كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2015 Thèse N° 82

Cardiotoxicité du trastuzumab chez les patientes traitées pour un cancer du sein en adjuvant

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/10/2015

PAR

Mr. Chakib BRAIM

Né Le 13 Juin 1988 à Aoulouz

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Trastuzumab – Cardiotoxicité – Cancer du sein

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de médecine interne	PRESIDENT
Mme.	M. KHOUCHANI Professeur agrégée d'Oncologie médicale	RAPPORTEUR
Mme.	S. ZAOUI Professeur agrégée de Pharmacologie-toxicologie	JUGES

﴿ رَبِّ أَوْزِعْنِيٓ أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ ٱلَّتِيٓ أَنْعَمْتَ عَلَيَّ
وَعَلَىٰ وَٰلِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَٰلِحًا تَرْضَىٰهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِيٓ ۖ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ ٱلْمُسْلِمِينَ ﴾

الأحقاف: ١٥

صدق الله العظيم

Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE
DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire : Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secretaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A

BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénéque
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut…

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, la reconnaissance…

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette Thèse…

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 LA MEMOIRE DE MES DEFUNTS
GRANDS-PARENTS

Je sais que si vous étiez parmi nous, vous aurez été très heureux. Que vos âmes reposent en paix. Que Dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR SAIDA,MON FRERE HICHAM ET MON ONCLE MOHAMMED :

Avec tout l'amour que je vous porte, puisse Dieu tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde,
et assurer le repos de vos âmes au sein de son paradis.

A MA TRES CHERE ADORABLE MAMAN : ZINEB AIT RAHOU

Autant de phrases aussi expressives soient-elles
ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection
que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRES CHER PERE : OMAR BRAIM

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes
soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude
et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais
te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal

A MON TRES CHER FRERE YOUSSEF.

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments les plus pénibles.
Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton soutien aussi bien moral que financier.
En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.
Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et Prospérité que tu mérites.....

A MA CHERE PETITE SŒUR BOUCHRA :

Je ne peux exprimer à travers ces quelques lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Merci pour la joie que tu me procures et merci infiniment pour ta simple présence. Qu'il me soit permis, à travers cet humble travail, de t'assurer ma très grande reconnaissance. J'implore Dieu le tout puissant, de t'accorder le bonheur et l'aide pour réaliser tous tes vœux. Et Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

A MES CHERES ET ADORABLES SŒURS : NEZHA, OUAFA,KHADIJA, SANAA :

A tous les sentiments chers et éternels que j'ai pour vous. Merci d'avoir été pour moi des amis, des complices. Votre sincérité, la bonté de vos cœurs et vos conseils avisés m'ont toujours guidé dans ma vie.
Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour. Que Dieu vousprocure bonheur, santé et grand succès.

A MES ONCLES, TANTES, COUSINS ET COUSINES

Merci pour les bons et inoubliables moments qu'on a vécu ensemble. A vos côtés, j'ai connu la joie et l'amusement. A tous, je dédie ce travail avec tout mon amour et mon estime.

A MES CHERS AMIS D'ENFANCE :
ZAKARIA, TAHIRI, MOUSSAID, AISSA, AITHAMD, REDWAN, ID ALI.

A tous nos éclats de rire, à tous nos souvenirs,
trouvez dans ce travail le témoignage de
ma reconnaissance et mes respects

A MES CHERS AMIS ET FRERES :

A.ERRAI, L.AOUZAL, ZAHWANI, ANIS OUBELLA, HASSAN, KASSI, CHANFIR, ECHCHHIBA, OUBIHI, WELDLHNA, GOURANI, ELGADI, FAOUZI, ZOURK, AICHE, DAOUDI, LKRAYMI, HAMZA

Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE : Pr LAMIAA ESSAADOUNI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre sens professionnel. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.
Permettez-nous de vous exprimer, cher maître, notre profonde gratitude et notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE : Pr M.KHOUCHANI :

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail, que vous avez suivi de très près. Vous nous avez toujours accueillies avec chaleur, sympathie et modestie. Vos qualités humaines n'ont d'égal que votre compétence professionnelle et qui seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre très haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : Pr. S.ZAOUI

Vous nous faites le grand honneur de prendre part au jugement de ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, vos qualités professionnelles qui ont toujours suscité notre admiration.
Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

AU DR J.DRISSI :

Votre aide pour nous dans ce travail était d'une grande valeur. Votre compréhension,votre simplicité et votre accueil chaleureux resteront pour nous le meilleur exemple.
Veuillez trouver, cher docteur, dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre très haute considération.

A TOUS LE PERSONNEL MEDICAL ET PARAMEDICAL DU SERVICE D'ONCO-RADIOTHERAPIE CHU MED VI :

Veillez accepter, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AC : Anthracycline Cyclophosphamide

Akt : Ak transforming factor

AMM : Autorisation de Mise Sur le marché

BCIRG : Breast Cancer International Research Group

BRCA1 : Breast Cancer 1, Early Onset

CISH : chromogenic in situ hybridation

CCI : Cancer Canalaire Infiltrant

CREC :Cardiac Review and Evaluation Commitee Analysis

DC : Débit cardiaque

ECG : Electrocardigramme

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FISH : Fluorescent In Situ Hybridization

FC : Fréquence cardiaque

HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2

HERA : HERceptin Adjuvant

ICS : Insuffisance cardiaque symptomatique

ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive

IHC : Immunihistochimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

Kip1 : Kinase inhibitory protein

Mek : Mitogen extracellular signal kinase

MAP : Mitogen activated protein

NADPH : Nicotinamide Adénine dinucléotide phosphate

NSABP : National Surgical Adjuvant breast and bowel project

NCCTG : North Central Cancer Treatment Group

NYHA : New York Heart Association

PI3 : Phosphatidylinositol-3

p27KIP1 : Kinase inhibitory protein

PTB : Phospho tyrosine Binding

ROS : Reactive oxygen species

RH : Récepteurs Hormonaux

ROS : Reactive Oxygen Species

Raf : Receptor activation

Ras : Rat sarcoma

SISH : Silver in situ hybridation

THS : Traitement Hormonal Substitutif

PLAN

INTRODUCTION 1
MATERIEL ET METHODE 4
I. Type de l'étude 5
II. Echantillon 5
III. Objectifs de l'étude 5
IV. Critères d'inclusion 5
V. Critères d'exclusion 6
VI. Collecte des données 6
VII. L'analyse statistique 6
VIII. Considération éthique 7
IX. Limite de l'étude 7
RESULTATS 8
I. Profil épidémiologique 9
1. Fréquence du cancer du sein 9
2. Sexe 9
3. Age 9
4. Origine géographique 10
5. Niveau socio-économique 11
6. Antécédents gynéco-obstétricaux 12
7. Facteurs de risque et comorbidités 13
8. Délai moyen 14
II. Données cliniques 14
1. Signes fonctionnels 14
2. Données de l'examen physique 15
2.1. Tension artérielle 15
2.2. Fréquence cardiaque 16
2.3. Surface corporelle 16
2.4. Indice de masse corporelle 16
2.5. Latéralité du cancer du sein 16
2.6. Examen cardio-vasculaire 17
III. Données anatomopathologies 17
1. Type histologique 17
2. La taille tumorale 18
3. Statut ganglionnaire 18
4. Grade SBR 19
5. Typage HER2 19
6. Récepteurs hormonaux 20
IV. Attitude thérapeutique 21
1. Chirurgie 21

2. Radiothérapie 21
3. Chimiothérapie 22
4. Hormonothérapie 22
5. Thérapie ciblée 22
V. Tolérance cardiaque du Trastuzumab 23
1. Technique de mesure de la FEVG 23
2. Moyenne de la FEVG 23
3. Cardiotoxicité asymptomatique 24
4. Cardiotoxicité symptomatique 24
5. Interruption du traitement 24
6. Mesures médicamenteuses 25
VI. Facteurs de risque de cardiotoxicité 25
1. Facteurs de risque liés à la patiente 25
2. Facteurs de risque liés au traitement 26
DISCUSSION 27
I. Epidémiologie 28
1. Descriptive 28
2. Analytique 29
II. Facteurs pronostiques 32
1. Cliniques 33
2. Histologique 33
III. Stratégie thérapeutique 38
1. Objectifs du Traitement 38
2. Chirurgie 38
3. Radiothérapie 40
4. Chimiothérapie 41
5. Hormonothérapie 44
6. Thérapie ciblée 45
IV. HER2 dans le cancer du sein 46
1. La forme 46
2. La fonction 47
3. Méthodes de recherche de la surexpression de l'HER2 48
V. Pharmacologie du Trastuzumab 51
1. Définition 51
2. Structure 51
3. Forme galénique 52
4. Mécanisme d'action 52
5. Demi-vie 53
6. Schéma d'administration 53
7. Indication dans le cancer du sein en adjuvant 54

8. Réduction des doses 55
9. Populations particulières des patientes 55
10. Effets indésirables 55
11. Contre-indications 56
VI. Toxicité cardiaque du trastuzumab 57
1. Généralité sur la physiologie cardiaque 57
2. Rôle de l'HER2 dans le myocarde 58
3. Effet d'inhibition de l'HER2 sur les cardiomyocytes 60
4. Etude de la fréquence des évènements cardiaques 61
4.1. Moyens de mesure 62
4.2. Cardiotoxicité asymptomatique 64
4.3. Cardiotoxicité symptomatique 66
4.4. Interruption du Trastuzumab 67
4.5. Réversibilité 68
5. Facteurs de risque potentialisant la cardiotoxicité du Trastuzumab 69
VII.Surveillance 72
VIII.Prévention 75
IX.Perspectives 76
CONCLUSION **79**
RESUMES **81**
ANNEXES **91**
BIBLIOGRAPHIE **99**

INTRODUCTION

Les cancers constituent à l'échelle planétaire une préoccupation de santé publique sans cesse croissante, En effet, on prévoit une augmentation de 45% du nombre de décès par cancer dans le monde en 2030 (de 7,9 à 11,5 millions). Cette estimation tient compte de la légère baisse attendue pour certains types de cancers dans les pays à revenu élevé. On prévoit aussi que le nombre de nouveaux cas passera à 15,5 millions en 2030. [1]

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme aussi bien dans le monde qu'au Maroc. Son incidence ne cesse d'augmenter et plus d'une femme sur 11 risque d'en être atteinte [2]. Le diagnostic est réalisé actuellement de manière plus précoce permettant de détecter et de traiter des formes de meilleur pronostic. Depuis 1986, La mortalité a baissé d'une manière considérable [3]. Ceci grâce à la progression des différents traitements anticancéreux et au dépistage, ce qui a permis à donner plus d'importance aux effets secondaires liés aux traitements, notamment cardiovasculaires.

En terme de traitement, de nombreuses innovations sont apparues ces dernières années, avec le développement des thérapies ciblées, qui sont une alternative nouvelle et prometteuse aux traitements conventionnels du cancer du sein.

Depuis, de multiples molécules ont vu le jour. Ayant chacune leurs mode d'action propre et leurs effets indésirables distincts des effets classiques de la chimiothérapie, il est important de les connaître, puisque le traitement des cancers se fait de plus en plus par ces thérapies ciblées. parmi ces molécules on retient principalement les anticorps monoclonaux [4].

Les anticorps monoclonaux ont été développés en se reposant sur l'hypothèse que les cellules tumorales exprimaient des cibles antigéniques potentielles à des niveaux plus élevés que les cellules normales [5].

Le Trastuzumab (Herceptin®), est le premier traitement par anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre la partie extracellulaire du récepteur

transmembranaire Erb2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il représente une vraie révolution concernant la prise en charge et l'histoire naturelle du cancer du sein surexprimant l'HER2 [4]. Son utilisation pendant une année en adjuvant est un standard international.

La cardiotoxicité reste la complication la plus invalidante pouvant se manifester cliniquement par une insuffisance cardiaque nécessitant parfois l'arrêt du traitement et pouvant compromettre le pronostic vital des patientes.

D'où l'idée de notre travail évaluant la toxicitée cardiaque du Trastuzumab chez les patientes traitées pour cancer du sein surexprimant l'HER2 en situation adjuvante et en analysant les différents facteurs de risque prédisposant à sa survenue.

C'est une étude qui se veut être plus large dans le futur (multicentrique) afin de pouvoir tirer des conclusions concernant ce sujet et de les traduire en recommandations locales et nationales concernant la toxicité cardiaque et l'usage du Trastuzumab. Cela ne se fera qu'avec la collaboration étroite de tous les intervenants dans ce domaine.

MATERIEL ET METHODE

I. Type de L'etude :

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective, réalisée au niveau du service d'oncologie radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 3 ans allant de janvier 2012 à décembre 2014.

II. Echantillon:

Nous avons mené une étude portant sur un collectif de 112 patientes traitées pour cancer du sein en adjuvant. Seulement 103 patientes ont été évaluables.

III. Objectifs de l'étude:

Les objectifs de notre étude sont :

- ✓ Mesurer la fréquence des manifestations cardiaques cliniques et échocardiographiques secondaires à l'utilisation du Trastuzumab.
- ✓ Etudier et comparer les différents facteurs de risque prédisposant à la survenue de cette cardiotoxicité.
- ✓ Proposer des mesures préventives de la cardiotoxicité.

IV. Critères d'inclusion :

- ❖ Cancer du sein surexprimant l'HER2 en situation adjuvante.
- ❖ Patientes avec une fonction cardiaque initiale conservée et une FEVG ≥55 %.
- ❖ Absence de contre-indication absolue à l'utilisation du Trastuzumab.

V. Critères d'exclusion :

- Patientes présentant une hypersensibilité connue au Trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.
- Un dossier échocardiographique incomplet.
- Patientes ayant reçus le Trastuzumab en néoadjuvant.
- Les patientes présentant un cancer du sein métastatique.
- Femme enceinte, ou en cours d'allaitement.

VI. Collecte des données :

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe 1) englobant les données épidémiologiques, cliniques (Antécédents, facteurs de risque cardiovasculaires, localisation du cancer, signes fonctionnels, examen physique), ainsi que les données échocardiographiques et thérapeutiques.

Pour détecter une cardiotoxicité asymptomatique sous Trastuzumab, la FEVG a été mesurer pour chaque patiente par échocardiographie avant d'initier le traitement puis mesurée tout les trois mois au 3ème, 6ème, 9ème, 12ème mois et après le traitement.

VII. L'analyse statistique :

Pour réaliser une analyse descriptive, nous avons utilisé des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes pour les variables quantitatives. Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Excel, puis l'analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS 20. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

VIII. Considération éthique :

Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des données.

IX. Limite de l'étude :

1. La faisabilité de l'échocœur, notamment chez les patientes obèses, ou faiblement échogènes.
2. La visualisation de l'apex et de la paroi latérale du VG est parfois difficile, ce qui est responsable d'une sous estimation des volumes du VG.
3. La reproductibilité de l'échocoeur : l'échocardiographie permet une estimation de la masse, des volumes, ainsi que de la FEVG, en formulant des hypothèses sur la géométrie du VG. Elle entraîne une surestimation de la masse, ainsi qu'une sous-estimation des volumes du VG par rapport aux techniques de référence. Les hypothèses géométriques sont erronées lorsque le VG subit des modifications de forme inhérentes aux différentes cardiopathies. L'échocardiographie 3D permet une mesure plus précise de la masse et des volumes VG.
4. La taille réduite de notre échantillon et la grande variabilité de la population étudiée : l'âge, le sexe, l'IMC, la localisation tumorale, le stade et pronostic. .
5. L'association avec d'autres protocoles thérapeutiques cardiotoxiques; notamment une association avec une chimiothérapie à base d'antracyclines, taxanes ou avec une radiothérapie.

RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence du cancer du sein (figure 1) :

Durant la période de notre étude, le cancer du sein était le plus fréquent chez la femme dans notre formation avec un pourcentage de 22,7%, le cancer du col occupe la 2ème position avec 18,2%, les cancers colo-rectaux viennent en 3ème rang (11,1%) suivie de cancer de l'estomac (7,4%).

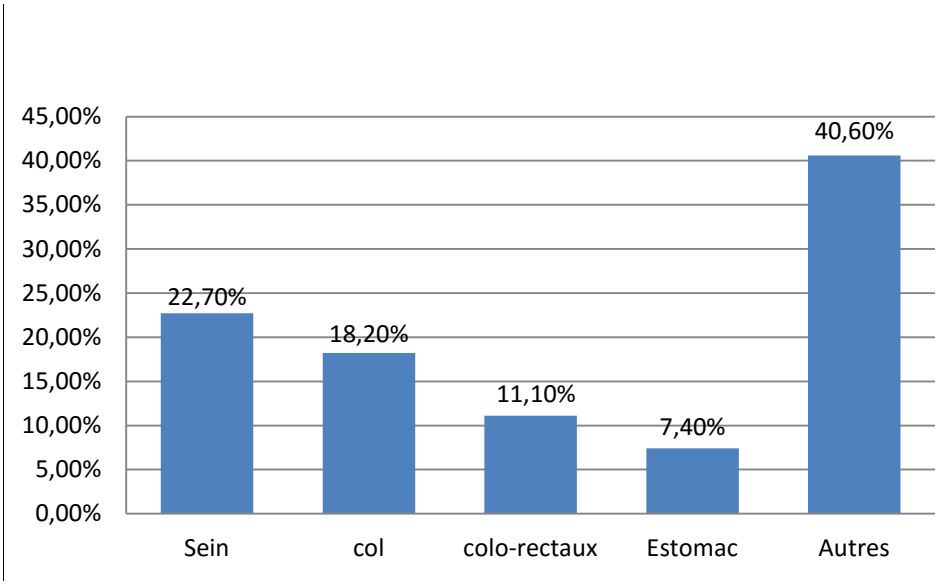

Figure 1:Fréquence du cancer du sein par rapport à l'ensemble des cancers pendantla période de l'étude.

2. Sexe :

Tous nos patients étaient de sexe Féminin (100%).

3. Age :

La moyenne d'âge de nos patientes étaient de 49,3 ans, avec des extrêmes allant de 21 jusqu'à 69 ans.

Les tranches d'âge 50-59 et 40-49 sont les plus touchées, avec des pourcentages respectivement de 50% et 21% (Figure 2).

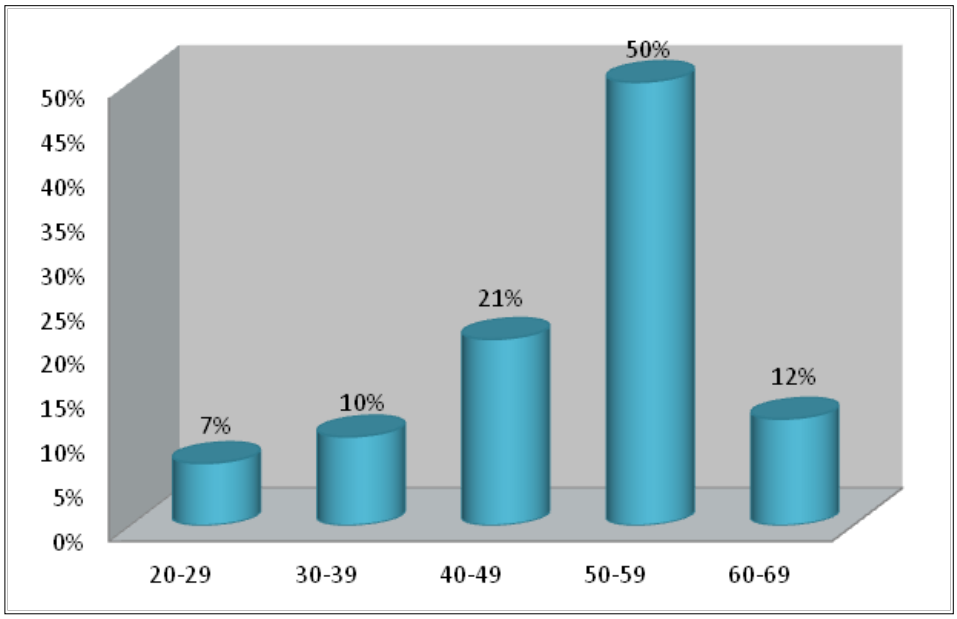

Figure 2:Répartition des patientes par tranche d'âge.

4. Origine géographique :

La majorité des patientes étaient d'origine urbaine soit 73%, alors que 22% étaient d'origine rurale (figure 3).

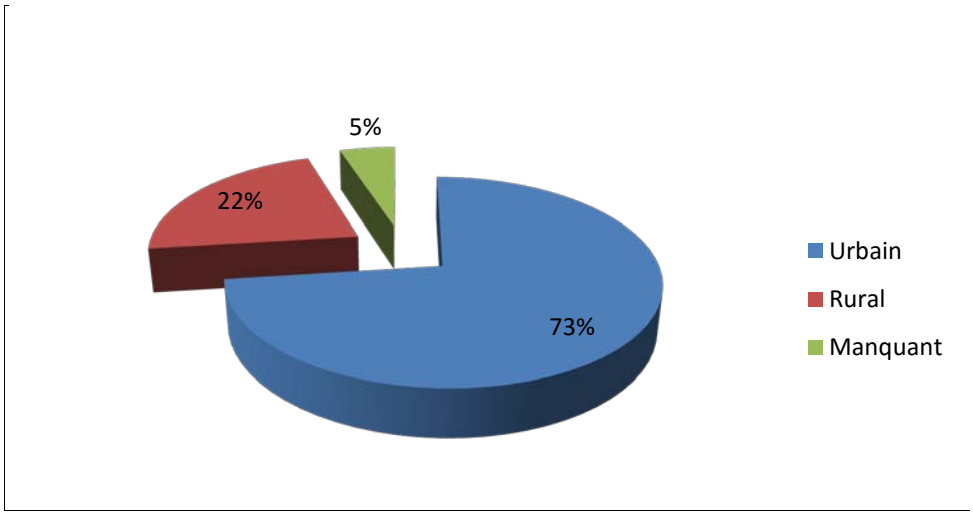

Figure 3:Répartition selon l'origine géographie.

5. Niveau socio-économique :

5.1 Statut marital :

La plupart des patientes étaient mariées (71%), les femmes célibataires représentent 14%, alors que celles divorcées et veuves représentaient respectivement 9% et 6% (figure 4).

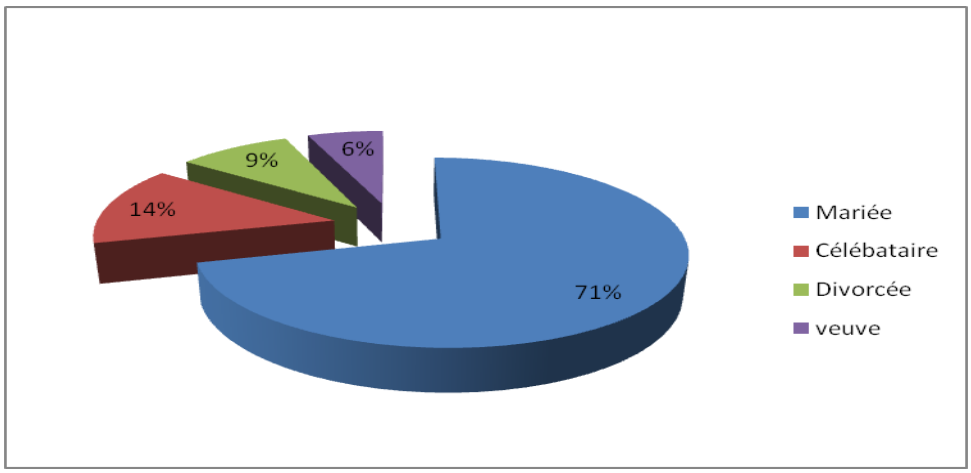

Figure 4: Répartition selon le statut marital.

5.2 Profession :

87% des patientes étaient des femmes au foyer, alors que seulement 13% étaient fonctionnaires.

5.3 La couverture médicale :

Nous avons remarqué dans notre étude, que la majorité des patientes étaient ramedistes (67%), les patientes conventionnées CNOPS représentaient 18%, alors que les patientes ayant une couverture médicale type CNSS représentaient 9% (figure 5).

