loin de ceux de cette étude et ceci est probablement dû à la différence d'effectif, au recul moins important de *notre étude* (24 vs 35 mois) et aussi au fait que *notre étude* ne concerne que l'INO alors que l'étude DEMETRA concerne 22 centres de santé.

◆ Les données allemandes rapportées par H.J. Stemmler et R. Bartsch ont également confirmé l'efficacité de la poursuite du trastuzumab en deuxième voire en troisième ligne de traitement [144].

◆ Expérience du Royal Marsden Hospital

85 patientes ont continué le trastuzumab, associé à différentes lignes de chimiothérapie (groupe A) ; 34 patientes l'ont arrêté après progression sans jamais le reprendre (groupe B). **100%** des patientes de *notre étude* ont poursuivi leur traitement par trastuzumab, proportion plus ou moins concordante avec celle de cette expérience (71,4%) et pouvant être expliquée par l'effectif moins réduit de cette étude par rapport à celui de l'étude DEMETRA mais qui reste toujours important par rapport à le notre (6 vs 85).

La SG dans cette expérience à partir du début du traitement par trastuzumab a été de 26 mois (IC95 : 21-31 mois) pour le groupe A et de 16 mois (IC95 : 13-19 mois) pour le groupe B. On ne peut pas calculer la SG en mois dans *notre étude* puisque le nombre de patientes est très réduit et on a eu qu'un seul décès à 24 mois.

2- Données d'efficacité en situation néoadjuvante

Les études d'efficacité de traitement par trastuzumab en situation néoadjuvante sont résumées dans le *tableau XXXIX*.

Dans *notre étude*, les résultats de la RO rejoignent ceux des autres études. Cependant, les résultats de la RCc et de la pCR sont différents par rapport à ceux des études cliniques et ceci peut être expliqué par les raisons suivantes :

- ✚ Les études cliniques sont des études internationales bien menées.
- ✚ L'effectif très réduit de *notre étude* : seulement 2 patientes ont eu un traitement néoadjuvant pour leur cancer du sein.
- ✚ Les différents types de chimiothérapie associés au trastuzumab et ceci est aussi remarqué entre les études cliniques eux-mêmes ce qui peut expliquer la différence des résultats de RCc et pCR.

Tableau XXXIX : Synthèse des études d'efficacité : trastuzumab en situation néoadjuvante [14-145]

Auteurs	Année	Protocole de traitement	n	RO %	RCc %	pCR %
Burstein [268]	2003	Trastuzumab hebdomadaire x 12 Paclitaxel/3s (175mg/m ²)	40	75	30	18
Van pelt [269]	2003	Trastuzumab hebdomadaire x 12 Docetaxel/3s (100mg/m ²)	22	77	41	NR
Wenzel [270]	2004	Trastuzumab hebdomadaire x 12 Docetaxel/3s (30mg/m ²), épirubicine hebdomadaire (35mg/m ²)	14	86	NR	7
Buzdar [271-272]	2005	Paclitaxel/3s (225mg/m ²) x 4 FEC75/3sx4, trastuzumab hebdomadaire x 24	19 23	94,7 95,6	47,4 86,9	26,3 65,2(54)
Coudert [273]	2006	Trastuzumab hebdomadaire x 18 Docetaxel/3s (100mg/m ²)x6	33	96	73	47
Hurley [274]	2006	Trastuzumab hebdomadaire x 12 Docetaxel/3s (70mg/m ²) + cisplatine/3s (70mg/m ²)	34	100	nd	21
Sano [275])	2006	Trastuzumab Docetaxel/3s (100mg/m ²)x4	21	90	24	21
Schifhauer	2003 ASCO	Trastuzumab hebdomadaire x 12 Docetaxel/3s (100mg/m ²)	16	nd	nd	25
Bines	2003 ASCO	Trastuzumab hebdomadaire x 14 Docetaxel/3s (36mg/m ²)	33	70	24	12
Limentani	2003 SABCS	Trastuzumab hebdomadaire x 12 Docetaxel/2s (60mg/m ²) + vinorelbine/2s (45mg/m ²)	17	88	65	42
Harris [276]	2003 ASCO	Trastuzumab hebdomadaire x 12 Vinorelbine hebdomadaire (25mg/m ²)x12	42	88	38	19
Mehta	2004 SABCS	AC/3s (60/60mg/m ²) OR dose dense AC/3s+GMCSF TCH hebdomadaire (T-80mg/m ² , C-AUC2, H*13)	8	nd	62,5	87,5
Coudert [277]	2005 SABCS	Trastuzumab hebdomadaire x 18 Docetaxel/3s(75mg/m ²) + carboplatine AUC 6/3s	69	95	85	37 43
Lybaert [278]	2006 SABCS	Trastuzumab (8mg/kg puis 6mg/kg) +capecitabine orale (900mg/m ² x2J1-14)	17	94	nd	54
Notre étude	2010	FEC → docétaxel + trastuzumab (8mg/kg puis 6mg/kg)	2	100	50	0

Il faut souligner que, dans l'ensemble des études publiées, les associations sont bien supportées [145]. Néanmoins, l'association trastuzumab-docetaxel-capecitabine semble moins bien supportée que les autres. La toxicité cardiaque rencontrée, non symptomatique, se caractérise par des baisses transitoires de la FEV qui se corrigent lors de l'arrêt du traitement [145]. Contrairement aux autres études, *aucune baisse de la FEVG* n'a été rapporté dans *notre étude* ni autre cardiotoxicité. L'association trastuzumab-FEC ne semble pas ajouter de toxicité cardiaque immédiate de même pour les autres études [271-272] mais il manque une étude à long terme.

Dans *notre étude*, le docetaxel est associé au trastuzumab comme dans de nombreuses études et il semble être le plus efficace pour obtenir des taux de réponse clinique complète dépassant 50%.

3- Données d'efficacité en situation adjuvante

Les patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 constituent un sous-groupe de plus mauvais pronostic. La conférence de Saint-Gallen a introduit en 2005 la nécessité du typage HER2 dès le diagnostic de cancer du sein, son importance dans la détermination du risque de rechute et pour le choix du traitement. Cinq études cliniques de phase III ont évalué l'efficacité et la tolérance du trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant le gène HER2 (*Tableau XXXX*) :

❖ l'étude pivot HERceptin-Adjuvant (HERA) [8-9-14-19-145-246-247] menée au niveau international hors États-Unis est l'étude d'enregistrement de trastuzumab en Europe ; c'est une étude randomisée, ouverte, de phase III, elle compare trois groupes de patientes atteintes d'un cancer du sein précoce infiltrant présentant une surexpression ou une amplification du gène HER2 recevant ou non du trastuzumab pendant 1 ou 2 ans après chirurgie et un traitement standard de chimiothérapie adjuvante ± une radiothérapie :

- bras 1 : observation (pas de trastuzumab) ;
- bras 2 : trastuzumab pendant 1 an par perfusion intraveineuse de 90 minutes selon le schéma suivant : une dose de charge de 8 mg/kg, suivi d'une dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines ;
- bras 3 : trastuzumab pendant 2 ans selon le même schéma posologique que précédemment.

Tableau XXXX : Synthèse des études cliniques d'efficacité et de notre étude : trastuzumab en situation adjuvante

Etudes	NSABP/NCCTG B-31/N9831 [279]	Hera [246]	BCIRG006 ^b [249]	FinHer [234]	Notre étude
n patientes	1736	1615	3222	231	14
Critères d'inclusion	N+et N-/N+ (à haut risque) /HER2+ HER 2+ -	N+ et N- (à haut risque) HER2+	N+ et N- (à haut risque) HER2+	HER2+	N+ et N- (à haut risque) HER2+
Traitement	Concomitant Avec paclitaxel	Séquentiel après CMT	Séquentiel ou concomitant avec docetaxel	Conco- mitant avec CMT	Séquentiel ou conco- mitant avec CMT
Durée de suivi	2,4 ans/1,5 ans AC→TH vs AC→T	1,1-10,3 ans Chimio→H vs chimio seule	3 ans ^b AC→TH vs TCH vs AC→T	3 ans Chimio +H vs chimio seule.	2 ans Chimio+H
Trastuzumab	1an	1 vs 2 ans	1 an	9 semaines	1 an
Survie sans maladie (DFS)	HR = 0,48 (0,39-0,59) p<0,0001	HR = 0,54 (0,44-0,67) p<0,0001	1/AC→TH vs AC→T HR = 0,61 p<0,001	HR = 0,46 p=0,0078	85,7%^c
A 3 ans Bénéfice absolu à 4 ans	87,1 vs 75,4%	80,6 vs 74,3%	2/TCH vs AC→T HR = 0,67 p<0,003 AC→TH vs AC→T 6% TCH vs AC→T 5%		
Survie globale A 3 ans A 4 ans	HR = 0,67 (0,48-0,93) p = 0,015 94,3 vs 91,7%	HR = 0,66 ^a (0,47-0,91) ^a p = 0,0115 ^a 92,4 vs 89,7% ^a	1/AC→TH vs AC→T HR = 0,59 p = 0,0041 2/TCH vs AC→T HR = 0,66 p = 0,017 92 vs 91 vs 86%	HR = 0,41 (0,16-1,08) p = 0,07	100%^c

CMT : Chimiothérapie ; vs : versus

^a Après 2 ans de suivi (données Hera présentées à l'Asco 2006).

^b Après 3 ans de suivi, 2^{ème} analyse intermédiaire (données BCIRG 006 présentées au SABCS 2006) (383).

^c Après 2 ans de suivi.

❖ les études américaines National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 (NSABP B-31) et l'étude Intergroup NCCTG N9831 [9-19-145-217-279] sponsorisées par le National Cancer Institute (NCI) ont été réalisées en parallèle de l'étude Hera, chez des patientes atteintes de cancer du sein précoce de type HER2-positif. Une analyse intermédiaire planifiée et approuvée par la FDA, combinant les résultats des deux, a été publiée en octobre 2005 dans le New England Journal of Medicine.

L'étude NCCTG N9831, randomisée de phase III, a inclus 2766 patientes atteintes d'un cancer du sein réséqué de type HER2+ et comparé trois bras.

L'étude NSABP B-31, randomisée de phase III, a inclus 2043 patientes atteintes d'un cancer du sein réséqué HER2-positif avec une atteinte ganglionnaire dans deux bras.

- Combinaison des deux études : NCCTG N9831 et NSABP B-31

L'analyse a comparé la combinaison de deux séquences:

- AC → T (bras témoin) issue de l'étude NSABP B-31 (n=872) et de l'étude N9831 (n=807);
- AC → TH issue de l'étude NSABP B-31 (n=864) et de l'étude N9831 (n=808).

❖ L'étude internationale BCIRG 006 [9-145-217-248-249] est une étude de phase III, randomisée, menée au niveau international chez des patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif de stade précoce. Elle a fait l'objet d'une présentation au congrès de San Antonio. Les données ci-après, sont issues de cette seule présentation. Son schéma prévoyait de comparer trois bras :

- bras A : bras séquentiel associant la séquence doxorubicine et cyclophosphamide (AC) suivie du docetaxel seul (bras témoin) : AC → T (n=1073),
- bras B : bras séquentiel AC suivi de docetaxel plus trastuzumab : AC → TH (n=1074),

- bras C : bras associant le carboplatine au docetaxel concomitant au trastuzumab (TCH) (n=1075) pour évaluer une chimiothérapie sans anthracycline permettant d'administrer le trastuzumab dès le début du traitement adjuvant.

Le BCIRG continue de suivre les patientes afin de réaliser une analyse d'efficacité et de tolérance à long terme. Cette étude a inclus entre mars 2001 et février 2004 un total de 3222 patientes HER2-positives. La médiane de suivi était de 23 mois.

❖ Une étude finlandaise (FinHer) [9-217-234] : Cette étude compare deux bras de chimiothérapie adjuvante (docetaxel 80 mg/m² versus vinorelbine 25 mg/m², 3 cycles + 3 FEC60) et comporte une deuxième randomisation des patientes HER2-positives (trastuzumab versus rien). Le traitement par trastuzumab est initié en concomitant avec la chimiothérapie adjuvante et la durée de traitement est de seulement 9 semaines. Après un suivi médian de 38 mois, il résulte que l'utilisation de trastuzumab pendant 9 semaines améliore de façon significative la survie sans rechute (HR = 0,46, p = 0,0078) et montre une tendance d'amélioration de la survie globale (HR = 0,41 [0,16-1,08], p = 0,07). Il est à noter que les estimations du gain sur la survie sans rechute sont les mêmes que celles obtenues dans l'essai Hera.

Les objectifs de *notre étude* rejoignent ceux des études cliniques. On note la survie sans maladie, la SSR, la survie sans maladie à distance, la SG et la tolérance particulièrement cardiaque. Des facteurs de mauvais pronostic étaient associés au statut HER2-positif des patientes dans toutes les études. Dans les études Hera, américaines et BCIRG 006, la majorité des tumeurs étaient de grade histopronostique 3 (**46,2%** dans notre cas) et près de la moitié n'exprimaient aucun récepteur hormonal (**35,7%** dans notre cas). Dans *notre étude*, chez **75%** des patientes, un envahissement ganglionnaire était observée (N+), résultat proche de celui de Hera avec 68% et de l'étude BCIRG 006 avec 71% mais loin de celui de l'étude poolée américaine avec 94,3%.

100% des patientes avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines dont **85,7%** environ par l'association non concomitante anthracycline-taxane et **7,1%** par l'association concomitante anthracycline-taxane, de même pour l'étude Hera plus de 90% avaient reçu une

chimiothérapie à base d'anthracycline dont 26% environ par l'association anthracycline-taxane. Le tamoxifène était la seule hormonothérapie prescrite dans *notre étude* et celle la plus souvent prescrite dans l'étude Hera.

Les événements définissant la survie sans maladie étaient exactement les mêmes que dans l'étude Hera et les études américaines NCCTG N9831 et NSABP B-31 : rechute locale, régionale et à distance, cancer du sein controlatéral, second cancer primaire et décès avant rechute.

14,3% (2/14) de nos patientes ont eu un événement qualifiant pour la survie sans maladie, un peu moins dans l'étude poolée américaine (8% (n=133) patientes du bras trastuzumab (AC→TH) versus 15,5% (n=261) du bras témoin (AC → T) (logrank test $p < 0,0001$) et dans l'étude Hera (7,5% (n=127) du bras trastuzumab 1 an vs 12,9% (n=219) du bras observation ($p < 0,0001$)). La probabilité de *survie sans maladie* à 2 ans dans *notre étude* est de **85,7%** rejoignant celle dans l'étude Hera avec une probabilité de survie sans maladie à 2 ans de 85,8% dans le bras trastuzumab versus 78,2% dans le bras observation, soit un gain absolu de 7,6% en faveur du trastuzumab et à 3 ans, le gain absolu était de 6,3% entre les patientes traitées par trastuzumab (80,6%) et le bras observation (74,3%). Le HR montre donc dans l'étude Hera que le traitement par trastuzumab a été associé à une réduction de 46% du risque de rechute ou de décès versus le bras observation (HR = 0,54 et IC95% = [0,44-0,67]).

Dans les deux études combinées NCCTG N9831 et NSABP B-31 dont le recul est plus important que dans *notre étude*, la probabilité de survie sans maladie à 3 ans a été évaluée à 87,2% dans le bras trastuzumab versus 75,4% dans le bras témoin, soit un gain absolu de 11,8% en faveur du trastuzumab ainsi le HR montre dans cette étude que le traitement par trastuzumab a été associé à une réduction de 52% du risque de rechute ou de décès versus le bras témoin (HR = 0,48, IC95% = [0,39-0,59]).

La *rechute métastatique à distance* était reportée chez **7,1%** (n=1) de nos patientes. Résultat plus ou moins concordant avec celui de la littérature éventuellement vu la non équivalence entre les études (*notre étude* est rétrospective, son effectif est réduit, les autres

études sont bien menées, bien équilibrées, internationales, prospectives et elles ont fait objet d'analyse multivariée : les patientes étaient stratifiées selon les facteurs pronostiques...):

- 5,8% (n=99) du bras trastuzumab versus 184 (10,9%) du bras observation dans l'étude Hera.
- 5,7% (n=96) du bras trastuzumab 1 an versus 193 (11,5%) du bras témoin (logrank test $p < 0,0001$) dans les études américaines.

La *survie sans maladie à distance* à 2 ans est de **92,9%** dans *notre étude* se rapprochant de celle de l'étude Hera évaluée à 89,8% à 2 ans dans le bras trastuzumab versus 81,6% dans le bras observation, soit un gain absolu de 8,2% en faveur du trastuzumab (le HR montre que le traitement par trastuzumab a été associé à une réduction de 50% du risque de métastase versus le bras observation témoin (HR = 0,50, IC95% = [0,39-0,64])) et celle dans les études américaines évaluée à 90,4% à 3 ans dans le bras trastuzumab versus 81,5% dans le bras témoin, soit un gain absolu de 8,9% en faveur du trastuzumab pour cette étude. À 4 ans, le gain absolu dans les études américaines combinées était de 16,0% entre les patientes traitées par trastuzumab (89,7%) et le bras témoin (73,7%). Le HR montre que le traitement par trastuzumab a été associé à une réduction de 53% du risque de métastases versus le bras témoin (HR = 0,47, IC95%) [0,37-0,61]).