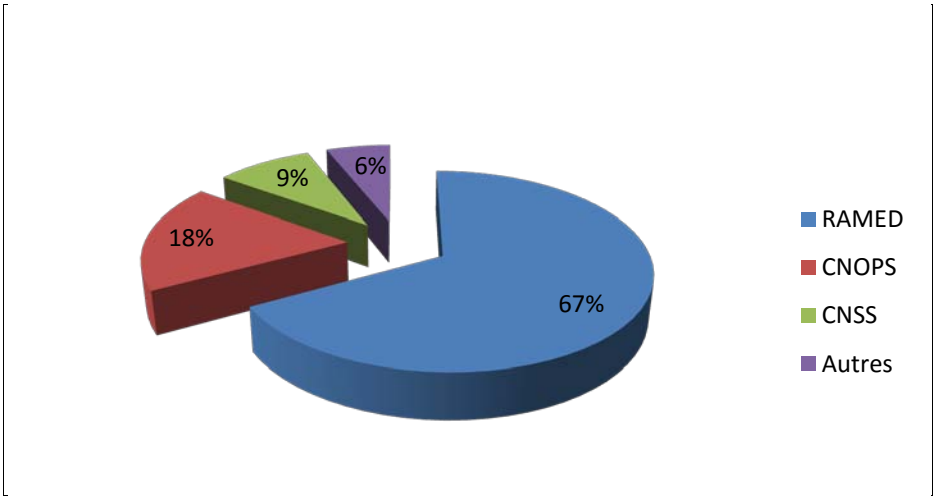

Figure 5:Répartition selon la couverture médicale.

6. Antécédents gynéco-obstétricaux :

6.1 Age de la première grossesse :

Nous avons noté dans notre série que 54 % des patientes avaient leur première grossesse après l'âge de 18 ans.

6.2 Parité :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance de la multiparité avec un pourcentage de 63 % ; alors que les nullipares représentaient 27 %.

6.3 Ménopause :

58% de nos patientes avaient une ménopause précoce (âge inferieur à 45 ans), alors que 42% avaient une ménopause après l'âge de 45ans.

6.4 Allaitement maternelle :

L'allaitement avait été noté dans 87.25 %, avec une durée moyenne de 2ans et 4mois avec des extrêmes allant de 1à 5 ans.

7. Facteurs de risque et comorbidités (figure 6) :

7.1 Tabac :

Le tabagisme actif était retrouvé chez 2 patientes (soit 1,9% des cas), alors que le tabagisme passif était noté chez 40 patientes (soit 38,8% des cas).

7.2 HTA :

Dans notre étude, l'hypertension artérielle était notée chez 15 patientes (soit 14,56% des cas).

7.3 Diabète :

8 patientes étaient diabétiques (soit 7,76% des cas), dont 5 patientes sous antidiabétiques oraux et 3 cas sous insulinothérapie.

7.4 Dyslipidémie :

Dans notre série, la dyslipidémie était retrouvée chez 7 patientes de la population totale (soit 6,79% des cas).

7.5 Contraception Orale :

Durant la période de l'activité génitale, la majorité des patientes étaient sous contraception orale (60 %). Elle comprend essentiellement les oestroprogestatifs normodosés, la durée moyenne de la prise de contraception était de 3,83 ans avec des extrêmes de 2 et 15ans.

7.6 Valvulopathie :

Nous avons identifié dans notre étude 3 cas de rétrécissement mitral moyennement serré avec une fraction d'éjection systolique conservée (soit 2,91% des cas).

7.7 Cardiopathie hypertensive :

La cardiopathie hypertensive était notée chez 2 patientes, avec une fraction d'éjection systolique conservée (soit 1,94% des cas).

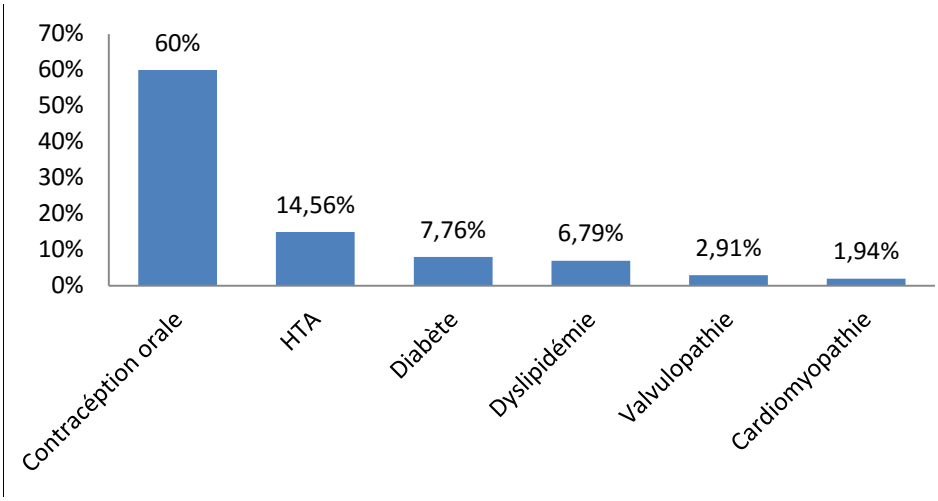

Figure 6: Répartition selon les facteurs de risque et comorbidités.

8. Le délai moyen:

Le délai moyen entre le premier symptôme et la consultation de nos patientes était de 48 jours avec des extrêmes allant de 32 à 61 jours.

II. Etude clinique :

1. Signes fonctionnels :

1.1 Altération de l'état général :

Dans note série, l'altération de l'état général était retrouvée chez 88 patientes (soit 85,43% des cas).

1.2 Dyspnée :

La dyspnée était classée selon les stades de la NYHA (annexe 2). Elle avait été rapportée chez 12 % de nos patientes :

La dyspnée stade I avait été retrouvée chez 83% des patientes dyspnéiques.

La dyspnée stade II avait été retrouvée chez 17% des patientes dyspnéiques (figure7).

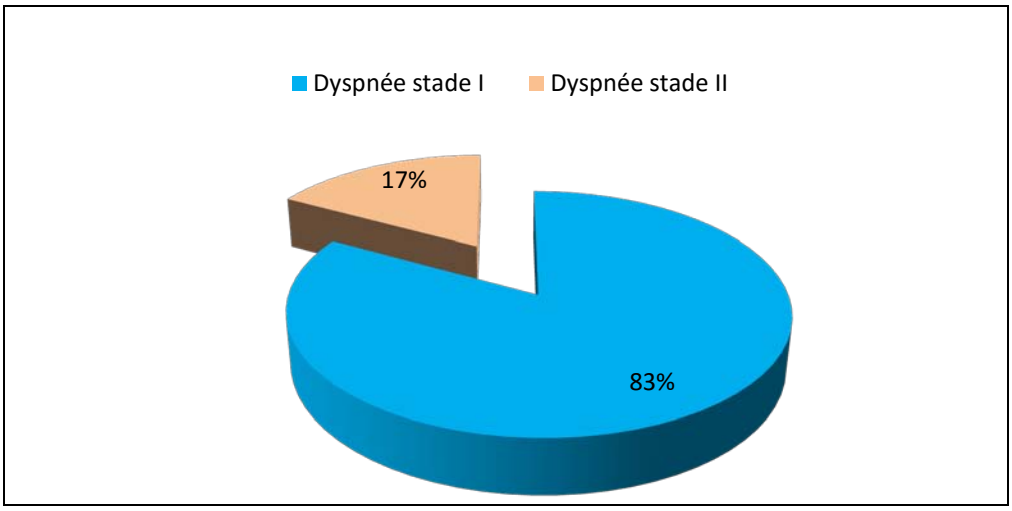

Figure 7: Répartition des patientes dyspnéiques selon NYHA.

1.3 Palpitations:

Elles avaient été retrouvées chez 9% de nos patientes.

2. Données de l'examen physique

2.1 Tension artérielle :

La moyenne de TA systolique à l'examen initial était de 122 mmHg [100-150 mmHg].

La moyenne de TA diastolique à l'examen initial était de 70 mmHg [50 -90 mmHg].

2.2 Fréquence cardiaque :

La moyenne de la fréquence cardiaque à l'examen initial était de 67 battements/minute [61-75 battements/minute].

2.3 Surface corporelle :

La moyenne de la surface corporelle à l'examen initial était de 1,67 m2 [1,36 -2 m2].

2.4 Indice de masse corporelle :

La moyenne de l'IMC à l'examen initial était de 27 Kg/m2 [18-34 Kg/m2], avec une surcharge pondérale chez 53% de nos patientes.

2.5 Latéralité du cancer du sein :

69 % de nos patientes avaient une localisation gauche, alors que 31% avaient une localisation droite (Figure 8).

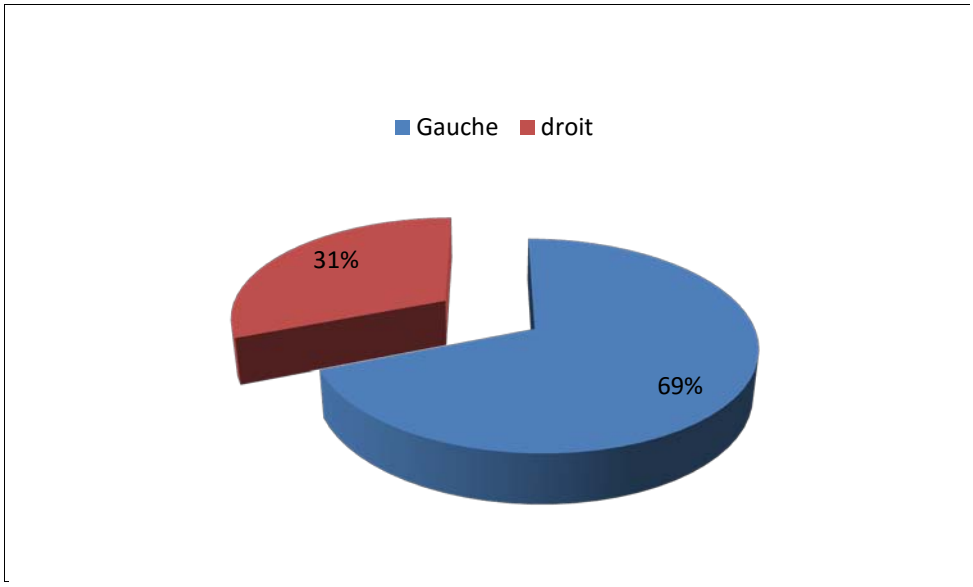

Figure 8 : Répartition des patientes selon la latéralité du cancer du sein .

2.6 Examen cardio-vasculaire :

Lors de l'examen clinique, nous avons objectivé deux cas de choc de pointe étalé et trois cas de souffle de rétrécissement mitral.

III. Données anatomopathologiques :

1. Type histologique

Dans notre étude 80 % des patientes avaient un carcinome canalaire infiltrant, 16% avaient un carcinome lobulaire infiltrant, alors que 4% avaient un carcinome mucineux infiltrant (Figure 9).

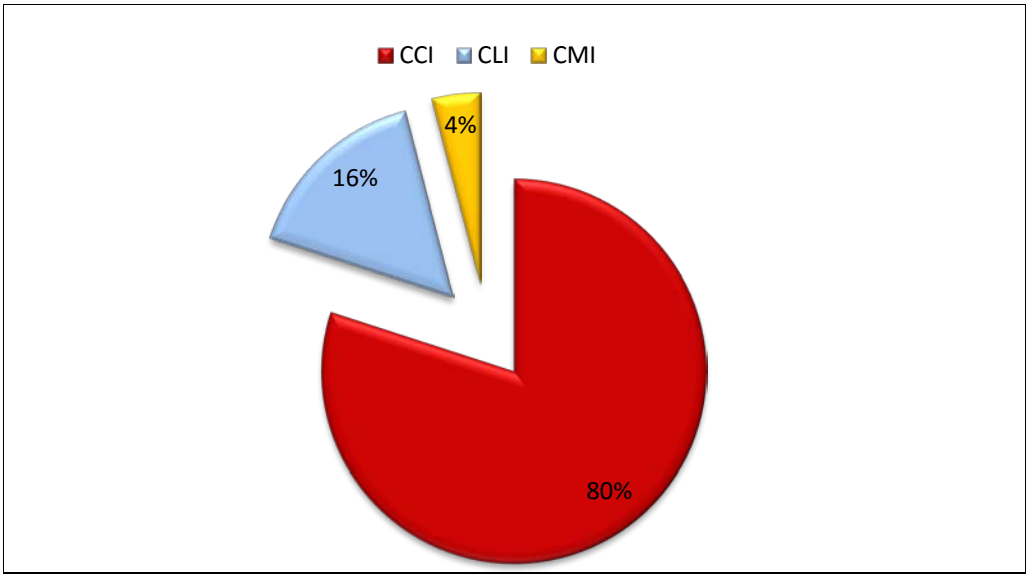

Figure 9 : Répartition des patientes selon le type histologique.

2. La taille tumorale (annexe 3) :

La majorité de nos patientes avait une taille tumorale classée T2 (soit 49% des cas) et T1 (soit 37% des cas), alors que T3 représentait 11% et T4 seulement 3% (Figure 10) :

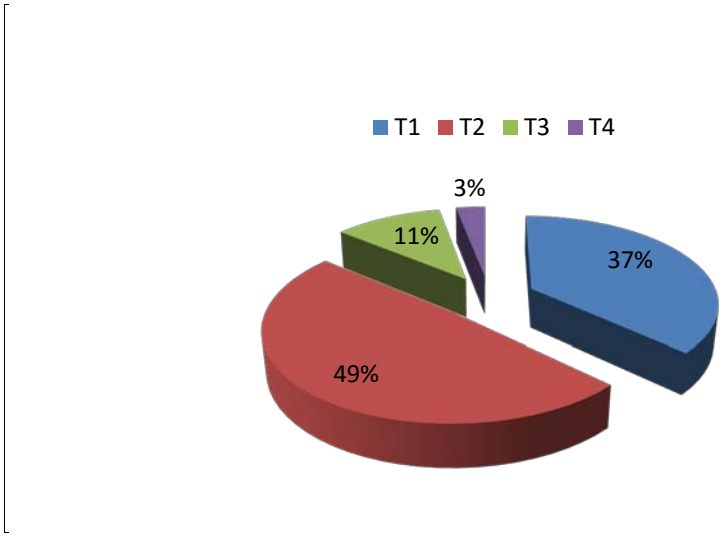

Figure 10: Répartition selon la taille tumorale.

3. Statut ganglionnaire :

75% de nos patientes avaient présenté un statut ganglionnaire positif après curage axillaire, alors que 25% de nos patientes avaient présenté un statut ganglionnaire négatif (Figure 11).

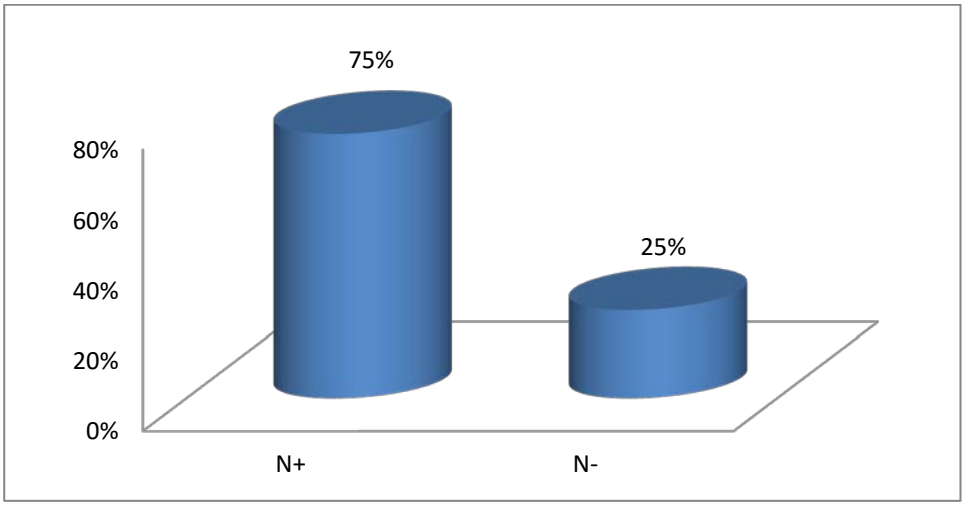

Figure 11:Répartition selon le statut ganglionnaire avec curage.

4. Grade SBR :

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) avait été précisé chez toutes les patientes. La majorité des patientes avaient le Grade II (soit 58% des cas), le Grade III avait été noté chez 38% des cas, alors que seulement 4% avaient le Grade I (Figure 12).

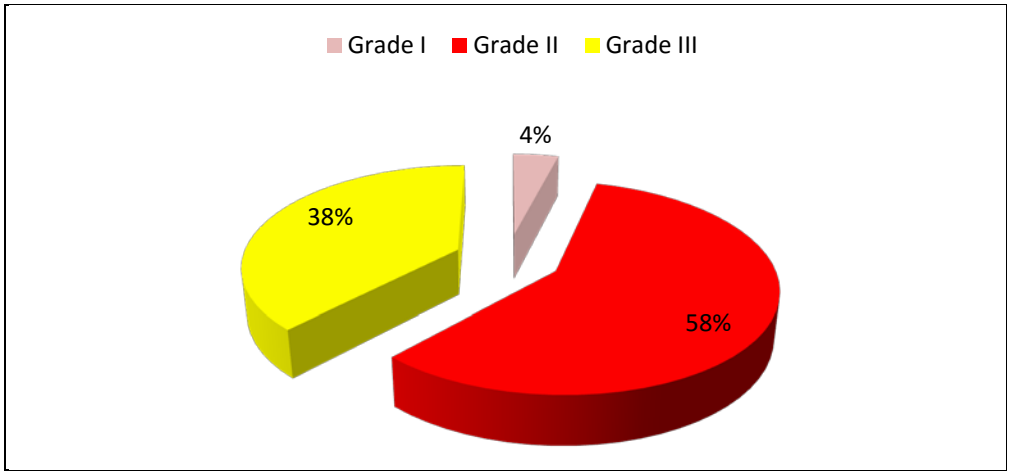

Figure 12 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

5. Typage HER2 :

La quasi-totalité des patientes (soit 92% des cas) portaient le statut HER2 positif avec un score 3+ évalué par méthode immunohistochimique, alors que 8% des patientes portaient un statut HER2+. Chez cette catégorie, le complément IHC par FISH (6 cas) et CISH (2 cas) avait porté le diagnostique de l'HER2 positif (Figure 13).

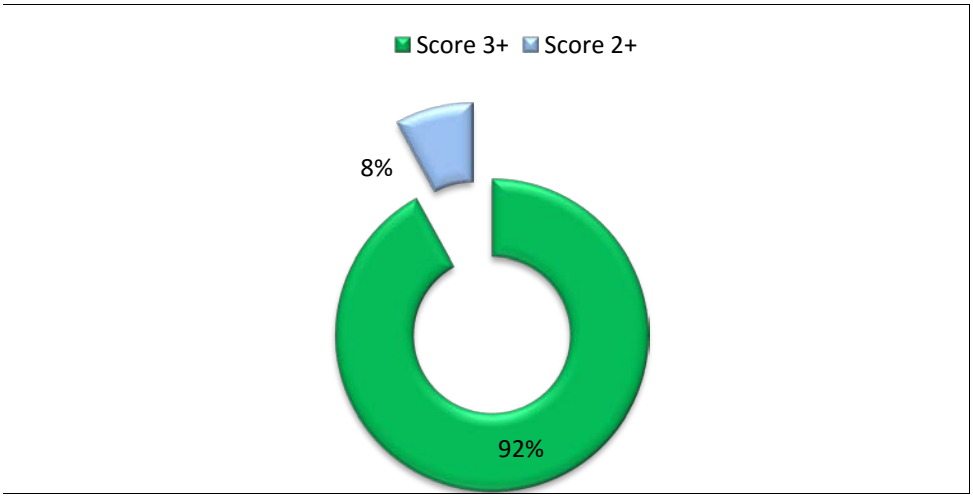

Figure 13: Répartition des patientes selon le statut HER2 évalué par méthode immunohistochimique.

6. Récepteurs hormonaux :

69 % de nos patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs, alors que 31% avaient des récepteurs hormonaux négatifs (Figure14).

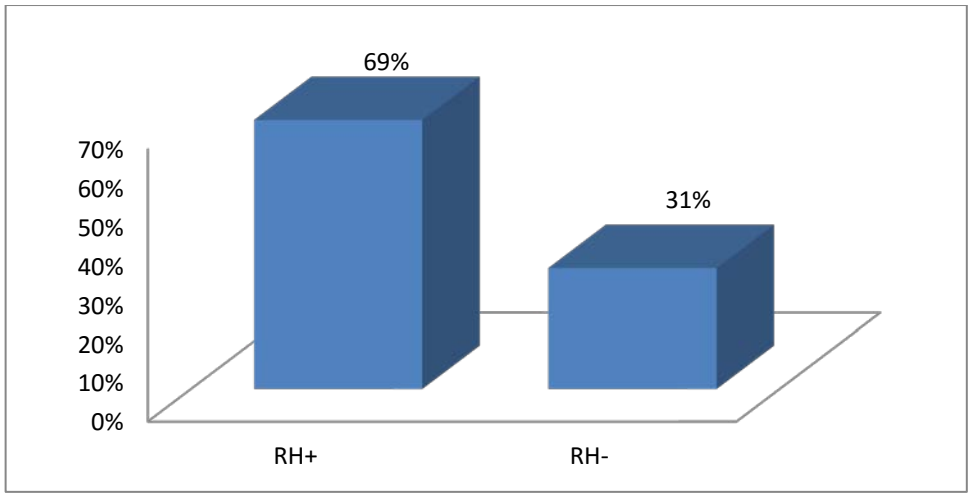

Figure 14 :Répartition selon les RH.

IV. Attitude thérapeutique :

1. Chirurgie :

La plupart de nos patientes ont subi une chirurgie radicale type Patey (soit 73% des cas), alors que 27% avaient subi une chirurgie conservatrice type tumorectomie avec curage ganglionnaire axillaire (figure 15).

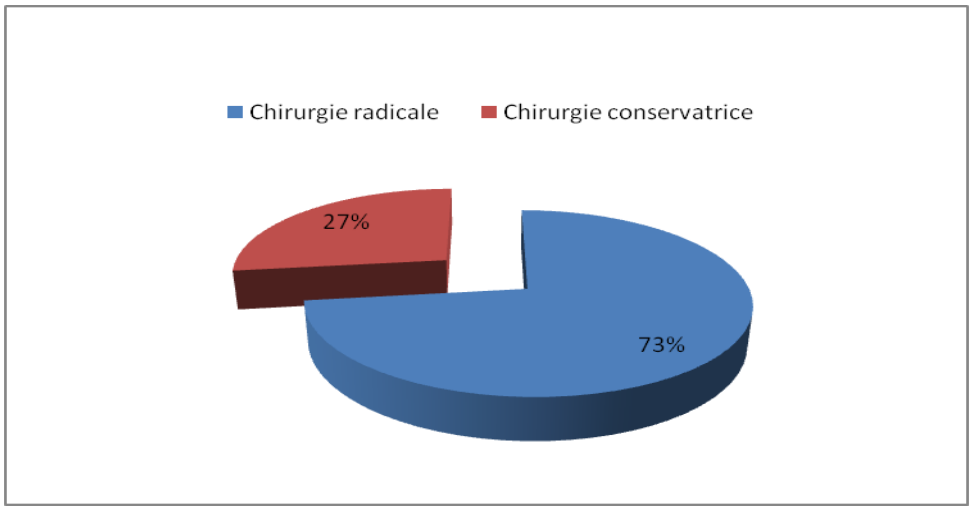

Figure 15: Répartition selon le type de chirurgie.

2. Radiothérapie :

98% ont reçu une radiothérapie adjuvante : 62% sur la paroi avec ganglions, 24% pour le sein avec ganglions, 9% sur la paroi, et seulement 3% sur le sein (Figure 16).