7,1% (n=1) patientes dans *notre étude* ont eu un événement qualifiant pour la survie sans récidive à 2 ans. Résultat proche de celui de l'étude Hera avec une fréquence de 6,7% (n=113) versus 12,3% (n=208) du bras observation ($p < 0,0001$). La probabilité de **SSR** à 2 ans est de **92,9%** dans *notre étude*. Ce qui rejoint en quelque sorte la probabilité de SSR à 2 ans dans l'étude Hera évaluée à 87,2%. Dans l'étude BCIRG, la survie sans rechute était augmentée de façon significative dans les bras AC → TH et TCH, par rapport au bras témoin AC → T. La réduction du risque relatif de rechute était de 39% ($p < 0,001$) et de 33% ($p=0,0003$) respectivement pour les groupes AC → TH et TCH versus témoin. De plus, le bénéfice absolu en termes de survie sans rechute à 4 ans était identique dans les deux groupes avec trastuzumab (6 et 5% respectivement pour AC → TH et TCH).

Aucun décès n'a été reporté dans *notre étude*, la survie globale est de **100%**. Par contre, 3,5% (n=59) des patientes du bras trastuzumab sont décédées versus 5,3% (n=90) du bras observation ($p=0,0115$) dans l'étude Hera, 3,7% (n=62) du bras trastuzumab versus 5,5 % (n=92) du bras témoin ($p = 0,015$) dans les études américaines et 5,2% (6/115) des patientes dans le bras trastuzumab versus 12,1% (14/116) dans le bras témoin (HR = 0,41 [0,16-1,08], $p=0,07$) dans l'étude FinHer soient des probabilités de SG à 3 ans proches de nos résultats :

- 92,4% dans le bras trastuzumab versus 89,7% dans le bras observation dans l'étude Hera (**Tableau XXXX**) soit un gain absolu de 2,7% en faveur du trastuzumab ainsi le HR montre que le traitement par trastuzumab a été associé à une réduction de 34% du risque de décès versus le bras observation (HR = 0,66, IC95%) [0,47-0,91]).
- 94,3% dans le bras trastuzumab versus 91,7% dans le bras témoin dans les études américaines (**Tableau XXXX**), soit un gain absolu de 2,5% en faveur du trastuzumab. À 4 ans, le gain absolu était de 4,8 % entre les patientes traitées par trastuzumab (91,4%) et le bras témoin (86,6%). Le HR montre que le traitement par trastuzumab a été associé à une réduction de 33% du risque décès versus le bras témoin (HR = 0,67, IC95% = [0,48-0,93]).
- 94,8% dans le bras trastuzumab versus 87,9% dans le bras observation (HR = 0,41 [0,16-1,08], $p = 0,07$) dans l'étude FinHer.
- Dans l'étude BCIRG, la probabilité de SG à 4 ans est de 92% et 91% respectivement dans les groupes AC→TH et TCH versus 86 % dans le groupe AC → T (**Tableau XXXX**). La réduction du risque relatif de décès était de 41% ($p < 0,0041$) et de 34% ($p < 0,017$) respectivement pour les groupes AC → TH et TCH versus témoin.

Les SG obtenues dans toutes les études n'étaient pas moins de 90% ce qui montre une efficacité identique du trastuzumab en termes de SG dans toutes les études quelque soit la durée de suivi.

En général, les résultats de *notre étude* rétrospective régionale à l'INO sont encourageants pour une population mineure de 14 patientes traitées par trastuzumab pour leur cancer du sein HER2-positif par rapport aux résultats des grandes études internationales prospectives.

F- TOXICITE ET TOLERANCE AU TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB

Le trastuzumab est un traitement permettant de sauver des vies chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Cependant, son utilisation est associée à l'apparition d'une dysfonction systolique chez 5% des patientes et environ 2% (0% dans *notre étude* du fait d'un effectif limité et d'un recul moins important) de ces patientes développeront une ICC symptomatique [15]. On pense que la théorie des « deux événements » explique le mécanisme causant la dysfonction cardiaque : l'activation des voies apoptotiques due à l'anthracycline ou à un autre stress cardiaque, et la perte de la signalisation anti-apoptotique due à l'utilisation du trastuzumab [15]. La dysfonction cardiaque liée au trastuzumab n'est pas dose-dépendante et la majorité des patientes récupère leur fonction cardiaque après l'arrêt du médicament et avec l'administration d'un traitement standard de l'IC [8-15]. Le trastuzumab peut être réinstauré en toute sécurité après la récupération de la fonction cardiaque [8-15].

1- Données de tolérance au trastuzumab en situation métastatique

Dans les études initiales du cancer du sein métastatique, l'incidence globale d'IC due au trastuzumab était de 22%, 10% des patientes présentant des symptômes de la classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA [15-33]. Le risque était plus élevé chez les patientes recevant des anthracyclines en concomitance avec le trastuzumab que chez celles recevant le trastuzumab seul, soit de 27% vs 13%, respectivement [9-15-221].

Les premières études menées par Baselga et al. [280], en monothérapie, et Pegram et al. [281], en association avec le cisplatine, avaient rapporté un cas d'IC gauche.

Cette IC gauche présentait toutes les caractéristiques d'une myocardiopathie induite par les anthracyclines.

Dans l'étude rapportée par Baselga et al. la patiente avait été exposée au préalable aux anthracyclines et, dans celle de Pegram non seulement elle avait reçu une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 420 mg/m², mais elle présentait par ailleurs d'autres facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, diabète, irradiation de la paroi thoracique gauche. Dans l'étude pivot d'enregistrement du trastuzumab, Seidman et al. [252-223] ont rapporté une incidence anormalement élevée de dysfonctionnements cardiaques dans le bras trastuzumab-

chimiothérapie (50 versus 9%). Depuis ces résultats, une attention toute particulière a été apportée par les cliniciens dans la compréhension des mécanismes responsables de cette toxicité et dans sa prise en charge.

Il faut savoir que la surveillance de la FEV par méthode isotopique ou par échocardiographie n'était pas systématique dans les premières études publiées. Nous ne disposons que de données rétrospectives sur l'incidence des événements cardiaques.

Les premières données proviennent du Crec et sont rapportées par Seidman [252-223]. Suite aux résultats de l'étude pivot, un comité d'évaluation de la cardiotoxicité du trastuzumab a été mis en place. Ce groupe d'experts est constitué de deux oncologues médicaux du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center et d'un cardiologue de la même institution. Il a défini un dysfonctionnement cardiaque selon trois critères :

- diminution de la FEVG de 5% et < 55% accompagné de signes cliniques de défaillance cardiaque (galop S3 et/ou tachycardie) ou une diminution de la FEVG de 10% et < 55% asymptomatique ;
- signes fonctionnels cliniques de défaillance cardiaque ;
- cardiomyopathie caractérisée par la diminution de la FEVG globale ou septale.

La constatation d'un seul de ces critères était suffisante pour parler d'un dysfonctionnement cardiaque. Chaque événement cardiaque était classé selon l'échelle de la NYHA, basée essentiellement sur les signes cliniques de dyspnée et leur répercussion dans les gestes de la vie courante. Les experts ont revu les dossiers de 1219 patientes incluses dans les études comprenant le trastuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie [221].

A noter que la plupart des patientes ayant développé une IC dans les études pivotales ont montré une amélioration avec un traitement médical standard. Celui-ci comportait des diurétiques, des digitaliques, des bêta-bloquants et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La majorité des patientes présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par trastuzumab s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement de trastuzumab sans événements cardiaques supplémentaires [8-10].

1.1- Événements secondaires

1.1.1- Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et d'hypersensibilité

Il est estimé qu'environ 40% des patients qui sont traités par trastuzumab présenteront une forme de réaction liée à la perfusion [8]. Cependant, la majorité des réactions liées à la perfusion sont d'intensité légère à modérée (système de gradation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire durant la première, deuxième et troisième perfusion et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures [8]. Les réactions comprennent des frissons, de la fièvre, un rash cutané, des nausées, des vomissements, une dyspnée et des céphalées [8]. Ces réactions ne sont cependant pas limitées à ces signes et/ou symptômes. Chez la majorité des patientes, la résolution des symptômes a été observée et les perfusions suivantes ont pu leur être administrées [8]. On a noté 27,3% (3/11) des réactions liées à la perfusion dans *notre étude* sous forme de vomissements G2 dans 18,2% (2/11) des cas, et de dyspnée G1 dans 9,1% (1/11) des cas.

Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate surviennent généralement durant, soit la première perfusion, soit la deuxième perfusion de trastuzumab et ont été associées à une issue fatale [8]. *Aucune* réaction anaphylactique n'a été observée dans *notre étude*.

1.1.2- Toxicité hématologique

En situation métastatique, une toxicité hématologique a été observée de façon peu fréquente après l'administration de trastuzumab seul, des cas de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie de grade 3 (OMS) ont été observés chez < 1% des patients. Aucune toxicité de grade 4 (OMS) n'a été signalée [8].

Il y a une augmentation de la toxicité hématologique de grade 3 ou 4 (OMS) chez les patients traités par l'association trastuzumab et paclitaxel par rapport aux patients recevant paclitaxel seul (34% versus 21%). La toxicité hématologique a également été augmentée chez les patients recevant l'association trastuzumab plus docetaxel, comparée au docetaxel seul (32% de neutropénie de grade 3/4 versus 22%, selon les critères du NCI-CTC) [8]. Il faut

noter qu'une sous-estimation de ces chiffres est possible car il est connu que le docetaxel seul à la dose de 100 mg/m² provoque des neutropénies chez 97% des patientes, 76% de grade 4 selon la numération globulaire. L'incidence des neutropénies fébriles / neutropénies avec sepsis était également augmentée chez les patientes traitées par l'association trastuzumab plus docetaxel (23% versus 17% pour les patients traités par docetaxel seul) [8].

Dans *notre étude*, la toxicité hématologique se présentait sous forme d'un seul cas (9,1%) d'anémie de grade 1 du système NCI-CTC et aucune toxicité de grade 4 n'a été reportée ni de neutropénie lors de l'association docétaxel-trastuzumab.

1.1.3- Evénements pulmonaires

Des événements pulmonaires graves ont été rapportés lors de l'utilisation de trastuzumab après sa commercialisation. Ces événements ont occasionnellement été fatals [8]. De plus, des cas d'infiltrats pulmonaires, de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie, de pneumopathie, d'épanchement pleural, de détresse respiratoire, d'œdème aigu du poumon et d'insuffisance respiratoire ont été rapportés. Ces événements peuvent être observés lors de la réaction liée à la perfusion, mais peuvent aussi survenir de façon retardée. Les patientes ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie et des facteurs de comorbidité peuvent présenter un risque accru d'événements pulmonaires [8]. En conséquence, ces patientes ne doivent pas être traitées par trastuzumab. La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes [8].

Dans *notre étude*, on a enregistré un seul cas (4,1%) de dyspnée après perfusion de trastuzumab qui s'est améliorée dans le futur.

1.1.4- Toxicité hépatique et rénale

En situation métastatique, une toxicité hépatique de grade 3 ou 4 (OMS) a été observée chez 12% des patientes après l'administration de trastuzumab en monothérapie. Cette toxicité était associée à la progression de la maladie au niveau hépatique chez 60% de ces patientes. Les patientes traitées par trastuzumab et paclitaxel ont présenté moins fréquemment de toxicités hépatiques de grade 3 ou 4 (OMS) que les patients recevant paclitaxel (7% comparé

à 15%). Aucune toxicité rénale de grade 3 ou 4 (OMS) n'a été observée chez les patientes traitées par trastuzumab [8].

Dans *notre cas*, *aucune* toxicité hépatique ou rénale n'a été observée.

1.1.5- Diarrhées

En situation métastatique, des diarrhées ont été rapportées chez 27 % des patientes traitées par trastuzumab en monothérapie. Une augmentation de l'incidence des diarrhées, d'intensité essentiellement légère à modérée, a également été observée chez les patientes traitées par trastuzumab en association avec le paclitaxel ou le docetaxel comparativement à ceux ayant reçu le paclitaxel ou le docetaxel seul [8]. Dans *notre étude*, 45,5% de cas diarrhéiques ont été enregistrés (diarrhées G1 : 3 *cas*, G2 : 2 *cas*) chez les patientes traitées par trastuzumab associé à la chimiothérapie. Cette fréquence est un peu élevée par rapport à celle de la littérature du fait d'un effectif très réduit dans *notre étude*.

1.1.6- Infections

Une incidence accrue d'infections a été observée essentiellement chez les patientes traitées par trastuzumab associé au paclitaxel ou au docetaxel comparativement à ceux traités par le paclitaxel ou le docetaxel seul. Ces infections ont été principalement des infections des voies aériennes supérieures d'expression cliniquement mineure ou des infections sur cathéter [8]. Dans *notre étude*, *aucune* infection n'a été déclarée au cours du traitement par trastuzumab.

1.2- Focus sur la tolérance cardiaque

Toutes les patientes susceptibles d'être traitées par trastuzumab, et en particulier celles déjà exposées aux anthracyclines et au cyclophosphamide (AC), doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant : anamnèse et examen clinique, électrocardiogramme, échocardiogramme, ou scintigraphie cardiaque. Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par trastuzumab [8-9].

Trastuzumab ne doit pas actuellement être associé aux anthracyclines sauf dans le cadre d'un essai clinique contrôlé avec une surveillance de la fonction cardiaque. Bien que la dysfonction cardiaque vu avec le trastuzumab semblait au départ être similaire à la cardiotoxicité des anthracyclines, il est apparu qu'elle est moins sévère et plus facilement réversible, comme le suggère le très peu de décès lié au trastuzumab suite à une IC et l'observation rétrospective de certaines patientes qui continuaient à utiliser le trastuzumab sans aggravation de la cardiotoxicité initialement rencontrée [10-282-283].

Les patientes ayant précédemment reçu des anthracyclines présentent également un risque de cardiotoxicité avec le traitement par trastuzumab, bien que ce risque soit plus faible qu'avec une utilisation simultanée de trastuzumab et des anthracyclines [6-15]. Parce que la demi-vie d'élimination de trastuzumab est d'environ 3-4 semaines, trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement. Les patientes qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt de trastuzumab peuvent présenter un risque accru de cardiotoxicité [8]. Dans la mesure du possible, les médecins doivent éviter les traitements à base d'anthracyclines jusqu'à 24 semaines après l'arrêt de trastuzumab. Si des anthracyclines sont utilisées, la fonction cardiaque du patient doit être surveillée avec précaution [8].

Une évaluation cardiologique formelle doit être envisagée chez les patientes présentant des troubles cardiovasculaires après l'évaluation cardiaque initiale [9-10]. La surveillance de la fonction cardiaque doit être réévaluée pendant le traitement (par exemple tous les trois mois). La surveillance peut permettre d'identifier les patientes développant un dysfonctionnement cardiaque.

Une IC (classe II-IV de la NYHA) a été observée chez les patientes recevant trastuzumab seul ou en association avec le paclitaxel ou le docetaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épiburicine). Cette IC peut être modérée à sévère et voire même d'issue fatale [8]. Dans *notre cohorte, aucun cas d'IC* n'a été reporté probablement du fait d'un effectif réduit et d'une période courte de suivi. Il nous faudra donc une étude à long terme pour mieux discuter les effets cardiovasculaires de ce médicament.

Slamon et al. [33-284] ont rapporté dans le New England Journal of Medicine en 2001, les résultats d'une étude de phase III internationale, multicentrique, prospective, conduite chez 469 patientes présentant un cancer du sein métastatique, en première ligne et surexprimant l'oncogène HER2 (en IHC, 2+ et 3+ à l'Herceptest®). Ces patientes étaient randomisées entre un bras chimiothérapie seule versus un bras chimiothérapie plus trastuzumab. Celles qui avaient reçu une chimiothérapie par anthracycline bénéficiaient d'un traitement par paclitaxel (175 mg/m² en perfusion de 3 heures, à J1 et J21). Quant aux autres, elles recevaient une association d'anthracyclines : doxorubicine (60 mg/m²) ou épirubicine (75 mg/m²) et cyclophosphamide (600 mg/m²). Selon les experts du Crec, pour l'ensemble de la population, l'incidence de dysfonctionnements cardiaques est de 50% dans le bras trastuzumab-chimiothérapie (27% dans le bras trastuzumab + anthracycline + cyclophosphamide, 13% dans le bras trastuzumab + paclitaxel) et de 9 % dans le bras chimiothérapie seule (8% dans le bras anthracycline + cyclophosphamide seul, 1 % dans le bras paclitaxel seul). L'incidence retrouvée dans le bras chimiothérapie seule est celle attendue. Concernant la cardiotoxicité du paclitaxel, nous disposons de peu de données cliniques. Selon les données de définition d'un dysfonctionnement cardiaque provenant du Crec, l'incidence est de **9,1%** (1/11) dans *notre étude* chez des patientes ayant reçu un traitement par docétaxel+ trastuzumab après un traitement préalable par anthracyclines pour leur maladie adjuvante.

Un deuxième groupe d'experts [33-221], sous la conduite des laboratoires Roche, a rapporté dans une étude rétrospective l'incidence des événements cardiaques symptomatiques (en excluant la chute de la FEV asymptomatique). Cette analyse a porté sur 25 000 patientes traitées par trastuzumab seul ou en association à la chimiothérapie. Ses résultats, rapportés par Cook-Bruns [33-221], découlent des données de tolérance collectées par les laboratoires Roche et présentées aux autorités de tutelles européennes pour l'enregistrement du produit. En monothérapie, elle rapporte une incidence de défaillance cardiaque de 6 à 8,8%. En association avec la chimiothérapie, le taux d'incidence varie de 34,8% à 38% (26 à 27% pour l'association trastuzumab-anthracycline et 8,8 à 11% pour l'association avec le paclitaxel)

alors que, avec la chimiothérapie seule, elle varie entre 7 et 13,6% (anthracycline 6 à 9,6%, paclitaxel 1 à 4%).

La troisième étude a été rapportée par Marty et al. [250-285].

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les auteurs rapportent l'incidence d'événements cardiaques sur les données cliniques de 6 essais de phase II ou III comportant le trastuzumab seul ou en association (docétaxel, anastrozole (*tableau XXXXI*), capécitabine, cisplatine, gemcitabine, paclitaxel). Ces essais ont regroupé 603 patientes. Parmi les 603 patientes incluses, les auteurs disposaient, chez 409, de la valeur de la FEV avant inclusion et au cours du traitement. Ils définissaient un événement cardiaque comme : une IC symptomatique, une diminution d'au moins 15% de la FEV et d'une valeur inférieure à 50%, une diminution de 10% la FEV et d'une valeur inférieure à 50%. Ils rapportent 11 incidents cardiaques, soit un taux d'incidence de 2,7%. Parmi ces 11 patientes, 5 ont présenté une IC. Dans l'étude M77001 (étude de Marty), toutes les patientes avaient une fraction d'éjection cardiaque supérieure à 50% à l'inclusion. Dans le bras trastuzumab plus docetaxel, 64% des patientes avait été précédemment traitées par anthracycline contre 55% dans le bras docetaxel seul.

Il est connu, depuis les travaux de Von Hoff et al. qui datent des années 1970 [221], que l'incidence des défaillances cardiaques après doxorubicine est de l'ordre de 7% (dose cumulative). Cette incidence est retrouvée dans le bras témoin, anthracycline-cyclophosphamide de l'étude pivot. L'association trastuzumab-anthracycline augmente l'incidence des dysfonctionnements cardiaques. Tout se déroule comme s'il existait une additivité ou une synergie de la toxicité cardiaque de cette association alors que les modèles précliniques ne démontraient qu'une synergie dans l'efficacité mais en aucune manière une synergie ou une additivité pour la cardiotoxicité. L'incidence des dysfonctionnements cardiaques sous trastuzumab seul est faible (*tableau XXXXII*) mais difficilement appréciable, compte tenu du fait que la majorité des patientes avaient reçu au préalable des anthracyclines. Elle est diminuée en modifiant la séquence thérapeutique (c'est-à-dire en séquentiel et à distance des anthracyclines) ou en utilisant en concomitant des agents autres que les anthracyclines (sels de platine, docétaxel, paclitaxel hebdomadaire, gemcitabine, vinorelbine).

Dans *notre étude*, 72,7% (8/11) des patientes ont reçu des anthracyclines au préalable et 72,7% (8/11) ont reçu du docétaxel associé au trastuzumab. L'incidence des événements cardiaques est de 36,4% (4 diminutions asymptomatiques de la FEVG toujours > 50% et n'étant pas persistantes, le traitement par trastuzumab a pu donc être poursuivi après amélioration de la FEVG) et *aucune* IC n'a été rapportée.

Le *tableau XXXXI* montre la cardiotoxicité liée à l'utilisation du trastuzumab associé à l'hormonothérapie versus hormonothérapie seule [8].

Tableau XXXXI : Synthèse des patientes avec une diminution de la FEVG d'au moins 15 % en valeur absolue par rapport à l'évaluation initiale et une FEVG en valeur absolue inférieure à 50 % ; Anastrozole seul vs anastrozole + trastuzumab (avant le cross-over) [8].

	Anastrozole plus trastuzumab n=103	Anastrozole seul n=104
ICC symptomatique	1 (<1 %)	0 ^a
Diminution confirmée de la FEVG ≥ 15 % par rapport à l'évaluation initiale et < 50 %	1 (<1 %)	0 ^b
Au moins une diminution de la FEVG ≥ 15 % par rapport à l'évaluation initiale et < 50 %	6 (5,8 %)	0 ^c
^a Une patiente a présenté une ICC symptomatique après avoir reçu trastuzumab après progression. ^b Deux patientes ont présenté une diminution confirmée de la FEVG après avoir reçu trastuzumab après progression. ^c Quatre patientes ont présenté une diminution de la FEVG après avoir reçu trastuzumab après progression.		

Il existe de nombreux biais dans la détermination de l'incidence de tels événements comme le souligne Speyer [286] dans son éditorial publié dans le Journal of Clinical Oncology. Il s'agit d'études rétrospectives reposant sur des données cliniques collectées une fois que les incidents cardiaques ont été connus.

L'évaluation de la FEVG n'a pas été réalisée de manière systématique lors des essais cliniques de phase II ou III de monothérapie ou d'association avec la chimiothérapie (**tableau XXXXII**).

Tableau XXXXII : Incidence des événements cardiaques selon le Crec et les laboratoires Roche [221].

Traitement	Crec	Roche
Trastuzumab en monothérapie	4 %	6-8,8 %
AC	8 %	6-9,6 %
AC + T	27 %	26-28 %
P	1 %	1-4 %
P + T	13 %	8,8-11 %

A : adriamycine ; C : cyclophosphamide ; T : trastuzumab ; P : paclitaxel.

Des études ultérieures ont été conçues pour éviter d'utiliser en concomitance une anthracycline et le trastuzumab et les résultats de ces études ainsi que ceux obtenus dans notre étude sont indiqués dans le tableau **XXXXIII**.

Tableau XXXXIII : Résultats comparatifs des troubles cardiaques et du décès des études cliniques et de notre étude.

Evénements liés à l'utilisation du trastuzumab	Etudes cliniques	Notre étude
Incidence de la dysfonction systolique [15-250-279-287]	5 %	0%
ICC symptomatique [15-250-279-287]	2 %	0%
Symptômes de la classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA [15-250-279-287]	1 %	0%
Décès (n) [279]	1	0

Les facteurs de risque de développement d'une dysfonction cardiaque incluaient l'exposition antérieure ou concomitante à une anthracycline (dans *notre étude*, toutes les patientes ayant eu une baisse de la FEVG ont été préalablement exposées aux anthracyclines), l'âge > 50 ans (**50% (n=2)** des patientes de *notre étude* ayant eu une diminution de la FEVG avaient un âge > 50 ans), une dysfonction cardiaque préexistante, des symptômes de la classe fonctionnelle II ou plus de la NYHA avant l'instauration du traitement et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire [224-287]. Dans *notre étude*, on a rencontré les facteurs de risque cardiovasculaires suivants chez les patientes ayant subi une chute de la FEVG lors du traitement par trastuzumab associé à la chimiothérapie : **HTA** (1/4 : **25%**) et **diabète** (1/4 : **25%**) sous traitement.

1.3- Conclusion sur la tolérance

Dans *notre étude*, le traitement par trastuzumab était globalement bien supporté chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif.

Nos résultats montrent une toxicité cardiaque moins importante par rapport aux résultats des autres études puisque la toxicité cardiaque se présentait sous forme de diminution asymptomatique et récupérable de la FEVG en présence de certains facteurs de risque favorisants (HTA, diabète, âge > 50 ans) et d'une utilisation antérieure d'anthracycline. La différence de nos résultats avec ceux des grandes études est due probablement au fait que les études cliniques sont des études internationales avec une période de suivi plus importante et un nombre de patientes plus grand que dans *notre étude*.

2- Données de tolérance au trastuzumab en situation adjuvante

2.1- Événements secondaires

Au total, sur la période de *notre étude*, **71,4%** des patientes (10/14) recevant trastuzumab en traitement adjuvant ont eu au moins un effet indésirable rejoignant donc les résultats de l'étude Hera [145-246-273] avec une proportion de 70 % (1179/1678). Les événements liés à la perfusion rapportés sont : nausée de grade 1 chez **7,1%** (1/14) des patientes (3% dans l'étude Hera) et vomissement de grade 1 chez **7,1%** (1/14) des patientes (1% dans l'étude Hera). L'événement le plus fréquemment rencontré était une cardiotoxicité

grade 1 et ceci chez **35,7%** des cas (5 cas), ce qui a demandé un retrait de traitement par trastuzumab jusqu'à recouvrement d'une FEVG normale contrairement à l'étude Hera où les événements les plus fréquemment rencontrés étaient de l'arthralgie, des céphalées, des rhinopharyngites et des bouffées de chaleur. **7,1%** de cas diarrhéiques ont été signalé dans notre étude, fréquence équivalente à celle rapportée dans l'étude Hera (7%) chez les patientes traitées par trastuzumab. Une seule patiente (**7,1%**) a eu un événement de grade 4 sous forme de neutropénie fébrile et elle a pu poursuivre son traitement par trastuzumab associé au docétaxel après rétablissement (à noter que le docetaxel seul à la dose de 100 mg/m² provoque des neutropénies chez 97% des patients selon la littérature [8]). Dans l'étude Hera, 0,4% des patientes traitées par trastuzumab ont présenté une aggravation atteignant un grade 3 ou 4 par rapport à la valeur initiale, comparé à 0,6% dans le groupe observationnel (selon les critères du NCI-CTC) [8]. Il a été également signalé dans l'étude Hera que deux patientes ont eu un événement de grade 4 lié au trastuzumab (IC dans les deux cas) entraînant l'arrêt du traitement et qui ont pu recouvrer leur fonction cardiaque sans séquelle après l'arrêt du traitement.

Dans les études NSAPB B-31 et N9831 [145-279], il n'a pas été vu d'augmentation évidente de l'incidence des événements indésirables chez les patientes traitées par trastuzumab, autres que les événements cardiaques. En revanche, des cas de pneumonies interstitielles ont été rapportés dans les deux études dans les groupes trastuzumab : 4 dans l'étude NSAPB B-31 et 5 dans l'étude N9831, conduisant à 2 décès [145-217].

Dans *notre étude*, Le traitement par trastuzumab n'a été en *aucun cas* arrêté définitivement vu le bénéfice apporté par ce médicament. Cependant, dans l'étude Hera chez 103 patientes (6%), le traitement par trastuzumab a été arrêté définitivement du fait d'un événement indésirable. La raison la plus fréquente était un événement cardiaque chez 44 patientes (2,6%), il s'agissait d'une IC pour 30 (1,8%) d'entre elles. Seuls quelques cas d'IC ont été qualifiés de sévères.

Dans *notre étude* et pendant la durée de suivi (2 ans), *aucun décès* n'a été signalé. La SG étant de **100%**. Néanmoins, dans l'étude Hera et pendant la durée du suivi, 31 (1,8%) du groupe recevant trastuzumab sont décédées. La raison la plus fréquente de décès était la

récidive du cancer du sein chez 26 patientes. Les 5 autres décès étaient deux cas d'accident vasculaire cérébral, un accident de la circulation, une mort subite et une appendicite. Par contre, le seul décès cardiaque reporté (*tableau XXXXIV*) était dans l'étude NCCTG N9831 (bras doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel, puis trastuzumab) [221-279].

2.2- Focus sur la tolérance cardiaque

En situation adjuvante, il n'y a pas de données sur le rapport bénéfice/risque des patientes dont les critères sont listés ci-dessous et qui étaient exclues de l'étude Hera. De ce fait, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patientes [8]:

- Antécédent d'ICC documentée
- Arythmie non contrôlée à haut risque
- Angine de poitrine nécessitant un traitement
- Valvulopathie cliniquement significative
- Signe d'infarctus transmural à l'électrocardiogramme
- HTA non contrôlée

Dans *notre étude*, les patientes présentant un antécédent de dysfonctionnement cardiaque ont été exclues de l'étude.

Les patientes présentant une IC symptomatique, des antécédents d'hypertension ou une pathologie coronarienne documentée devront être traitées avec prudence, ainsi que les patientes dont la FEVG est inférieure ou égale à 55% [8].

Dans *notre étude*, 3 patientes (12,5%) ont présenté une HTA sous traitement et elles ont été traitées prudemment par trastuzumab.

Dans notre étude, Chaque diminution de la FEVG de 10% et/ou devenait inférieure à 50% par rapport à la valeur antérieure incite l'arrêt du trastuzumab pendant 3 semaines. Si la FEVG retrouve sa valeur normale, le traitement par trastuzumab doit être poursuivi et dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté définitivement sans oublier l'avis indispensable du cardiologue. La FEVG doit être contrôlée par le même laboratoire.

Dans l'étude Hera, l'objectif d'évaluation principal était défini comme la survenue, quelle que soit la durée après la randomisation mais avant tout nouveau traitement administré pour la rechute de la maladie, des événements suivants :

- ICC symptomatique de type NYHA de classe III ou IV, confirmée par un cardiologue, chute de la FEVG d'au moins 10 points par rapport à la valeur de référence et FEVG < 50% ;
- décès dû à un événement cardiaque : explicite (une ICC, infarctus du myocarde ou une arythmie primaire documentée), probable (mort subite inattendue dans les 24 heures suivant un événement cardiaque explicite, notamment syncope, arrêt cardiaque, douleur thoracique, infarctus, arythmie... sans autre étiologie documentée).

L'objectif de l'évaluation secondaire était le dysfonctionnement cardiaque défini comme la chute de la FEVG significative (chute d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence et FEVG < 50%) de manière asymptomatique significative (NYHA classe I) ou symptomatique légère (NYHA de classe II), mesurée par Muga scan ou échocardiogramme.

La surveillance des patientes était réalisée par un examen clinique, un électrocardiogramme et une mesure de la FEVG avant l'inclusion et 3,6, 12, 18 et 24 mois après le début du traitement par trastuzumab avec un suivi à 5 ans. Le traitement devait être interrompu 3 semaines si la FEVG devenait inférieure à 45% ou si elle était comprise entre 45 et 49% avec une diminution de plus de 10% par rapport à sa valeur initiale. En l'absence de retour à la normale au bout des 3 semaines, il devait être définitivement arrêté. De même l'observation d'une IC symptomatique à tout moment pendant l'étude conduisait aussi à son arrêt définitif. Ces analyses de tolérances cardiaques prédéfinies dans le protocole devaient être évaluées par un comité indépendant de surveillance. Si une différence absolue de 4%, en termes d'ICC, était observée entre le bras observation et le bras trastuzumab, l'étude pouvait être arrêtée ou modifiée. Le comité n'a pas identifié de déviation dans les résultats des analyses intermédiaires.

Les ICC sévères (de classe III ou IV NYHA) sont survenues dans l'étude Hera avec une faible incidence (0,6% : 10/1678 dans le bras trastuzumab versus 0,1% (1/1708) dans le bras

observation, donc très inférieure au différentiel de 4% prévu par le protocole conduisant à l'arrêt de l'étude) et ont été réversibles dans la grande majorité des cas [8-9-145-273-246]. Seule la patiente du bras observation non traité par trastuzumab est décédée des suites de son ICC) (*tableau XXXXIV*).

Tableau XXXXIV: Synthèse des toxicités cardiaques des études cliniques et de notre étude, trastuzumab en situation adjuvante.

Etudes	NSABP/NCCT G B-31/N9831 [279]	Hera [246]	BCIRG00 6 [248]	BCIRG006 [249]	Notre étude
n patientes	1736	1615	3222	3222	14
Critères d'inclusion	N+et N-/N+ (à haut risque) HER2+HER2+-	N+ et N- (à haut risque) HER2+	N+ et N- (à haut risque) HER2+	N+ et N- (à haut risque) HER2+	N+ et N- (à haut risque) HER2+
Traitement	Concomitant Avec paclitaxel	Séquentiel après chimiothérapie	Séquentiel ou concomitant avec docetaxel	Séquentiel ou concomitant avec docetaxel	Séquentiel ou concomitant avec chimiothérapie
Durée de suivi	2,4 /1,5 ans AC→TH vs AC→T	1,1-10,3 ans Chimio→H vs chimio seule	1,9 an AC→TH vs TCH vs AC→T	3 ans AC→TH vs TCH vs AC→T	2 ans Chimio + H 1 an
Trastuzumab	1an	1 vs 2 ans	1 an	1 an	
NYHA Classe I-II	nd	Chimio seule 0,5% vs chimio→H3%	nd		0%
NYHA Classe III- IV	AC→T 0,2% vs AC→TH 3,1% N9831 ^a AC→T→H2,2 % ^a	Chimio seule 0,1% vs chimio→H0,6 %	AC→T0,3 % vs AC→TH 1,6%	AC→TH1,8 % vs TCH 0,3%	0%
Décès cardiaque (n)	AC→T 1 AC→TH 1	Chimio seule1 Chimio → H 0	AC→T 0 AC→TH 0	AC→T 0 AC→TH 0 TCH 0	0

^a Perez EA, suman VI, Davidson N, et al, NCCTG N9831: May 2005. Présentation à l'Asco 2005.