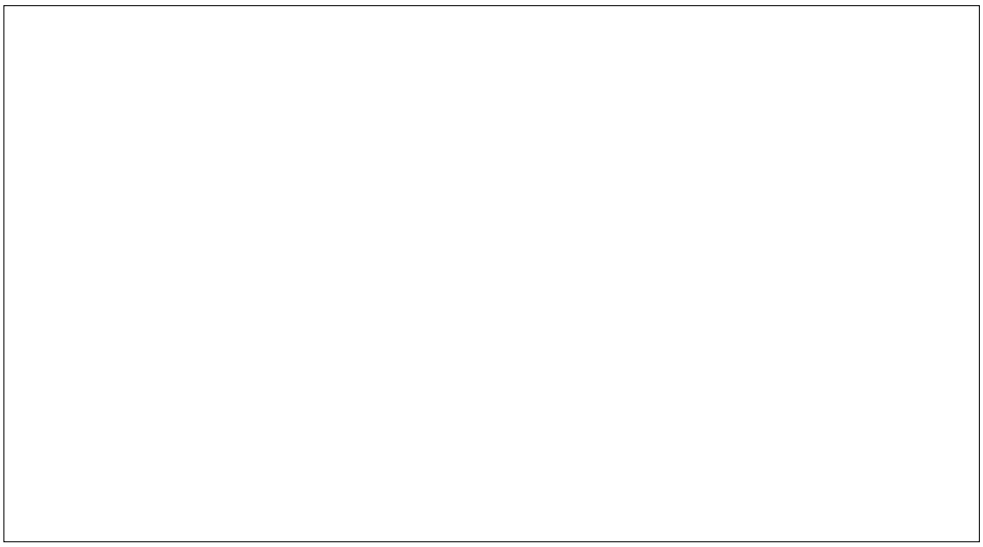

Figure 16: Répartition selon la radiothérapie administrée.

3. Chimiothérapie :

3.1 Protocole de chimiothérapie :

23 % de nos patientes ont été mises sous un schéma de chimiothérapie séquentielle de quatre cures à base d'AC60 suivie de 4 cures de taxanes plus Trastuzumab, alors que 77 % ont été mises sous un schéma à base de trois cures de FEC100 suivie de 3 cures de taxanes plus Trastuzumab.

3.2 La dose cumulative d'anthracyclines :

La patiente la moins exposée aux anthracyclines a reçu une dose cumulée de 242 mg/m², alors que la patiente la plus exposée a reçu une dose cumulée de 366 mg/m². En moyenne, les patientes ont reçu 325 mg/m² d'anthracyclines.

4. Hormonothérapie :

81% de nos patientes qui ont des récepteurs hormonaux positifs avaient reçus le Tamoxifène, alors que 19% avaient reçus les inhibiteurs d'aromatase.

5. Thérapie ciblée :

Toutes les patientes avaient reçu le Trastuzumab pour une durée d'une année, avec une dose de charge de 8 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les trois semaines.

La dose moyenne de charge est de 483 mg (350 mg-790 mg), alors que la dose moyenne d'entretien est de 352 mg (290 mg-600 mg).

V. Tolérance cardiaque du trastuzumab :

1. Technique de mesure :

La FEVG par échocardiographie a été mesurée dans 91% des cas, alors que la mesure a été effectuée par ventriculographie isotopique chez 9% de nos patientes.

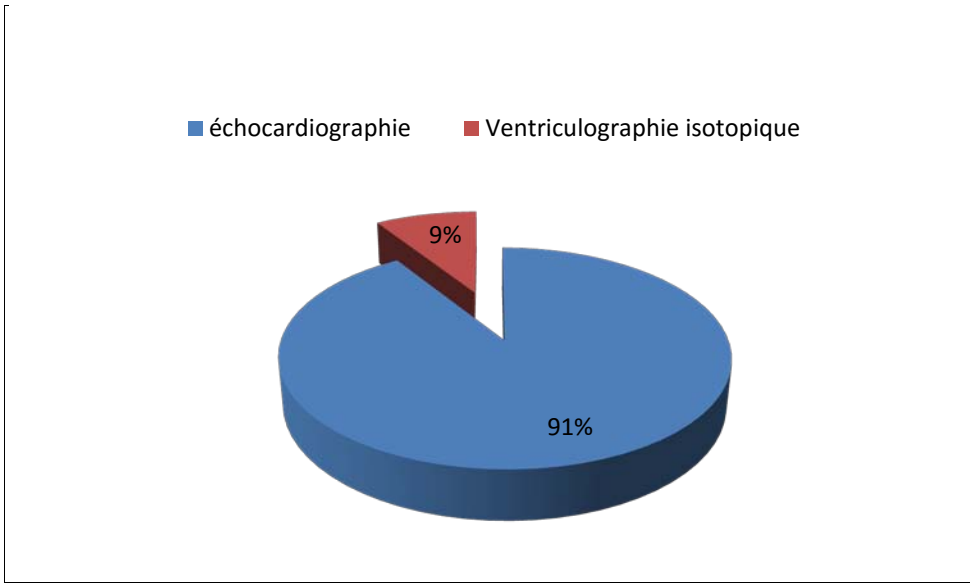

Figure 17: Répartition selon le moyen de mesure de la FEVG.

2. Moyenne de la FEVG :

- ✓ La moyenne de la FEV avant le début du Trastuzumab chez nos patientes était de 66, 5% (52%—81%).
- ✓ La moyenne de la FEV au cours du traitement par Trastuzumab était de 63,2 % (30%—77%).
- ✓ La moyenne de la FEV à la fin du traitement était de 62,3 % (36%—73%), soit une diminution en valeur absolue de 4,2 % avant et après le traitement par Trastuzumab.
- ✓ 38,8 % des patientes avaient présenté une cardiotoxocité au trastuzumab (soit 40 cas) : 37 patientes suite à une diminution asymptomatique de la FEVG et 3 patientes suite à l'apparition d'une insuffisance cardiaque cliniquement significative.

3. Cardiotoxicité asymptomatique (Tableau 1) :

L'insuffisance cardiaque asymptomatique a été remarquée chez 37 patientes (soit 35,9% des cas).

- Une FEVG< à 50% avec diminution absolue inférieur à 10 points a été noté chez 25 cas (soit 24,27% cas).
- Une FEVG<50% avec diminution absolue supérieur à 10 points a été trouvé chez 7 patientes (soit 6,79% des cas).
- Une FEVG≤ 44% a été remarqué chez 5 patientes (soit 4,85% des cas).

Tableau I: Caractéristiques de la réduction de la FEVG

Critères de cardiotoxicité	Nombre de patientes	Pourcentage des patientes avec cardiotoxicitée asymptomatique
FEVG<50% avec Diminution abslue<10%	25	24,27
FEVG<50% avec Diminution abslue S10%	7	6,79
FEVG≤44%	5	4,85

4. Cardiotoxicité symptomatique :

Lors du suivi clinique de nos patientes, nous avons noté trois cas d'insuffisance cardiaque classée stade III et IV selon les critères de la NYHA.

5. Interruption du traitement (Tableau 2) :

5.1 Arrêt provisoire :

Le traitement avait été interrompu provisoirement chez 9 cas, parmi les 40 patientes présentant une cardiotoxicité (soit 8,73% de la population totale). Les patientes ont récupéré leur fonction cardiaque dans une durée moyenne d'un mois et demi.

5.2 Arrêt définitif :

Le traitement avait été suspendu définitivement chez 4 patientes, qui n'avait pas pu récupérer leurs FEVG correcte, et chez les trois patientes qui présentaient une insuffisance cardiaque symptomatique classée stade III et IV (soit 6,79% de la population totale).

Tableau II : Répartition des patientes selon l'arrêt du traitement.

Variable	Nombre de patientes	Pourcentage
Arrêt provisoire	9	8,73
Arrêt definitif	7	6,79

6. Mesures médicamenteuses :

11 patientes parmi celles présentant une cardiotoxicité avait bénéficié d'un traitement médical à base d'un diurétique, digitalique, bétabloquant ou à base d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion selon le contexte de chaque patiente.

VI. Facteurs de risque de cardiotoxicité :

1. Facteurs de risque liés à la patiente :

Nous avons noté dans notre étude un seul facteur de risque significatif sur le plan statistique qui est une FEVG de départ diminuée ($p<0,001$), ce qui signifie que les patientes qui ont une FEVG diminuée au début du traitement, variant de 55 % à 60 % ont plus de chance de développer une cardiotoxicité au trastuzumab, alors que les autres FDR (l'âge, l'HTA, diabète, obésité, valvulopathie) restent non significatifs sur le plan statistique (Tableau III).

Tableau III : Caractéristiques des facteurs de risque liés à la patiente.

facteurs de risque	Totale N=103	Groupe cardiotoxicité n=40	Groupe sans cardiotoxicité N=63	P
Age ≥50ans	64	27	37	0,37
Obésité	53	18	35	0,24
HTA	15	6	9	0,074
Diabète	8	6	2	0,17
Valvulopathie	3	2	1	0,83
FEVG initiale diminuée	34	22	12	<0,001S

2. Facteurs de risque liés aux traitements :

Dans notre série les traitements cardiotoxiques associés à base d'anthracyclines, taxanes et radiothérapie ne sont pas significatifs sur le plan statistique (Tableau IV).

Tableau IV: Caractéristiques des facteurs de risque liés traitement

Facteurs de risque	Totale N=103	Groupe cardiotoxicité n=40	Groupe sans cardiotoxicité N=63	P
Anthracyclines	103	40	63	1
Taxanes	103	40	63	1
Radiothérapie	98	38	62	0,74

DISCUSSION

I. Épidemiologie :

1. Descriptive:

Le cancer du sein est presque exclusivement féminin, son incidence reste variable selon les payes, les régions à haut risque sont ceux d'Amérique du nord et l'Europe occidentale, alors que celle d'Asie et d'Extrême-Orient présentent les taux les plus faibles [6] (Figure 18).

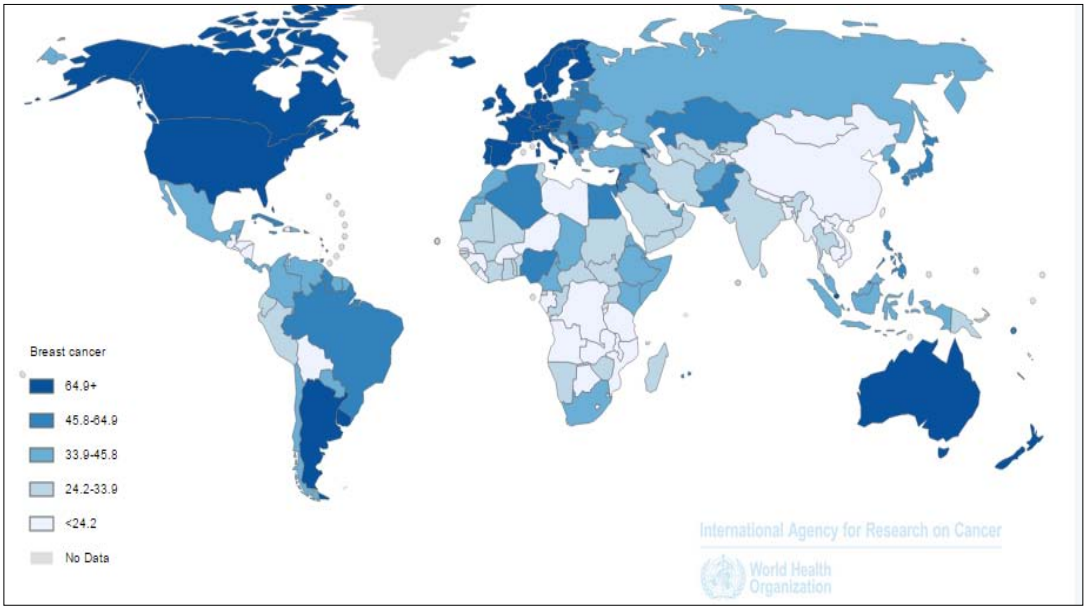

Figure 18: incidence (nombre de cas/ 100.000 habitants) du cancer du sein sur les cinq continents, pour l'année 2012

Au Maroc; Selon le registre du cancer du Grand Casablanca [7]; les statistiques faites en 2005, 2006 et 2007 objectivent une incidence du cancer du sein à 36,4 nouveaux cas/100000 habitants avec une moyenne d'âge de 44 ans. C'était le cancer le plus fréquent avec un pourcentage de 36,1 % suivi du cancer du col utérin dans 12,8% (Figure 19).

Dans une étude réalisée en 2005 à Marrakech, le cancer du sein a représenté 20,5% des cancers de la femme, son incidence reste faible par rapport aux pays industrialisés [8].

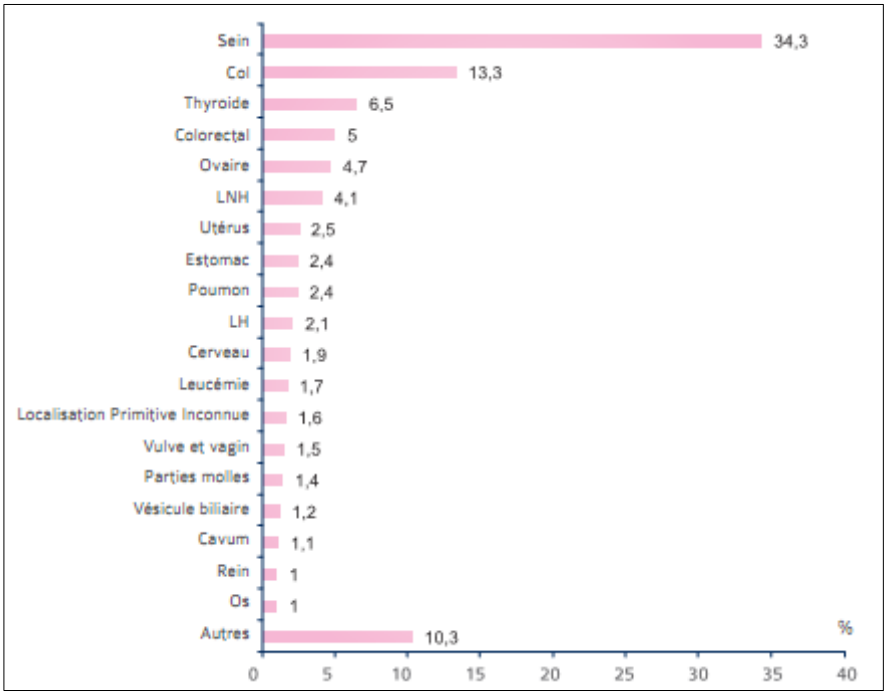

Figure 19: distribution des principales localisations cancéreuses chez les femmes au Maroc selon le Registre du Grand Casablanca 2008 [7]

2. Epidémiologie analytique :

2.1. Facteurs familiaux et génétiques:

Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de survenue du cancer du sein. En effet, le risque augmente de 80 % lorsqu'il existe un antécédent au premier degré, de trois fois si deux antécédents du premier degré coexistent et de quatre fois en cas de trois antécédents ou plus [9].

Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans [10,11]. Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le

risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6%pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans [12, 13].

2.2. Age et sexe :

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, une survenue avant 35 ans traduit l'existence d'une susceptibilité génétique [14] (10-15% des cas).

Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1% de l'ensemble des cancers. Ce risque est multiplié par 2,8 chez l'homme apparenté au premier degré à une femme malade, il est encore plus élevé en cas de mutation de BRCA2 [15,16].

2.3. Facteurs hormonaux :

a. Facteurs endogènes :

- Ménarche précoce :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [17]. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires [18].

- Age tardif de la première grossesse :

Une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans) [19]. La méta-analyse d'Ewertz et al [20] va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.

- Ménopause tardive :

Les femmes qui ont eu leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de

cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [21,22,23].

- Obésité et régime alimentaire :

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'oestradiol libre [24,25]. Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés [26,27,28].

- Facteurs liés à la reproduction :

Multiparité et âge précoce à la première maternité (les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent en moyenne), ont un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares [29].

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [30,31].

- Allaitement naturel :

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [32,33].Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles [34, 35].

- Grossesse :

La parité est l'un des facteurs les plus importants. En effet, après une augmentation transitoire du risque lié à la grossesse dans les cinq années qui suivent celle-ci, l'effet protecteur

de la grossesse à long terme existe. Ce rôle protecteur augmente avec le nombre d'enfant et l'âge précoce de la première grossesse. Ainsi, une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans [36].

b. Facteurs exogènes:

- Contraceptifs oraux :

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste [37].

Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'oestrogène ou de la combinaison des préparations utilisées [38].

- Traitement hormonal substitutif (THS) :

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé [39], et le risque de cancer du sein augmente avec la durée du THS.

Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 % [40]. Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits.

II. Facteurs pronostiques :

Il y a quelques décennies, le traitement proposé en pathologie mammaire était largement basé sur la chirurgie et le travail du pathologiste avait consisté à éventuellement confirmer la malignité et à analyser les ganglions axillaires.

Cependant, la stratégie du traitement a considérablement évolué et s'est élargie par le développement de l'hormonothérapie et le ciblage des molécules plus particulières. Il devenait ainsi important d'établir des facteurs pronostiques pour optimiser la prise en charge de ces patientes.

1. Facteurs pronostiques cliniques:

1.1. Age :

L'analyse de certaines séries ne montre pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récidive entre les femmes jeunes âgées de moins de 35 ou 40 ans par rapport aux femmes plus âgées [41,42,43].

Cependant, L'âge inférieur à 35 ans est un facteur pronostique péjoratif indépendant selon plusieurs auteurs, ce qui fait de l'âge inférieur à 35 ans est un facteur de haut risque de récidive du cancer du sein [44,45,46].

1.2. Signes inflammatoire :

L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification péjorative très marquée. Ainsi, la forme inflammatoire du cancer du sein représente un facteur pronostique non négligeable [47].

1.3. Grossesse :

Les cancers mammaires ont pour la plupart un pronostic défavorable, lié à l'âge jeune des patientes, à l'agressivité des tumeurs, au retard au diagnostic, au traitement et à la grossesse elle-même [36].

2. Facteurs histopronostiques :

2.1. 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.

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 [48]. Ce facteur de taille tumorale est d'ailleurs repris dans l'index histopathologique pronostique de Nottingham (Nottingham Prognostic Index [NPI])

2.2. L'envahissement ganglionnaire axillaire :

Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes [49]. 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. 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.

2.3. Le type histopathologique :

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 dénommé no special type (NST).

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 [50].

2.4. Le grade Histo-pronostique :

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 [51]. Mentionnons, parmi les méthodes utilisées, le score de Scarff-Bloom et Richardson (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 (figure 20).

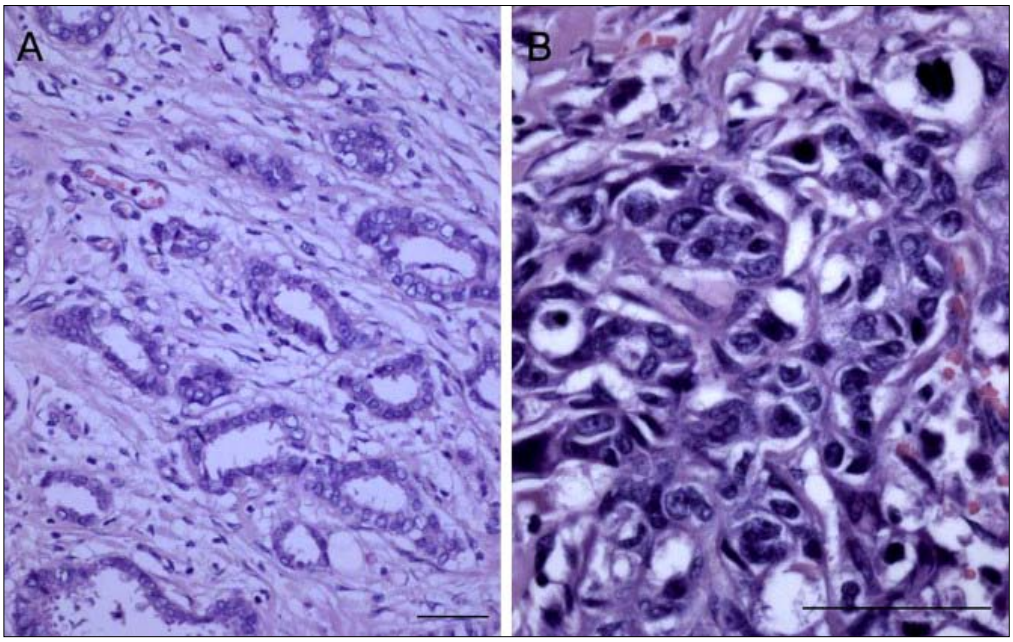

Figure 20: Aspect histologique de deux carcinomes canalaires infiltrants. A. Tumeur bien différenciée de grade 1. B. Tumeur peu différenciée, de grade 3 (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm).

2.5. Les embols vasculaires et/lymphatiques :

Histologiquement, les emboles sont observés dans de petites structures vasculaires en périphérie de la lésion infiltrante et il est souvent malaisé de déterminer s'il s'agit d'un artéfact de rétraction tissulaire ou d'un vaisseau lymphatique. Les anticorps D2-40 (antipodoplanine) et LYVE-1 (récepteur endothélial de type 1) permettent de confirmer par immunohistochimie la nature lymphatique du vaisseau envahi (figure 21). Les emboles néoplasiques se trouvent surtout chez les patientes porteuses de métastases ganglionnaires et dans 5 à 10 % des cancers sans atteinte ganglionnaire [52].

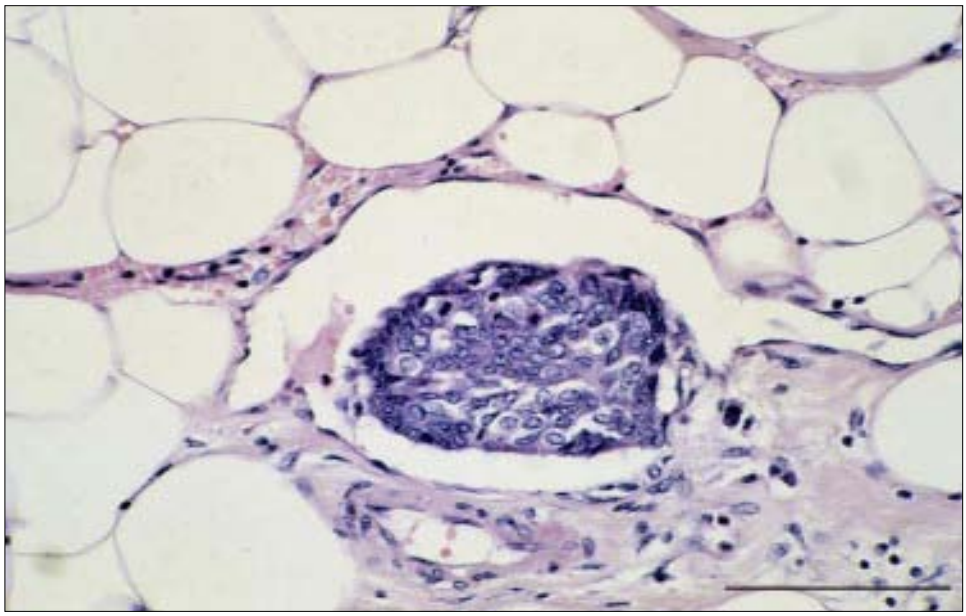

Figure 21: Embole lymphatique (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm.).

2.6. Les marges d'exérèse :

L'envahissement des marges d'exérèse est un facteur de risque métastatique et de récidive locale après un traitement conservateur [48}.

2.7. Les récepteurs hormonaux :

La présence des récepteurs hormonaux est recherchée de manière systématique dans le cancer du sein pour permettre un traitement hormonal [53,54]. Cet élément a une valeur pronostique prédictive établie. La méthode biochimique a été remplacée par la détection immunohistochimique des récepteurs des estrogènes et de la progestérone utilisant des méthodes de démasquage des sites antigéniques et des anticorps modernes et sensibles (Figure 22).

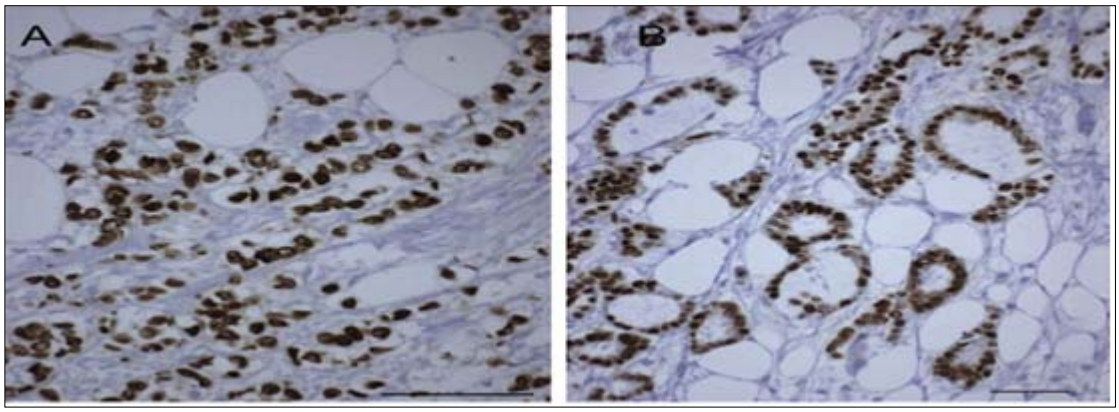

Figure 22: Immunomarquage des récepteurs aux estrogènes (A) et du récepteur de la progestérone (B) de carcinomes mammaires différents (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm).

2.8. L'expression du gène HER2 (figure 23) :

Sa surexpression a une valeur pronostique. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire associé à une amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif [55].

La surexpression de Her2 est associée à des fréquences plus élevées de métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales [56].

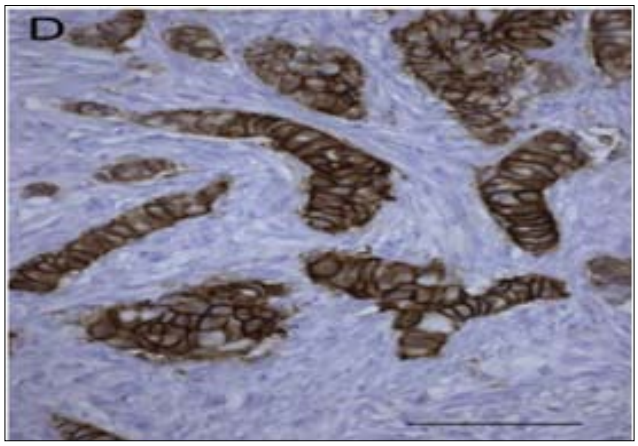

Figure 23: immunomarquage de l'HER2 de carcinomes mammaires différents (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm).

III. Stratégie thérapeutique du cancer du sein :

Il existe de nombreux moyens pour traiter un cancer du sein, actuellement on ne parle plus du cancer du sein mais évidemment 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. Elles sont adaptées à la personne, au type de cancer, au stade de la maladie. 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 [57].

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux: chimiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie et immunothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.

1. Objectifs du traitement :

Ils ont comme objectifs, selon les cas : [58]

- Le contrôle locorégional : L'objectif est d'éviter la récidive 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 de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- Le contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- Le contrôle des effets secondaires : traiter les symptômes engendrés par la maladie.

2. Chirurgie :

La chirurgie est le traitement le plus anciennement utilisé pour soigner les cancers du sein. C'est un traitement standard.

La chirurgie du cancer du sein a quatre objectifs : [59]

- Confirmer le diagnostic et préciser le stade d'évolution du cancer, notamment examiner si les ganglions ont été atteints par des cellules cancéreuses;
- Enlever la tumeur;

- Prélever et examiner certains ganglions ;
- Conserver ou restaurer la taille et la forme du sein après l'ablation de la tumeur ou de la totalité du sein.

La chirurgie présente plusieurs intérêts en thérapie locale (exérèse) et dans la reconstitution mammaire (implants) [60].

En effet, la chirurgie est la première étape du traitement pour le contrôle locorégional de la maladie. Sauf en cas de tumeurs non opérables d'emblée qui nécessitent une chimiothérapie néoadjuvante ou en cas de métastases [61].

Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie conservatrice (tumorectomie avec curage ganglionnaire) et la chirurgie radicale (mastectomie modifié type pathey). Dans un grand nombre de cas, l'ablation totale du sein peut être évitée.

La tumorectomie : il s'agit d'une ablation partielle du sein, le chirurgien enlève largement la tumeur en conservant le reste de la glande mammaire, ce type d'intervention permet d'obtenir un résultat esthétique qui respecte le volume et le gable du sein grâce à un remodelage de la glande, on parle alors de chirurgie conservatrice ou tumorectomie [62].Pour une tumeur palpable, le chirurgien pratique une tumorectomie passant à distance de la tumeur et emportant une collecte de tissu sain périphérique (marges saines). Pour une tumeur non palpable (infra clinique), il s'agit d'une zonectomie nécessitant un repérage par mammographie ou échographie réalisée par le radiologue (figure 24) [63].

La mastectomie quant 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 », sa réalisation n'est pas liée à la gravité de la maladie mais à la nature, la taille ou la situation du cancer du sein [64,]. L'objectif à atteindre est une marge de tissu sain de 1 mm au moins en cas de carcinome infiltrant [65,66].

Figure 24: Loge de tumorectomie pour tumeur du sein < 3 cm

3. Radiothérapie :

Depuis l'avènement des rayons X à la fin du XIXème siècle, la radiothérapie est devenue une thérapeutique fondamentale dans la lutte contre le cancer [67,68] .

C'est un moyen thérapeutique locorégional visant à contrôler l'évolution tumorale locorégionale, et ainsi à augmenter la survie. Elle détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. Le risque de récidive 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 [69,70]. La radiosensibilité, différente entre tissu sain et tumeur, se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales. Les indications de la radiothérapie en adjuvant dépendent de type de la chirurgie, la présence d'une atteinte ganglionnaire et de la présence de facteurs histo-pronostiques [71,72].

Plusieurs études ont montré que l'irradiation du sein après chirurgie diminue significativement le risque de survenue de récidive et augmente la survie tout en gardant les mêmes indications et les mêmes bénéfices chez les femmes jeunes que celles plus âgées.

La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) a montré des taux de rechute locale trois fois plus élevés après une chirurgie seule qu'après l'association

radiochirurgicale en cas de traitement conservateur avec un impact sur la réduction des taux de mortalité globale et spécifique de 5,1 % [73].

L'efficacité de la radiothérapie après mastectomie est connue depuis plus d'une quarantaine d'années. La réduction globale du nombre de récidives locorégionales est de l'ordre de 60 à 70 % dans de nombreuses études [74,75] (Figure 25).

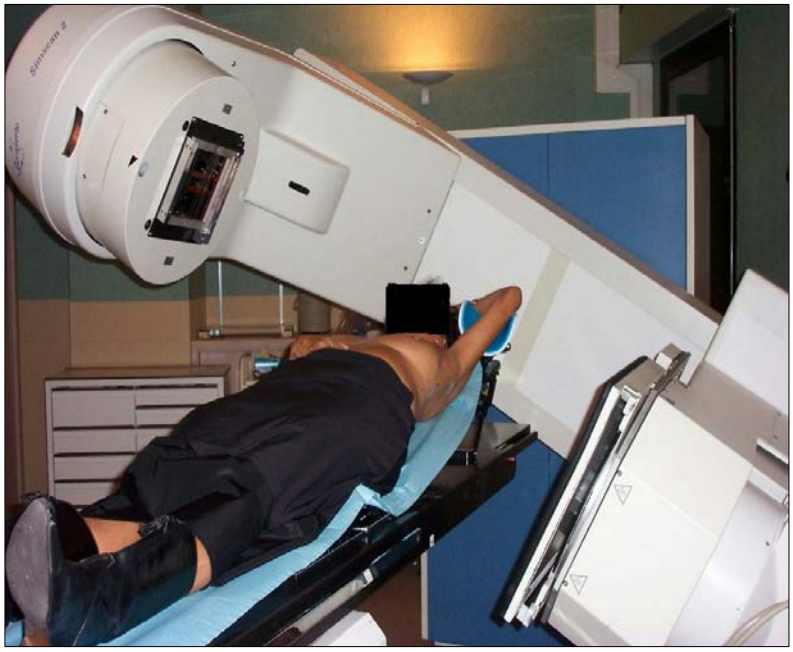

Figure 25: Radiothérapie externe du sein gauche par accélérateur linéaire.

4. Chimiothérapie :

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus sensibles à la chimiothérapie [76]. Une chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein. Son utilité est appréciée en fonction des facteurs pronostiques. Pour les cancers infiltrants, une chimiothérapie adjuvante est proposée après la chirurgie, elle a pour but de réduire l'extension métastatique et d'améliorer les chances de guérison [77].

Kroman et al. ont retrouvé une augmentation significative du risque de décès par cancer chez des femmes de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein de pronostic favorable qui n'ont pas reçues de chimiothérapie adjuvante [78,79].

La décision de chimiothérapie reposera d'une part sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques et d'autre part, sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement [80,81].

En situation adjuvante, les protocoles associant anthracyclines-taxanes sont devenus un standard. D'après la méta-analyse rapportée par Ferguson et al, la chimiothérapie adjuvante contenant du taxane réduit le risque de décès et le nombre de récidives du cancer du sein en comparaison avec un schéma thérapeutique sans taxane [82,83].

De nombreux antimitotiques sont efficaces dans le traitement du cancer du sein. Toutefois la polychimiothérapie apporte de meilleurs résultats que la monochimiothérapie. Les associations de médicaments à mécanismes d'action différents évitent l'apparition précoce de résistances (Tableau 5).

Tableau V : Protocoles de traitement du cancer du sein en adjuvant :

Protocoles	Médicament et posologie
1 cycle de FAC tous les 21 jours pendant 6 cycles	Doxonibicine 50 mg /m² 5fluorouracile 500 mg/m² Cyclophosphamide 500mg/m²
6 cycles de FEC (tous les 21 jours)	Epinibicine 100 mg/m² 5fluorouracile 500 mg/m² Cyclophosphamide 500mg/m²
4 cycles de TC	Docetaxel 75mg /m² Cyclophosphamide 600mg/m²
6 cycles de l'AC 60 (tous les 21 jours)	Doxonibicine 60 mg /m² Cyclophosphamide 600mg/m²
3 cycles de FEC + 3 cycles de docetaxel (tous les 21 jours)	Epinibicine 100 mg/m² 5fluorouracile 500 mg/m² FEC Cyclophosphamide 500mg/m² Docetaxel 100mg /m²
4 cycles de l'AC 60 (tous les 21 jours) + 12 cures paclitaxel (hebdomadaire)	Doxonibicine 60 mg /m² Cyclophosphamide 600mg/m² AC60 Paclitaxel 80 mg /m²
6 cycles du TAC	Doxonibicine 50 mg /m² Docetaxel 75mg /m² Cyclophosphamide 500mg/m²
6 cycles de TC	Docetaxel 75mg /m² Cyclophosphamide 500mg/m²
6 cycles de l'AT	Doxonibicine 50 mg /m² Docetaxel 75mg /m²

5. Hormonothérapie :

La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux estrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'oestradiol et de progestérone. La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité de la tumeur [84,85]. L'hormonothérapie du cancer du sein cherche à supprimer l'action stimulante des estrogènes sur les cellules tumorales. Elle est basée sur la privation en estrogènes des cellules tumorales, suppression ovarienne ou inhibiteurs de l'aromatase ou sur le blocage d'oestradiol, tamoxifène [86,87].

Le traitement hormonal adjuvant des cancers du sein hormonodépendants par tamoxifène est actuellement bien validé [88]. Elle réduit le risque de rechute et le risque de décès. Chez la femme non ménopausée, elle est basée sur le tamoxifène, éventuellement associé à la suppression ovarienne. Chez la femme ménopausée, l'hormonothérapie doit intégrer un inhibiteur d'aromatase avec nécessiter d'une surveillance étroite de la masse osseuse. Le tamoxifène peut être proposé en seconde ligne. Chez la femme jeune, le tamoxifène est le traitement de référence, éventuellement associé à la suppression ovarienne [89].

6. Thérapie ciblée :

De nombreuses innovations sont apparues ces dernières années, avec le développement des thérapies ciblées, qui sont une alternative nouvelle et prometteuse aux traitements conventionnels [90].

Depuis la mise sur le marché de la première thérapie ciblée qui est l'Imatinib, de multiples molécules ont vu le jour, ayant chacune leur mode d'action propre et leurs effets indésirables distincts des effets classiques de la chimiothérapie, qu'il est important de connaître, puisque le traitement des cancers se fait de plus en plus par ces thérapies ciblées.

On retient principalement l'existence de deux types de molécules : les anticorps monoclonaux, qui se fixent sur le récepteur lui-même et empêchent son activation par le ligand. Sa dénomination se termine par —ab; et les inhibiteurs de la tyrosine kinase, pouvant entrer dans le cytoplasme et agissant directement sur les voies de signalisation intracellulaire, leur nom se termine par -ib.

On distingue deux mécanismes d'action différents, quel que soit le type de molécules : la fixation d'un ligand EGF ou VEGF sur son récepteur transmembranaire EGF-R (HER) ou VEGF-R, entraîne une cascade d'activation par, phosphorylation, de protéines partenaires, permettant la transcription de gènes cibles. C'est la transduction du signal. Il s'agit d'un processus universel, dont la dérégulation contribue souvent à la cancérogenèse. La grande majorité des thérapies ciblées intervient à l'une ou à plusieurs des « étages » de la transduction du signal, ayant pour but d'agir directement sur la cellule tumorale ou sur la vascularisation tumorale. Les mécanismes de déroulement sont résumé dans les schémas suivants (Figure 26) [91].

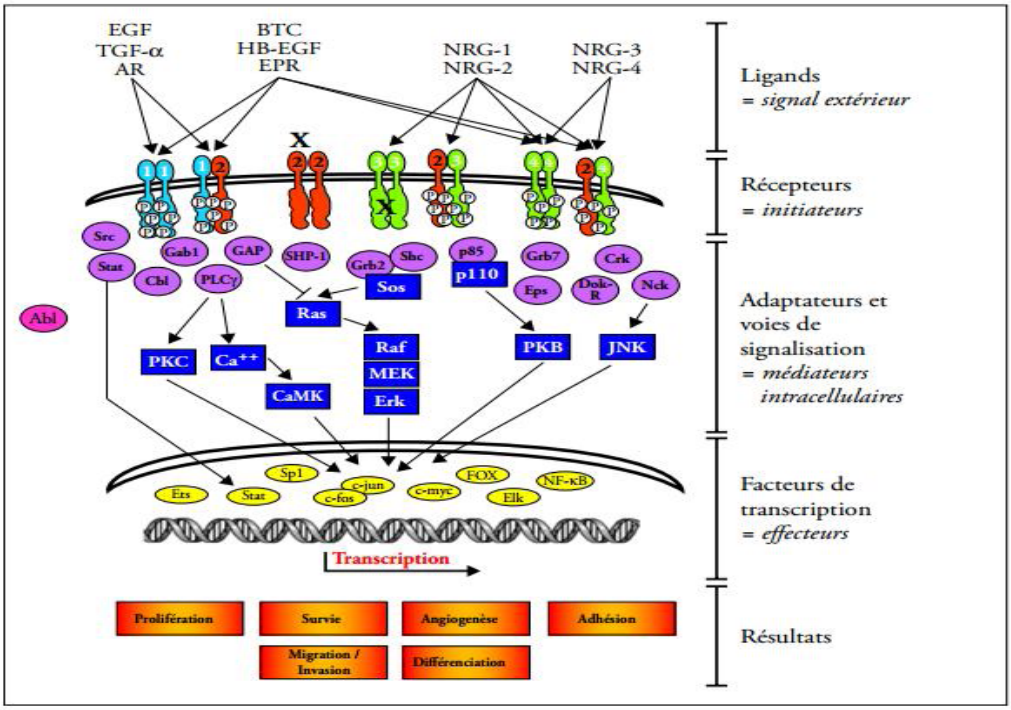

Figure 26: Représentation schématique de la redistribution de l'information au sein du réseau de signalisation des ligands EGF et de leurs récepteurs.

Les mécanismes dans le schéma si dessus se déroulent selon les événements suivant : les ligands de la famille EGF se lient avec plus ou moins de sélectivité aux récepteurs, entraînant la formation de différents dimères. L'ErbB2 ne possède pas de ligand, et ErbB3 est dépourvu d'activité kinase. Une fois les récepteurs activés et phosphorylés, diverses molécules adaptatrices (Shc, Grb2, p85, etc.) ou dotées d'activité enzymatique (Src, PLC-gamma) sont recrutées. Elles vont ensuite activer diverses voies de signalisation (entre autres la voie MAP kinase représentée ici par la cascade Ras-Raf- Mek-Erk, où la voie de la PI3-kinase avec la p110 et PKB), ce qui aboutit à l'activation de différents facteurs de transcription. Le type et le degré d'activation des voies enclenchées, et donc le résultat final, dépendent à la fois des ligands et des dimères de récepteurs impliqués [92].

IV. HER2 dans le cancer du sein:

1. La forme (figure 27) :

L'HER2 fait partie des récepteurs épithéliaux transmembranaires à activité tyrosine kinase, famille comprenant quatre protéines : Her1, Her2, Her3 et Her4 [93].

Il s'agit d'une protéine dont le gène codant est un proto-oncogène : le HER/neu. Il est situé sur le chromosome 17q21. Il code pour la protéine HER2 de 185 kDa. Il existe 2 copies du gène par cellule mais son expression est variable d'un tissu à l'autre [94]. À l'état basal, cette protéine est présente à la surface plasmatique de la cellule sous forme inactive. Elle devient active après sa dimérisation. Cette dimérisation peut se faire soit sous forme d'homo dimère soit sous forme d'hétéro dimère. Il n'est pas connu à ce jour de ligand se fixant sur la partie extracellulaire de Her2 [95,96].

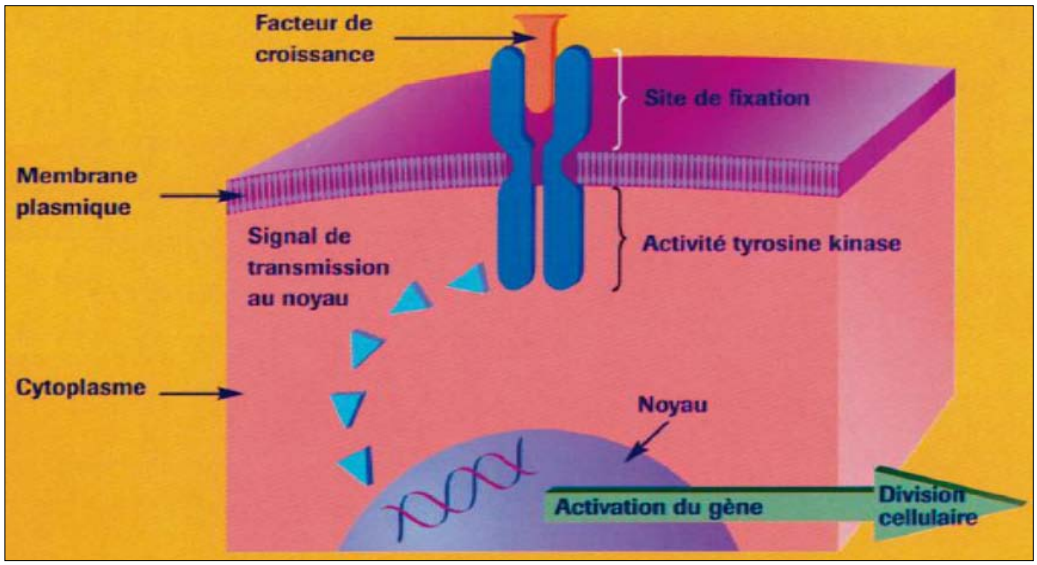

Figure 27: Le récepteur dimérique HER2.

2. La fonction :

La dimérisation de l'Her2 conduit à l'auto phosphorylation de résidus tyrosine présents sur la partie intracellulaire du récepteur, phosphorylation à l'origine de l'activation des voies phosphoinositide 3 kinase (PI3K)-Akt et Ras-Raf-MAP Kinases. La phosphorylation d'Akt est responsable de l'inhibition de la cycline D1, à l'origine de l'activation de p27KIP [97]. Il résulte de cette cascade de réactions une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire[98,99].

D'autre part, il semble que l'hyper expression de l'Her2 modifie la balance entre facteurs pro-angiogéniques et facteurs anti-angiogéniques, comme le laisse penser l'observation de niveaux plus élevés de VEGF, Il-8 et angiopoïétine dans les cancers du sein Her2 positifs [100,101].

Ces différents effets ont été bien démontrés dans diverses études précliniques. Par exemple, Zhai et al. Ont étudié l'effet de Her2 lorsque son expression était induite dans des lignées cellulaires immortalisées d'épithélium mammaire. La transfixion de ces lignées cellulaires chez des souris a conduit à l'apparition de carcinomes de croissance tumorale accélérée [102,103].A contrario, in vitro, sur des lignées cellulaires tumorales Her2-positives, l'extinction de Her2 par méthode de siRNA, s'accompagne d'inhibition de la croissance cellulaire et d'induction de l'apoptose [104,105]. En outre, le suivi de souris transgéniques chez lesquelles l'Her2 est

activé sous la dépendance d'un promoteur tissu spécifique est marqué par l'apparition de tumeurs mammaires chez l'ensemble des souris dans un délai bref, traduisant le pouvoir oncogénique de Her2 [105].

3. La recherche de surexpression de l'Her2 :

La surexpression de la protéine membranaire HER2 (ou c-erbB2) est recherchée par screening immunohistochimique ou par dosage sérique.

La méthode de score immunohistochimique est un système semi-quantitatif se basant sur l'intensité du marquage immunohistochimique et le pourcentage de cellules tumorales présentant un marquage membranaire circonférentiel. Elle couple la fixation d'anticorps spécifiques à une technique de coloration pour différencier les cellules surexprimant l'Her-2 des cellules négatives. Le niveau d'expression de l'Her-2 est exprimé de façon semi quantitative selon l'intensité et le pourcentage de fixation cellulaire de l'anticorps anti-HER-2 gradé sur une échelle de 0 à 3+ (Tableeu 6). Il semble y avoir, d'un point de vue immunohistochimique un continuum dans l'expression de la protéine membranaire. Cependant, quand on établit la corrélation avec le taux de protéines à la surface des cellules, il y a des tumeurs dont le taux de récepteurs par cellule tumorale n'excède pas 200 000 et d'autres dont le nombre dépasse les 500 000 ; indiquant l'absence ou la présence d'une surexpression du récepteur. En pratique, un score de 3+ est considéré sans aucun doute comme positif, tandis qu'un score de 2+ ou plus rarement 1+, constitue une indication de complément d'investigation par technique FISH ou CISH (Figure 28) [106].

Tableau VI : Quick Score de Allred

Score de proportion (SP)	Score d'intensité (SI)
0=Pas de marquage	0=Pas de marquage
1=<1 % de noyaux marqués	1=Intensité faible
2=1-10 % de noyaux marqués	2=Intensité modérée
3=>10-1/3 de noyaux marqués	3=Intensité forte
4=<1/3-2/3 de noyaux marqués	
5=<2/3 % de noyaux marqués	
Score de ER/PR=SP+SI (ER= estrogen receptor, PR= progesterone receptor)	

L'étude d'hybridation par fluorescence in situ (FISH) est plus précise pour quantifier l'amplification du gène, en cas d'Her2 (2+), pas plus sensible que l'IHC, mais elle cherche l'amplification. Les dosages de HER-2 sérique représentent une évaluation en temps réel de l'évolution tumorale au moment de la décision de traitement. Cependant, en l'absence de validation internationale de l'usage des dosages de HER-2 sérique, la règle actuelle aussi bien aux États-Unis qu'en Europe est toujours de se fonder sur la recherche de la surexpression au niveau du contingent infiltrant du carcinome mammaire par immunohistochimie [107].

Le dosage de l'HER-2 sérique devrait prendre une place importante à l'avenir dans la surveillance des patientes porteuses de cancers du sein ayant une surexpression du récepteur Her2.