Dans l'étude NSABP B-31, l'incidence cumulée à 3 ans d'ICC de classe III ou IV NYHA chez des patientes sans symptôme cardiaque après un traitement par doxorubicine et cyclophosphamide et avec des valeurs de FEVG permettant l'initiation du traitement par trastuzumab était de 4,1% (31 patientes) (*tableau XXXXV*). Parmi ces 31 patientes du groupe trastuzumab, 27 ont été suivies pendant au moins 6 mois après le début de l'IC. Chez seulement une patiente les symptômes persistaient au moment de la dernière visite de suivi [145-217]. Dans l'essai NCCTG N9831, l'incidence cumulative des événements cardiaques à 3 ans de l'ICC de classe III ou IV NYHA ou du décès suite à un dysfonctionnement cardiaque, a été de 0,3% dans le groupe A (doxorubicine-cyclophosphamide suivi de paclitaxel), 2,8% dans le groupe B (association doxorubicine-cyclophosphamide suivi de paclitaxel puis trastuzumab de façon séquentielle) et 3,3% dans le groupe C (association doxorubicine-cyclophosphamide suivi de paclitaxel trastuzumab initiés de façon concomitante). Cette incidence a donc été plus élevée dans le groupe traité par trastuzumab de façon concomitante au paclitaxel mais n'a pas dépassé 4% (*tableau XXXXIV*). Pour les patientes ayant présenté une IC, la fonction cardiaque s'est améliorée le plus souvent après l'arrêt du traitement par trastuzumab et avec un traitement médicamenteux à visée cardiologique. Cependant dans *notre étude*, l'incidence d'une ICC symptomatique était de 0%.

Dans l'étude Hera, aucun des événements cardiaques des 10 patientes recevant trastuzumab n'a mené au décès. Par ailleurs, pour 8 des 10 patientes (80%), les troubles cardiaques étaient devenus asymptomatiques au moment de la dernière évaluation. De plus, 6 patientes ont recouvré une FEVG d'au moins 55 % à une médiane de 121 jours (36-409 jours) après sa chute initiale. L'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque (classe I ou II NYHA) est de 0,5% (9/1708) dans le bras observation versus 3,0% (51/1678) dans le bras trastuzumab [9-275] (*Tableau XXXXIV*). Il est de 0% dans *notre étude*. Dans l'étude pivot Hera 35 des 51 patientes (69%) avaient retrouvé une FEVG d'au moins 55 % au bout de 189 jours (médiane) après la diminution initiale (pour 2 patientes les informations n'étaient pas disponibles) et 45/51 (88%) étaient asymptomatiques au moment de la dernière évaluation. La majorité des patientes avec un dysfonctionnement cardiaque (incluant les ICC sévères) ont donc recouvert leur fonction cardiaque initiale sur une courte période de temps, après l'arrêt

du traitement par trastuzumab, avec ou sans traitement correcteur. Toutes les patientes (10) ayant eu ICC symptomatique de classe III ou IV NYHA et 49/51 ayant eu un dysfonctionnement cardiaque de classe I ou II NYHA avaient reçu un traitement à base d'anthracycline. L'étude de Perez et al [217-219], a eu pour objectif d'évaluer la toxicité cardiaque mais aussi de déterminer les éventuels facteurs de risques de survenue d'évènements cardiaques au cours de l'essai NCCTG N9831. Dans cet essai, les facteurs de risques de survenue d'un évènement cardiaque identifiés, chez les patientes ayant reçu doxorubicine-cyclophosphamide puis paclitaxel-trastuzumab de façon concomitante ont été les suivants : un âge avancé, une fraction d'éjection ventriculaire gauche initialement basse et un traitement par antihypertenseurs.

Néanmoins dans *notre étude*, aucune IC de classe NYHA n'a été mis en évidence, il nous faudra probablement un recul important et une étude à long terme pour en parler. Par contre, la toxicité cardiaque était sous forme de **chute de la FEVG asymptomatique et réversible** (toxicité de grade 1 du système NCI-CTC) après interruption de trastuzumab chez 35,7% (5/14) des cas (50% des cas dans le bras TCH de l'étude BCIRG [249] dans la seconde analyse intermédiaire), associée chez 2 patientes (2/5 :40%) à des facteurs cardiovasculaires sous forme d'**HTA** (1 cas) et de **diabète insulino-dépendant** (1 cas), avec un **âge > 50 ans** dans les 2 cas. **Toutes les patientes traitées par trastuzumab ayant présenté une chute de la FEVG avaient reçu préalablement un traitement par anthracycline.**

La différence d'incidence en évènements cardiaques dans la seconde analyse intermédiaire de l'étude BCIRG entre les bras AC → TH et TCH confirme que le risque cardiaque lié au trastuzumab est observé essentiellement chez les patientes ayant reçu préalablement des anthracyclines (20 ICC dans le bras AC → TH versus 4 dans le bras TCH. L'incidence de la diminution asymptomatique de la FEVG est de 50 % dans le groupe TCH en comparaison avec le groupe AC → TH) [217-249].

La toxicité cardiaque dans *notre étude* était de **grade 1 asymptomatique** alors que celle obtenue dans la première analyse intermédiaire de l'étude BCIRG [248] était de de grade 3 ou 4 cliniquement significative (décès cardiovasculaire, insuffisance cardiaque gauche, infarctus ou arythmie) sous forme de 25 évènements cardiovasculaires dans le bras AC → TH, de 14

dans le bras TCH et 10 dans le bras AC → T (témoin). Parmi ces événements cardiovasculaires, 17/25 (1,6%) dans le bras AC → TH, 4/14 (0,4%) dans le bras TCH et 3/10 (0,3%) dans le bras AC → T (témoin) étaient des ICC de grade 3 ou 4 (*tableau XXXXV*). La toxicité cardiaque était significativement plus élevée dans le bras AC → TH avec 2,34% (IC 95% = [1, 52-3, 44]) que dans le bras AC → T avec 0,95% (IC95% = [0,46-1,74], p = 0,016). Au contraire, l'incidence des événements cardiaques dans le bras TCH n'était pas différente de celle dans le bras témoin. Des réductions de plus de 10 % de la FEVG ont été rapportées dans les trois bras. Le pourcentage le plus bas était dans le groupe TCH avec 8% (82/1029) versus 17,3 % (180/1040) dans le groupe AC → TH ou versus 9% (91/012) dans le groupe AC → T. Toutefois cette chute de la FEVG était réversible [145-217]. La différence entre les bras AC → T versus AC → TH (p = 0,002) et AC → TH versus TCH (p < 0,0001) était significative alors que la différence avec le bras AC → T versus TCH n'était pas significative (p = 0,493).

2.3- Conclusion sur la tolérance

A partir de toutes les études citées ci-dessus (incluant notre étude) on peut dire que :

- * Les EI dus au trastuzumab ont été généralement bien.
- * La toxicité cardiaque dans *notre étude* était moins importante par rapport à celle rencontrée dans les autres études (toxicité cardiaque asymptomatique sous forme de chute réversible de la FEVG dans tous les cas et absence d'IC) (*Tableau XXXXV*). Ceci peut être expliqué par un recul moins important, un effectif très réduit...
- * Pour les patientes ayant présenté des troubles cardiaques, ils ont été réversibles dans la majorité des cas (100% dans *notre étude*) et la fonction cardiaque s'est améliorée le plus souvent après l'arrêt de trastuzumab et avec un traitement médicamenteux standard si besoin (cas des études cliniques). De plus, la mise en place de critères stricts de surveillance et d'arrêt de traitement a probablement évité l'aggravation de certains dysfonctionnements cardiaques débutants.
- * Une exposition préalable aux anthracyclines, un âge avancé, des facteurs de risques cardiovasculaires préexistants accentuent le risque cardiaque lié au trastuzumab.

La différence des résultats de tolérance au trastuzumab entre les études cliniques et notre étude peut être expliquée par les hypothèses suivantes :

- L'effectif est très réduit dans notre étude.
- Echelonnage moins important de notre étude par rapport aux études internationales.
- Notre étude est rétrospective, les autres études sont prospectives.
- Notre recul de suivi est moins important par rapport aux autres études.

Tableau XXXXV : Evénements cardiaques associés au trastuzumab dans le cancer du sein précoce (résultats de notre étude et des études cliniques).

Etude	Chimiothérapie et traitement avec le trastuzumab	FEVG initiale (%)	ICC (%)	Décès cardiaque (n)
HERA [221-246]	Aucun	≥55	0	1
	Trastuzumab x 1 an		0,6	0
NSABP-B31 [221-288]	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel	≥50	0,8*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel + Trastuzumab		4,1*	0
NCCTG N9831 [221-279]	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel	≥50	0,3*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel, puis Trastuzumab		2,5*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel + Trastuzumab		3,5*	0
BCIRG 006 [221-248]	Doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel	≥50	0,3	0
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel + trastuzumab		1,6	0
	Docétaxel + carboplatine + trastuzumab		0,4	0
FinHer [221-234]	Pas de trastuzumab		3	0
	Trastuzumab x 9 semaines		0	0
Notre étude	Trastuzumab seul ou associé au docétaxel	≥50	0	0

*Incidence cumulative



V- Limites de l'étude



L'absence de l'outil informatique au service des archives de l'INO a rendu difficile l'exploitation des données. En effet, un important travail de leur regroupement était nécessaire afin d'obtenir un seul et même tableau Excel plus facilement exploitable.

La non disponibilité du produit trastuzumab pour certaines patientes (manque de moyens) et le nombre limite des patientes ont rendu l'étude moins pertinente par rapport aux études internationales.

La courte période de suivi et le fait que la plupart des patientes sont toujours sous traitement par trastuzumab nous a empêché de calculer d'autres paramètres obtenus tardivement et qui sont essentiels à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement comme la survie médiane.



VI- Conclusion



Le trastuzumab est un traitement qui peut sauver des vies chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Vingt ans après sa découverte, cet anticorps aura bouleversé le pronostic dans une population de patientes atteinte d'une forme de cancer du sein parmi les plus graves. L'efficacité du trastuzumab a été clairement établie en phase métastatique puis en situation adjuvante (augmentation des survies et diminution des risques de récurrence). Il est parfois responsable de troubles cardiaques et la majorité des patientes récupéreront leur fonction cardiaque avec l'arrêt du trastuzumab. Afin de les prévenir, la surveillance des patientes doit être régulière avant, au cours et après arrêt de traitement par trastuzumab.

La présente étude montre que le bénéfice apporté par le trastuzumab est supérieur au risque encouru puisque les réponses tumorales obtenues étaient très favorables et encourageantes à poursuivre le traitement avec une tolérance généralement correcte.

D'autres recherches à l'échelle nationale sont nécessaires afin d'élargir la population d'étude et la période de suivi pour mieux étudier l'efficacité et la tolérance du traitement par trastuzumab ainsi que pour identifier les effets cardiovasculaires à long termes de ce médicament.



Résumés



Résumé

Titre: Trastuzumab, efficacité et tolérance dans le cancer du sein HER2-positif à l'INO Sidi Mohammed Ben Abdellah (étude rétrospective de 24 cas).

Mots clé: Trastuzumab – Cancer du sein – HER2 – Efficacité – Toxicité.

Rapporteur: Pr. Hassan ERRIHANI

Auteur: Assya MARDAS

Introduction: Trastuzumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur HER2 surexprimé à la surface des cellules cancéreuses mammaires. Il est efficace dans le traitement du cancer du sein HER2-positif métastatique et adjuvant avec une tolérance correcte.

Le présent travail a pour objectifs de rapporter l'expérience de l'INO en matière de trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif et de discuter les données d'efficacité et de tolérance à travers une revue littérature.

Matériels et méthodes: Etude rétrospective portant sur 24 cas de cancer du sein HER2-positif admis à l'INO, sur la période d'étalant du 27/08/07 au 12/11/09.

Résultats: Cohorte A : 14 patientes atteintes de la maladie adjuvante.

Cohorte B : 11 patientes atteintes de la maladie métastatique.

Cohorte A: La période de suivi est de 2 ans, la SSR à 2 ans:92,9%. La survie sans maladie:85,7% et la survie sans maladie à distance à 2 ans:92,9%. La SG à 2 ans:100%. La toxicité est particulièrement cardiaque de grade 1 chez 35,7% des cas avec récupération d'une fonction cardiaque normale lors des prochaines cures.

Cohorte B: La durée médiane de suivi est de 24 mois, la RO:90% en 1^{ère} ligne métastatique et de 80% en 2^{ème} ligne sans aucun cas de progression après 3 cycles de traitement par trastuzumab. La RC:10%, le TTP médian:12 mois et la SG:91%. Le traitement est généralement bien supporté avec une toxicité surtout cardiaque de grade 1-2 dans 36,4% des cas et est récupérable.

Conclusion: Le trastuzumab est un médicament efficace dans le traitement du cancer du sein HER2-positif avec une bonne tolérance.

Abstract

Title: Trastuzumab, efficacy and tolerance in HER2-positive breast cancer in National Institute of Oncology (NIO) Sidi Mohammed Ben Abdellah (retrospective study of 24 cases).

Keywords: Trastuzumab – Breast cancer – HER2 – Efficacy – Toxicity.

Reporter: Pr. Hassan ERRIHANI

Author: Assya MARDAS

Introduction: Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody directed against the HER2 receptor overexpressed on the surface of breast cancer cells. This drug is effective in the treatment of HER2-positive metastatic and adjuvant breast cancers with a tolerance correct.

The aim of this present work is to relate the experience of NIO about trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer and discuss the data on efficacy and tolerance through a literature review.

Materials and Methods: A retrospective study on 24 cases of HER2-positive breast cancer admitted to NIO, on the averaging period from 27/08/2007 to 12/11/2009.

Results: Cohort A: 14 patients with adjuvant disease

Cohort B: 11 patients with metastatic disease

Cohort A: The follow-up period is 2 years, the Recurrence-free survival at 2 years is 92.9%. Disease-free survival is 85.7% and Distant disease-free survival at 2 years is 92.9%. The overall survival at 2 years is 100%. The toxicity is particularly Cardiac, grade 1 in 35.7% of cases with recovery of normal heart function during the next courses.

Cohort B: The median follow-up is 24 months, the objective response was 90% in first line metastatic setting and 80% in second line with no cases of progression after 3 cycles of treatment with trastuzumab. The complete response is 10%, the median time to progression is 12 months and overall survival was 91%. Treatment is usually well supported with toxicity mainly cardiac, grade 1-2 in 36.4% of cases recovered after withdrawal of treatment.

Conclusion: Trastuzumab is an effective drug in treatment of HER2-positive breast cancer with good tolerance

ملخص

العنوان: مدى فعالية وسمية تراستوزوماب في علاج سرطان الثدي موجب المستقبل 2 لعامل نمو البشرة لدى الإنسان (م.و.ن.ب.إ) في المعهد الوطني للتكنولوجيا (م.و.أ) سيدي محمد بن عبد الله (دراسة رجعية ل 24 حالة).
الكلمات الأساسية: تراستوزوماب- سرطان الثدي- م.و.ن.ب.إ- فعالية- سمية.
المقرر: الأستاذ حسن الريحاني
من طرف: أسية مرداس

مقدمة: تراستوزوماب : مضاد أجسام وحيد النسل موجه ضد م.و.ن.ب.إ المعبر عنه بكثرة على سطح الخلايا السرطانية الثديية. لقد أثبت هذا الدواء فعاليته في علاج سرطان الثدي موجب م.و.ن.ب.إ من النوع المنتشر و المحلي كما أن آثاره الجانبية ممكنة التحمل.

هذا العمل يهدف إلى تبيان تجربة م.و.أ في علاج مرضى سرطان الثدي موجب م.و.ن.ب.إ بالتراستوزوماب و مناقشة معطيات فعاليته و سميته من خلال استعراض الدراسات.

الآليات و الأساليب: دراسة رجعية ل 24 حالة من المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي موجب م.و.ن.ب.إ و الذين ولجوا م.و.أ في الفترة ما بين 2007/08/27 و 2009/11/12.

النتائج: الفوج أ: يتكون من 14 مريضا يعانون من سرطان الثدي المحلي.

الفوج ب: يتكون من 11 مريضا يعانون من سرطان الثدي المنتشر.

الفوج أ: فترة المتابعة امتدت لسنتين و العيش دون عودة المرض لمدة سنتين هو 92,9% و العيش دون مرض هو 85,7% والعيش دون مرض عن بعد لمدة سنتين هو 92,9%. البقاء على قيد الحياة لمدة سنتين هو 100%. أما السمية و خاصة السمية القلبية فقد كانت درجتها 1 عند 35,7% من الحالات مع استعادة وظيفة القلب الطبيعية لاحقا.

الفوج ب: المدة المتوسطة للمتابعة هي 24 شهرا، الإستجابة الموضوعية هو 90% في الشطر الأول من علاج المرض المنتشر، و 80% في الشطر الثاني دون تسجيل أي من حالات التقدم المرضي بعد 3 دورات علاجية و الإستجابة الكاملة هي 10% ومتوسط الوقت اللازم لوقوع التقدم المرضي هو 12 شهرا أما البقاء على قيد الحياة لمدة سنتين فهو 91%. لقد تم استيعاب الآثار الجانبية عموما وخاصة السمية القلبية فقد كانت درجتها 1-2 عند 36,4% من الحالات التي عادت إلى طبيعتها.

الخلاصة: تراستوزوماب هو دواء فعال في علاج سرطان الثدي موجب م.و.ن.ب.إ مع سمية ممكنة التحمل.



Annexes



ANNEXE N° 1

Institut Nationale d'Oncologie – Hôpital Sidi Mohammed Ben Abdellah –

FICHE D'EXPLOITATION

Date :

I. IDENTIFICATION DES PATIENTES

- Nom et Prénom :
- N° de dossier :
- Age :
- Ville de résidence :
- Situation familiale :
- Grossesse : Oui Non
 - * Age de la première grossesse :
 - * Nombre de grossesse :
- Ménopause Oui Non
 - * Age de la ménopause :
- ATCD personnels :
- ATCD familiaux (préciser le lien de parenté et type de cancer) :
- Couverture sociale : Oui Non

II. RENSEIGNEMENTS SUR LA MALADIE

- Date début de la maladie :
- Symptômes de la maladie :
- Stade de la maladie :
 - * RH :
 - * HER2 :

III. EXAMENS ET TRAITEMENTS

- Examens paracliniques réalisés :
- Traitement :
 - * Chirurgie : Conservatrice ou Radicale
 - * Curage axillaire :
 - * Chimiothérapie : - Protocole.....
 -
 - * Hormonothérapie :
 - * Radiothérapie
 - * 1^{ere} ligne ou 2^e ligne avec Trastuzumab :

IV. SUIVI

- Date des dernières nouvelles :
- Toxicité : FEVG (%)
 - * Initiale avant Trastuzumab :
 - * 3 mois :
 - * A 6 mois :
 - * A 9 mois :
 - * A 12 mois :
 - Autres effets indésirables :
- Efficacité du Trastuzumab
 - * Réponse objective : RP RC

ANNEXE N° 2 : LES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE (INO)

Protocole n° 1 : AC 60

Schema d'administration : 1 cycle : 3 semaines (J1 = J21)

	Doses	J1
Chimiothérapie intraveineuse		
Adriamycine	60 mg/m ² dans 100 mL de G 5 % 10 min puis rinçage	↓
Endoxan	600 mg/m ² dans 100 mL de G5 % 15 min puis rinçage	↓
Antiémétiques		
Solumedrol	120 mg IV 30 mn avant chimio	↓
Zophren 8 mg /Anzemet 100mg/Kytril 3mg	IV, 15 mn avant chimio	↓

Surveillance dans l'inter cure :

- NFS, plaquettes toutes les semaines
- **Surveillance cardiaque : ECG, doses cumulées doxo < 450 mg/m²**

OK CHIMIOTHERAPIE SI :

- Pas d'antécédent allergique au Taxotère et au Taxol
- PNN ≥ 1500/mm³
- Leucocytes ≥ 2500/mm³
- Plaquettes ≥ 100 000/mm³
- Bilan hépatique (Bilirubine, transaminases et phosphatases alcalines normales)
- **Echo cœur avec FE > 50%**

DANGER

Dose cumulée doxorubicine > 450 mg/m²

Protocole n° 2 : FEC 100

Schema d'administration : 1 cycle : 3 semaines (J1 = J21)

	Doses	J1
Chimiothérapie intraveineuse		
Farmorubicine (épirubicine)	100mg/m ² dans 100 mL de G 5 % 10 min puis rinçage	↓
Endoxan	500 mg/m ² dans 100 mL de G5 % 15 min puis rinçage	↓
5 Fluoro-Uracile	500 mg/m ² dans 100 mL de G5 % 15 min puis rinçage	↓
Antiémétiques		
Solumedrol	120 mg IV 30 mn avant chimio	↓
Zophren 8 mg /Anzemet 100mg/Kytril 3mg	IV, 15 mn avant chimio	↓

Surveillance dans l'inter cure :

- NFS, plaquettes toutes les semaines
- **Surveillance cardiaque : ECG, doses cumulées farmo < 900 mg/m²**

OK CHIMIOThERAPIE SI :

- Pas d'antécédent allergique au Taxotère et au Taxol
- PNN ≥ 1500/mm³
- Leucocytes ≥ 2500/mm³
- Plaquettes ≥ 100 000/mm³
- Bilan hépatique (Bilirubine, transaminases et phosphatases alcalines normales)
- **Echo cœur avec FE > 50%**

DANGER

Dose cumulée Farmorubicine > 900mg/m²

Protocole n° 3 : NAVELBINE + HERCEPTIN / 21 J

Schema d'administration : 1 cycle : 3 semaines (J1 = J21)

J8	Doses	J1	
Chimiothérapie intraveineuse			
Navelbine ↓	30 mg/m ² dans 100 cc de NaCl 0,9% en 10 mn si voie centrale 20 min si voie périphérique puis rinçage	↓	
Herceptine	8 mg/Kg la 1ère administration puis 6mg/kg/21J dans 250 mL de NaCl 0,9 % en 90 min	↓	
Antiémétiques			
Solumédrol ↓	120 mg IV	↓	↓
Primpéran ↓	10 mg IVD 5 min avant chimio	↓	↓

Surveillance dans l'inter cure :

- NFS, plaquettes toutes les semaines
- Sx cardiaques
- Veinite

OK CHIMIOThERAPIE SI :

- **Echo cœur FE>50%**
- PNN ≥ 1500/mm³
- Leucocytes ≥ 2500/mm³
- Plaquettes ≥ 100 000/mm³

DANGER

Attention aux réactions liées à la perfusion d'herceptine : **Syndrome respiratoire +++**

En cas de choc administrer : Solumedrol 120 mg IV, Polaramine et adrénaline si besoin

Protocole n° 4: NAVELBINE + HERCEPTINE HEBDOMADAIRE

Schema d'administration : TRAITEMENT HEBDOMADAIRE

J21	J28 ...	Doses	J1	J8	J15
Chimiothérapie intraveineuse					
↓	↓	Navelbine			
		25 mg/m ² dans 100 cc de NaCl 0,9%	↓	↓	↓
		en 10 mn si voie centrale			
		20 min si voie périphérique puis rinçage			
↓	↓	Herceptine			
		4 mg/Kg la 1ère administration	↓	↓	↓
		Puis 2mg/Kg/sem			
		dans 250 mL de NaCl 0,9 %	90min	60min	30min
Antiémétiques					
		Solumédrol			
		120 mg IV	↓	↓	
		↓			
		Primpéran			
		10 mg IVD 5 min avant chimio	↓	↓	
		↓			

Surveillance dans l'inter cure :

- NFS, plaquettes toutes les semaines
- Sx cardiaques
- Veinite

OK CHIMIOThERAPIE SI :

- **Echo cœur FE>50%**
- PNN ≥ 1500/mm³
- Leucocytes ≥ 2500/mm³
- Plaquettes ≥ 100 000/mm³

DANGER

Attention aux réactions liées à la perfusion d'herceptine : **Syndrome respiratoire +++**

En cas de choc administrer : Solumedrol 120 mg IV, Polaramine et adrénaline si besoin

Protocole n° 5 : TAXOTERE + HERCEPTINE / 21 J

Schema d'administration : 1 cycle : 3 semaines (J1 = J21)

Doses		J-1	J1	J2
Chimiothérapie intraveineuse				
Docetaxel (Taxotere)	100 mg/m² dans 250 cc de G5% en 1H Puis rinçage	↓		
Herceptine	8 mg/Kg la 1ère administration Puis 6mg/kg/21J Dans 250 mL de NaCl 0,9 % en 90 min		↓	
Prémédication antiallergique				
Cortancyl ou Effipred	40 mg le matin	↓	↓	↓
Azantac ou AntagonH2	1 inj 30min avant chimio		↓	
Antiémétiques				
Solumedrol	120 mg IV 30 mn avant chimio		↓	
Zophren 8 mg /Anzemet 100mg/Kytril 3mg	IV, 15 mn avant chimio		↓	

Surveillance dans l'inter cure :

- NFS, plaquettes toutes les semaines
- Effets cutanés et unguéaux
- Surveillance du poids (prise de poids après 400 mg/m²).
- Sx cardiaques

OK CHIMIOThERAPIE SI :

- **Echo cœur FE>50%**
- Pas d'antécédent allergique au Taxotère et précaution renforcée si allergie au Taxol
- PNN ≥ 1500/mm³
- Leucocytes ≥ 2500/mm³
- Plaquettes ≥ 100 000/mm³
- Bilan hépatique (Bilirubine, transaminases et phosphatases alcalines normales)

DANGER

Attention aux réactions liées à la perfusion d'herceptine : **Syndrome respiratoire +++**

En cas de choc administrer : Solumedrol 120 mg IV, Polaramine et adrénaline si besoin

* Si ALAT et/ou ASAT > 1,5 fois la normale, PAL > 2,5 fois → réduire la posologie à 75 mg/m²

* Si bilirubinémie > normale et/ou ALAT et ASAT > 3,5 fois et PAL > 6 fois = CONTRE INDICATION

ANNEXE N° 3 : LES CRITÈRES RECIST

Les critères Recist datent de la fin des années 1990 [289]. Ils ont été proposés par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer, en collaboration avec le National Cancer Institute (Etats-Unis et Canada). Leur principe est de ne plus utiliser deux mesures orthogonales, mais seulement le plus grand diamètre de la tumeur. On appelle donc cela la méthode unidimensionnelle [290].

La validation des critères Recist a été faite en utilisant rétrospectivement les données d'essais thérapeutiques et en calculant la réponse, soit en utilisant les deux diamètres orthogonaux, soit le plus grand diamètre. Les critères Recist apparaissent donc comme une simplification de l'évaluation des mesures tumorales [290].

Evaluation de la réponse tumorale [290-291]

LE BILAN INITIAL

Pour évaluer la réponse tumorale de manière objective, il est nécessaire d'estimer précisément la masse tumorale initiale à laquelle toutes les évaluations ultérieures seront comparées. Deux types de lésions sont définies : les lésions mesurables et les lésions non mesurables.

- Les lésions mesurables sont des lésions dont le plus grand axe est au minimum de 10 mm par la technique du scanner spiralé en coupes de 5 mm.
- Les lésions non mesurables sont les lésions inférieures à 10 mm ou les lésions dont les limites sont difficiles à définir.

LE PRINCIPE

Les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable pour que les critères RECIST puissent s'appliquer.

Les lésions cibles : Elles sont choisies et identifiées lors de l'examen avant le début du traitement et seront utilisées tout au long du suivi. Ce sont des lésions mesurables, avec un maximum de dix lésions par patient et de cinq lésions par organe. Le choix initial est laissé à l'appréciation du premier spécialiste qui choisira d'abord les plus volumineuses et les plus facilement mesurables, ensuite, il échantillonne, s'il en a la possibilité, différents organes et régions anatomiques. La somme des plus grandes longueurs (SPGL) de toutes les lésions cibles est calculée et sert de référence au cours du suivi

Les lésions non cibles : Ce sont toutes les autres lésions, c'est-à-dire les lésions mesurables non incluses dans les lésions cibles et les lésions non mesurables.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉPONSES

La réponse des lésions cibles : Elle est évaluée par le pourcentage de modification de la SPGL.

- La **réponse complète (CR)** c'est la disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines. En pratique, c'est l'équivalent d'une rémission.

- La **réponse partielle** (PR) c'est la diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines.
- La **progression tumorale** (PD) c'est l'augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions.
- La **stabilité tumorale** (SD) c'est la diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

La réponse des lésions non cibles : Elle est estimée subjectivement par le médecin et trois types de réponse sont possibles :

- La **réponse complète** (CR) correspond à une disparition de toutes les autres lésions et la normalisation des marqueurs tumoraux
- La **réponse incomplète/stabilité tumorale** (SD) lorsque persiste une ou de plusieurs autres lésions et/ou persiste une valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales.
- La **progression tumorale** (PD) c'est l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou une progression franche des autres lésions existantes.

L'apparition de nouvelle(s) lésion(s) : Elle est notée "non", s'il n'y a pas de nouvelle lésion, ou "oui", s'il apparaît de nouvelles lésions.

La réponse globale : C'est une combinaison des différents types de réponses. Toute progression dans une des catégories fait classifier la réponse globale comme une progression (PD). Elle est résumée dans le tableau ci-dessous.

EN SYNTHÈSE ... [290-291]

RÉPONSE TUMORALE GLOBALE			
Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelles lésions	Réponses globales
RC	RC	RC	RC
RC	RC	RC	RC
RP	RP	RP	RP
S	S	S	S
P	P	P	P
Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse
Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse

RC = Réponse complète; RP = Réponse partielle; S = Stabilité tumorale; P = Progression tumorale

ANNEXE N° 4 : CLASSIFICATIONS DE CHEVALIER ET SATALLOFF

Évaluation anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein : Plusieurs échelles sont disponibles. Les plus importantes sont celles de Chevalier et Satalloff [292] :

Classification de Chevallier (1993b)
- Classe 1 : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle
- Classe 2 : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire
- Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale
- Classe 4 : rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales
Classification de Sataloff (1995)
Réponse sur le sein :
- TA : effet thérapeutique total ou pratiquement total
- TB : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %
- TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident
- TD : pas d'effet thérapeutique
Réponse ganglionnaire :
- NA : effet thérapeutique évident, pas de métastases
- NB : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases
- NC : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases
- ND : pas d'effet thérapeutique, métastases viables

ANNEXE N° 5 : LE SYSTÈME DE GRADATION DE LA TOXICITÉ NCI-CTC [293]

Toxicity	0	1	2	3	4
Blood/Bone Marrow					
WBC	4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	<1.0
PLT	WNL	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	n<25
Hgb	WNL	10.0 - normal	8.0 - 10.0	6.5 - 7.9	<6.5
Granulocytes/ Bands	2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
Lymphocytes	2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
Haemorrhage (clinical)	None	mild, no transfusion	gross, 1-2 units transfusion per episode	gross, 3-4 units transfusion per episode	massive, >4 units transfusion per episode
Infection	None	mild	moderate	severe	life-threatening
Gastrointestinal					
Nausea	none	able to eat reasonable intake	intake significantly decreased but can eat	no significant intake	-----
Vomiting	none	1 episode in 24 hrs	2-5 episodes in 24 hrs	6-10 episodes in 24 hrs	>10 episodes in 24 hrs, or requiring parenteral support

Toxicity	0	1	2	3	4
Diarrhoea	none	increase of 2-3 stools/day over pre-Rx	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools, or moderate cramping	increase of 7-9 stools/day, or incontinence, or severe cramping	increase of ?10 stools/day or grossly bloody diarrhoea, or need for parenteral support
Stomatitis	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness	painful erythema, oedema, or ulcers, but can eat	painful erythema, oedema, or ulcers, and cannot eat	requires parenteral or enteral support
Liver					
Bilirubin	WNL	-----	ULN-1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 x ULN
Transaminase (SGOT, SGPT)	WNL	>ULN-2.5 X ULN	>2.5-5.0 X ULN	>5.0-20.0 X ULN	>20.0 x ULN
Alkaline Phosphatase or 5'nucleotidase	WNL	>ULN-2.5 X ULN	>2.5-5.0 X ULN	>5.0-20.0 X ULN	>20.0 x ULN
Liver -- (clinical)	no change from baseline	-----		precoma	hepatic coma
Kidney, Bladder					
Creatinine	WNL	>ULN-1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN
Proteinuria	no change	1 + or < 0.3 g% or < 3 g/L	2 - 3 + or 0.3 - 1.0 g% or 3 - 10 g/L	4 + or > 1.0 g% or > 10 g/L	nephrotic syndrome
Haematuria	negative	micro only	gross, no clots	gross + clots	requires transfusion
Alopecia	no loss	mild hair loss	pronounced or total loss	-----	-----
Pulmonary	none or no change	asymptomatic, with abnormality in PFTs	dyspnoea on significant exertion	dysp noea at normal level of activity	dyspnoea at rest

Toxicity	0	1	2	3	4
Heart					
Cardiac dysrhythmias	none	asymptomatic, transient, requiring no therapy	recurrent or persistent, no therapy required	requires treatment	requires monitoring; or hypotension, or ventricular tachycardia, or fibrillation
Cardiac function	normal	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by less than 20% of baseline value	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by more than 20% of baseline value	mild CHF, responsive to therapy	Severe or refractory CHF
Cardiac - ischaemia	none	non-specific T-wave flattening	asymptomatic, ST and T - wave changes suggesting ischaemia	angina without evidence of infarction	acute myocardial infarction
Cardiac - pericardial	none	asymptomatic effusion, no intervention required	pericarditis (rub, chest pain, ECG changes)	symptomatic effusion; drainage required	tamponade; drainage urgently required
Blood Pressure					
Hypertension	none or no change	asymptomatic, transient increase by greater than 20 mm Hg (D) or to >150/100 if previously WNL. No treatment required	recurrent or persistent increase by greater than 20 mm Hg (D) or to >150/100 if previously WNL. No treatment required	requires therapy	hypertensive crisis
Hypotension	none or no change	none or no change	requires fluid replacement or other therapy but not hospitalisation	requires therapy and hospitalisation; resolves within 48 hrs of stopping the agent	requires therapy and hospitalisation for >48 hrs after stopping the agent

Toxicity	0	1	2	3	4
Neurological					
Neuro - sensory	none or no change	mild paresthesias, loss of deep tendon reflexes	mild or moderate objective sensory loss; moderate paresthesias	severe objective sensory loss or paresthesias that interfere with function	-----
Neuro - motor	none or no change	subjective weakness; no objective findings	mild objective weakness without significant impairment of function	objective weakness with impairment of function	paralysis
Neuro-cortical	none	mild somnolence or agitation	moderate somnolence or agitation	severe somnolence, agitation, confusion, disorientation, or hallucinations	coma, seizures, toxic psychosis
Neuro - cerebellar	none	slight incoordination, dysdiadochokinesia	intention tremor, dysmetria, slurred speech, nystagmus	locomotor ataxia	cerebellar necrosis
Neuro -mood	no change	mild anxiety or depression	moderate anxiety or depression	severe anxiety or depression	suicidal ideation
Toxicity	0	1	2	3	4
Neuro - headache	none	mild	moderate or severe but transient	unrelenting and severe	-----
Neuro - constipation	none or no change	mild	moderate	severe	ileus >96 hrs
Neuro -hearing	none or no change	asymptomatic, hearing loss on audiometry only	tinnitus	hearing loss interfering with function but correctable with hearing aid	deafness not correctable
Neurological					
Neuro -vision	none or no change	-----	-----	symptomatic subtotal loss of vision	blindness

Toxicity	0	1	2	3	4
Skin	none or no change	scattered macular or papular eruption or erythema that is asymptomatic	scattered macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms	generalized symptomatic macular, papular, or vesicular eruption	exfoliative dermatitis or ulcerating dermatitis
Allergy	none	transient rash, drug fever <38°C, 100.4°F	urticaria, drug fever =38°C, 100.4°F mild bronchospasm	serum sickness, bronchospasm, req parenteral meds	anaphylaxis
Fever in absence of infection	none	37.1 - 38.0°C	38.1 - 40.0°C	>40.0°C for less than 24 hrs	>40.0°C (104.0°F) for more than 24 hrs or fever accompanied by hypotension
Local	none	pain	pain and swelling, with inflammation or phlebitis	ulceration	plastic surgery indicated
Weight gain/loss	<5.0%	5.0 - 9.9%	10.0 - 19.9%	?20.0%	-----
Metabolic					
Hyperglycaemia	<116	116 - 160	161 - 250	251 - 500	>500 or ketoacidosis
Hypoglycaemia	>64	55 - 64	40 - 54	30 - 39	<30
Amylase	WNL	<1.5 x N	1.5 - 2.0 x N	2.1 - 5.0 x N	>5.1 x N
Hypercalcaemia	<10.6	10.6 - 11.5	11.6 - 12.5	12.6 - 13.5	13.5
Hypocalcaemia	>8.4	8.4 - 7.8	7.7 - 7.0	6.9 - 6.1	6.0
Hypomagnesaemia	>1.4	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.6	0.5
Coagulation					
Fibrinogen	WNL	0.99 - 0.75 x N	0.74 - 0.50 x N	0.49 - 0.25 x N	0.24 x N
Prothrombin time	WNL	1.01 - 1.25 x N	1.26 - 1.50 x N	1.51 - 2.00 x N	>2.00 x N
Partial thromboplastin time	WNL	1.01 - 1.66 x N	1.67 - 2.33 x N	2.34 - 3.00 x N	>3.00 x N

ANNEXE N° 6 : CLASSIFICATION DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA) DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE [294]

Classe NYHA I :

Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles.