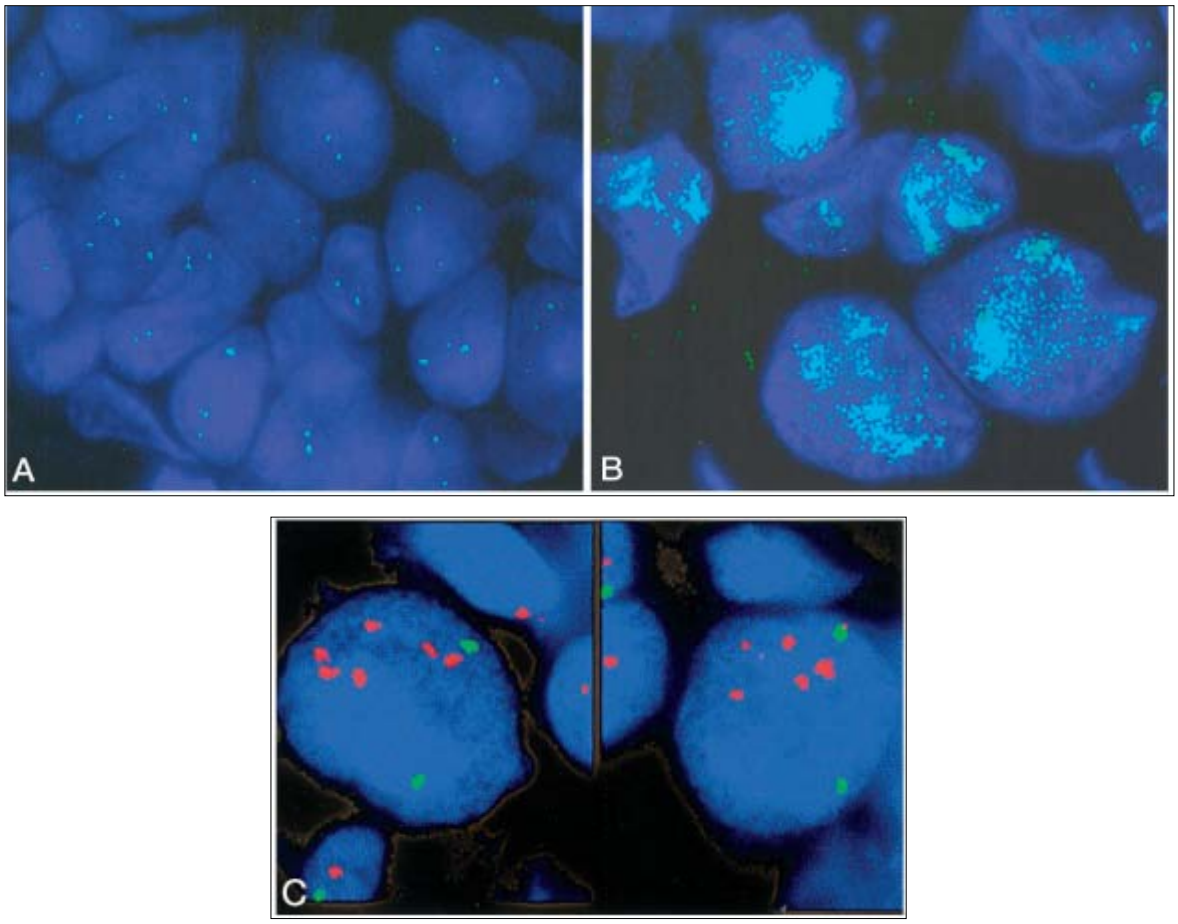

Figure 28: Coupes de tissus inclus en paraffine de trois cas de cancer du sein par technique FISH (sonde ERBB2).

- A : Tumeur sans amplification. Une moyenne de deux signaux par noyau est observée.
- B : Tumeur avec une amplification de haut niveau. Présence de nombreux signaux disposés en grappes.
- C : Tumeur avec amplification plus faible. Présence de cinq à six signaux de la sonde ERBB2 (rouge) et deux centromères des chromosomes 17 (vert)

V. PHARMACOLOGIE DU TRASTUZUMAB [108, 109,110,111,112,113,114,115,116] :

1. Définition :

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé (95% humain, 5% murin) recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est produit par technologie génétique à partir de cellules de mammifères «d'ovaires de hamster chinois» et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Son AMM aux États-Unis date de juillet 1998 et en Europe d'août 2000 renouvelé en juillet 2010.

2. Structure : (Figure 29) :

Son poids moléculaire est de 145 kDalton.

Formule chimique : C6470H10012N1726O2013S42

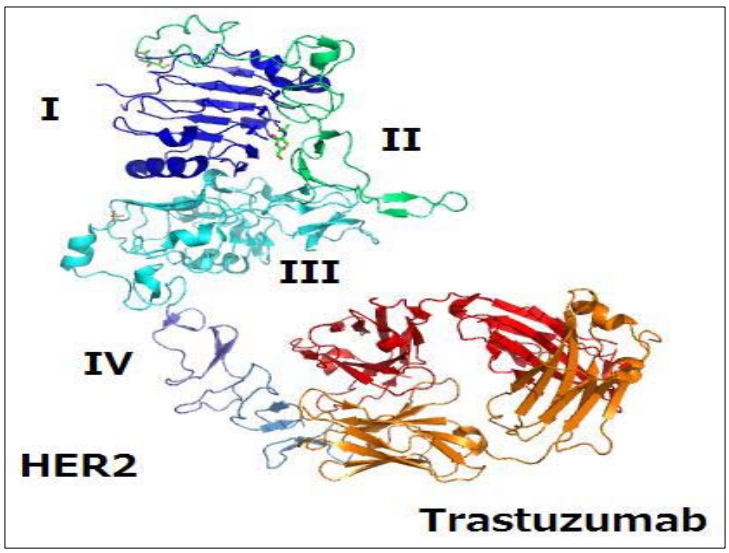

Figure 29: Trastuzumab : Anticorps humanisé anti-HER 2.

3. Forme galénique :

Le Trastuzumab est fabriqué sous deux formes; lyophilisat blanche à jaune pâle destiné à produire un concentré de poudre pour perfusion administré par voie intraveineuse et la forme sous cutanée.

4. Mécanisme d'action : (Figure 30) :

Le Trastuzumab est un anticorps murin humanisé. Il se lie avec une grande affinité et spécificité au sous domaine IV, une région juxta membranaire du domaine extracellulaire de HER2, cette liaison inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire. En conséquence des études in vitro et chez l'animal ont montré que le Trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment l'HER2. De plus, le Trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps –dépendante. In vitro il a été établi que cette cytotoxicité du Trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant l'HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.

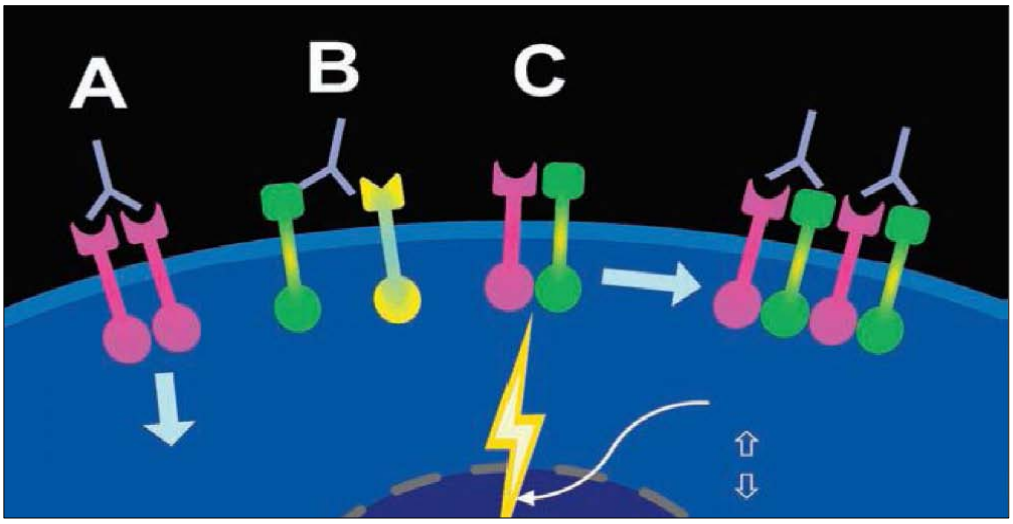

Figure 30: Mécanisme d'action du Trastuzumab.

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 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.

5. Demi-vie :

La demi vie d'élimination est de 28 jours et par la suite la période nécessaire à l'élimination du produit de la circulation peut aller jusqu'à 25 semaines (175 jours ou 5 demi-vies d'élimination).

6. Schéma d'administration :

La durée du traitement par Trastuzumab est de 52 semaines, en l'absence d'une contre-indication à la poursuite du traitement, ou d'une rechute du cancer du sein.

Il peut être administré selon les schémas suivants :

- Dose de charge de 4mg/kg, administrée en 90 minutes en milieu hospitalier, suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg

- Dose de charge de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6mg/kg toutes les trois semaines.
- Ces 2 schémas peuvent être utilisés successivement chez la même patiente.

Le Trastuzumab est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. 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.

Les patientes doivent être surveillées 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.

- La forme sous-cutanée :

Cette nouvelle modalité d'administration a obtenu l'AMM européenne (adjuvant et métastatique) grâce a` l'étude HannaH qui a comparé l'injection intraveineuse a celle sous-cutanée du Trastuzumab lors d'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant chez 596 patientes. Cet essai a conclu à la non-infériorité de l'injection sous-cutanée pour les deux objectifs principaux (concentration minimale du Trastuzumab avant la 8ème cure et taux de réponse histologique complète). Cette modalité d'administration a comme intérêt d'être plus rapide et de ne nécessiter qu'une seule dose (absence de dose de charge et d'adaptation au poids). L'étude Prefher a souligné que la voie sous-cutanée reste la préférence des patientes et du personnel soignant. Les résultats de SafeHer (évaluation de l'administration assistée et auto-administration du Trastuzumab en adjuvant) sont en attente.

7. Indications dans le cancer du sein en adjuvant :

Le Trastuzumab est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec HER2 surexprimé ou amplifié par une méthode précise et validée.

8. Réduction des doses :

Aucune réduction de la dose du Trastuzumab n'a été effectuée lors des essais cliniques. 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.

9. Populations particulières de patients :

Des données cliniques montrent que l'élimination du Trastuzumab n'est pas modifiée par l'âge ni la créatinémie. Dans les essais cliniques, aucune réduction des doses du Trastuzumab n'a été pratiquée chez les patients âgés. 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.

10. Effets indésirables généraux :

Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation du Trastuzumab sont : une cardiotoxicité, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie) et des évènements indésirables pulmonaires. 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 (tableau 7).

Tableau VII : Principaux effets indésirables du Trastuzumab.

Organes	Effets indésirables
Ensemble de l'organisme	Réaction d'hypersensibilité , réaction ou choc anaphylactique, angio- œdème , ataxie , sepsis , frissons, fièvre , asthénie , tremblements , céphalées , 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, ICC, aggravation d'une ICC, diminution de la fraction d'éjection, hypotension, épanchement péricardique, bradycardie, troubles cérébrovasculaire, 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 , hypothrombinémie
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 aigue, syndrome de détresse respiratoire aigue, respiration de Chyne-Stokes, infiltrtats pulmonaires , pneumonie, pneumopathie, fibrose pulmonaire
Peau et annexes	Rash cutané, dermatite, urticaire,syndrome de Stevens-Johnson
Organe des sens	Œdème papillaire, larmoiement anormal, hémorragie rétinienne, surdité

11. Contre-indications :

Patients avec une hypersensibilité connue au Trastuzumab, aux protéines mutines ou à l'un des excipients.

Patients présentant une dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygéno-dépendants.

VI. Toxicité cardiaque du Trastuzumab :

Les patients traités par Trastuzumab présentent un risque accru de développer une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique, ces événements cardiaques peuvent être modérés à sévères et voire même d'issue fatale.

1. Généralité sur la physiologie cardiaque [117] :

L'appareil circulatoire doit assurer une pression de perfusion suffisante pour favoriser la diffusion de l'O2 et des nutriments du compartiment vasculaire vers les tissus. Cette pression sanguine dépend de 2 facteurs, le débit cardiaque (quantité de sang pompée par unité de temps) et les résistances périphériques (résistance à l'écoulement du sang dans les vaisseaux et les tissus, dépendant principalement du tonus vasculaire).

Le débit cardiaque est conditionné par l'équation suivante :

DC = FCxVES. Lorsque la FC augmente, le débit cardiaque augmente. Ce phénomène devient cependant autolimitant. Lorsque la FC devient excessif, le raccourcissement de la diastole entraîne une diminution du remplissage ventriculaire, ainsi qu'une baisse de l'irrigation du myocarde, à l'origine d'une baisse du volume d'éjection systolique. Le VES est conditionné par 5 déterminants :

- Trois déterminants cardiaques :
  - ✓ La contractilité = capacité des cardiomyocytes à se contracter. Lorsque la contractilité est altérée, le VES diminue.
  - ✓ La relaxation = capacité des cardiomyocytes à se relâcher. Lorsque la relaxation est altérée, le VES diminue.
  - ✓ La synergie de contraction = coordination du processus de contraction des chambres cardiaques, aboutissant à une éjection optimale. Lorsque la synergie de

contraction est altérée, le processus de contraction est altéré (arythmies) et le VES diminue.

- Deux déterminants extracardiaques :
  - ✓ La précharge = distension des cellules cardiomyocytes en fin de diastole, avant la contraction. Elle est conditionnée par le volume et la pression du compartiment veineux, en amont du cœur, ainsi que par le volume ventriculaire résiduel (quantité de sang restant dans le ventricule en fin de systole). Lorsque la précharge augmente, le VES augmente.
  - ✓ La postcharge = résistance à l'éjection systolique. Elle dépend principalement des résistances artérielles (vasoconstriction). Lorsque la postcharge augmente, le VES diminue (figure 31).

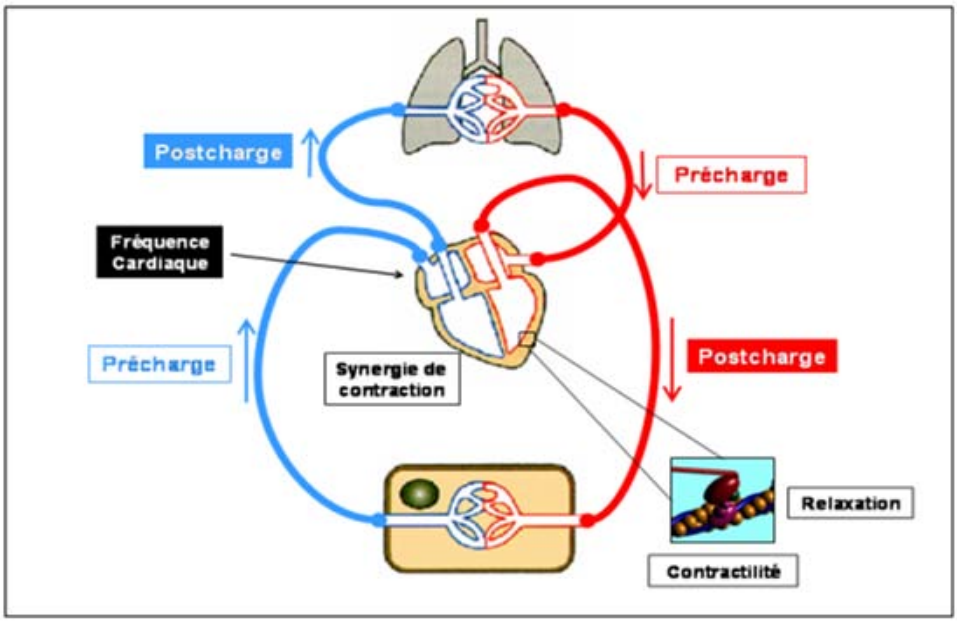

Figure 31: schémas illustrant les déterminants de la performance cardiaque.

2. Rôle de l'HER2 au niveau du myocarde :

Les récepteurs de croissance épidermique humains sont des récepteurs de tyrosine-kinase coexistant en quatre isoformes : HER1, HER2, HER3, et HER4. Le mécanisme pathologique de la toxicité cardiaque du trastuzumab semble être lié à l'inhibition du signal cellulaire induit par la stimulation de HER2 dans les cardiomyocytes. La protéine HER2 est importante pour la

cardiogenèse embryonnaire et la pathogenèse des hypertrophies cardiaques. Cette protéine est responsable de l'activation de facteurs de transcription AP-1 (liés à la pathogenèse de l'hypertrophie cardiaque) et nucléaires kappa B (responsables de la réponse cellulaire au stress). Elle semble également être nécessaire pour la réparation des dommages oxydatifs causés par les anthracyclines et son inactivation accroît la vulnérabilité cardiaque. HER2 influe également sur l'homéostasie du calcium des cardiomyocytes. Les atteintes cardiaques liées au trastuzumab ne sont pas associées à une modification de la morphologie des cardiomyocytes [118,119].

Au cours de stress cellulaire telles que l'hypoxie ou le stress oxydatif par anthracylines, une protéine appelée neureguline, qui est libéré par les cellules endothéliales, situés dans la microcirculation coronaire et l'endocarde, se lie aux récepteurs HER4 qui se dimérise avec des récepteurs HER2 et active la voie de survie cellulaire (Figure 32).

En outre, l'intégrité du cardiomyocytes dépend de la signalisation de HER2, telle qu'elle contribue au maintien de la contractilité des cellules du muscle cardiaque. La neureguline joue un rôle major dans l'inhibition de ses effets qui pourraient entraîner un large éventail de complications cardiaques, telles que des lésions de l'endothélium, appelé dysfonction endothéliale [120,121].

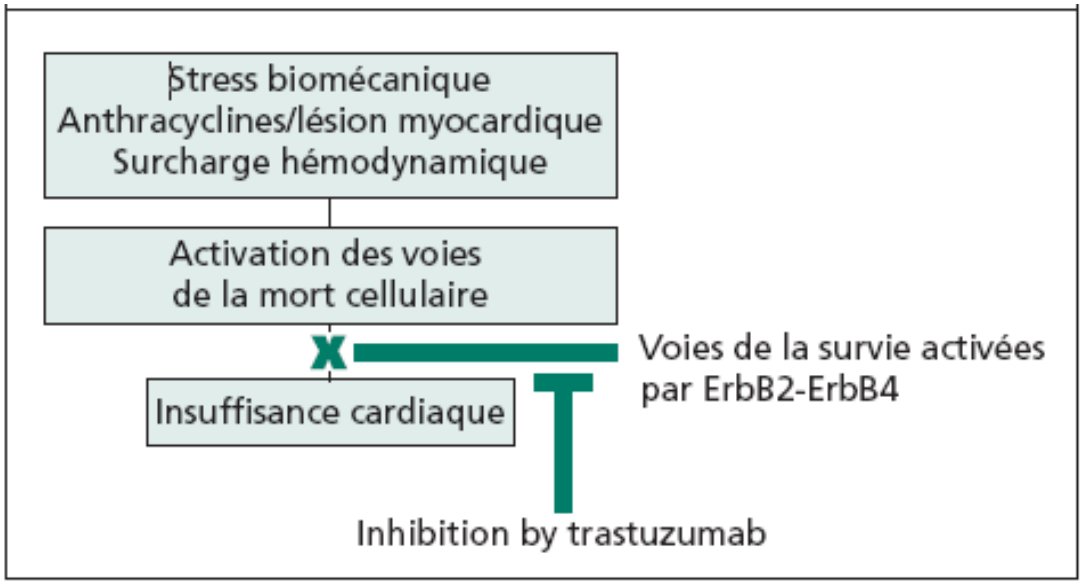

Figure 32:Hypothèse des deux évènements expliquant la toxicité cardiaque du trastuzumab.

3. Effet d'inhibition de l'HER2 sur les Cardiomyocytes (Figure 33):

L'inhibition de signalisation de l'HER2 par le Trastuzumab réduit les effets cardioprotecteurs des voies de survie méditée par l'HER2, menant à une cardiotoxicité et une insuffisance cardiaque congestive [122].

Beaucoup d'effets indésirables résultent de l'accumulation des espèces réactives d'oxygène dans la mitochondrie des cellules cardiaques contractiles, entrainant l'apoptose des cardiomyocytes. Cependant, le stress oxydatif accumulé de ces espèces réactives d'oxygène, augmente les niveaux de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur [123].

Il est proposé que, à son tour, l'angiotensine II bas-régule la production de neureguline dans la microcirculation cardiaque, provoquant une réduction supplémentaire des voies de survie méditée par HER2 [124].

En outre, l'angiotensine II active nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate-oxydase qui libère d'avantage les espèces réactives et par conséquent perpétue les effets néfastes sur le tissu cardiaque [125,126].

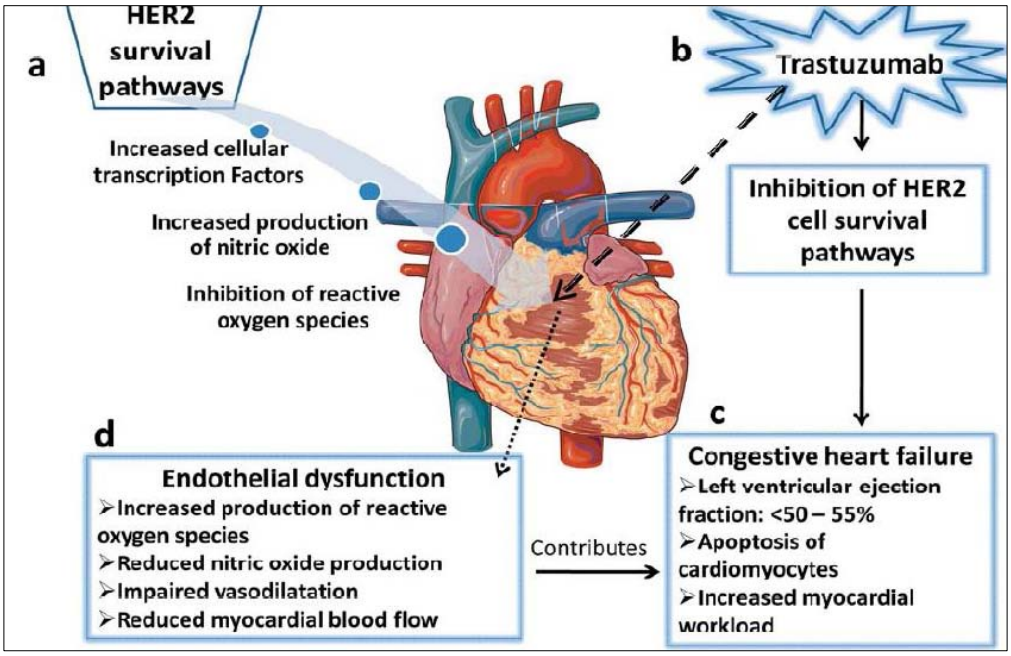

Figure 33: les éléments clés de la survie de la voie HER2, ainsi que les conséquences sur le cœur, lorsque les récepteurs HER2 sont inhibés

a) Les voies de l'HER2 augmentent les facteurs de transcription cellulaire empêchant l'apoptose des cardiomyocytes. L'oxyde nitrique augmente la vasodilatation des vaisseaux coronaires qui permettent une augmentation du débit sanguin du myocarde. La signalisation du HER2 contribue également à réguler l'intégrité des sarcomes dans les cardiomyocytes.
b) Le Trastuzumab inhibe les voies de la survie des cellules HER2 et peut être aussi contribué à une dysfonction endothéliale.
c) Le Trastuzumab n'est pas indiqué chez les patients avec une FEVG<55% et devrait être arrêtée si elle est <50% lorsque le traitement a commencée. L'apoptose des cardiomyocytes réduit l'efficacité contractile, et cela augmente la charge de travail du myocarde.
d) L'inhibition des voies de l'HER2 peut affecter le système vasculaire en augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène, qui blessent l'endothélium et réduisent la production d'oxyde nitrique, cela provoque une vasodilatation avec facultés affaiblies ainsi qu'une diminution du débit sanguin du myocarde. La dysfonction endothéliale est un contributeur bien établi d'insuffisance cardiaque congestive.

4. Fréquence des évènements cardiaques :

Le Trastuzumab améliore certes la survie sans progression et la survie globale des patientes porteuses d'un cancer du sein localisé HER2-positif, mais cet anticorps monoclonal est associé à un taux plus élevé de dysfonctionnement cardiaque qui représente sa principale toxicité en raison de l'expression du récepteur HER2 par la cellule myocardique [127]. Cependant, cette

toxicité cardiaque rencontrée surtout chez des patientes prétraitées par un schéma à base d'anthracyclines, semble dans la majorité des cas être réversible [128].

Avant de comparer les résultats de notre étude avec les données de la littérature, on précise ce que signifie une cardiotoxicité au Trastuzumab. Le Comité d'évaluation CREC (Cardiac Review and Evaluation Commitee Analysis) a été mis en place suite aux résultats de l'étude pivotale de la cardiotoxicité du Trastuzumab rapportés par Seidman et al. [129]. Ce groupe d'experts, constitué de deux oncologues du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center et d'un cardiologue, a défini ce qu'était un dysfonctionnement cardiaque secondaire à l'utilisation du Trastuzumab selon critères :

- une diminution de la FEVG de 10 % et valeur inférieure à 55 % asymptomatique (cardiotoxicité asymptomatique);
- signes fonctionnels cliniques de défaillance cardiaque (cardiotoxicité symptomatique);

4.1 Moyens de mesure :

L'échographie cardiaque en tant qu'examen non invasif, simple et non couteux constitue un examen de choix pour le diagnostic positif et différentiel de cette pathologie. Il permit une analyse de la FE du VG et de la fonction diastolique, la recherche d'une IM fonctionnelle, le retentissement sur les cavités droites et la dilatation ou l'hypertrophie des cavités gauches [130,131] (figure 34).

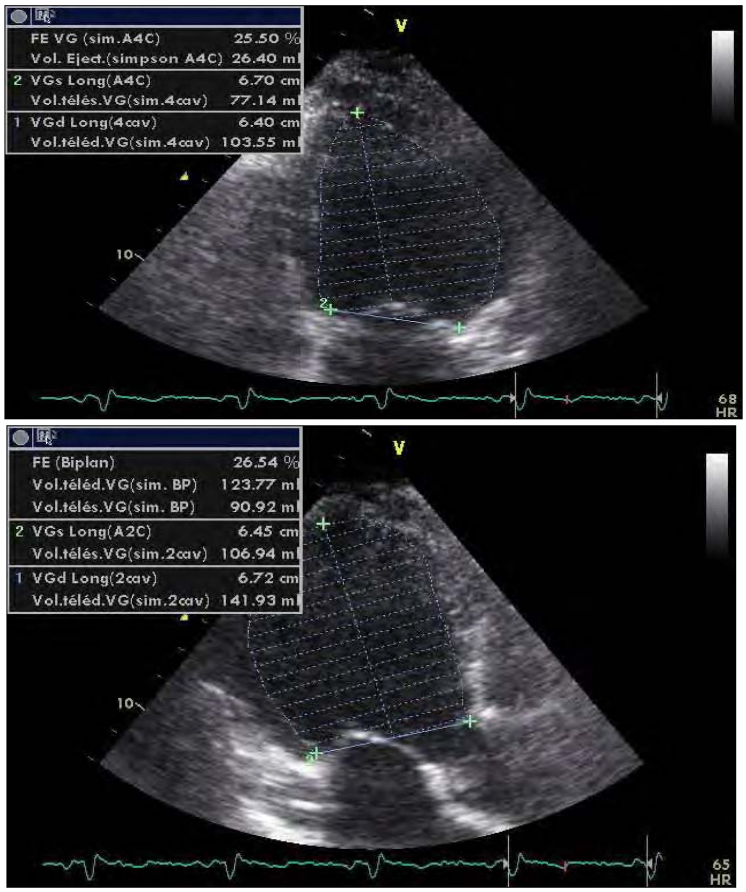

Figure 34: technique de mesure des volumes ventriculaires gauches par la méthode Simpson biplan.

La ventriculographie isotopique est l'examen de référence pour la mesure de la fraction d'éjection, souvent demandée en complément d'une échographie cardiaque [132]. Il permet de calculer précisément la FEVG, il peut également permettre d'apprécier le remplissage diastolique du ventricule, la fonction du ventricule droit, un éventuel asynchronisme de contraction entre les deux ventricules ou d'une partie d'un ventricule (figure 35).

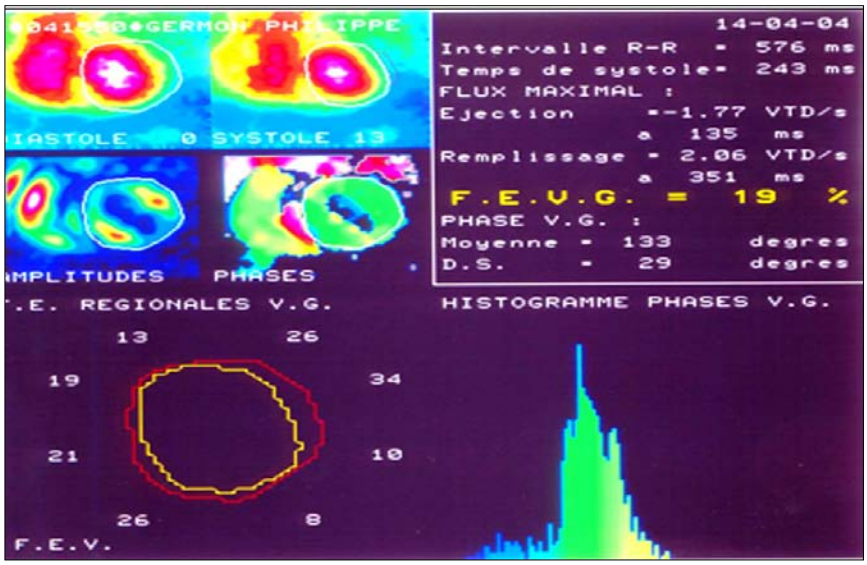

Figure 35: ventriculographie isotopique : Mesure de la FEVG, ici très abaissée à 19%.

Autres examens peuvent êtres utilisés : Le cathétérisme cardiaque gauche, l'IRM cardiaque...

4.2 Cardiotoxicité asymptomatique :

DNSABP B-31/NCCTG N9831 publiée en 2005, sont deux essais randomisés, qui ont un design similaire, et dont les donnés sont combinées pour évaluer le bénéfice du Trastuzumab en adjuvant dans le traitement du cancer du sein opéré HER2-positif, Romond et al. ont comparé un groupe traité par Anthracyclines et Cyclophosphamide suivi par du Paclitaxel à un groupe soumis au même protocole avec l'ajout du Trastuzumab débuté en même temps que la chimiothérapie par Taxane. Ils décrivent, une baisse de la FEVG plus fréquente dans le groupe traité par Trastuzumab. Pour l'étude NSABP, ou les protocoles de traitement étaient sensiblement comparables, cette même baisse de la FEVG était également plus importante dans le bras Trastuzumab [133, 134, 135,136].

Dans l'étude BCIRG menée par Slamon et al. parue en 2011, les patientes ont été randomisées dans trois groupes recevant des traitements différents. Le premier groupe recevait une chimiothérapie classique a base d'Anthracyclines et de Cyclophosphamide suivi par du Docetaxel. Le deuxième groupe était soumis au même protocole avec administration concomitante du Trastuzumab au Docetaxel. Les événements cardiaques étaient définis par des symptomes

d'insuffisance cardiaque congestive selon la NYHA ou une baisse asymptomatique de plus de 10% de la FEVG par rapport à la FEVG de départ. La aussi, une baisse de plus de dix points de la FEVG a été observée chez 18,6% des patientes dans le groupe Trastuzumab contre 11,2% dans le groupe observation [137,138].

L'étude HERA de Piccart-Gebhart et al. dont les résultats définitifs parus en septembre 2013 comparaient des durées de traitement (un an de traitement par Trastuzumab versus deux ans) chez des patientes ayant eu une chirurgie, une radiotherapie et au moins 4 cycles de chimiothérapie adjuvante. La cardiotoxicité était définie par un décès d'origine cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive sévère symptomatique ou asymptomatique selon les critères de la NYHA et une baisse de la FEVG d'au moins 10% par rapport à la valeur initiale ou une baisse d'au moins 50%. Il est apparu que 4,1% des patientes traitées par Trastuzumab pendant un an ont présenté une baisse d'au moins 10% de leur FEVG contre 2,21% dans le groupe d'observation. Pour les patientes traitées par Trastuzumab pendant deux ans, les résultats ont montré que la baisse était encore plus fréquente dans le bras Trastuzumab 2 ans (7,1%) (34,48). Ce qui signifie de cette étude que la durée de l'exposition au Trastuzumab augmente le risque d'avoir une toxicité cardiaque [139, 140, 141, 142].

D'autres études telles que FinHER avaient un effectif trop faible pour avoir une puissance statistique suffisante [143,144].

Au Maroc, une étude publié en 2O11 mené par Tanz et al. étudiant la tolérance cardiaque du Trastuzumab chez les patientes traitées en adjuvant. Cette étude a rapportée une baisse asymptomatique de la FEVG chez 38 % [145].

Les résultat observés dans notre série en termes de taux de diminution asymptomatique de la FEVG chez 35,9 % de nos patientes sont similaires aux résultats rapportés par Tanz et al. sur le plan internationale on rejoint les résultats décrits par NCCTG N9831 et NSABP-B31' [146,147], la tolérance paraît meilleure dans l'étude HERA [148], (Tableau 8).

Tableau VIII : Résultats de toxicité cardiaques du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein en adjuvant.

Etude	Taille de l'échantillon (n)	FEVG de base (%)	↓asymptomatique de la FEV(%)
HERA Piccart-Gebhart et al. 2005	5102	≥ 55	3,6
BCIRG Salamon et al. 2006	3200	≥50	18,4
NSABP + NCCTG Romand et al. 2005	4045	≥50	34
Tanz et al. 2011	63	≥55	38
Notre étude	103	≥55	35,9

4.3 Cardiotoxicité symptomatique :

La plupart des études définissaient les événements cardiaques par des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive selon la NYHA. L'insuffisance cardiaque grave stade III/IV de la NYHA a été rapportée chez 4.1% des cas dans l'étude NSABP-B31, HERA et BCIRG ont rapporté une incidence de 2%, Tarantini et al ont trouvé dans une cohorte rétrospective de 499 femmes atteintes de cancer du sein localisé HER2 positif traitées par Trastuzumab, dans 10 institutions italiennes une incidence de l'insuffisance cardiaque de 4% [149]. Dans une large étude rétrospective de cohorte (n = 12 500) récemment publiée évaluant le risque de toxicité cardiaque associée au traitement adjuvant en pratique courante a estimé que le risque global d'insuffisance cardiaque (IC) était significativement augmenté chez les femmes traitées par anthracyclines seules comparativement à celles qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie, mais le risque global d'IC était encore plus important parmi les patientes traitées par le Trastuzumab. Par rapport aux patientes qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie, les femmes traitées par le Trastuzumab seul ont un risque d'IC multiplié par quatre, et celles traitées par anthracyclines et Trastuzumab ont un risque d'IC multiplié par sept [150]. Ces résultats suggèrent que le risque de l'insuffisance cardiaque congestive, après un traitement adjuvant par Trastuzumab, en pratique clinique, est équivalent ou supérieur au risque rapporté à ce jour par les essais cliniques précédemment cités. Par conséquent, il y a une nécessité d'une surveillance continue de la fonction cardiaque congestive

chez les femmes qui ont reçu le Trastuzumab et la prudence doit continuer de l'utilisation du Trastuzumab en dehors des essais cliniques [151].

Dans noté expérience, nous avons noté dans notre expérience que 3 de nos patientes ont présenté une insuffisance cardiaque symptomatique stade III et IV selon la NYHA (soit 2,91% des cas). Ce taux est comparable avec les données de la littérature (Tableau 9).

Tableau IV : Résultats de cardiotoxicité symptomatique selon NYHA de différentes études :

Etude	Taille de l'échantillon (n)	FEVG de base (%)	L'insuffisance cardiaque symptomatique (%)
BCIRG Salamon et al. 2006	3200	≥50	2
NSABP + NCCTG Romand et al. 2005	4045	≥50	2
HERA Piccart-Gebhart et al. 2005	5102	≥ 55	4
Tanz et al. 2011	63	≥55	4
Notre étude	103	≥55	2,91

4.4 Interruption du Trastuzumab :

Dans notre étude, 15,52% de nos patientes ont dû suspendre le traitement de trastuzumab, en raison de la cardiotoxicité rejoignant l'étude rapportée par Tanz et al (17%) et celles du nord-américain NCCTG N9831 et NSABP-B31' (18,9%). Dans l'étude de McArthur et Chia [152], le taux de suspension de traitement due à un dysfonctionnement cardiaque était de 21,6%, ce qui est plus élevé que le nombre indiqué dans l'essai clinique HERA (5,1%), et proche du taux indiqué dans notre série. La même étude de McArthur et Chia a montré que la majeure partie des patientes ayant interrompu leur traitement ont été en mesure de le redémarrer après la récupération d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale (Tableau 10).

Tableau X : L'interruption du traitement dans notre série en comparaison avec d'autre études.

Etude	Taille de l'échantillon (n)	FEVG de base (%)	Interruption du traitement (%)
Mc Arthur et Chia	2104	≥55	2
NSABP + NCCTG Romand et al. 2005	4045	≥50	18,9
HERA Piccart-Gebhart et al. 2005	5102	≥ 55	5,1
Tanz et al. 2011	63	≥55	17
Notre étude	103	≥55	15,52

4.5 Réversibilité du Trastuzumab :

La cardiotoxicité liée au Trastuzumab semble avoir une caractéristique particulière : sa réversibilité. L'étude d'Ewer, Vooletich et al. Publiée en 2005 s'est intéressée spécifiquement à la réversibilité de cette cardiotoxicité. La moyenne de la FEVG après traitement par Anthracyclines approchait les 61%. Après 4,5 mois de traitement par Trastuzumab, elle était diminuée à 43%. Un mois et demi après l'arrêt du traitement, la FEVG était remontée à 56%. 32 des 38 patientes suivaient alors un traitement médical standard de l'insuffisance cardiaque et 6 patientes ne prenaient aucun médicament. Une réascension de la FEVG a été observée chez 37 des 38 patientes incluses dans l'étude. 25 d'entre elles ont recommencé leur traitement par Trastuzumab [153, 154, 155,156].

Dans une analyse rétrospective conduite par un groupe indépendant d'oncologues et cardiologues, incluant les patientes présentant une insuffisance cardiaque congestive (n = 173) traitées dans l'essai combiné NCCTG/NASABP-B31, l'incidence des événements relatifs à une ICC vraie a été légèrement élevée (2 % des cas) dans le groupe Trastuzumab comparativement à 0,45 % dans le groupe chimiothérapie seul. Par ailleurs, la majorité de ces patientes traitées par Trastuzumab a récupéré (85,6 % des cas) une fonction cardiaque normale par le seul traitement

médical [157]. Les études pivotales en adjuvant tendent également à confirmer cette réversibilité dans la majorité des cas [158].

Dans notre série, une reprise de la fonction cardiaque normale après l'interruption du traitement a été notée chez 71% des cas après un délai moyen de deux mois et demi.

5. Facteurs de risque potentialisant la cardiotoxicité du Trastuzumab :

La vitesse de progression et le degré de sévérité de la toxicité cardiaque imputables au Trastuzumab sont variables. L'existence de facteurs favorisants peut expliquer la totalité ou une partie de cette variabilité. Leur accumulation est associée à un risque accru de survenue d'une forme sévère de l'insuffisance cardiaque. La connaissance de ces facteurs prédisposant est importante pour l'identification des sujets particulièrement exposés qui devraient bénéficier d'une surveillance étroite [159]. On distingue deux types de FDR : ceux qui sont liés à la patientes et ceux qui sont liés au traitement.

5.1 Facteurs de risque liés à la patiente :

Les facteurs de risque pouvant potentialiser ou aggraver la toxicité cardiaque du Trastuzumab ont été analysés dans les études précitées. Il existe différents facteurs de risque qui sont associés à un risque plus élevé de développer une cardiotoxicité au cours du traitement par trastuzumab.

- **Age :**

Dans l'analyse de l'étude NSABP B-31, l'âge≥ 50 ans augmentait significativement le risque de cardiotoxicité. Une étude été réalisée en 2011 par C. Serrano et al. reposant sur une analyse rétrospective des dossiers de 4018 patients atteints de cancer (âge moyen 49 ans) qui avaient reçu le Trastuzumab en adjuvant, cette étude a montré une augmentation régulière du risque de développer une cardiotoxicité au Trastuzumab en rapport avec l'âge, la tranche la plus exposée au risque est représentée par les sujets dépassant 50 ans [160].

Dans notre étude, 62% des cas étaient âgés de plus de 50 ans. Une relation significative n'a pas pu être mise en évidence vu la taille de notre échantillon.

- **Le sexe féminin :**

Les femmes sont plus à risque que les hommes, avec un risque multiplié par deux par rapport aux hommes. Le déterminisme de cette différence demeure inconnu. Certains auteurs ont suggéré le rôle possible de la constitution corporelle spécifique quant à la teneur en graisse [161].

Dans notre série, 100% de nos patients étaient de sexe féminin.

- **L'existence d'une atteinte du myocarde :**

Certaines situations comme le diabète, dyslipidémie, l'hypertension ou une cardiopathie préexistante, favorisent l'apparition d'une cardiotoxicité au cours ou après traitement par anthracyclines [162,163].

Dans notre série, nous avons noté une HTA dans 15% des cas (avec un taux de significativité p=0,074), le diabète dans 8% des cas (avec un taux de significativité p=0, 17), dyslipidémie chez 7%, trois cas de rétrécissement mitral moyennement serré et 2 cas de cardiopathie hypertensive.

5.2 Les FDR liés au traitement :

- **Chimiothérapie :**

D'après Perez et al. La probabilité de développer la cardiotoxicité chez les patientes traitées simultanément par anthracyclines et le Trastuzumab, augmente après une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 300 mg/m2 [164]. La séquence dans laquelle les agents chimiothérapeutiques sont administrés semble influencer le développement de la dysfonction cardiaque. Lorsque les anthracyclines et le trastuzumab ont été administrés simultanément, la fréquence de l'insuffisance cardiaque symptomatique stade III et IV de la NYHA était de 16% [165]. L'intervalle entre l'administration de l'anthracycline et le trastuzumab était environ 3 semaines dans les NSABP B-31 et BCIRG 006 essais, et il a été montré une incidence de l'insuffisance

cardiaque symptomatique stade III et IV selon la NYHA de 4,1% et 1,9%, respectivement [166]. Cet intervalle est plus grand dans l'essai HERA avec un délai de 3 moi (Figure 36).

Dans notre série l'intervalle est d'un délai moyen d'un moi et demi. Il semble donc que plus cet intervalle entre les deux médicaments est important, moins la cardiotoxicité est présente.

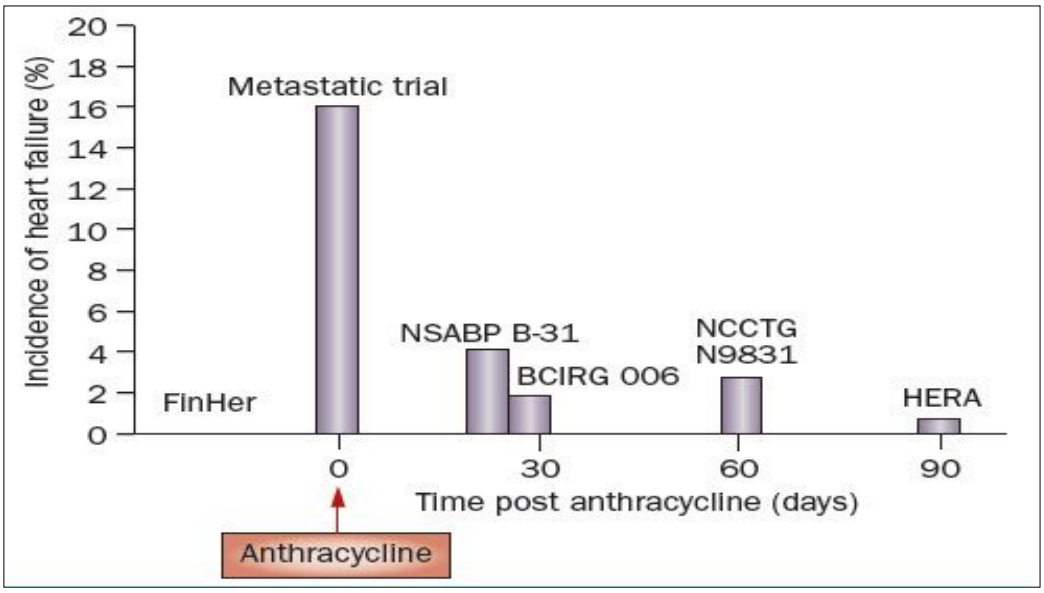

Figure 36: Fréquence des événements cardiaques selon l'intervalle d'administration de l'anthracycline et du Trastuzumab.

Dans l'analyse de 7 études de phase II et III du Trastuzumab, Seidman a montré que la fréquence de la carditoxicité symptomatique observée chez 202 patientes, dépendait de l'association à d'autres anticancéreux :anthracyclines (27%) et taxanes (13%). Elle est rare lorsque le Trastuzumab est employé seul (3%) [167168,169].

On note une cardiotoxicité asymptomatique importante dans notre série (35,9% des cas), cela peut êtres expliqué par l'association séquentielle aux anthracyclines et concomittante avec les taxanes selon les recommandations internationales.

- **Radiothérapie :**

La radiothérapie permet une réduction importante du risque de rechute locorégionale, et une réduction de la mortalité spécifique, au prix d'une toxicité cardiaque. L'association de cette thérapie avec le Trastuzumab pose le problème de l'addition de leur toxicité, surtout au niveau cardiaque [170, 171]. L'analyse des données précliniques montre un effet radiosensibilisant de l'association supérieur à leurs effets individuels, mais son impact en clinique n'est pas démontré. Dans une étude rétrospective française analysant la fonction cardiaque avant et après radiothérapie chez 146 patientes sous Trastuzumab, une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche est retrouvée dans 5 à 10% des cas [172,173]. Une étude rétrospective canadienne ne montre pas d'excès de cardiotoxicité aigüe après la radiothérapie. Dans une étude rétrospective réalisée au centre de radiothérapie du centre hospitalier universitaire Mohammed-VI de Marrakech sur 33 patientes traitées par Trastuzumab concomitant à une radiothérapie adjuvante. La fraction d'éjection ventriculaire gauche était normale pour toute les patientes avant la radiothérapie. Après la radiothérapie, elle était altérée chez 15 patientes (15,2 %), dont deux (6,1 %) nécessitant un arrêt temporaire de Trastuzumab [174]. Une insuffisance cardiaque congestive symptomatique est survenue chez une patiente (3 %).

Dans notre étude, les 40 patientes (soit 38,8% des cas) qui présentaient une cardiotoxicité ont été mises sous radiothérapie avec un taux de significativité p=0,74.

VII. Surveillance :[175] :

L'efficacité du Trastuzumab s'accompagne d'une augmentation modérée des évènements cardiaques, nécessitant une surveillance cardiaque prolongée lors du traitement par Trastuzumab.

Anamnèse et examen clinique, ECG, échocardiogramme, et/ou scintigraphie des cavités cardiaques. Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par Trastuzumab.

Tout antécédent cardiovasculaire, toute anomalie détectée dans le bilan ci-dessus imposent une consultation cardiologique préalable.

- **Suivi de la tolérance cardiaque** :

  Recueil de la FEVG en utilisant la même méthode (scintigraphique ou échographique) :

  - 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois après la mise en route du traitement
  - Puis 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5 ans après l'arrêt de ce traitement.