Classe NYHA II :

Il existe une petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptômes au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée.

Classe NYHA III :

Il existe une limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.

Classe NYHA IV :

Le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort.



*Références
bibliographiques*



- [1] **Balu-Maestro C, Chapellier C, Souci J, Caramella T et Marcotte-Bloch C.** Dépistage du cancer du sein : quelle imagerie pour quelles femmes ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, **2010** ; 39(1) : 3-10.
- [2] **Institut National Du Cancer en France; Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie.** Les cancers du sein. **2010**.
- [3] **Oukili M.** Epidémiologie et facteurs de risques du cancer du sein [À propos de 816 cas]. *thèse en médecine*, **2006** ; 189 :42-43.
- [4] <http://hugin.info/134323/R/1299956/296681.pdf>. Consulté le 23 mars **2009**. .
- [5] **Bertucci F, Houlgatte R, Nguyen C, Benziane A, Nasser V, Granjeaud S et al.** Typage moléculaire du cancer du sein : transcriptome et puces à ADN. *Bulletin du Cancer*, **2001** ; 88(3) :277-286.
- [6] **Camponel M, Bourboulouxi E, Fumoleau P.** Dysfonctionnements cardiaques induits par le trastuzumab. *Bull Cancer*, **2004** ; 91: S166-173.
- [7] **Penault-Llorca F, Etessami A, Bourhis J.** Principales utilisations thérapeutiques des anticorps monoclonaux en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie*, **2002** ; 6 :24-28.
- [8] **RCP (résumé des caractéristiques du produit) Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.** *Laboratoires Roche*, **2010**.
- [9] **Christa K, Castiglione GM.** Trastuzumab. *NOVA Forum Med*, Suisse **2007**; 7:879–883.
- [10] **Clifford A, Hudis MD.** Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med*, **2007**; 357:39-51.
- [11] **Cuvier C.** Herceptin = Trastuzumab. *La Revue du praticien Gynécologie et obstétrique*, **2003** ; 71 : 29-30.
- [12] **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de Médecine Interne*, **2009**; 30(5): 416-424.
- [13] **Sellal N, Bourhaleb Z, Haddad H, Benchakroun N, Jouhadi H, Tawfiq N et al.** Profil HER2 au centre d'oncologie Ibn-Rochd de Casablanca. Maroc *Cancer/Radiothérapie*, **2008** ; 12(6-7) : 719.
- [14] **Belkacémi Y, Laharie-Mineur H, Gligorov J, Azria D.** Bénéfice et risques potentiels de l'association du trastuzumab à la chimiothérapie et à la radiothérapie dans le cancer du sein non métastatique. *Cancer/Radiothérapie*, **2007** ; 11(5) :266-275.

- [15] **Tsang W, Gordon Moe MD.** Le trastuzumab et l'insuffisance cardiaque. *Conférences scientifiques*, 2007 ; 4 (12).
- [16] **Guiu S, Coudert B, Favier L, Arnould L, Fumoleau P.** Thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique HER2-positif: présent et futur *Bulletin du Cancer*, 2010 ; 97(3) : 365-83.
- [17] **Yaziji H, Taylor C.R, Goldstein N.S, Dabbs DJ, Hammond EH, Hewlett B et al.** Consensus recommendations on estrogen receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry, *Appl Immunohistochem. Mol Morphol*, 2008; 16:513–520.
- [18] **Renaud O.** Cancer du sein, Her2-Neu : mécanismes d'action, détection. *4ème Rencontre Régionale de Cancérologie Gynécologique*, Jeudi 13 avril 2006.
- [19] **Blaizel OI, Ferland A, Morin J.** À la recherche des patientes présentant un cancer HER2/neu positif : analyse rétrospective. *Pharmactuel Vol*, 2006 ; 39 (5): 252-259.
- [20] **Couturier J, Vincent-Salomon A, Mathieu MC, Valent A, Bernheim A.** Diagnostic de l'amplification du gène HER2 dans les cancers du sein: Le point de vue génétique. *Pathologie Biologie*, 2008; 56(6):375-379.
- [21] **Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS.** Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? 2005 ; 20 (2) : 92-95.
- [22] **Cornez N, Piccart MJ.** Cancer du sein et Herceptin®. *Bulletin du Cancer*, 2000; 87(11): 847-58.
- [23] **Mass RD, Sanders C, Charlene K, et al.** The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (Fish) in the Herceptin pivotal trials. *Proceedings ASCO*, 2000; 291.
- [24] **Buehler H, Bongemann N, Evers K, et al.** Effective HER2/neu diagnosis in breast cancer by a combination of immunohistochemistry and Fish. *Proceedings ASCO*, 2000 ; 294.
- [25] **Les laboratoires Roche Pharma.** Comprendre les examens. Cancer du sein : le statut HER2.
- [26] **Gosselin C, Dagenais P.** Performance diagnostique des techniques de détermination du statut HER-2 dans le cancer du sein. *Extrait du rapport préparé pour l'AETMIS*.
- [27] **Beuzeboc P.** Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2004 ; 32 (2): 164-172.

- [28] **Penault-Llorca F.** Ciblage thérapeutique dans le cancer du sein. *Annales de Pathologie*, **2009** ; 29 (5): S71-S73.
- [29] **Crone S, Zhao Y-Y, Fan L et al.** Erb2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nature Medicine*, **2002**; 5:459-465.
- [30] **Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS.** Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, **2005** ; 20 (2): 92-95.
- [31] **Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al.** Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, **2002**; 20:1215-1221.
- [32] **Perez EA, Rodeheffer R.** Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol*, **2004**; 22:322-329.
- [33] **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, **2001**; 11:783-92.
- [34] **Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A.** Cancer du sein: Questions et réponses au quotidien. *ABREGES 3^{ème} édition*, **2009** ; 5-6.
- [35] **Guérin S, Hill C.** L'épidémiologie des cancers en France en 2010 : comparaison avec les États-Unis *Bulletin du Cancer*. 2010 ; 97 (1): 47-5.
- [36] **Espié M.** Le cancer du sein. *Association pour la Recherche sur le Cancer*, **2009** ; Dernière mise à jour : 21-10.
- [37] **Alleman I, Couvert-Mullot H, Béranger C, Gisserot O.** Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs. *Le Pharmacien Hospitalier*, **2010** ; 45(1) : 25-32.
- [38] **Van Diest P.J., van der Wall E, Baak JP.** Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol*, **2004**; 57: 675–681.
- [39] **American Cancer Society.** Breast cancer - how many women get breast cancer? **2008**.
- [40] **Moussaoui M.** Lutte contre le cancer du sein à Blida: l'urgence d'améliorer la qualité des soins, journée scientifique sur le cancer du sein, organisée à Blida. *El Watan Algérie*, 09/02/**2010**.
- [41] **Jaibi M.** Le cancer du sein, son traitement et ses suites : mieux s'informer, mieux informer. *La presse Tunisie*, 19/01/**2010**.

- [42] **Rami M.** Réunion internationale sur les cancers du sein à Marrakech. *Libération Maroc*. 16/02/2010.
- [43] Cancer du sein : Les recommandations de bonnes pratiques. *Albayane Maroc*, 21/04/2009.
- [44] Registre des cancers de la région du grand Casablanca. Association Lalla Salma de lutte contre le cancer, ministère de la santé Maroc. 2007.
- [45] **Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F, Bonnetterre J, Belkacémi Y.** Cancer du sein chez l'homme : revue de la littérature. *Bulletin du Cancer*, 2009 ; 96 (2): 181-189.
- [46] **Arnould N, Pouget O, Gharbi M, Brettes J.P.** Cancer du sein chez l'homme: existe-t-il une similitude avec le cancer du sein chez la femme? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2006; 34(5) : 413-419.
- [47] **Rochefort H, Jacques Rouessé.** Cancers du sein, incidence et prévention. *Bull Acad. Natle Méd*, 2008, 192 (1) : 161-180.
- [48] **Lamy PJ, Romieu G, Rouanet P, Jacot W.** Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. *Clinical utility Médecine Nucléaire*, 2010 ; 34(1) : 32-43.
- [49] **American Cancer Society.** Cancer Facts and Figures. *Accessed*, 2009.
- [50] **American Cancer Society.** What are they Key Statistics for Breast Cancer? *Accessed*, 2009.
- [51] Registre canadien du cancer. Rapport Fédéral sur les indicateurs comparables de la santé 2008. *Institut de la Statistique du Québec*, 2010.
- [52] **Namer M,** La prévention des cancers du sein Breast cancer prevention. *Médecine Nucléaire*, 2010 ; 34(1) : 3-13.
- [53] **J. Tchou and M. Morrow,** Overview of clinical risk assessment. In: M. Morrow and V. Craig Jordan, Editors, *Managing Breast Cancer Risk*, BC Decker Inc Hamilton, London, 2003.
- [54] **Gonçalves A, Viens P, Sobol H, Maraninchi D, Bertucci F,** Altérations moléculaires des cancers du sein : applications cliniques et nouveaux outils d'analyse. *La Revue de Médecine Interne*, 2005 ; 26 (6): 470-478.
- [55] **Alleman I, Couvert-Mullot H, Béranger C, Gisserot O.** Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs. *Le Pharmacien Hospitalier*, 2010 ; 45(1): 25-32.

- [56] **Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al.** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.*, **2003**; 72: 1117–1130.
- [57] **Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al.** Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary. *Bull Cancer*, **2004**; 91: 219–237.
- [58] **Sevilla C, Bourret P, Nogues C, Moatti JP, Sobol H, Julian-Reynier C.** L'offre de tests de prédisposition génétique au cancer du sein ou de l'ovaire en France. *Med Sci*, **2004** ; 20 : 788–792.
- [59] **Rebbeck T.R.** Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur. J.Cancer*, **2002**; 38(6): S15- S17.
- [60] **Krieg M et al.** Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N. Engl. J. Med*, **2004**; 351: 427- 437.
- [61] **Fénichel P, Brucker-Davis F.** Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? Breast risk cancer and environmental endocrine disruptors. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, **2008**; 36 (10): 969-977.
- [62] **Forster C, Makela S, Warri A, Kietz S, Becker D, Hultenby K, et al.** Involvement of estrogen receptor beta in terminal differentiation of mammary gland epithelium. *Proc Natl Acad Sci*, **2002**; 24: 15578–15583.
- [63] **Russo J, Hu YF, Tahin Q, Mihaila D, Slater C, Lareef MH et al.** Carcinogenicity of estrogens in human breast epithelial cells. *Apmis*, **2001**; 109: 39–52.
- [64] **Russo J, Russo IH.** Genotoxicity of steroidal estrogens. *Trends Endocrinol Metab.* **2004**; 15: 211–214.
- [65] **Russo J, Russo IH.** Development of the human breast. *Maturitas*, **2004**; 49: 2–15.
- [66] **Sasco AJ.** Epidemiology of breast cancer: an environmental disease? *Apmis*, **2001**; 109: 321–332.
- [67] **Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al.** Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, **2005**; 146: 4138–4147.

- [68] **Bouskine A, Nebout M, Mograbi B, Brucker-Davis F, Roger C, Fenichel P.** Estrogens promote human testicular germ cell cancer through a membrane-mediated activation of extra-cellular regulated kinase and protein kinase-A. *Endocrinology*, **2008**; 149: 565–573.
- [69] **Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, Dong J.** Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology*, **2005**; 146: 624–632.
- [70] **Mousseau M, Garnier C.** Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Med. Nucl*, **2002** ; 26 : 7-21.
- [71] **Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS.** Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien. *2e ed. Paris : Masson*, **2003** ; 104-173.
- [72] **Zografos GC, Panou M, Panou N.** Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, **2004**; 14: 721-740.
- [73] **Lise A, Guigon M.** Etude bibliographique comparée entre le cancer du sein et le cancer mammaire chez la chienne. *Thèse*, **2006**.
- [74] **International Agency for Research on Cancer.** le programme des monographies du CIRC classe les contraceptif oestroprogestatifs et l'hormonothérapie ménopausique comme cancérogènes. *Communiqué de presse*, **2005** ; 167.
- [75] **International Agency for Research on Cancer.** les fruits et légumes ne protègent pas contre le cancer du sein. Communiqué de presse, **2005**, 157.
- [76] **Coyle YM.** The Effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat*, **2004**; 84: 273-288.
- [77] **Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M.** L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. *Bulletin du Cancer*, **2008** ; 95 (9): 871-80.
- [78] **Chyz A, Faith J, Friedenreich C, Goldberg M, Lenz S.** Initiative canadienne sur le cancer du sein. Rapport du groupe de travail sur la prévention primaire du cancer du sein. **2001** : 1-7.
- [79] **Antoine M, Teilhac MF, Poulet B, Cros J.** De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse. *Médecine Nucléaire*, **2010** ; 34(1): 14-22.
- [80] **Russo J, Balogh G.A, Heulings R, Mailo DA, Moral R, Russo PA et al.** Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer progression. *Eur J Cancer Prev*, **2006**; 15: 306–342.

- [81] **Lakkhani SR.** The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol*, **1999**; 187: 272–278.
- [82] **Ginestier C, Korkaya H, Dontu G, Birnbaum D, Wicha MS, Charafe-Jauffret E.** La cellule souche cancéreuse : un pilote aux commandes du cancer du sein. *Med Sci*, **2007** ; 23 : 1133–1139.
- [83] **Roquancourt A, Bertheau P.** Tumeurs malignes du sein. Anatomopathologie. In: Espie M, Gorins A, editors. *Le Sein: du normal au pathologique*. Paris: Eska, **2001**, 378-387.
- [84] **Damiani S, Eusebi V.** Gross and Microscopic Pathology. In : Donegan WL, Spratt JS editors, *Cancer of the Breast*, 5th ed., Saint-Louis, Missouri: WB Saunders, **2002**, 347-375.
- [85] **Taourel P, Boisserie-Lacroix M.** Diagnostic des carcinomes canaux in situ. *Journal de Radiologie*, **2008** ; 10 : 89 : 1245.
- [86] **Leroux A.** Tumeurs épithéliales infiltrantes, Cancer du sein. *Anatomie pathologique*, 09/11/2004.
- [87] **Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E.** Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, **2010**; 20(1) : 9-17.
- [88] **Diest PJ, Wall E, Baak JP.** Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol*, **2004**; 57: 675–681.
- [89] **Arnaout-Alkarain A, Kahn AJ, Narod SA, Sun PA, Marks A.** Significance of lymph vessel invasion identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 in node negative breast cancer. *Mod Pathol*, **2007**; 20: 183–191.
- [90] **Visscher DW, Wallis T, Jimenez RE.** centrally necrosing carcinoma: a distinctive histologic subtype of breast cancer with an aggressive clinical behaviour. *Mod Pathol* **2000**; 13: 49A.
- [91] **Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM.** Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases. *J. Clin. Oncol*, **2003**; 21: 1973–1979.
- [92] **Coradini D, Daidone MG, Boracchi P, Biganzoli E, Oriana S, Bresciani G et al.** Time-dependent relevance of steroid receptors in breast cancer. *J. Clin. Oncol*, **2000**; 18: 2702–2709.