Envisager une surveillance plus rapprochée en cas de dysfonctionnement cardiaque, même asymptomatique (toutes les 6 à 8 semaines).

- **Critères d'arrêt :**

  - Toxicité autre que cardiologique nécessitant l'arrêt du traitement par Trastuzumab.
  - Apparition d'une symptomatologie cardiologique
  - En fonction de la FEVG

Les recommandations de la surveillance de la fonction cardiaque du Trastzumab selon CREC sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 11).

Tableau XI : Recommandations de la surveillance de la fonction cardiaque chez les patients sous Trastuzumab selon le CREC.

Signes cliniques	FEVG	Traitement par Trastuzumab	FEVG	CAT
asymptomatique	↓	Poursuite	A répéter toutes les 4 semaines	
	↓>10 points	Poursuite	A répéter toutes les 4 semaines	Discuter les bétabloquants
	↓ 10-15 points	Poursuite	A répéter toutes les 2 à 4 semaines -si amélioration : Surveillance de la FEV -Si pas d'amélioration : Arret du traitement	Traitement de la défaillance cardiovasculaire
	↓> 20 points 30<FEVG<40%	suspension	A répéter 2 semaines après : -si amélioration : >45% poursuite du traitement -si pas d'amélioration : Arret du taitement	Traitement de la défaillance cardiovasculaire
symptomatique	↓<10 points	Poursuite		Rechercher une étiologie cardiaque
	↓>10 points et FEVG >50%	Poursuite	A répéter toutes les 2 à 4 semaines : -Si amélioration : Poursuite du traitement - si pas d'amélioration : Arret du traitement	Traitement de la défaillance cardiovasculaire
	↓<30 points	arret	Arret du traiatement	Traitement de la défaillance cardiovasculaire

VIII. Prévention :

Lorsque l'on a identifié une patiente à risque, peut-on prévenir la détérioration de sa fonction cardiaque? Là encore, il n'existe pas d'informations concernant le trastuzumab. Pour ce qui est d'autres chimiothérapies cardiotoxiques, une étude a examiné l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [176]. Dans cette étude, 114 patientes atteintes d'un cancer et présentant un taux élevé de troponine I après avoir reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines ont été assignées au hasard à un traitement de 20 mg/j d'énalapril ou à aucun traitement. L'énalapril a été amorcé un mois après que les patientes ont reçu leur chimiothérapie à forte dose et le traitement a été poursuivi pendant un an. On n'a pas observé de réduction de la FEVG > 10 % causant une baisse au-dessous de la valeur limite de la normale de 50 % dans le groupe traité comparativement à une incidence de 43 % dans le groupe non traité. De plus, on n'a noté qu'un événement cardiaque clinique dans le groupe recevant l'énalapril comparativement à 40 dans le groupe témoin. Cela indique que le traitement avec l'énalapril pourrait prévenir le développement d'une cardiotoxicité tardive. Cependant, l'étude a été critiquée en raison de sa petite taille et de sa méthodologie ouverte. La reproduction des résultats de cette étude est essentielle pour établir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme un traitement préventif efficace.

D'autres médicaments, tels que les bêtabloquants, qui se sont avérés bénéfiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, n'ont pas été étudiés pour la prévention et le traitement de la cardiomyopathie induite par le trastuzumab. Ces médicaments nécessitent des études plus approfondies afin que l'on détermine leurs rôles possibles dans la prévention de la dysfonction cardiaque liée au trastuzumab.

Dans notre contexte certaines mesures sont nécessaires pour minimiser cette toxicité cardiaque : l'évitement des associations concomitantes cardiotoxiques (les anthracyclines,la radiothérapie …), Développement de nouvelles méthodes d'exploration cardiaque, amélioration de nouvelles techniques de radiothérapie, information et éducation des patients.

IX. Perspectives d'avenir :

Dans un futur proche, les cliniciens doivent être en mesure d'identifier et de gérer les risques cardiaques, à la fois dans les essais cliniques et la pratique quotidienne. Par conséquent, la stratégie thérapeutique devrait viser à réduire les risques, ainsi qu'effectuer un suivi de la cardiotoxicité à long terme.

Le véritable défi sera la détection précoce de la toxicité cardiaque induite par le médicament.

À ce jour, il n'y a pas de lignes directrices fondées sur des données probantes pour le suivi de la cardiotoxicité pendant et après les traitements anticancéreux chez les adultes et l'évaluation de la FEVG par échographie reste la norme [177,178].

En outre IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pourrait devenir une arme pour l'évaluation des volumes ventriculaire gauche, la masse et la fonction, mais son manque de disponibilité et le coût élevé limite son utilisation en routine.

Les nouvelles techniques d'imagerie à ultrasons, tels que le contraste ECG (Electrocardiogramme) et échocardiographie 2D et 3D en temps réel qui permettent une amélioration du calcul de la FEVG, Sont toujours en cours d'essais (Figure 37).

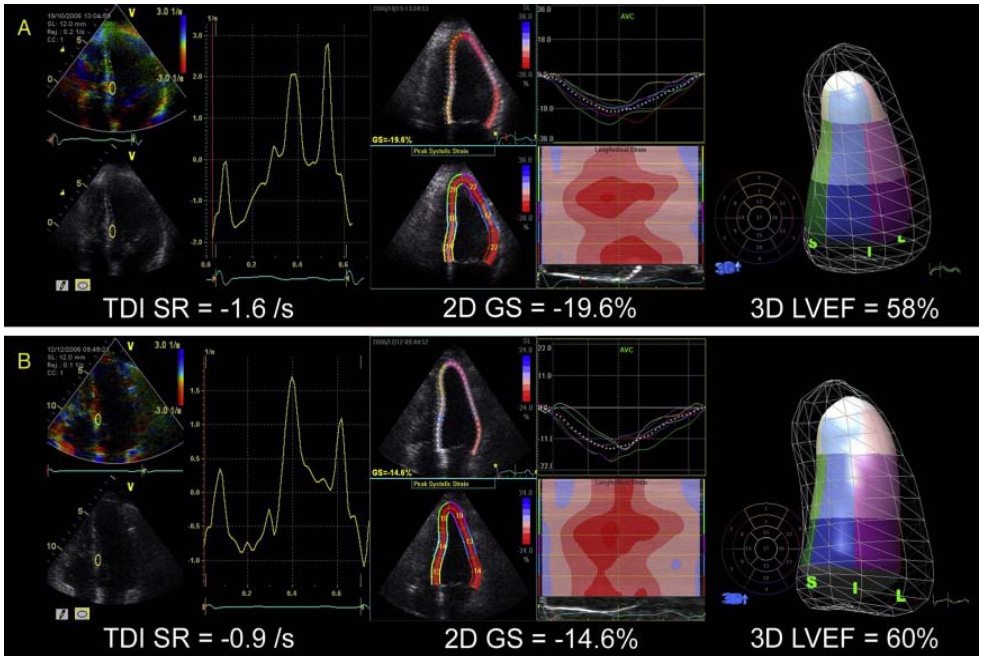

Figure 37:exemple de la réduction de la déformation myocardique durant les essais précliniques sur échocardiographie 2D et 3D.

D'un autre coté les biomarqueurs cardiaques, en particulier, la troponine, ont émergé et se sont révélés être un outil plus sensible et spécifique pour l'identification, l'évaluation et le suivi des lésions cardiaques induite par le médicament anticancéreux. Les études réalisées ont montré que les taux de Troponine I sont accrus chez environ 33% des patientes après chimiothérapie par forte dose d'Anthracycline. Ce taux est associe à l'apparition d'une FEVG réduite au cours de l'année suivant le traitement [179]. Le rôle des TNI dans le cadre clinique de cardiotoxicité induite par trastuzumab a été récemment évaluée par Cardinale et al. en 2010. Ils ont conclu que la Troponine I permis de détecter les patients les plus susceptibles de développée une altération de la FEVG.

Le proBNP (proBrain Natriuretic Peptide) a aussi montré qu'il était un prédicteur de la dysfonction cardiaque induite par Anthracycline [180,181]. Il n'a pas encore été étudié de façon extensive comme facteur prédictif de la cardiotoxicite du Trastuzumab. Une étude a utilisé le NT-proBNP (N-Terminal-Pro BNP) pour examiner les réponses hémodynamiques des patientes a la perfusion du Trastuzumab [179]. Les patientes avec un taux de NT-proBNP initialement élevé

présentaient un volume d'éjection systolique, un débit cardiaque et une résistance vasculaire systémique accrus immédiatement après la perfusion. Ces résultats seraient en faveur d'un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque chez les patientes avec un taux de proBNP élevé. Il semble évident que des études a plus large échelle et incluant plus de critères sont nécessaires pour clarifier le rôle du proBNP en tant que facteur prédictif des cardiomyopathies lies au Trastuzumab.

CONCLUSION

Le cancer du sein est la pathologie cancéreuse la plus fréquente chez la femme, il est associé à une mortalité et morbidité importante. Sa stratégie est bien codifiée; grâce à une prise en charge multidisciplinaire (chirurgien, réanimateur, anatomopathologiste, biologiste, pharmacien et onco-radiothérapeute).

L'utilisation du Trastuzumab constitue un progrès indiscutable dans le traitement du cancer sein HER2 surexprimé ou amplifié. Sa tolérance cardiaque dans notre étude rejoigne celle rapportée par la littérature.

Son avènement a rendu le pronostic des patientes présentant un cancer du sein HER2 positif proche à ceux des patientes présentant un cancer du sein HER2 négatif.

La cardiotoxicité liée à l'administration du Trastuzumab apparait sous forme d'un dysfonctionnement de la fonction ventriculaire gauche, le plus souvent asymptomatique et réversible chez la majorité des patients. Elle doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en œuvre pour tenter de réduire ce risque.

Pour ce faire, une meilleure connaissance de facteurs de risque de cette cardiotoxicité, une surveillance adéquate et des mesures de prévention doivent être prises en compte.

Le développement de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques est indispensable pour réduire cette cardiotoxicité.

RESUMES

RESUME

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme dans le monde, Son incidence ne cesse d'augmenter mais la mortalité a baissé d'une manière considérable, ceci grâce à la progression des différents traitements anticancéreux.

Les protocoles de la thérapie ciblée comportant le trastuzumab constituent un progrès indiscutable en oncologie et la toxicité cardiaque représente le facteur limitant majeur de son utilisation.

Notre travail porte sur une étude rétrospective réalisée au niveau du service d'oncologie et radiothérapie du CHU Mohammed VI Marrakech étudiant la cardiotoxicité du tarstuzumab chez 103 patientes ayant un cancer du sein en adjuvant colligées entre janvier 2012 au décembre 2014. Les critères d'inclusion dans cette étude étaient toute patiente atteinte d'un cancer du sein surexprimant l'HER2 traitée par trastuzumab en adjuvant ayant une fonction cardiaque initiale conservée et une FEVG $\geq$55 %. On a exclu les patientes présentant une hypersensibilité connue au trastuzumab, un dossier échocardiographique incomplet, patientes ayant reçus le trastuzumab en néoadjuvant et les patientes présentant un cancer du sein métastatique.

Le moyen de monitorage cardiaque était l'échographie cardiaque ou ventriculographie isotopique, les critères de toxicité étaient ceux de New York Heart Association (NYHA), une fiche d'exploitation détaillée a été réalisée pour chacune de nos patientes.

Les facteurs de risque de cardiotoxicité étudiés dans notre série qui restent non significatif sur le plan statistique à part une FEVG de départ diminuée sont : une exposition préalable aux anthracyclines,la radiothérapie, l'âge, l'hypertention artérielle, le diabète, l'obésité et une cardiopathie. 37 parmi nos patientes (35,9% des cas) ont une diminution asymptomatique de la FEV dont 25 patientes peuvent poursuive leur traitement vu que leur fonction cardiaque qui reste conservé (une FEVG$<$50% avec une diminution absolue inférieur à 10 points), alors que 16 patientes nécessitaient une interruption du traitement. L'apparition d'une insuffisance cardiaque

stade III et IV (selon le NYHA) a été remarquée chez 3 patientes qui ont été mises sous traitement médical, mais sans amélioration d'où la nécessité de l'arrêt définitif du trastuzumab. La plupart des patientes qui ont interrompu le traitement ont fini par le reprendre après une durée moyenne d'un mois et demi.

La cardiotoxicité au trastuzumab est assez fréquente dans notre série, ce qui impose plusieurs mesures préventives minutieuses y compris la surveillance par l'échocardiographie.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, its incidence is increasing but mortality has decreased in a huge way due to the growth of various cancer treatments.

The protocols of targeted therapy with trastuzumab are an essential progress in oncology and cardiac toxicity is the major limiting factor for its use.

Our work focuses on a retrospective study, conducted at the Department of Oncology and Radiotherapy in University Hospital Mohammed VI Marrakech discussing cardiotoxicity of tarstuzumab in 100 patients with breast cancer adjuvant collected from February 2013 to September 2014.we have included in this study all patient with breast cancer overexpressing HER2 treated by trastuzumab in the adjuvant with an initial heart function and preserved LVEF $\geq$55%. We excluded patients with hypersensitivity to trastuzumab, incomplete echocardiographic folder, patients who received neoadjuvant trastuzumab and patients with metastatic breast cancer.

Cardiotoxicity risk factors studied in our series that are not statistically significant except for a baseline LVEF are: prior exposure to anthracyclines, radiotherapy, age, hypertension, diabetes, obesity and cardiopathy. 35,9% among our patients had a decrease in LVEF which 24 patients may continue treatment because their heart function which is retained (LVEF $<$50% with an absolute decrease of less than 10 points), while 16 patients required an interruption of the treatment. The occurrence of heart failure grade III and IV (according to the NYHA) was noted in 3 patients who were treated by medical treatment but without improvement, hence the need to permanently stop the trastuzumab. Most patients who stopped treatment finished by restart it after an average of one and a half months.

Trastuzumab cardiotoxicity is quite common in our series, which requires more thorough preventive measures including monitoring by echocardiography.

ملخص

يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعا لدى النساء في جميع أنحاء العالم، إذ أن الإصابة به في ازدياد ملحوظ ولكن بفضل نمو علاجات السرطان المختلفة انخفض معدل الوفيات بشكل كبير.

تمثل بروتوكولات العلاج الكيميائي للسرطان تقدما هاما في علاج الأورام حيث تعد السمية القلبية العامل الرئيسي الذي يحد من استعمال التراستوزوماب.كما يتمثل عملنا في دراسة استطلاعية أجريت في قسم علاج الأورام والعلاج الإشعاعي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش لمائة مريض بسرطان الثدي المحلي حيث تم جمعها في الفترة ما بين يناير 2012 حتى ديسمبر 2014.

أدرجنا في هذه الدراسة كل مريض مصاب بسرطان الثدي يحمل نسبة كبيرة من المستقبل هير2 مع وضيفة القلب أكبر من 55% حيث تم استثناء المرضى الذين يعانون من حساسية التراستوزوماب، ملف التخطيط بالصدى الصوتي غير مكتمل و كذا المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي المتنقل.

تتمثل العوامل المرضية والتي ليست ذات دلالة إحصائية باستثناء الجزء المقذوف للبطين الأيسر الأولي في: تعرض المريض للأنثراسيكلين، تعرضه للعلاج بالأشعة،ارتفاع الضغط الدموي، داء السكري، السمنة و وجود مرض قلبي لدى المريض, كما لاحظنا من خلال دراستنآ انخفاض بدون أعراض للجزء المقذوف للبطين الأيسر عند 35,9% حيث أن 24 مريض منهم يمكن لهم أن يستمروا في أخد التراستوزوماب لكون وظيفتهم القلبية لا تزال محفوظة، في حين تم إيقاف العلاج عن 16 حالة مرضية ولوحظ حدوث قصور سريري في وظيفة القلب الصف الثالث والرابع عند 3 مرضى الذين كانوا يتلقون العلاج الطبي ولكن دون تحسن مما استلزم وقف دائم لتراستوزوماب.

إن معظم المرضى الذين توقفوا عن العلاج تستأنفه في نهاية المطاف بعد مدة شهر ونصف. تتواجد السمية القلبية من تراستوزوماب بشكل شائع جدا في دراستنا، الأمر الذي يتطلب اتخاذ تدابير وقائية أكثر دقة بما في ذلك الرصد من قبل تخطيط صدى القلب.

ANNEXES

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation :

- ✓ **N° Dossier** :
- ✓ **Nom , Prénom :**
- ✓ **Age** :
- ✓ **Sexe** : F □ M □
- ✓ **Antécédents** :●HTA : □ dyslipidémie : □ Diabète : □
  - Cardiomyopathie : □ Si oui type
  - Coronaropathie : □ Valvulopathie : □
  - Traitement Cardio-Vx : □ si oui précisé quel type :
  - contraception orale : □
  - Tabagisme : □ Nombre en PA……
  - statutménopausique : ménopausée □ réglée □

- ✓ **RenseignementsCliniques** :

☞SC : m² ☞ TA : / cmHg☞ Poids : kg ☞ FC : batt/mn ☞ IMC : kg/m² Dyspnée :□, si oui quel stade (NYHA):

Tachycardie:□ Autres signes d'ICS: -HMG □ -TVG □ -OMI □ Ausculation cardio-pulmonaire : Normale □ Anormale □ :

Sein: droit □ gauche □

- ✓ **RenseignementsParaliniques :**
  - Type **histologique de la tumeur:**
    - **TNM : T N M**
    - **IHC** :→RH : Positifs □ Négatifs □

→HER2 : négatifs □ positifs □→ si HER2 score 2+ Compléments d'IHS par : Fish □ Cish □

- ✓ **Traitement :**
  - ***Chirurgie*** : Radiclae □ Conservatrice□
  - ***Chimiothérapie*** :

- **Type** : Néo-agadjuvante □Adjuvante □
- **Protocole Thérapeutique de CHT :** séquentiel □ autres :
- **Drogues :** ☞**Anthracyclines** : type :Dose :nombre moyen de cure :
- **Taxanes**: oui□ (type : dose :) non □nombre moyen de cure :
- **Thérapie ciblée par Trastuzumab :** Dose :Nombre de cure :
- ***Hormonothérapie*** *:*Tamoxifène □ inhibiteurd'aromatase : □
- ***La radiothérapie*** *:*non □ oui □ : volume : paroi □ sein □ ganglions □ :

□ sus claviculaires
□ chaines mamaires internes
□ axillaires

✓ **Surveillance de la cardiotoxicité du trastuzumab :**

- **Clinique :**

Dyspnée □ si oui stade de la NYHA :

Palpitation□tachyadardie□ râles crépitants □ souffle cardiaque □

HMG □ TVJ □ OMI □

- **Paraclinique :**

FEVG : *Echodoppler □ Isotopique □*

- Initiale :
- Au cours de herceptine :
- Après l'herceptine :
- Après les anthracyclines:

- **Traitement interompue :**OUI□ NON □
- **Récupération de FEVG après TTT :** spontanée □ ou après TTT □

ANNEXE 2

❖ **Classification de la dyspnée**

Selon l'échelle de la New York Heart Association

- **NYHA 1** = Dyspnée à l'effort intense, aucune limitation pour les efforts physiques habituels.
- **NYHA 2** = Limitation minime de la capacité d'effort : le patient est bien au repos mais les efforts habituels provoquent palpitations ou dyspnée.
- **NYHA 3** = Limitation évidente de la capacité d'effort : le patient est bien au repos, mais un effort minime provoque palpitations ou dyspnée.
- **NYHA 4** = Le patient est dyspnéique ou ressent des palpitations au repos.

ANNEXE 3

Classification TNM du cancer du sein, 7ème édition 2010, et stades UICC

Le système TNM distingue le stade clinique préthérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM".

Tumeur Primaire T :

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

• Tis : carcinome *in situ*

• Tis (CCIS) : carcinome canalaire *in situ*

• Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*

• Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

• NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur = 2 cm dans sa plus grande dimension

•T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

• T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension

• T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

• T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b).

•T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

• T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

• T4c : T4a + T4b

• T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux Cn :

Nx : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires.

- N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés
- N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques.

N3 : Ganglions sous claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes).

- N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
- N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
- N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Ganglions lymphatiques régionaux pN :

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC).
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires = 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire).

- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction).*
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR).

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et = 2 mm.

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b).

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires.
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

Métastases à distance (M) :

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stades UICC :

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ;T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

BIBLIOGRAPHIE

1- **Annie J. Sasco**

Epidémiologie des cancers.

Médecine thérapeutique 2014 ; 6 : 820-5

2- **Madelaine, P. Faure**

Cancer du sein : actualités diagnostiques et thérapeutiques

Journal de Pharmacie Clinique.2003 ; 22,3, 117-22,

3- **Ferlay J et al.**

Cancer incidence and Mortality Worldwide

Int J Cancer. 2015 ;1;136(5):E359-86 200.

4- **Thomas Laurent Aurélie Durand Karine Liatard et Guillemette Laval**

L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliative.

Médecine Palliative Soins de Support - Accompagnement - Ethique, 2011,10,2, 51-63.

5- **K.Bouzid,N.Bedairia,M.Marty**

Therapeutic monoclonal antibodies in oncology.

Science direct-pathologie Biologie 60(2012) 223-228.

6- **Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J.**

Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population.

Int J Cancer. 2013 ;1;132(5):1133-45

7- **Registres des cancers de la région de grand casablanca**

Années 2005-2006-2007, Édition 2012

8- **M.Ait Erraisse**

Répartition des cancers dans la région de Marrakech.

Thèse en medicine

9- **Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A.**

Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes

Cancer Treatment Reviews 2015 ; 41:1-8

10- **Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al.**

Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire

Bull Cancer 2004 ; 91:219-37

11- **Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al.**

Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis.

Int J Cancer 1997; 71 : 800-9.

12- **Ford D, Easton DF, Stratton M, et al.**

Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families.

Am J Hum Genet 1998 ; 62 : 676-89.

13- **Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, et al.**

Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada.

Clin BreastCancer 2000 ; 1 : 57-63.

14- **Thangjam S, Laishram RS, Debnath K.**

Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective.

South Asian Journal of Cancer 2014 ; 3:97-100

15- **K. Znati, S. Bennis, F. Abbass, Y. Akasbi, L. Chbani, H. Elfatemi, et al.**

GF Breast cancer in young patient in Morocco

Gynécol Obstét Fertil 2012 ; 39:486-490

16- **Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.**

Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial

Lancet Oncol*2003;362(9382):419-27.*

17- **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**

Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies

Lancet Oncol 2012 ; 13:1141-51

18- **P. Boyle, J. Ferlay.**

Cancer incidence and mortality in Europe, 2004.

Annals of oncology 2005 ; 16(3):481-8.

19- **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.**

Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast and 96973 women without the disease

LANCET 2002 ; 360:187-95

20- **Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kva¨le G, Lund E, Meirik O, et al.**

Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries

Int J Cancer 1990 ; 46:597-603

21- **Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.**

Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks?

J Clin Oncol 2009 ; 27:5138-43

22- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies

Lancet Oncol 2012 ; 13:1141-51

23- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O.

Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy

Obstet Gynecol 2009 ; 113:65-73

24- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.

Familial breast cancer: collaborative reanalysis of data from 52 epidemiological studies of 58 209 women with breast cancer and 101986 women without the disease.

Lancet 2001; 358:1389-99.

25- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer

Research. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer

Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007. 351 : 1146-54.

26- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.

Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer.

Lancet 1997;350 : 1047-59.

27- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.

Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.

Lancet 1996 ;347 : 1713-27.

28- **Liu Q, Wuu J, Lambe M, Hsieh SF, Ekbom A, Hsieh CC.**

Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden).

Cancer Causes Control 2002; 13:299-305.

29- **Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kva le G, Lund E, Meirik O, et al.**

Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries.

Int J Cancer 1990; 46:597-603.

30- **André Nkondjock, Parviz Ghadirian.**

Facteurs de risque du cancer du sein.

2005 1 :175-80.

31- **P. Merviel, O. Jouvance, P. Naepels, R. Fauvet, R. Cabry-Goubet, O. Gagneur, J. Gondry.**

Do there still exist risk factors for the breast cancer?

2011; 39:486-490.

32- **Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al.**

Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity.

J Clin Endocrinol Metab 1990 ; 70 : 473-9.

33- **Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM.**

Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women.

Ann Epidemiol2002; 12: 435- 44.

34- **Key TJ, Verkasalo PK, Banks E.**

Epidemiology of breast cancer.

Lancet Oncol 2001 ; 2 : 133-40

35- **Horwitz KB, Sartorius CA.**

Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: a hypothesis

J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93:3295-8

36- **Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, et al.**

Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk.

Int J Cancer. 1987 Nov 15;40(5):587-91

37- **Louise M. Stewart, B.Sc, C. D'Arcy J. Holman, M.P.H, Ph.D, Roger Hart, et al.**

In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern?

Fertility and Sterility 2012 ; 98:334-340

38- **Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.**

Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks?

J Clin Oncol 2009 ; 27:5138-43

39- **Espié M., De Roquancourt A, Tournant B, Perret F.**

Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein

JTA 2002

40- **Bricou A, Delpech Y, Barranger E.**

Hyperplasies atypiques du sein

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2009 ; 37:814-819

41- **Foxcroft LM, Evans LB, Porter AJ.**

The diagnosis of breast cancer in women younger than 40

Breast 2004 ; 13:297-306

42- **Yeon Hee Park, Su Jin Lee, Hyun Ae Jung, Sung Min Kim, Moon Jin Kim, Won Ho Kil, et al.**
Prevalence and clinical outcomes of young breast cancer (YBC) patients according to intrinsic breast cancer subtypes: Single institutional experience in Korea.
The Breast 2015 ; 24:213-217

43- **Alieldin NH, Abo-Elazm OM, Bilal D, Eid Salem S, Gouda E, Elmongy M, et al.**
Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis?
Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2014 ; 26:23-30

44- **Livi L, Meattini I, Saieva C, Borghesi S, Scotti V, Petrucci A, et al.**
The impact of young age on breast cancer outcome
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2010 ; 36:639-645

45- **Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al.**
Young Age as an Independent Adverse Prognostic Factor in Premenopausal Patients with Breast Cancer
Clinical Breast Cancer 2002 ; 3:65-72

46- **Maggard MA, O'connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY.**
Do young breast cancer patients have worst outcomes
J Surg Res 2003 ; 113:109-13

47- **Mvere MZ, James JJ, Cornford EJ, Tennant SL, Evans AJ, Ellis IO, et al.**
Frequency and Patterns of Metastatic Disease in Locally Advanced Inflammatory and Non-inflammatory Breast Cancer
Clinical Oncology 2011 ; 23:608-612

48- **Carter C.L., Allen C., Henson D.E.**

Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24270 breast cancer cases

Cancer 1989 ; 63 : 181-187

49- **Quiet C.A., Ferguson D.J., Weichselbaum R.R., Hellman S.**

Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes

J Clin Oncol 1996 ; 14 : 3105-3111

50- **Pereira H., Pinder S.E., Sibbering D.M.**

Pathological prognostic factors in breast cancer: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histopathological prognostic features in operable breast carcinoma

Histopathology 1995 ; 27 : 219-226

51- **Page D.L., Ellis I.O., Elston C.W.**

Histologic grading of breast cancer.

Am J Clin Patol 1995 ; 103 : 123-124

52- **Arnaout-Alkarain A., Kahn A.J., Narod S.A., Sun P.A., Marks A.N.**

Significance of lymph vessel invasion identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 in node negative breast cancer

Mod Pathol 2007 ; 20 : 183-191

53- **Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clarkgmet AL.**

Prognostic factors in breast cancer

Arch Pathol Lab Med 2000 ; 124:966-978

54- **Morabito A, Magnani E, Gion M, Sarmiento R, Capaccetti B, Longo R, et al.**

Prognostic and Predictive Indicators in Operable Breast Cancer

Clinical Breast Cancer 2003 ; 3:381-390

55- **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 ; 20:92-95

56- **Matsuo K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H.**

Histological grade, p 53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma

Breast Can 2002 ; 9:127-33

57- **Gillard C, Franken P, Darcourt J, Barranger E.**

Intérêt du repérage peropératoire 3D des ganglions sentinelles dans le cancer du sein

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2015 ; 43:172-175

58- **Barranger E, Classe JM, Clough KB, Giard S, Houvenaeghel G, Nos C.**

Veille bibliographique et recommandation : Chirurgie du sein et axillaire

Oncologie 2011 ; 13:727-54

59- **Classe JM, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejode M, et al.**

Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 ; 39:43-62

60- **Van der Sangen MJC, Poortmans PMP, Scheepers SWM, Lemaire BMD, Van Berlo CLH, Tjan-Heijnen VCG, et al.**

Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer

European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2013 ; 39:892-898

61- **Vila J, Gandini S, Gentilini O.**

Overall survival according to type of surgery in young early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy

The Breast 2015 ; 24:175-181

62- **Halsted WS.**

The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast.

Ann Surg 1907 ; 66:1-19

63- **Patey DH, Dyson WH.**

The prognosis of carcinoma of the breast in relation of the type of operation performed

Br J Cancer 1948 ; 2:7-13

64- **Féron JG, Leduey A, Mallon P, Couturaud B, Fourchotte V, Guillot E, et al.**

Mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire et cancer du sein. Mise au point

Annales de chirurgie plastique esthétique 2014 ; 59:333-343

65- **Oger AS, Classe JM, Ingster O, Morin-Meschin ME, Sauterey B, Lorimier G, et al.**

La chirurgie prophylactique chez les patientes mutées BRCA ou à haut risque : étude rétrospective de 61 patientes de l'ICO

Annales de Chirurgie Plastique Esthétique 2015 ; 60:19-25

66- **Ouldamer L, Trefoux-Bourdet A, Lebris, G. Body A.**

La mastectomie prophylactique controlatérale : sur quels arguments ?

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:419-420

67- **Abahssain H, Lalya I, Tazi MA, Mrabet FZ, Ismaili N, Mrabti H et al.**

La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans

Cancer Radiother 2010 ; 14:621

68- **Early Breast Cancer Trialist Collaborative group (EBCTCG).**

Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials

Lancet 2005 ; 366:2087-106

69- **Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J.**

Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients wit hor without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies.

J Clin Oncol. 2006 May 20;24(15):2268-75. Epub 2006 Apr 17

70- **Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Seldmayer F, Feyer P, Harms W, et al.**

DEGRO Practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics and treatment of locally advanced disease

Strahlenther Onkol 2008 ; 184:347-53

71- **Auberdiac P, Chargari C, Cartier L, Zioueche A, Mélis A, de Laroche G, et al.**

Radiothérapie du creux axillaire dans les cancers du sein : état des lieux

Bull Cancer 2012 ; 99 : 471-7

72- **JL. Haybittle, D.Brinkley, J.Houghton, et al.**

Postoperative radiotherapy And late mortality: evidence from the Cancer research Campaign trial for early breast Cancer.

Br Med J 1989; 298:1611-1614.

73- **NK. Olsen, P. Pfeiffer, K. MONDRUP, et al.**

Radiation inducedbrachial plexus neuropathy in breast cancer patients.

Acta Oncol 1990;29:885-890.

74- **Early Breast Cancer Trialist Collaborative group (EBCTCG).**

Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials

Lancet 2005 ; 366:2087-106

75- **Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Seldmayer F, Feyer P, Harms W, et al.**

DEGRO Practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics and treatment of locally advanced disease

Strahlenther Onkol 2008 ; 184:347-53

76- **Van der Sangen MJC, Poortmans PMP, Scheepers SWM, Lemaire BMD, Van Berlo CLH, Tjan-Heijnen VCG, et al.**

Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer

European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2013 ; 39:892-898

77- **Edoardo B, Vincenzo B, Goldhirsch A, Giusepp V, Rotmensz N.**

Axillary Lymph Node Involvement in WomenWith Breast Cancer: Does It Depend on Age?

Clin Breast Cancer 2010 ; 42:318-321

78- **Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al.**

Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27

J Clin Oncol. 2008 ; 26:778-85

79- **Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al.**

Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group

J Clin Oncol. 2005 ; 23:2676-85

80- **Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B.**

Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18

J Natl Cancer Inst Monogr 2001 ; 30:96-102

81- **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.

82- **Guides d'information CANCER INFO :**

Comprendre la chimiothérapie.

L'Institut National du cancer, 2008 ; 23

83- **Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS.**

Cancer du sein.Questions et réponses au quotidien.

2e ed. Paris: Masson, 2003; 104-173.

84- **T. Delozier.**

Hormonal treatment in breast cancer.

2010 9 :8 :71-78.

85- **Christinat A, Di Lascio S, Pagani O.**

Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long?

J Thorac Dis 2013 ; 5:36-46

86- **Comtet M.**

Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ?

Bull Cancer 2015, http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.01.008

87- **Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kauffman M, Regan M, et al.**

Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of individual patient data from randomized adjuvant trials

Lancet 2007 ; 369:1711-23

88- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, et al.**

Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : Patient-level meta-analysis of randomised trials

Lancet 2011 ; 378:771-84

89- **Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al.**

Longterm effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial

Lancet 2013 ; 381:805-16

90- **O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M,Cervantes F, et al.**

Imatinib compared with interferon and low-dosecytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloidleukemia.

N Engl J Med 2003; 348:994-1004

91- **Thomas Laurent, Aurélie Durand,Karine Liatard, Guillemette Laval.**

The interest of targeted therapy for patients relative to palliative care with cancer.

Médecine palliative, (2011)10, 51-63

92- **Ali SM, Carney WP, Esteva FJ, Fornier M, Harris L, Köstler WJ etal.**

Serum human epidermal growth factor receptor 2 proto-oncogene and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients withmetastatic breast cancer.

Cancer,2008; 113: 1294-1301

93- **Holbro T, Hynes N.**

ErbB receptors : directing key signaling networks throughout life.

Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004 ; 44 : 195-217.

94- Carraway 3rd KL, Weber JL, Unger MJ et al.

Neuregulin-2, a newligand of erbb3/erbb4-réceptor tyrosine kinases.

Nature 1997; 387:512-6.

95- Yarden Y, Sliwkowski MX.

Untangling the ErbB signaling network.

Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2: 127-37

96- Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A.

The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy.

Nat Rev Cancer 2004; 4 :361-70

97- Schlessinger J.

Cell signaling by receptor tyrosine kinases.

Cell 2000 ; 103 : 211-25.

98- Blume-Jensen P, Hunter T.

Oncogenic kinase signalling.

Nature 2001 ; 411 : 355-65

99- Bennasroune A, Gardin A, Aunis D, Cremel G, Hubert P.

Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy.

Crit Rev Oncol Hematol 2004 ; 50 : 23-38.

100- Yarden Y, Sliwkowski MX.

Untangling the ErbB signaling network.

Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2: 127-37.

101- Holbro T, Hynes N.

ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life.

Annu Rev Pharmacol Toxicol2004; 44: 195-217.

102- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuireWL.

Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene.

Science, 1987; 235:177-82.

103- Hélène Marijon, Fabrice Andre.

Her2 a paradigm for targeted therapy.

Bulletin du cancer; 2001 ;98(9).

104- Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE.

ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling.

EMBO J 1997 ; 16 : 1647-55.

105- Choudhury A, Charo J, ParapuramSK,et al.

Small interfering RNA (siRNA) inhibits the expression of the Her2/neugene, upregulates HLA class I and induces apoptosis of Her2/neu positive tumor cell lines.

Int J Cancer 2004 ; 108 : 71-7.

106- Vander Bempt I., Van Loo P., Drijkoningen M., Neven P., Smeets A., Christiaens M.R., and al.

Polysomy 17 in breast cancer: clinicopathologic significance and impact on HER2-testing J Clin Oncol 2008 ; 26 : 4869-4874

107- Rampaul R., Pinder S, Gullick W, Robertson J, Ellis I.

HER-2 in breast cancer-methods of detection, clinical significance and future prospects for treatment.

Crit Rev Oncol Hematol 2002;43: 231-44

108- Beuzeboc P.

Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein.

Gynecol Obst et Fertil 2004; 32:164-72

109- Fagnani F, Colin X, Arveux P et al.

Cost effectiveness analysis of adjuvant therapy with trastuzumab in patient with HER2 positive early cancer.

Bull cancer 2007;94: 711-20

110- Résumé des caractéristiques des produits

Trastuzumab.

Laboratoire Roche.Octobre 2010.

111- Patt, D.A., et al.

Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer.

J Clin Oncol, 2005. 23(30): p. 7475-82.

112- Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition.

Essai randomisé comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin® en situation adjuvante.

Version N° 05 du 31/01/2009

113- Deville L, Desrayaud Jourdan N, Vignot S et al.

Les difficultés de prescription de trastuzumab évaluation des non conformes.

Bull cancer 2006; 93:637-47

114- Perez-Ellis, Carole MSc.

Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab (Herceptin) in HER2 Overexpressed Metastatic Breast Cancer.

Am J Clin Oncol 2009;32: 492-98

115- Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al.

Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial.

Lancet Oncol 2012; 13(9):869-78.

116- Pivot X, Gligorov J, Muller V, Barett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al.

Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study.

Lancet Oncol 2013;14(10):962-70.

117- Chahrazad EL ALOUANI

Cardiotoxicité des antracyclines

Thèse en médecine 2010 p ;67

118- Senkus E, Jassem J.

Cardiovascular effects of systemic cancer treatment.

Cancer Treat Rev 2011;37(4):300-11.

119- Jiang Z and Zhou M.

Neuregulin signaling and heart failure.

CurrHeart Fail Rep 7: 42-47, 2010.

120- WENDY TSANG, M.D. et GORDON MOE, M.D. , FRCPC, FACC

Trastuzumab and Heart Failure.

Cardiology Rouds.M A Y 2 0 0 7

121- Pentassuglia L and Sawyer DB.

The role of neuregulin-1beta/ErbBsignaling in the heart.

Exp Cell Res 315: 627-637, 2009.

122- Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Metsios GS, Carroll D andKitas GD.

The endothelium and its role in regulating vascular tone.

Open Cardiovasc Med J 4: 302-312, 2010.

123- Lemmens K, Doggen K and De Keulenaer GW.

Role of neuregulin-1/ERBB signaling in cardiovascular physiology and disease:Implications for therapy of heart failure.

Circulation 116: 954-960, 2007.

124- Di Cosimo S.

Heart to heart with trastuzumab: A review on cardiactoxicity.

Target Oncol 6: 189-195, 2011.

125- Lemmens K, Segers VF, Demolder M and De Keulenaer GW.

Roleof neuregulin-1/ErbB2 signaling in endotheliumcardiomyocyte crosstalk.

J BiolChem 281: 19469-19477, 2006.

126- Nakagami H, Takemoto M and Liao JK.

NADPH oxidasederivedsuperoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy.

JMol Cell Cardiol 35: 851-859, 2003

127- Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al.

Cardiacdysfunction in the trastuzumab clinical trials experience.

J ClinOncol 2002;20: 1215-21

128- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V et al.

Reversibility oftrastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course andresponseto medical treatment.

J Clin Oncol 2005;23(31):7820-6

129- Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, and Singal PK.

Trastuzumabinduced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'.

ExpClin Cardiol16: 70-74, 2011.

130- Bountioukos M, Doorduijn JK, Roelandt JR et al.

Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity

Eur J Echocardiogr 2003; 4(4):300-305

131- Gottlieb S, Keren A, Khoury Z et al.

Findings of automatic border detection in subjects with left ventricular diastolic dysfunction by echocardiography

J Am Soc Echocardiogr 1995; 8:149-161

132- Daou D, Van Kriekinge SD, Coaguila C, Lebtahi R, Fourme T, Sitbon O, et al.

Automatic quantification of right ventricular function with gated blood pool SPECT

J Nucl Cardiol 2004;11:293-304.

133- Elizabeth Tan-Chiu, Greg Yothers, Edward Romond, Charles E. et al.

Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized TrialComparing 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-3. 23 (31); 2005.*

134- Halyard YM, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L et al.

Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831.

J Clin Oncol 2009;27:2638-44.

135- Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, and Singal PK.

Trastuzumab induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'.

Exp Clin Cardiol16: 70-74, 2011.

136- Cai H and Harrison DG.

Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress.

Circ Res 87: 840-844, 2000.

137- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al.

Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.

N Engl J Med 2011;365(14):1273-83.

138- Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al.

Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience.

J Clin Oncol 2002;20: 1215-21

139- Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter, M.Scin et al.

For the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team:Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer.

The New England Journal of Medicine 2005; 353(16):1659-1672

140- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V et al.

Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and responseto medical treatment.

J Clin Oncol 2005;23(31):7820-6

141- ProcterA M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S et al.

Longer term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial.

J Clin Oncol 2010;28(21):3422-8

142- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.

N Engl J Med 2005; 353: 1673-84

143- Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al.

Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial.

J Clin Oncol 2009;27(34):5685-92 ([Epub 2009 Nov 2]).

144- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al.

Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.

N Engl J Med 2006;354(8):809-20.

145- R.Tanz et al.

tolérance cardiaque du trastuzumab.

Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction(2011) 40, 144-148.

146- Wysocki PJ, Hutka M.

Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in a young colorectal cancer patient – case report and review of literature.

Arch Med Sci 2009; 5: 277-80.

147- J.R. Makckey MD, M.Clemons MB BS MD et al.

Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy. Recommendations of the Canadian trastuzumab working group.2008

Curr Oncol. 2008 Jan; 15(1): 24-35

148- P.Beuzeboc, S.Scholl, J.Gligorov.

Anticorps anti-HER2.

Oncologie pratique 2008, pp 11-33

149- Dennis J. Slamon, M.D., Ph.D., Brian Leyland-Jones, M.D., StevenShak, M.D. et al.

Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Over expresses HER2.

N Engl J Med 2001; 344:783-792.

150- Telli.Ml and al.

trastuzumab- Related cardiotoxicity: calling Into question the concept of reversibility.

JCO; 2007;25, 23: 3525-3533.

151- Slamon D, Eiermann W, Robert N,

interim analysis phase III randomised trial comparing doxorubicine and cyclophosphamid followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicine and cyclophosphamid followed by docetaxel and trastuzumab (AC/ETH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients.

In Proceedings of San Antonio breast cancer symposium (SABCS): 2006

152- Meryem Aitelhaj, Siham LKhouyaali, Ghizlane Rais, et al.

Cardiacsafety of the adjuvant Trastuzumab in a Moroccan population:

observational monocentric study of about 100 patients.

BMC ResearchNotes 2013, 6:339.

153- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of Trastuzumab-Related

Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment.

J Clin Oncol 2005; 23(31); pp: 7820-7826.6

154- Freedman NJ, Ginsburg GS.

Novel-and ≪ neu ≫ -therapeutic possibilities for heartfailure.

J Am Coll Cardiol 2006; 48; pp: 1448-1450.

155- Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al.

Neureglins promot survival and growth of cardiac myocytes. Persitance of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes.

J Biol Chem 1998; 273; pp: 10261-10269.

156- Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, et al.

Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium-depressed expression and atenuated activation.

Basic Res Cardiol 2002; 100; pp: 240-249.

157- Halyard YM, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L et al.

Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831.

J Clin Oncol 2009;27:2638-44.

158- Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M et al.

Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study.

Ann Oncol 2008;19:1110-6.

159- 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 orWithout trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpressing Breast cancer : NSABP B-31.

J Clin Oncol 2005, vol 23 ; pp.7811-7819.

160- Serrano, C.; Corte, J.; De Mattos-Arruda, L. et al.

Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors.

Annals of Oncology 2011 22, pp. 418-24

161- Hutchins, L.; Unger, J.; Crowley, J. et al.

Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. New *England Journal of Medicine 1999 341, pp. 2061-2067*

162- Korte, M. ; Vries, E.; Lub-de Hooge, M. et al.

111Indiumtrastuzumab visualizes myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. European Journal of Cancer, *2007 Vol. 43, pp. 2046-2051*

163- Lefrak, E.; Pitha, J.; Rosenheim, S. et al.

A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity.

European Journal Cancer, 1973 Vol. 32, pp. 302-314

164- Perez, E. & Rodeheffer, R.

Clinical cardiac tolerability of trastuzumab.

Journal of Clinical Oncology, 2004 Vol. 22, No.2, pp. 322-329

165- Slamon, D.; Clark, G.; Wong, S.; Levin, W.; Ulrich, A. & McGuire, W.

Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.

Science, 1987 Vol.235, pp. 177-82

166- Romond, E.; Perez, E.; Bryant, J. et al.

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.

New England Journal of Medicine, 2005 Vol. 353, pp. 1673-1684

167- Shak, S.; Slamon, D.; Leyland-Jones, B.; et al.

Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.

New England Journal of Medicine, 2001 Vol. 344, No.11, pp. 783-792

168- Joensuu, H.; Kellokumpu-Lehtinen, P.; Bono, P. et al.

Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.

New England Journal of Medicine,2006 Vol. 354, pp. 809-820

169- Piccart-Gebhart, M.; Procter, M.; Leyland-Jones, B. et al.

Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.

New England Journal of Medicine,2005 Vol.353, pp.1659-1672

170- Favaudon V, Hennequin C.

Targeted drugs in radiation therapy.

Cancer Radiother 2004;8:S114-20.

171- Hortobagyi G.

Trastuzumab in the treatment of breast cancer.

N Engl J Med 2005;353:1734-6.

172- Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, Wongvipat PN, Lee HJ, Slamon DJ.

Monoclonal antibody to HER2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene.

Cancer Res 1999;59: 1347-55.

173- Taghian A, Jagsi R, Makris A, Goldeberg S, Ceilly E, Grignon L, et al.

Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: practice is culture driven rather than evidence based.

Int J Radiat Oncol Biol 2004;60:706-14.

174- A. El Mahfoudi, S. Aloualou , A. Elomrani , H. Alaoui , N. Ismaili , G. Belbaraka , M. El Khouchani

Toxicité de la radiothérapie concomitante au trastuzumab : expérience du centre hospitalier universitaire Mohammed-VI de Marrakech

Cross Mark 18 (2014) 591-637

175- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al

Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis.

Int J Cancer 1997 ; 71 : 800-9.

176- Carinale D, Colombo A, Sandri MT, et al.

Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition.

Circulation 2006;113:2474- 2481.

177- D. Cardinale, MT. Sandri, A. Colombo et al.

Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy.

Circulation, 2004; 109: 2749-2754.

178- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al.

Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy.

J Am CollCardiol 2000; 34; pp: 517-522

179- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al.

Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy.

Ann Oncol 2002; 13;pp: 710-715

180- Okumura H, Luchi K, Yoshida T, et al.

Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracyline-induced cardiotoxicity.

ActaHaematol 2000; 103; pp: 158-163.

181- Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, et al.

Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity during immunotherapy with trastuzumab.

Int J Cardiol 2007; 34; pp: 517-522

اقَسِمُ بالله ِالعَظِيمْ

أن أراقبَ الله في مِهنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أدوَارهَا في كل الظروف والأحَوال

بَاذِلا ًوسْعِي في استنقاذها مِن الهَلاكِ و المرَضِ و الألَم والقَلق.

وأن أَحفَظ لِلنّاس ِكرَامَتهُم، و أسْتر عَوْرَتهُم، و أكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رِعَايَتي الطبية للقريب و البعيد

،للصالح والطالح ،و الصديق و العدو.

وأن أثابر على طلب العلم ،أُسَخِره لنفعِ الإنسَان ..لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّم َمَن يَصغرني، وأكون أخا ًلِكُل ّ ِزَميل ٍفي المِهنَة

ِالطُبّيّة

مُتعَاونِينَ عَلى البر ّ ِو التقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إ يمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي،

نَقيّةً مِمّا يشينهَا تجَاه َالله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2015 أطروحة رقم 82

السمية القلبية لتراستوزوماب عند المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي في العلاج المساعد

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/10/23

من طرف

السيد شكيب ابرايم

المزداد في 13 يونيو 1988 بأولوز

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

السمية القلبية - تراستوزوماب - سرطان الثدي

اللجنة

السيدة	ل. السعدوني أستاذة في الطب الباطني	الرئيسة
السيدة	م. الخوشاني أستاذة مبرزة في علاج الأورام بالإشعاع	المشرفة
السيدة	س. زاوي أستاذة مبرزة في الصيدلة	الحكام