- [93] **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement.** Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst*, **2001**; 93: 979–989.
- [94] **Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ.** Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J. Clin. Oncol*, **2003**; 21: 3357–3365.
- [95] **Ross JS, Gray GS.** Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story. *Clin Leadersh Manag*, **2003**; 17: 333–340.
- [96] **Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS.** Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? Cerb-B2 or Her-2: interested marker in the monitoring of breast cancer? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, **2005** ; 20 (2): 92-95.
- [97] **Scholl S, Beuzeboc P, Pouillart P.** Targeting Her2 in other tumor types. *Annals of Oncology*, **2001**; 1: S81–S87.
- [98] **Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al.** Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*, **1999**; 17: 2639–2648.
- [99] **Smith I, Procter M, Gelber R.D, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al.** 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, **2007**; 369: 29–36.
- [100] **Lamy PJ, Nanni I, Fina F, Bibeau F, Romain S, Dussert C et al.** Reliability and discriminant validity of HER2 gene quantification and chromosome 17 aneusomy analysis by real-time PCR in primary breast cancer. *Int J Biol*, **2006**; 21: 20–29.
- [101] **Lamy PJ, Verjat T, Paye M, Servanton A.C, Grenier J, Leissner P et al.** NASBA: a novel approach to assess hormonal receptors and ERBB2 status in breast cancer. *Clin Chem Lab Med*, **2006**; 44: 3–12.
- [102] **Diest PJ, Wall E, Baak JP.** Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol*, **2004**; 57: 675–681.
- [103] **O'Malley FP, Chia S, Tu D, Shepherd LE, Levine MN, Bramwell VH et al.** Topoisomerase II alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, **2009**; 101: 644–650.

- [104] **Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV et al.** Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, **2005**; 23: 7483–7490.
- [105] **Tubbs R, Barlow WE, Budd GT, Swain E, Porter P, Gown A et al.** Outcome of patients with early-stage breast cancer treated with doxorubicin-based adjuvant chemotherapy as a function of HER2 and TOP2A status. *J Clin Oncol*, **2009**; 24: 3881–3886.
- [106] **Lamy P.J, Fina F, Laberenne A.C, Jacot W, Martin PM, L'Ouafik H.** Amplification of the chromosome 17 q22 amplicon containing TOP2A gene is correlated with better survival in HER2 amplified/hormone receptors negative breast cancers. *Eur J Cancer*, **2009**; 7 : 22.
- [107] **Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P.** Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*, **2008**; 17: 323–334.
- [108] **Carey LA, Kim NW, Goodman S, Marks J, Henderson G, Umbricht CB. et al.** Telomerase activity and prognosis in primary breast cancer with and without lymph node metastases. *J Clin Oncol*, **1999**; 17: 3075–3081.
- [109] **Moyano JV, Evans JR, Chen F, Lu M, Werner EM, Yehiely F et al.** α -B-Crystallin is a novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer, *J Clin Invest*, **2006**; 116: 261–270.
- [110] **Sloan EK, Ciocca DR, Pouliot N, Natoli A, Restall C, Henderson MA et al.** Stromal cell expression of caveolin-1 predicts outcome in breast cancer. *Am J Pathol*, **2009**; 174: 2035–2043.
- [111] **Zhang B, Cao X, Liu Y, Zhang F, Zhang S, Li H et al.** Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) correlates with poor prognosis of invasive carcinoma. *BMC Cancer*, **2008**; 28: 83.
- [112] **Thiesse P.** La mammographie. *Bulletin du Cancer*, 2002; 89(12): 1081-1082.
- [113] **Desjeux G, Aspar AM, Colonna E, Raude D, Audet -Lapointe M, Balaire C, Codaccioni A.** Connaissance de la double lecture dans le dépistage du cancer du sein double reading in breast-cancer screening: What women know about it. *La Presse Médicale*, **2008**; 37(9): 1205-1211.

- [114] **Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL et al.** Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*, **2002** ; 94 : 1445-1457.
- [115] **Eisinger F.** Département d'oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Inserm E9939, 232, bd Sainte-Marguerite, 13009 Marseille. Le dépistage des cancers du sein chez les femmes à haut risque familial. *Bulletin du Cancer*, **2005** ;92 (10): 874-84.
- [116] **Donegan W.L.** Diagnosis of Breast Cancer. In: Donegan WL, Spratt JS editors, *Cancer of the Breast*, 5th ed., Saint-Louis, Missouri: WB Saunders, **2002**, 311-345.
- [117] **Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW.** Screening for breast cancer. *JAMA*, **2005**; 293: 1245–1256.
- [118] **Leconte I.** Quelle est la place de l'échographie dans le dépistage du cancer du sein ? *Imagerie de la Femme*, **2006**; 16(2): 95-100.
- [119] **Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH.** Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, **2002**; 225: 165-75.
- [120] **Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P.** Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. *Am J Roentgenol*, **1999**; 172: 1621-1625.
- [121] **Bensouda Y.** L'association doxorubicine-cyclophosphamide en situation néoadjuvante dans le cancer du sein, à travers une étude rétrospective de 126 cas à l'INO. *thèse en médecine*, **2005** ; 341.
- [122] **Boisserie-Lacroix M, Lebiez-Michel N, Cavigni P, Bentolila J, Laumonier H, Bouzgarrou M, Trillaud H.** Examens complémentaires Échographie du sein : nouvelles approches Breast ultrasonography: an overview. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, **2006** ; 34(12): 1170-1177.
- [123] **Madelaine I, Faubre P.** Cancer du sein : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Journal de Pharmacie Clinique*, **2003**; 22(3): 117-222.
- [124] **Sugg S.L, Donegan W.L.** Staging and Prognosis. In: Donegan WL, Spratt JS editors, *Cancer of the Breast*, 5th ed., Saint-Louis, Missouri: WB Saunders, **2002**, 477-506.
- [125] **American Joint Committee on Cancer.** AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed, New York: Springer, **2002**, p227-228.

- [126] **American Joint Committee on Cancer.** AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed, Philadelphia: Lipincott-Raven, **1997**, p171-180.
- [127] **Belkacémi Y, Penault-Llorca F, Gligorov J, Azria D.** Intérêt des classifications moléculaires pour prédire la rechute locale et la diffusion métastatique des cancers du sein. 19e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique, **2008** ; 12(6-7) : 577-583.
- [128] http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_acc.htm. Référentiels cancer du sein : principes de prise en charge. Consulté le 24/8/**2009**.
- [129] La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. *Rapport d'étape de l'HAS*, **2002** ; 90.
- [130] http://www.oncopaca.org/upload/1-referentiel-sein-version_d-finitive-20080922.pdf. Consulté le 24/8/**2009**.
- [131] http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_rdth.htm. Consulté le 24/8/**2009**.
- [132] <http://www.e-cancer.fr/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-l-inca>. Cancer du sein : indications de la radiothérapie. Recommandations de l'Institut national du cancer. Consulté le 21/12/**2009**.
- [133] **Jones KL, Buzdar AU.** A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, **2004**; 11: 391-406.
- [134] **Spano JP.** Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée? Le point de vue du clinicien Targeted therapy: what does it mean? A physician point of view. *Bull Cancer*, **2007**; 94: 111-114.
- [135] **Baselga J.** Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*, **2002**; 7: 2-8.
- [136] **Spano JP, Milano G, Baselga J.** EGFR/VEGF signalling pathway in colorectal cancer: the way we are! *Bull Cancer*, **2005**; 92: S3-S4.
- [137] **Hanahan D, Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. *Cell*, **2000**; 100: 57-70.
- [138] **Penault-Llorca F.** Thérapeutiques ciblées : problématique de la détection de la cible Targeted therapies: the question of target detection and evaluation. *Bull Cancer*, **2007**; 94 : 245-248.
- [139] **Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, et al.** NCCNHER2 testing in breast cancer task force. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw*, **2006**; 4(3): S1-S22.

- [140] **Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al.** American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, **2007**; 25: 118-145.
- [141] **Demonty G, Bernard-Marty C, Puglisi F, Mancini I, Piccart M.** Progress and new standards of care in the management of HER-2 positive breast cancer. *Eur J Cancer*, **2007**; 43: 497-509.
- [142] **Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R.** Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist*, **2006**;11(1): 4-12.
- [143] **Spirig C, Thürlimann B, Huober J.** Traitements ciblés dans le cancer du sein. *Forum Med Suisse*, **2008**; 8: 632–635.
- [144] **Beuzeboc P, Roubaud G.** Cancer du sein métastatique surexprimant HER2: durée du traitement par trastuzumab et traitement après progression sous trastuzumab. *La Lettre du Cancérologue*, **2008** ; 9 : 17.
- [145] **Fumoleau P, Campone M, Coudert B, Mayer F, Favier L, Ferrant E.** Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER) Targeting ErbB receptors in breast cancer. *Bull Cancer*, **2007**; 94: 147-170.
- [146] **Slamon DJ.** The Future of ErbB-1 and ErbB-2 Pathway Inhibition in Breast Cancer: Targeting Multiple Receptors. *The Oncologist*, **2004**; 9(3): 1–3.
- [147] **Kerbel R, Folkman J.** Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer*, **2002**; 2: 727-739.
- [148] **Hicklin DJ, Ellis LM.** Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*, **2005**; 23: 1011-1027.
- [149] **Nicholson RI, Gee JMW, Barrow D, et al.** Endocrine resistance in breast cancer can involve a switch towards EGFR signalling pathways and a gain of sensitivity to an EGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, ZD1839. *Proc AACR-NCI-EORTC Meeting*, **1999**; 7.
- [150] **Anido J, Albanell J, Rojo F, et al.** Inhibition by ZD 1839 (Iressa) of epidermal growth factor (EGF) and heregulin induced signaling pathways in human breast cancer cells. *Proc Am Soc Clin Oncol*, **2001**; 21: 429.

- [151] **Moulder SL, Yakes FM, Bianco R et al.** A rationale for the use of small molecule EGF receptor tyrosine kinase inhibitor against HER2/neu (erbB-2) overexpressing breast tumors cells. *Proc Am Assoc Cancer Res*, **2000**; 42: 774.
- [152] **Ciardiello F, Tortora G.** A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*, **2001**; 7: 2958-70.
- [153] **Riedinger JM.** Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ? Interest of tumour markers: What places for the ACE and the CA 15-3? *Médecine Nucléaire*, **2010** ; 34(1) : 44-51.
- [154] **Tse C.** sHER-2 : un nouveau marqueur ? Serum HER-2: A new biomarker? *Médecine Nucléaire*, **2010** ; 34(1) : 66-71.
- [155] **Leary AF, Hanna WM, Van de Vijver MJ, Penault-Llorca F, Rüschoff J, Osamura RY et al.** Value and limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients. *J Clin Oncol*, **2009**; 27: 1694–1705.
- [156] **Esteva FJ, Cheli CD, Fritsche H, Fornier M, Slamon D, Thiel RP et al.** Clinical utility of serum HER2/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies. *Breast Cancer Res*, **2005**; 7: 436–443.
- [157] **Ali SM, Carney WP, Esteva FJ, Fornier M, Harris L, Köstler WJ et al.** Serum human epidermal growth factor receptor 2 proto-oncogene and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer*, **2008**; 113: 1294–1301.
- [158] **Köstler WJ, Schwab B, Singer CF, Neumann R, Rücklinger E, Brodowicz T et al.** Monitoring of serum HER-2/neu predicts response and progression-free survival to trastuzumab-based treatment in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, **2004**; 10: 1618–1624.
- [159] **Bramwell VHC, Doig GS, Tuck AB, Wilson SM, Tonkin KS, Tomiak A et al.** Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, **2009**; 114: 503–511.
- [160] **Vennin P, Belkacémi Y, Chauvet MP.** Surveillance après traitement des cancers du sein localisés invasifs. Follow-up of patients treated for invasive breast carcinoma. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, **2008**; 36(2): 183-189.

- [161] **Heys SD, Chaturvedi S, Hutcheon AW, Sarkar TK.** Guidelines, guidelines and more guidelines: And we still do not know how to follow-up patients with breast cancer. *World J Surg*, **2005**; 3: 54–60.
- [162] **Rojas M.P, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R et al.** Follow-up Strategies for women treated for early breast cancer. Oxford, United Kingdom, Cochrane Library, CD001768, 1, **2005**.
- [163] **Khatcheressian JL, Wolff A, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG et al.** American Society of Clinical Oncology 2006. Update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol*, **2006**; 24: 5091–5097.
- [164] **Hubert P.** Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs Growth factors of the EGF family and their receptors. *Bull Cancer*, **2007** ; 94 : 137-145.
- [165] **Dansereau S, Ferron D.** La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB. *Pharmactuel*, **2006** ; 3 : 39.
- [166] **Magné N, Milano G.** Thérapies ciblées : actualités sur les inhibiteurs des récepteurs à l'EGF dans le cancer du sein Targeted therapies: last focus on EGF receptor inhibitors in breast. *cancer Bull*, **2004** ; 91: 257-260.
- [167] **Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM.** Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol*, **2000**; 281:150-162.
- [168] **Sliwkowski MX, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK.** Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, **2004**; 415-426.
- [169] **Rowinsky EK.** Targeting signal transduction. *Horizons Cancer Ther Bench Bedside* **2001**; 2: 3-38.
- [170] **Janmaat ML, Giaccone G.** Small-molecule epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*, **2003**; 8:576-586.
- [171] **Goodsell D.S.** The molecular perspective: epidermal growth factor. *Oncologist*, **2003**; 8: 496-97.
- [172] **Pérez-Soler R.** HER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist*, **2004**; 9:58-67.
- [173] **Dieras V, Vincent-Salomon A, Degeorges A, Beuzeboc P, Mignot L, Cremoux P.** Trastuzumab (Herceptin®) et cancer du sein : mécanismes de résistance Trastuzumab (Herceptin®) and breast cancer : mechanisms of resistance. *Bull Cancer*, **2007**; 94: 259-66.

- [174] **Sorkin A, Goh LK.** Endocytosis and intracellular trafficking of ErbBs. *Exp Cell Res*, **2008**; 314: 3093-3106.
- [175] **Jacot W, Romieu G, Lamy PJ.** Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles Metastatic breast cancer: Current therapeutic progress and limits. *Médecine Nucléaire*, **2010**; 34(1): 52-57.
- [176] **Herbst RS, Bunn PA.** Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, **2003**; 9: 5813-24.
- [177] **Mendelsohn J, Baselga J.** Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*, **2003**; 21: 2787- 2799.
- [178] **Yarden Y, Sliwkowski MX.** Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2001**; 2: 127-137.
- [179] **Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A.** The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, **2004**; 4: 361-370.
- [180] **Holbro T, Hynes N.** ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2004**; 44: 195-217.
- [181] **Citri A, Yarden Y.** EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2006**; 7: 505–516.
- [182] **Casalini P, Iorio M, Galmozzi E, Ménard S.** Role of HER receptors family in development and differentiation. *J Cell Physiol*, **2004**; 200: 343-350.
- [183] **Garratt AN, Ozcelik C, Birchmeier C.** ErbB2 pathways in heart and neural diseases. *Trends Cardiovasc Med*, **2003**; 13:80-86.
- [184] **Negro A, Brar BK, Lee KF.** Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res*, **2004**; 59:1-12.
- [185] **Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al.** Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci*, **2002**; 99: 8880-8885.
- [186] **Bernheim A, Huret JL, Guillaud-Bataille M, Brison O.** Couturier and Groupe français de cytogénétique oncologique, De la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs : le point en 2004. *Bull Cancer*, **2004** ; 91 : 29–43.
- [187] **Albertson DG.** Gene amplification in cancer. *Trends Genet*, **2006**; 22: 447–455.

- [188] Bernardino J, Gerbault-Seureau M, Zafrani B, Dericke Y, Boudou E, Magdelenat H et al. Homogeneously staining regions in 223 breast carcinomas: cytogenetic and clinicopathological correlations. *Br J Cancer*, **1998**; 78 : 1214–1218.
- [189] Bartlett JM, Going JJ, Mallon EA, Watters AD, Reeves JR, Stanton P et al. Evaluating HER2 amplification and overexpression in breast cancer. *J Pathol*, **2001**; 195: 422–428.
- [190] Downs-Kelly E, Yoder BJ, Stoler M, Tubbs RR, Skacel M, Grogan T et al. The influence of polysomy 17 on HER2 gene and protein expression in adenocarcinoma of the breast: a fluorescent in situ hybridization, immunohistochemical, and isotopic mRNA in situ hybridization study. *Am J Surg Pathol*, **2005**; 29: 1221–1227.
- [191] Dal Lago L, Durbecq V, Desmedt C, Salgado R, Verjat T, Lespagnard L et al. Correction for chromosome 17 is critical for the determination of true Her-2/neu gene amplification status in breast cancer. *Mol Cancer Ther*, **2006**; 5 : 2572–2579.
- [192] Singer C.F, Köstler W, Hudelist G. Predicting the efficacy of trastuzumab-based therapy in breast cancer: current standards and future strategies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*; **2008**; 1786: 105–113.
- [193] Tubbs R, Roche P, Stoler M, et al. Discrepancies in laboratory assessment of eligibility for Herceptin therapy: the message matters. *Proceedings ASCO*, **2000**; 296.
- [194] Wolff AC, Hammond EH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, **2007**; 25: 118–145.
- [195] Penault-Llorca F, Cayre A. Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein. *Bull Cancer*, **2004** ; 91 : 211–215.
- [196] Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez A.S. Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? Cerb-B2 or Her-2: interested marker in the monitoring of breast cancer? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, **2005**; 20(2): 92-95.
- [197] Vincent-Salomon A, Mac Grogan G, Couturier J, Arnould L, Denoux Y, Fiche M, et al. Calibration of immunohistochemistry for assessment of HER2 in breast cancer: results of the french multicentric GEFPICS study. *Histopathology*, **2003**; 42: 337-347.

- [198] **Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R et al.** Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, **2000**; 18: 3651–3664.
- [199] **Couturier J, Vincent-Salomon A, Nicolas A, Beuzeboc P, Mouret E, Zafrani B et al.** Strong correlation between results of fluorescent in situ hybridization and immunohistochemistry for the assessment of the ERBB2 (HER-2/neu) gene status in breast carcinoma. *Mod Pathol*, **2000**; 13: 1238-1243.
- [200] **Perez EA, Roche PC, Jenkins RB, Reynolds CA, Halling KC, Ingle JN et al.** HER2 testing in patients with breast cancer: poor correlation between weak positivity by immunohistochemistry and gene amplification by fluorescence in situ hybridization. *Mayo Clin Proc*, **2002**; 77: 148–154.
- [201] **Isola J, Tanner M, Forsyth A, Crooke TG, Watters AD, Bartlett JM.** Interlaboratory comparison of HER-2 oncogene amplification as detected by chromogenic and fluorescence in situ hybridization. *Clin Cancer Res*, **2004**; 10 : 4793–4798.
- [202] **Lal P, Salazar PA, Hudis CA, Ladanyi M, Chen B.** HER-2 testing in breast cancer using immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization: a single-institution experience of 2,279 cases and comparison of dual-color and single-color scoring. *Am J Clin Pathol*, **2004**; 121: 631–636.
- [203] **Vera-Roman JM, Rubio-Martinez LA.** Comparative assays for the HER-2/neu oncogene status in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*, **2004**; 128: 627–633.
- [204] **Penault-Llorca F, Cayre A.** Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein. *Bulletin du Cancer*, 2004; 91(4): 211-215.
- [205] **Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E et al.** Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J Pathol*, **2003**; 199: 418-423.
- [206] **Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ.** Her-2/neu protein expression in breast cancer evaluated by immunohistochemistry. A study of interlaboratory agreement. *Am J Clin Pathol*, **2000**; 113: 251-258.
- [207] **Bartlett J, Mallon E, Cooke T.** The clinical evaluation of HER-2 status: which test to use? *J Pathol*, **2003**; 199: 411-417.

- [208] **Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al.** Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, **2000**; 18: 3651-3664.
- [209] **Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L.** Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* **2002**; 20: 3095-105.
- [210] **Buron C, Doz M, Vincent Salomon A, Couturier J, Beuzeboc P, Livartowski A.** Réflexion sur les facteurs favorisant la diffusion d'une innovation : l'exemple de l'Herceptin®. *Bull Cancer*, **2007**; 94(3): 297-306.
- [211] **Yarden Y, Baselga J, Miles D.** Molecular approach to breast cancer treatment. *Seminars in oncology*, **2004**; 31:6.
- [212] **European Medicines Agency.** Rapport Européen Public D'évaluation (EPAR) Herceptin. EMEA/H/C/278. Dernière mise à jour du présent résumé: 09-**2008**.
- [213] **Bethune-Volters A, Guepratte S, Labroquère M, Hacene K, Neumann R, Carney W, Pichon M.-F.** HER2 sérique, cancer du sein et trastuzumab (Herceptine®) Serum Her-2 marker, breast cancer and trastuzumab (Herceptine®). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, **2004**; 19(5): 250-254.
- [214] **Esteva FJ.** Monoclonal antibodies, small molecules, and vaccines in the treatment of breast cancer. *Oncologist*, **2004**; 9:4.
- [215] **Raban N.** Herceptin : avancées thérapeutiques dans les stades précoces 4ème Rencontre Régionale de Cancérologie Gynécologique. Poitiers. 13 /4/**2006**.
- [216] **Jian-Feng Lu and René Bruno** Assessment of the Predictive Performance of a New Population Pharmacokinetic Model For Trastuzumab (Herceptin) and Simulation of Trastuzumab Steady-State Exposure During Long-Term Weekly Dosing. Pharmacometry Group, Clinical and Experimental Pharmacology Division, Genentech Inc. South San Francisco CA. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. ISSN 1871-6032. Page 11, **2002**.
- [217] **Institut National du cancer, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps), Haute Autorité de Santé (HAS).** Référentiel de bon usage, cancer du sein. **2010**.

- [218] **Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al.** BCIRG 006 : 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC \square T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC \square TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. *Proc SABCS*, **2006** ; 52.
- [219] **Perez EA, Suman V.J, Davidson NE, Sledge G.W, Kaufman PA, Hudis CA et al.** Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*, **2008**; 26:1231-1238.
- [220] **Ewer SM, Ewer MS.** Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* **2008**; 31:459-67.
- [221] **Caponel M, Bourboulouxi E, Fumoleau P.** Dysfonctionnements cardiaques induits par le trastuzumab Cardiac dysfunction induced by trastuzumab. *Bull Cancer*, **2004**; 91: 166-173.
- [222] **Sparano JA.** Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials. *Semin Oncol* **2001**; 28 (3): 20-7.
- [223] **Schneider JW, Chang AY, Rocco TP.** Cardiotoxicity in signal transduction therapeutics: erbB2 antibodies and the heart. *Semin Oncol* **2001**; 28 (5): 18-26.
- [224] **Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C.** Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast*, **2004**; 13:173-183.
- [225] **Freedman NJ, Ginsburg GS.** Novel –and “neu” – therapeutic possibilities for heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **2006**; 48:1448- 1450.
- [226] **Garratt An, Oozcelik C, Birchmeier C.** ErbB2 pathways in heart and neural diseases. *Trends Cardiovasc Med*, **2003**; 13:80-86.
- [227] **Rohrbach S, Niemann B, Silber RE et al.** Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium –depressed expression and attenuated activation. *Basic Res Cardiol*, **2002**; 100:240-249.
- [228] **Liu X, Fu X, Li Z, et al.** Neuregulin-1/erbB activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated and viral cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, **2006**; 48:1438-1447.
- [229] **Foo R.S, Mani K, Kitsis RN.** Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*, **2005**; 115: 565-571.

- [230] **Yan ZZ, Tschopp O, Di-Poi N et al.** Dosage-dependent effects of Akt/protein kinase Balpha (PKBalpha) and Akt3/PKBgamma on thymus, skin and cardiovascular and nervous system development in mice. *Mol Cell Biol*, **2005**; 25:10407-10418.
- [231] **Skurk C, Izumiya Y, Maatz H et al.** The FOXO3a transcription factor regulated cardiac myocyte size downstream of AKT signaling. *J Biol Chem*, **2005**; 280: 20814-20823.
- [232] **McMullen JR, Shioi T, Huang WY et al.** The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (P110alpha) pathway. *J Biol Chem*, **2004**; 279: 4782-4793.
- [233] **Kuwahara K, Saito Y, Kishimoto I et al.** Cardiotrophin-1 phosphorylates akt and BAD, and prolongs cell survival via a PI3K-dependent pathway in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, **2000**; 32: 1385-1394.
- [234] **Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al.** Trastuzumab in combination with docétaxel or vinorelbine as adjuvant treatment of breast cancer: the FinHer trial. *N. Engl. J. Me*, **2006**; 354: 809–820.
- [235] **Slamon DJ.** Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docétaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docétaxel and trastuzumab (AC-TH) with docétaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat*, **2005**; 91 : 1.
- [236] **Mansour T.** Ce qu'il faut savoir sur le cancer du sein. *Le quotidien d'Oran Algérie*. 08/02/2010.
- [237] **Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Association scientifique de l'INO.** *Registre Des Cancers de Rabat*. **2009**.
- [238] **RAMI M.** Réunion internationale sur les cancers du sein à Marrakech. *Libération Maroc*. 16/02/2010.
- [239] **Cancer du sein : Les recommandations de bonnes pratiques.** *Albayane Maroc*, 21/04/2009.
- [240] **Zerrou L.** Trois millions de Marocaines sont exposées au cancer du sein. *Aujourd'hui le Maroc*, 15/02/2010.
- [241] **Khanfira A, Frikhaa M, Kallela F, Mezioub M, Trabelsic K., Boudawarad T et al.** Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer/Radiothérapie*, **2006** ; 10(8) : 565-571.

- [242] **Alayoud A.** Cancer du sein : expérience du service de gynécologie obstétrique de l'HMIM V à propos de 207 cas. *thèse en médecine*, **2007** ; 196.
- [243] <http://www.forumclinic.org/enfermedades/cancer-de-mama/informacion/que-es-el-cancer-de-mama/que-es-el-cancer-de-mama>. Consulté le 04/11/2009.
- [244] **Bouzian Z, Sofi N, Loughmari S, mansouri A, benjaafar N, elguedari B.K.** Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques du cancer du sein: expérience de l'Institut National d'oncologie **2003**. *Service de radiothérapie INO-Rabat*.
- [245] **Cabarrot E.** Histoire naturelle des cancers du sein. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, **2000** ; 865-A-10.
- [246] **Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.** Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, **2005**; 353 : 1659-1672.
- [247] **Smith I, coll.** 2-years follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, **2007**; 369: 29-36.
- [248] **Slamon DJ, Eiermann W, Robert N et al.** Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat*, **2005**; 94: 5.
- [249] **Slamon DJ, Eiermann W, Robert N et al.** BCIRG 006 : 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in Her2neu positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, **2006**; 100.
- [250] **Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al.** Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*, **2005**; 23: 4265-4274.
- [251] **Gasparini G, Gion M, Mariani L et al.** Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, **2007**; 101: 355-65.
- [252] **Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ et al.** Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*, **2001** ; 19 : 2587-2595.

- [253] **Burstein HJ, Harris LN, Marcom P.K, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B et al.** Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2- overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*, **2003**; 21: 2889-2895.
- [254] **Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH et al.** Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3 overexpressing and fluorescent in situ hybridization – positive metastatic breast cancer: a multiinstitutional phase II Trial. *J Clin Oncol*, **2004**; 22: 1071-1077.
- [255] **Chan A, Martin M, Untch M et al.** Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer*, **2006**; 95: 788-93.
- [256] **Tusquets I, Ramos M, Gil M et al.** Preliminary results of docetaxel and trastuzumab combination administered every 21 days in metastatic breast cancer and HER-2 over-expression patients. *J Clin Oncol*, **2006**; 24: 18.
- [257] **Kaufman B, Mackey J, Clemens M et al.** Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in post menopausal women with HER-2 positive, hormone-dependent metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, **2006**; 17(9): 69.
- [258] **Marcom PK, Isaacs C, Harris L et al.** The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, **2007**;
- [259] **Von Minckwitz G, Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, Jongh FE et al.** Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* **2009**; 27:1999-2006.
- [260] **Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E et al.** Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol*, **2008**; 26(15): 1025.

- [261] **Fountzilias G, Razis E, Tsavdaridis D et al.** Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer*, **2003**; 4(2): 120-125.
- [262] **Doz MA, Le Tourneau CD, Guilhaume MS et al.** The financial impact of trastuzumab in metastatic breast cancer: the experience of the Institut Curie. *J Clin Oncol*, **2006**; 24(18): 663.
- [263] **Namer M, Antoine EC, Le Deley MC, Saloman AV, Pau D, Remblier C, Vasseur B, Extra JM.** Effects of trastuzumab treatment as first-line on metastatic breast cancer: final results of the French Hermine cohort after 2-year follow-up (n=221). *Breast Cancer Res Treat* **2005**; 94(1): 2036.
- [264] **Ménard S, on behalf of the Demetra Group.** Observational Demetra study: survival of metastatic breast carcinoma patients after treatment with trastuzumab. *J Clin Oncol*, **2008**; 26(15): 1062.
- [265] **Stemmler H.J, Kahlert S, Siekiera W et al.** Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie*, **2005**; 28:582-586.
- [266] **Bartsch R, Wenzel C, Hussian D et al.** Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study BMC. *Cancer* **2006**; 6:63.
- [267] **Papadopoulos P, Brunetto A, Ashley S et al.** The use of trastuzumab in metastatic breast cancer patients beyond disease progression. *Proc ESMO*, **2008**; 142.
- [268] **Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al.** Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol*, **2003**; 21: 46-53.
- [269] **Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM et al.** Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer preliminary results. *Clin Breast Cancer*, **2003**; 4: 348-353.
- [270] **Wenzel C, Hussian D, Bartsch R et al.** Preoperative therapy with epidoxorubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol*, **2004**; 130: 400-404.

- [271] **Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al.** Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, **2005**; 23: 3676-3685.
- [272] **Buzdar A, Valero V, Ibrahim N, et al.** Prospective data of additional patients treated with neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by FEC chemotherapy with trastuzumab in HER-2 positive operable breast cancer, and an update of initial study population. *Breast Cancer Res Treat* **2005**; 94: 293.
- [273] **Coudert B, Arnould L, Moreau L et al.** Preoperative systemic (neoadjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*, **2006**; 17: 409-414.
- [274] **Hurley J, Doliny P, Reis I et al.** Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, **2006** ; 24 : 1831-1838.
- [275] **Sano M, Tabei T, Suemasu K et al.** Multicenter phase II trial of thrice-weekly docetaxel and weekly trastuzumab as preoperative chemotherapy in patients with HER 2-overexpressing breast cancer--Japan East Cancer Center Breast Cancer Consortium (JECBC) 02 Trial]. *Gan To Kagaku Ryoho*, **2006**; 33: 1411-1415.
- [276] **Harris L, Burstein HJ, Gelman R et al.** Preoperative trastuzumab and vinorelbine is a highly active, well tolerated regimen for HER2 3 +/FISH + stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, **2003**; 22: 22.
- [277] **Coudert B, Largillier R, Chollet P et al.** Pathological complete response with neoadjuvant docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2-positive, locally advanced breast cancer on behalf of the GETN (A) group. *Breast Cancer Res Treat* **2005**; 94: 223.
- [278] **Lybaert W, Wildiers H, Neven P et al.** Multicenter phase II study of neoadjuvant capecitabine (X), docetaxel (T) ± trastuzumab (H) for patients (pts) with locally advanced breast cancer (LABC): preliminary safety and efficacy data. *Breast Cancer Res Treat*; 100: 147-148.
- [279] **E.H. Romond, EA. Perez, J. Bryant, VJ. Suman, CE, Geyer J, Davidson NE et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, **2005** ; 353:1673-1684.

- [280] **Cristofanilli M, Boussen H, Baselga J et al.** A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Cancer Res Treat*, **2006**; 5: 5.
- [281] **Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW et al.** Results of two openlabel, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in her2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, **2004**; 96: 759-769.
- [282] **Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al.** Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, **2004**; 109: 2749-2754.
- [283] **Okumura H, Iuchi K, Yoshida T et al.** Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol*, **2000**; 103:158-163.
- [284] **Vogel C.L, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al.** Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, **2002**; 20: 719-26.
- [285] **Cook-Bruns N.** Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*, **2001**; 61 (2): 58-66.
- [286] **Marty M, Baselga J, Gatzemeier U, Leyland-Jones B, Suter T, Ward C et al.** Changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) during trastuzumab therapy: A pooled analysis of four trials. *Proc Am Soc Clin Oncol*, **2003**; 72.
- [287] **Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al.** Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* **2005**; 23:7811-7819.
- [288] **Milliat-Guittard L, Letrilliart L, Galand-Desmé S, Berthoux N, Charlois AL, Romestaing P et al.** Échanges d'informations médicales dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein : perceptions et attentes des médecins traitants de ville et des spécialistes hospitaliers. *Bull cancer*, **2006** ; 93 : 223–231.
- [289] **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92: 205-216.

- [290] **Menu Y.** Évaluation de la réponse tumorale aux thérapeutiques ciblées par l'imagerie : critères standards ou ciblés ? *Bulletin du Cancer*, **2007** ; 94(7) : 231-239.
- [291] **Fournier LS, Cuénod CA, Clément O, Siauve N, Fria G.** Imagerie de la réponse aux traitements en cancérologie. *Journal de Radiologie*, **2007** ; 88(6) : 829-843.
- [292] **Abrial C, Bouchet-Mishellany F, Raoelfils I, Cayre A, Curé H, Chollet P, Penault-Llorca F.** Place de l'anatomopathologie dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : marqueurs pronostiques et prédictifs. L'exemple du cancer du sein. *Bulletin du Cancer*, **2006** ; 93 (7) : 663-668.
- [293] http://www.download.bham.ac.uk/bctu/AML15/trial/DocumentationForLRECAprovedCentres/National%20Cancer%20Institution_NCI%20Toxicity%20Criteria%20formatted.pdf. Consulté le 01/12/2010.
- [294] http://www.minerva-ebm.be/articles/fr/woordenlijst_fr/NYHA.htm. Consulté le 04/12/2010.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَوْسَعُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**مدى فعالية وسمية تراستوزوماب في علاج سرطان الثدي
موجب المستقبل 2 لعامل نمو البشرة لدى الإنسان
في المعهد الوطني للأنكولوجيا سيدي محمد بن عبد الله
(دراسة رجعية لـ 24 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: أسية مرداس

المزودة في: 15 يناير 1986 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تراستوزوماب – سرطان الثدي – المستقبل 2 لعامل نمو البشرة لدى الإنسان – فعالية – سمية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيد: حسن الريحاني

أستاذ في الأنكولوجيا الطبية

أعضاء

السيد: حفيظ حشي

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

السيد: جمال لمساوري

أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية