



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°:038

# LA THERAPIE CIBLEE EN ONCOLOGIE : CANCER DU SEIN

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Madame Meryem CHENNAQ**

*Née le 26 Février 1997 à Rabat*

*Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

## Docteur en Pharmacie

**Mots Clés** : Cancer du sein; Thérapies ciblées; Voies de signalisation;  
Anticorps monoclonaux

### Membres du Jury :

**Monsieur EL Mustafa EL FAHIME**  
Professeur de Biologie Moléculaire et Cellulaire  
**Monsieur Yahia CHERRAH**  
Professeur de Pharmacologie  
**Monsieur Younes RAHALI**  
Professeur de Pharmacie Galénique  
**Monsieur Jaouad EL HARTI**  
Professeur de Chimie Thérapeutique  
**Monsieur Rachid EL JAUDI**  
Professeur de Toxicologie

**Président du jury**  
**Directeur de thèse**  
**Juge**  
**Juge**  
**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**  
**1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

#### Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National

#### PV Rabat

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

#### Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Rabat**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

### **Rabat**

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie

*\*Enseignant militaire*

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**  
**Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*

*\*Enseignant militaire*

Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*

O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie

*\*Enseignant militaire*

Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

### **Rabat**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. Karim FILALI \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat

Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

**Pharmacie**

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*

Médecine interne  
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique

*\*Enseignant militaire*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*  
Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

##### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

##### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Hyg.  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale  
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie  
Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*

Pr. BOUZELMAT Hicham\*

Pr. BOUKHRIS Jalal\*

Pr. CHAFRY Bouchaib\*

Pr. CHAHDI Hafsa\*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*

Pr. DAMIRI Amal\*

Pr. DOGHMI Nawfal\*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham\*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*

Pr. EL KAOUI Hakim\*

Pr. EL WALI Abderrahman\*

Pr. EN-NAFAA Issam\*

Pr. HAMAMA Jalal\*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*

Pr. HJIRA Naouafal\*

Pr. JIRA Mohamed\*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham\*

Pr. MAHFOUD Tarik\*

Pr. MEZIANE Mohammed\*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*

Pr. MOUZARI Yassine\*

Pr. NAOUI Hafida\*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*

Pr. SAOUAB RACHIDA\*

Pr. SBITTI YASSIR\*

Pr. ZADDOUG OMAR\*

Pr. ZIDOUH SAAD\*

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

*\*Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi\*  
 Pr. BELBACHIR Siham  
 Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
 Catastrophes  
 Pr. BENNIS Azzelarab\*  
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
 Pr. DOUMIRI Mouhssine  
 Pr. EDDERAI Meryem\*  
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
 Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
 Pr. EL OMRI Noual\*  
 Pr. ELQATNI Mohamed\*  
 Pr. FAHRY Aicha\*  
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
 Pr. IKEN Maryem  
 Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
 Pr. KHALFI Lahcen\*  
 Faciale  
 Pr. KHEYI Jamal\*  
 Pr. KHIBRI Hajar  
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
 Pr. LABOUDI Fouad  
 Pr. LAHKIM Mohamed\*  
 Pr. MEKAOUI Nour  
 Pr. MOJEMMI Brahim  
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
 Pr. SATTE AMAL\*  
 Pr. SOUHI Hicham\*  
 Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
 Pr. ZAHID Hafid\*  
 Pr. ZAJJARI Yassir\*  
 Pr. ZAKARYA Imane\*

CCV  
 Psychiatrie  
 Médecine des Urgences et des  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Génétique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Anatomie Pathologique  
 Hématologie Clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Pharmacie Galénique  
 Néphrologie  
 Parasitologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
 Cardiologie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Chimie Analytique  
 Neurochirurgie  
 Neurologie  
 Pneumo-ptisiologie  
 Pharmacie Clinique  
 Virologie  
 Hématologie  
 Néphrologie  
 Pharmacognosie

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Chimique  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq  
*Rech. et de la Coop.*  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-Chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie  
  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*  
  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik  
Pr. BENZEID Hanane  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. CHERGUI Abdelhak  
végétales  
Pr. DOUKKALI Anass  
Pr. EL BAKKALI Mustapha  
Pr. EL JASTIMI Jamila  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. LAZRAK Fatima  
Pr. LYAHYAI Jaber  
Pr. OUADGHIRI Mouna  
Pr. RAMLI Youssef  
Pr. SERRAGUI Samira  
Pr. TAZI Ahnini  
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire  
Chimie  
Biochimie-Chimie  
Botanique, Biologie et physiologie  
  
Chimie Analytique  
Physiologie  
Chimie  
Histologie-Embryologie  
Chimie  
Génétique  
Microbiologie et Biologie  
Chimie Organique Pharmaco-Chimie  
Pharmacologie  
Génétique  
Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



---

## *Dédicaces*

---



*A mes parents madame LEMNINI Najate et monsieur CHENNAQ DRISS*

***A ma chère maman,***

*Je n'ai jamais su et je ne saurais jamais exprimer l'amour et la gratitude que j'éprouve envers toi. Je te remercie pour ta présence et ta forte et unique personne. Je te remercie pour tous les efforts qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Ta prière et ta Bénédiction m'ont toujours accompagné. Ainsi, je te dédie cette thèse comme l'un des fruits de ton éducation et de ton dévouement infini. Que Dieu, le tout puissant, puisse te donner santé, bonheur et longue vie, pour que je puisse te rendre encore plus fière. Je t'aime maman.*

***A mon cher papa,***

*C'est à toi et maman que je dois cette réussite. Je te remercie pour les sacrifices que tu as faits pour assurer mon éducation et mes études, tu m'as sans cesse apporté conseil, écoute et soutien tout au long de ma carrière.*

*Je te remercie pour les belles choses que tu vois en moi et les belles choses que tu me procure et pour la confiance permanente que tu me fais.*

*Puisse Dieu te prêter longue vie, avec bonne santé. Je t'aime papa.*

***A mon grand frère, CHENNAQ Sami***

*Ma réussite et aussi la tienne. Ton amour inconditionnel et surtout capricieux de grand frère m'a toujours accompagné. Ma vie n'aurait pas été la même sans ta présence et tes perpétuels gestes de protection. Puissent l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je t'aime.*

***A ma confidente Safiya,***

*A cette pure âme enjôleuse, que Dieu a mis sur mon chemin. Avec qui je partage que de beaux souvenirs. Je te dédie ce travail parce que ce parcours d'études, nous l'avons bel et bien traversé ensemble. Je t'aime*

***A ma chère amie Meryem,***

*A cette belle essence avec qui je partage mes fous rires, mes caprices et mes tristesses. Ton amitié est un attachement qui m'est très très cher. Je t'aime.*

-

***A mes amis et collègues,***

*A ces personnes que j'ai connus tout au long de ce magnifique chemin, que Dieu vous bénisse pour avoir donné à ce parcours un goût exceptionnel. Je remercie par cette occasion, Houda pour sa personne et son grand soutien inestimable, khaoula mon binôme de travail, Basma, Ahmed, Fayçal, Najwa, Yasmine, Ouiam, Nouhaila, Qatr ennada, Imane, à tous les membres de l'APIRR .... Et la liste est longue Dieu merci. Je vous aime.*



---

# *Remerciements*

---



*A notre président du jury*

*Professeur El Fahime El Mustafa*

*Professeur de biologie moléculaire et cellulaire*

*Permettez-moi de vous remercier Monsieur le Président, de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury malgré vos nombreuses occupations.*

*Veillez agréer cher Maître, l'expression de mon profond respect et de ma haute considération.*

*A Notre maître et directeur de thèse*

*Professeur Yahia Cherrah*

*Professeur de Pharmacologie et Toxicologie*

*Permettez-moi de vous remercier pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail auquel vous revient le mérite.*

*Je tiens à vous remercier pour votre chaleureux accueil, votre sens de l'écoute et votre immense sympathie. Vos grandes qualités humaines m'ont apportée un soutien inestimable.*

*Veillez accepter ma gratitude pour l'aide considérable que vous m'avez prodiguée.*

*A notre maître et membre du jury*

*Professeur Rahali Younes*

*Professeur de pharmacie galénique*

*Cher Maître, je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi le jury de thèse. J'ai bénéficié au cours de mes années d'étude et je continue de bénéficier de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines et votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.*

*Veillez agréer cher Maître, l'expression de ma profonde estime et de ma haute considération.*

*A notre maître et membre du jury*

*Professeur El harti Jaouad*

*Professeur de Chimie thérapeutique*

*Cher Maître, je vous remercie de m'honorer avec votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse et je suis très reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à ce travail. La vastité de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont toujours suscité mon admiration. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

*A notre maître et membre du jury*

*Professeur EL JAOUDI Rachid*

*Professeur de Pharmacologie et de toxicologie*

*Cher Maître, je vous remercie de m'honorer avec votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse et je suis très reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez recevoir, cher Maître, le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.*



---

## ***Liste des abréviations***

---



# Abréviations

<b>AAT</b>	: Antigènes associés à la tumeur
<b>AcM</b>	: Anticorps monoclonaux
<b>ADC</b>	: Conjugués drug-anticorps
<b>ADCC</b>	: Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
<b>ADCP</b>	: Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ASC</b>	: Aire sous la courbe
<b>ASCO</b>	: American society of clinical oncology
<b>ATP</b>	: Adenosine-triphosphate
<b>BRCA 1</b>	: Breast Cancer
<b>CAF</b>	: Fibroblastes associés aux cellules cancéreuses
<b>CAP</b>	: College of American Physician
<b>CDB</b>	: Cassures double brin
<b>CDC</b>	: Cytotoxicité dépendante du complément
<b>CDK</b>	: Kinases dépendantes des cyclines
<b>CIRC</b>	: Centre international de recherche sur le cancer
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CRISPR</b>	: Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats
<b>CRSR</b>	: Centre de référence de la santé reproductive
<b>CSC</b>	: cellules souches anticancéreuses
<b>CSC</b>	: Centres de santé communaux
<b>CSF</b>	: Colony-stimulating factors
<b>CSTN</b>	: Cancer du sein triple négatif
<b>CSU</b>	: Centres de santé urbains

<b>ECS</b>	: Examen clinique des seins
<b>EGFR</b>	: Epidermal growth factor receptor
<b>EMA</b>	: Agence européenne des médicaments
<b>ER</b>	: Récepteurs d'œstrogènes
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FISH</b>	: Hybridation fluorescente in situ
<b>FLSC</b>	: Fondation Lalla Salma
<b>FNUAP</b>	: Fonds des nations unies pour la population
<b>FSH</b>	: Hormone de stimulation folliculaire
<b>HER2</b>	: Human epidermal growth factor receptor 2
<b>HPV</b>	: Human Papillomavirus
<b>HRR</b>	: Réparation par recombinaison homologue
<b>HT</b>	: Hormonothérapie
<b>IA</b>	: Inhibiteurs des aromatasés
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>LH</b>	: Luteinizing hormone
<b>LHRH</b>	: Luteinising hormone releasing hormone
<b>LLA</b>	: Leucémie lymphoblastique aigüe
<b>LT</b>	: Lymphocyte T
<b>MAC</b>	: Complexe d'attaque membranaire
<b>MAPK</b>	: Protéines kinases activées par mitogénèse
<b>MEK</b>	: Mitogen-activated extracellular signal-regulated protein kinase
<b>mTOR</b>	: Mechanistic target of rapamycin
<b>NK</b>	: Cellules tueuses naturelles
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PARP</b>	: Poly (ADP-ribose) polymerase
<b>PARPi</b>	: PARP inhibitors
<b>PD1</b>	: Programmed cell death 1

**PDGFR** : Platelet-derived growth factor receptor

**PEC** : Prise en charge

**PI3K** : Phosphoinositide-3 kinase, : kinase phosphatidylinositol-3

**PIP** : Phosphatidylinositol phosphate

**RP** : Récepteurs de progestérone

**PTEN** : Phosphatase and tensin homologue gene

**PVH** : Papillomavirus humain

**RAPTOR** : Regulatory-associated protein of mTOR

**RCGC** : Registre des cancers de la région du grand Casablanca

**RH** : Récepteurs hormonaux

**RICTOR** : Rapamycine-insensitive companion of mTOR

**RTK** : Récepteurs des tyrosines kinases

**SERD** : Dégradation sélective des récepteurs d'œstrogènes

**SERM** : Modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes

**SOCS** : Suppressor of cytokine signalling

**SSB** : Single-strand break

**SSBR** : Réparation des cassures simple-brin

**STAT** : Signal transducers and activators of transcription

**TAM** : Macrophages associés à des tumeurs

**TCR** : T-cell receptor

**TGF** : Transforming growth factor

**TNF** : Facteurs de nécrose tumorale

**TNM** : Tumor, node, metastasis

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor



---

## *Liste des illustrations*

---



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Étapes de prise en charge des participantes au programme .....	10
<b>Figure 2</b> : Logigramme de la détection précoce du cancer du sein au Maroc .....	10
<b>Figure 3</b> : Statut HER2 par technique ICH et FISH .....	18
<b>Figure 4</b> : La signalisation PI3K/Akt/mTOR.....	44
<b>Figure 5</b> : La voie des MAP kinases .....	48
<b>Figure 6</b> : La voie de signalisation JAK-STAT .....	49
<b>Figure 7</b> : schéma représentatif des isoformes des récepteurs des oestrogène .....	50
<b>Figure 8</b> : Représentation du récepteur HER2.....	52
<b>Figure 9</b> : Les différents récepteurs HER .....	52
<b>Figure 10</b> : Statut HER2 par technique ICH et FISH.....	54
<b>Figure 11</b> : Régulation du cycle par les complexes CDk/cycline .....	55
<b>Figure 12</b> : Réparation anormale des cassures simple-brin (SSB) et déficience en (PARP).....	59
<b>Figure 13</b> : Inhibition des cellules T médiée par CTLA-4 .....	60
<b>Figure 14</b> : Inhibition des cellules T médiée par PD-1.....	62
<b>Figure 15</b> : Schéma illustrant la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR .....	63
<b>Figure 16</b> : Représentation schématique de la voie PI3K/Akt/mTOR et de ses inhibiteurs associés dans les tumeurs solides .....	66
<b>Figure 17</b> : Résumé de l'interaction entre les thérapies endocriniennes et les thérapies ciblées pour arrêter la croissance cellulaire .....	71
<b>Figure 18</b> : L'implication des HER dans les voies de signalisation .....	73
<b>Figure 19</b> : Les différentes molécules qui ciblent les récepteurs HER .....	75
<b>Figure 20</b> : Schéma de la létalité synthétique .....	78
<b>Figure 21</b> : Mécanisme d'action des inhibiteurs des PARP .....	79
<b>Figure 22</b> : l'aperçu de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR et de ses inhibiteurs .....	83
<b>Figure 23</b> : Les inhibiteurs de CDK4/6 .....	85
<b>Figure 24</b> : les cibles thérapeutiques dans le cancer du sein .....	89

# Liste des Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Les différents facteurs de risque et facteurs protecteurs liés au cancer mammaire. ....	7
<b>Tableau 2</b> : Facteurs pronostics du cancer du sein.....	8
<b>Tableau 3</b> : Résumé de la stratégie de PEC au Maroc .....	11
<b>Tableau 4</b> : Classification OMS (5e édition) des tumeurs épithéliales du sein .....	13
<b>Tableau 5</b> : Classification TNM du cancer du sein .....	15
<b>Tableau 6</b> : Outil pronostique - Score IHC 4- .....	19
<b>Tableau 7</b> : Sous-types intrinsèques du cancer du sein et leur corrélation clinico-pathologique .....	20
<b>Tableau 8</b> : Classification du CSTN et les implications thérapeutiques .....	20
<b>Tableau 9</b> : Les agents de chimiothérapie pour le cancer du sein.....	23
<b>Tableau 10</b> : Schéma posologique d'un régime commun de chimiothérapie adjuvante.....	24
<b>Tableau 11</b> : Les schémas les plus couramment utilisés pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein. ....	27
<b>Tableau 12</b> : Liste des médicaments de thérapie ciblée approuvés aux USA pour le cancer du sein mise à jour le 24 janvier 2023 .....	32
<b>Tableau 13</b> : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées dans le traitement du cancer fin 2015 en France .....	33
<b>Tableau 14</b> : Liste des 34 thérapies ciblées autorisées dans le traitement du cancer en 2022 au Maroc .....	34
<b>Tableau 15</b> : Exemple de certaines molécules faisant partie des small molecules. ....	37
<b>Tableau 16</b> : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux .....	40
<b>Tableau 17</b> : Exemple de certains anticorps monoclonaux. ....	40
<b>Tableau 18</b> : Les principales familles de récepteurs des facteurs de croissance .....	64
<b>Tableau 19</b> : Pharmacologie des principaux PARPi. ....	81
<b>Tableau 20</b> : les inhibiteurs de mTOR de première génération .....	83
<b>Tableau 21</b> : Indications, mécanisme d'action pharmacocinétique des principaux inhibiteurs de la CDK4/6.....	86
<b>Tableau 22</b> : Le prix de certaines molécules commercialisées sur le marché marocain. ....	102



---

# *Sommaire*

---



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie 1 : Généralités sur le cancer du sein</b> .....	5
I. Épidémiologie du cancer du sein.....	6
A. Incidence et mortalité.....	6
B. Facteurs de risques et facteurs protecteurs du cancer du sein.....	6
C. Facteurs pronostiques du cancer du sein .....	8
II. Dépistage et diagnostic précoces du cancer du sein dans les établissements au Maroc .....	9
III. Classification des tumeurs mammaires .....	12
A. Classification pathologique de l’OMS .....	12
1. Carcinome in situ (non invasif).....	14
2. Carcinome invasif.....	14
B. Classification par stade TNM .....	14
C. Classification à l'aide de biomarqueurs .....	17
1. Récepteurs hormonaux .....	17
2. HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2) .....	17
3. Ki67 .....	18
D. Classification moléculaire .....	19
1. Sous-types luminaux.....	19
2. HER2-Enrichi.....	19
3. Sous-types basaux .....	19
IV. Différents traitements du cancer du sein.....	21
A. Chirurgie .....	21
B. Radiothérapie.....	22
C. Chimiothérapie conventionnelle .....	22
D. Hormonothérapie .....	28

E. Thérapie ciblée.....	28
<b>Partie 2 : Thérapies ciblées dans le cancer du sein.....</b>	<b>30</b>
V. Classification générale des thérapies ciblées .....	35
A. Modes d'action des thérapies ciblées.....	36
1. Ciblage des cellules tumorales .....	36
2. Ciblage du microenvironnement de la tumeur .....	36
B. Classification des thérapies moléculaires ciblées.....	38
1. Petites molécules (small molecules).....	38
2. Anticorps monoclonaux .....	38
3. Vaccins thérapeutiques anti-cancéreux .....	41
4. Thérapie génique .....	41
VI. Classification spécifique des thérapies ciblées dans le cancer du sein en fonction des récepteurs cibles et des différents mécanismes d'action.....	43
A. Voies de signalisation .....	43
1. Voie de signalisation PI3k /AKT/ mTOR.....	43
2. Voie des Ras/MAPK.....	47
3. Voie JAK/STAT.....	48
B. Cibles des biothérapies dans le cancer du sein .....	50
1. Récepteurs hormonaux .....	50
2. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - HER2 .....	51
3. Protéines Cyclin-Dependent Kinases CDK4 et CDK6 .....	54
4. Récepteurs VEGFR .....	55
5. PARP .....	57
6. Protéine CTL4 et PDL1 .....	59
7. PI3K (phosphoinositide-3 kinase) et AKT.....	63
8. Mtor (Mechanistic or mammalian target of rapamycin) .....	65
C. Classification des thérapies ciblées selon leur mécanisme d'action.....	66

1. Ciblage des récepteurs hormonaux .....	66
a) Tamoxifène : SERM.....	66
b) Fulvestrant : SERD un antiestrogène pur .....	67
c) Inhibiteurs d'aromatase .....	67
d) Agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante.....	69
(1) Triptoréline.....	70
2. Les anticorps monoclonaux.....	71
a) Ciblage du HER2 .....	72
(1) Trastuzumab (herceptin®) .....	72
(2) Pertuzumab.....	73
(3) Ado-trastuzumab emtansine.....	74
b) Inhibiteurs de PD1 .....	75
(1) Pembrolizumab et Nivolumab.....	75
c) Inhibiteurs de PD-L1 .....	76
(1) Atezolizumab .....	76
d) Ciblage de VEGF.....	77
(1) Le bevacizumab (Avastin®) .....	77
3. Petites molécules .....	78
a) Inhibiteurs de PARP .....	78
b) Inhibiteurs des mTOR .....	81
(1) Inhibiteurs de mTOR : La première génération.....	82
(2) Inhibiteurs ATP-compétitifs de mTOR : La deuxième génération.....	84
(3) Inhibiteurs de mTOR : La troisième génération .....	84
c) Inhibiteurs de la CDK4/6.....	84
d) Inhibiteurs de AKT .....	87
e) Inhibiteurs PI3K inhibitor.....	88

f) Inhibiteurs « Dual PI3K/mTOR » .....	88
VII. Thérapies combinées dans le traitement du cancer du sein.....	90
1. Association d'une thérapie à cible moléculaire et d'une thérapie endocrinienne.....	90
a) Inhibiteur de mTOR plus inhibiteurs des récepteurs hormonaux.....	91
b) Inhibiteurs de la CDK 4/6 plus inhibiteurs des récepteurs hormonaux.....	91
c) Inhibiteurs de la PI3K ou « dual inhibiteur de la PI3K/mTOR » plus inhibiteur de l'aromatase .....	92
d) Inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR plus inhibiteurs des récepteurs hormonaux.....	93
2. Combinaison de l'immunothérapie et de la chimiothérapie .....	93
3. Association de l'immunothérapie et de l'endocrinothérapie.....	94
4. Triple combinaison .....	94
5. Avantages et défis de l'utilisation de la polythérapie dans le traitement du cancer du sein .....	96
a) Avantages .....	96
b) Défis .....	97
VIII. Nanotechnologie, technologie informatique et nouvelles options de traitement en développement.....	98
A. Nanotechnologie.....	98
B. Technologie informatique.....	99
IX. Aspect pharmaco économique des thérapies ciblées .....	101
<b>Conclusion</b> .....	104
<b>Résumés</b> .....	107
<b>Références</b> .....	111



---

# ***Introduction***

---



En 2020, le cancer était à l'origine de près de 10 millions de décès, soit un décès sur six. De ce fait il est la principale cause de mortalité dans le monde [1]. Les cancers varient d'un pays à un autre. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, environ 30% des cas de cancer sont imputables à des infections telles que l'hépatite ou l'infection par le papillomavirus humain (PVH) [2]. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique. Le cancer le plus courant dans le monde est celui du sein. Il a atteint environ 2,26 millions de cas en 2020.

Le cancer se caractérise par la prolifération de cellules qui ont réussi à échapper aux mécanismes de contrôle endogène [3]. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. Il s'agit d'une maladie de l'ADN conduisant à une prolifération cellulaire incontrôlée en rapport avec l'accumulation d'altérations génétiques. Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis, grâce à l'identification de ces altérations et à une meilleure connaissance des cibles moléculaires des thérapies, d'identifier des marqueurs potentiellement utiles à la prise en charge thérapeutique des malades [4].

Le diagnostic du cancer du sein repose essentiellement sur un examen anatomopathologique réalisé sur un tissu prélevé au niveau de la tumeur après la réalisation de la mammographie. Il s'agit de l'examen principal qui permet de mettre en évidence les récepteurs exprimés à la surface des cellules cancéreuses. Les principaux récepteurs sont les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et progestérone et le récepteur HER2. Il fait partie de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). Une amplification du gène HER2 et/ou une surexpression des protéines peuvent être observées dans le carcinome du sein et sert de facteur pronostique négatif. Sa absence est généralement associée à un comportement clinique plus agressif [5].

Jusqu'à la fin des années 90, l'arsenal thérapeutique était devenu limité. Il est représenté en grande partie par la classe des chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques) pour lesquelles les activités de recherche et de développement pour pallier à leur intolérance venaient à s'essouffler. Ceci est dû à leur manque de spécificité et de sélectivité vis-à-vis des cellules saines et cancéreuses, entraînant de nombreux effets indésirables. Dans les années 2000, la biothérapie est venue remédier à ce manque. Les premières thérapies ciblées ont été autorisées. Le trastuzumab a été la première thérapie ciblée à intégrer le marché, pour le traitement des cancers du sein métastatique HER2 positifs.

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (comme des inhibiteurs de protéines kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (biologiques comme les anticorps monoclonaux).

Cette biotechnologie fait partie de ce que l'on appelle la « médecine de précision ». A l'avenir et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part et l'augmentation des thérapies ciblées d'autre part, la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification d'une altération moléculaire unique, mais pourrait intégrer un ensemble complexe de caractérisations génomiques qui ferait de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui est spécifiquement adapté, ce que l'on appelle « médecine personnalisée ».

L'association ou la conjugaison des thérapies ciblées avec les autres traitements conventionnels ont considérablement amélioré la prise en charge du cancer du sein.

Ce document est divisé en deux parties : la première partie sera consacrée aux généralités sur le cancer du sein. Nous aborderons l'aspect épidémiologique de ce dernier ainsi que les principaux établissements qui luttent et prennent en charge le cancer du sein, le dépistage, le diagnostic avant d'enchaîner avec la classification des tumeurs mammaires. Les différents types de traitement seront ensuite évoqués avec une introduction aux thérapies ciblées, qui seront développées dans la partie suivante.

La deuxième partie de cette thèse comprend cinq chapitres. Le premier chapitre sera dédié à la classification générale des thérapies ciblées. S'ensuivra la classification spécifique des thérapies ciblées en fonction des récepteurs cibles. Nous aborderons ensuite les voies de signalisation ainsi que les cibles des biothérapies dans le cancer du sein qui jouent un rôle primordial dans le développement des thérapies ciblées. La classification des thérapies ciblées selon leur mécanisme d'action en évoquant les molécules phares sera également détaillée dans le deuxième chapitre.

Les combinaisons des thérapies sont devenues une démarche essentielle dans le traitement du cancer du sein. C'est pour cela que j'ai jugé nécessaire de développer cette partie dans le chapitre quatre avant de passer au chapitre cinq. Celle-ci traitera la nanotechnologie, la technologie informatique et les nouvelles options de traitement en développement. Finalement, le cinquième et chapitre final sera consacré à l'aspect pharmacoeconomique des thérapies ciblées.

Cette thèse a pour objectif de passer en revue la littérature des diverses thérapies ciblées, leurs mécanismes d'actions et leur importance dans le traitement et la lutte contre le cancer du sein.



---

***Partie 1 :***  
***Généralités sur le cancer du sein***

---



# **I. Épidémiologie du cancer du sein**

## **A. Incidence et mortalité**

En 2020, on a recensé 2,3 millions de femmes atteintes de cancer du sein et 685 000 décès par cancer du sein à l'échelle mondiale. Au cours des cinq années passées, 7,8 millions de femmes en vie s'étaient vues diagnostiquer un cancer du sein, ce qui fait de ce dernier le cancer le plus courant à l'échelle du globe.

Le cancer du sein est présent dans tous les pays du monde et touche des femmes de tous âges à partir de la puberté mais peut également toucher les hommes [6].

L'incidence des tumeurs mammaires aux États-Unis et en Europe est le double de celle des pays asiatiques. Dans les pays en développement, il a été signalé que l'incidence de ce cancer augmente de 5 % chaque année, tandis que dans les pays à revenu faible ou intermédiaire tels que les pays d'Afrique et la Polynésie, un taux plus élevé de mortalité est observé. En Afrique subsaharienne par exemple, la moitié des femmes qui décèdent du cancer du sein ont moins de 50 ans [7].

Au Maroc, selon l'outil de prédiction GLOBOCAN Cancer Tomorrow, le nombre de nouveau cas de cancer mammaire en 2020 est estimé à 11 747 et prévoit une augmentation de plus de 46% d'ici 2040 [8]. Les classes d'âge ayant les incidences spécifiques les plus élevées sont 55-59, 50-54 et 60-64 ans avec 197,3 ; 158,6 et 154,4 pour 100 000 femmes respectivement [9].

## **B. Facteurs de risques et facteurs protecteurs du cancer du sein**

La genèse du cancer du sein est multifactorielle et ne peut être expliquée par un seul facteur étiologique. La recherche épidémiologique a identifié des facteurs de risque liés à la reproduction et au mode de vie. Un ensemble considérable de preuves scientifiques indique que certaines pathologies mammaires préexistantes et l'exposition à des produits chimiques et à des rayonnements courants, séparément ou ensemble, contribuent à l'incidence de plus en plus élevée observée au cours des dernières décennies. Le tableau 1 résume les facteurs qui influencent le développement du cancer du sein [10,11].

**Tableau 1: Les différents facteurs de risque et facteurs protecteurs liés au cancer mammaire.**

	Facteurs	Effet sur le risque
Généraux	Augmentation de l'âge [10,12,13]	↑
	Sexe féminin	↑
	Zone de résidence	↑↓
	Rayonnement ionisant	↑
Génétiques	BRCA et autres mutations génétiques [12,14]	↑
	Antécédents familiaux - apparition précoce/maladie bilatérale/parent du premier degré	↑
Facteurs hormonaux	Menstruations précoces [15,16]	↑
	Ménopause tardive	↑
	Grossesse à terme tardive/nulliparité	↑
	Allaitement maternel	↓
	Cycles irréguliers/anovulatoires	↓
	Augmentation de la parité	↓
	Traitement hormonal substitutif – post ménopause	↑
	Ovariectomie bilatérale précoce	↓
	Utilisation de contraceptifs oraux – antérieure/actuelle [12,17–19]	↑
Affections du sein	Densité mammographie accrue	↑
	Maladie mammaire proliférative bénigne	↑
L'obésité et le style de vie	Activité physique [12,20,21]	↓
	Obésité pré ménopausique	↓
	Obésité post-ménopausique	↑
	Tabagisme, alcool	↑
	Composés perturbateurs endocriniens	↑

( ↑ : Augmentation du risque ; ↓ : Diminution du risque ; ↑↓ : facteur de risque et protecteur)

## C. Facteurs pronostiques du cancer du sein

Les facteurs pronostiques majeurs, utilisés pour les décisions thérapeutiques, sont les sous-types histologiques et biologiques de cancer du sein et le stade au diagnostic. Le pronostic peut varier de façon majeure d'un cas à l'autre, en fonction des facteurs décrits dans le tableau 2.

Une nouvelle plateforme gratuite anglaise « Predict UK » vient d'être mise en ligne [22]. Elle renseigne sur le pronostic des cancers du sein en prenant en considération les données biologiques usuelles. Elle est de plus en plus utilisée en Europe.

**Tableau 2 : Facteurs pronostics du cancer du sein.**

Les facteurs	Les différents paramètres
Facteurs épidémio-cliniques	<ul style="list-style-type: none"><li>- Poussée évolutive [23–25]</li><li>- L'âge [26–28]</li><li>- Stade évolutif (classification TNM) [29,30] [31]</li></ul>
Facteurs histologiques	<ul style="list-style-type: none"><li>- Grade SBR [32,33,35,36]</li><li>- Envahissement ganglionnaires histologique [34–36]</li><li>- Les récepteurs hormonaux (RH) [28,37–40]</li></ul>
Facteurs biologiques	<ul style="list-style-type: none"><li>- BCRA1 et BCRA2 [41,42] [43,44] [45].</li><li>- Cellule en phase S [35,46,47]</li><li>- Oncogène HER2-NEU [35,48]</li><li>- Protéine 53 [49]</li></ul>

## **II. Dépistage et diagnostic précoces du cancer du sein dans les établissements au Maroc**

Au Maroc, le Ministère de la Santé en collaboration avec la fondation Lalla Salma (FLSC), le FNUAP et l’OMS, a constitué un comité d’experts nationaux et internationaux pour élaborer le protocole et les lignes directrices pour le dépistage, le diagnostic et le traitement des cancers du sein et du col de l’utérus. Ce programme a été lancé en 2010 dans deux régions (Meknès et Rabat) et a été progressivement élargi à l’ensemble des 12 régions pour le cancer du sein et à huit régions pour le cancer du col de l’utérus [50].

Seules les femmes âgées de 40 à 69 ans sont admissibles au dépistage du cancer du sein. Comme l’incidence de cette tumeur augmente brusquement à partir de l’âge de 40 ans, la limite inférieure de l’âge cible pour son dépistage est passée de 45 à 40 ans en novembre 2016. Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré peuvent bénéficier d’un dépistage à tout âge. Sont exclues les patientes qui ont eu un cancer du sein ou qui consultent pour une symptomatologie connue en faveur de celui-ci. Les prestataires de services sont tenus d’avoir le consentement verbal des participantes au programme de dépistage en les sensibilisant et en les informant de l’intérêt et de l’importance de cet acte [9].

En 2019, plus de 1375 cas de cancer du sein ont été confirmés : 1054 cas dans le milieu urbain et 321 cas dans le milieu rural [51].

Les étapes de prise en charge doivent strictement être respectées, les femmes sont tenues de se présenter en premier lieu aux structures de niveau 1 puis seront référées au niveau 2 si nécessaire (figure 1).

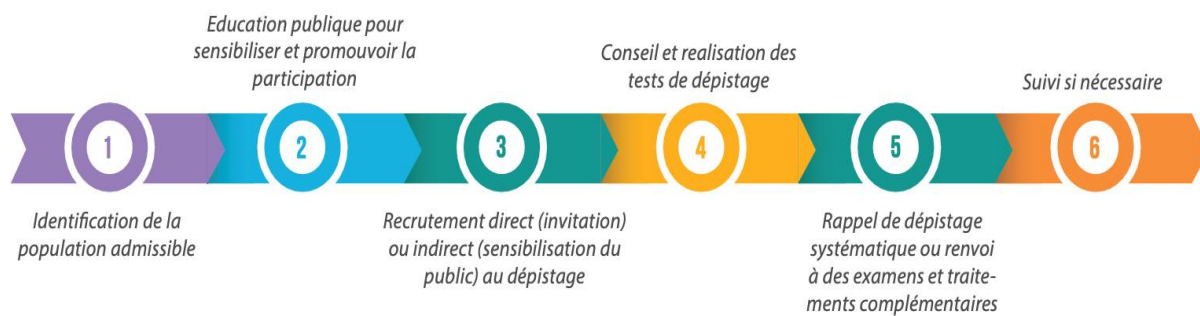


Figure 1 : Étapes de prise en charge des participantes au programme [52].

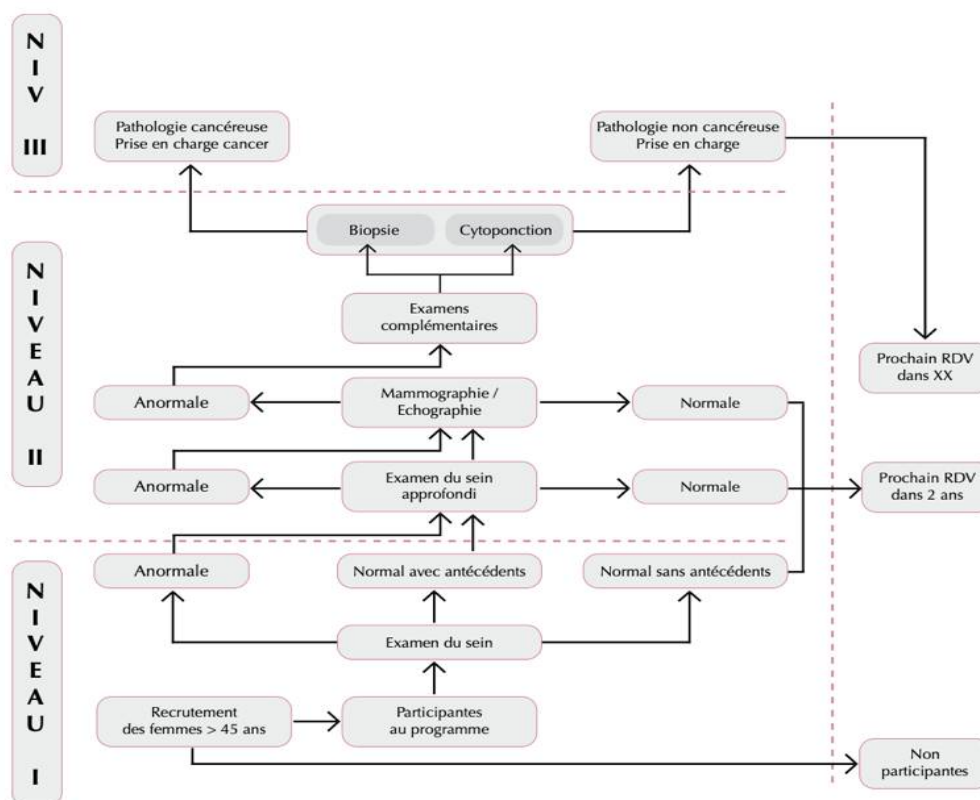


Figure 2 : Logigramme de la détection précoce du cancer du sein au Maroc [52].

**Tableau 3 : Résumé de la stratégie de PEC au Maroc [53].**

	Établissement de niveau	Établissement de niveau 2	Établissement de niveau 3
Quoi ?	Dépistage précoce	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic précoce des cancers de sein</li> <li>- Traitement des lésions précancéreuses du cancer du col utérin</li> </ul>	Prise en charge thérapeutique des cas de cancers invasifs
Où ?	Centres de soins de santé de base ou structures d'appuis : les centres de santé urbains CSU et les centres de santé communaux CSC	Centres de référence de la santé reproductive (CRSR), cabinets et cliniques des médecins spécialistes	Centres régionaux d'oncologie publiques ou centre hospitaliers universitaires, cliniques privées d'oncologie
Pour qui ?	Femmes de 40 à 69 ans pour le cancer du sein	Femmes référées par le niveau 1	Femmes diagnostiquées par le niveau 2
Par qui ?	Médecins généralistes ou infirmiers	Médecins et gynécologues spécialistes	Médecins spécialistes : oncologues, chirurgiens et radiothérapeutes
Comment ?	<p>Accueil, recrutement des participantes, information sur le programme, le test de dépistage recommandé : l'examen clinique des seins ECS et des ganglions.</p> <p>Si l'examineur découvre une tumeur, il devra préciser ces caractéristiques : nombre, siège, taille, limites, consistance, forme, mobilité, l'existence d'une inflammation, la fixation (superficielle ou profond) et l'existence de l'écoulement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accueil, examen clinique, mammographie, échographie et examens complémentaires</li> <li>- Devant chaque anomalie suspecte, le gynécologue est tenu de pratiquer une cytoponction ou une micro biopsie à l'aiguille. Les prélèvements seront envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour examen.</li> </ul>	Accueil, prise en charge thérapeutique

### **III. Classification des tumeurs mammaires**

L'utilisation de diverses méthodes de classification permet de mieux planifier le traitement et d'améliorer le pronostic. Une variété de méthodes cliniques, pathologiques et moléculaires est actuellement utilisée pour stratifier le cancer du sein. Pour une meilleure compréhension, les différents systèmes de classification couramment utilisés sont subdivisés en groupes suivants :

- Classification pathologique
  - Classification de l'OMS
- Classification par stades
  - Stadification TNM
- Classification à l'aide de biomarqueurs
- Classification moléculaire

#### **A. Classification pathologique de l'OMS**

La classification des tumeurs du sein couramment utilisée est celle de l'OMS publiée dans la 5<sup>e</sup> édition en 2019 [54] (tableau 4).

**Tableau 4 : Classification OMS (5e édition) des tumeurs épithéliales du sein [53].**

<p>Proliférations épithéliales bénignes et précurseurs Adénose et lésions sclérosantes bénignes Adénomes Tumeurs épithélio-myoépithéliales</p>	<p>Carcinome mammaire invasif Carcinome du canal infiltrant NOS Carcinome micro-invasif Carcinome lobulaire invasif</p>
<p>Tumeurs papillaires Papillome intracanales Carcinome canalaire papillaire in situ Carcinome papillaire encapsulé Carcinome papillaire encapsulé avec invasion Carcinome papillaire solide Carcinome papillaire invasif</p>	<p>Carcinome tubulaire Carcinome cribriforme Adénocarcinome mucineux Cystadénocarcinome mucineux Carcinome oncocytaire Carcinome riche en lipides Carcinome micropapillaire invasif Carcinome à différenciation apocrine Carcinome métaplasique</p>
<p>Néoplasie lobulaire non invasive Hyperplasie lobulaire atypique Carcinome lobulaire in situ NOS Carcinome lobulaire in situ classique Carcinome lobulaire in situ floride Carcinome lobulaire in situ Pléomorphiclobulaire in situ</p>	<p>Tumeurs rares et de type glandes salivaires Carcinome acineux Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétoire Carcinome muco-épidermoïde Adénocarcinome polymorphe Carcinome à grandes cellules</p>
<p>Carcinome canalaire in situ (CCIS) DCIS de faible grade nucléaire DCIS de grade nucléaire intermédiaire DCIS de grade nucléaire élevé</p>	<p>Tumeurs neuroendocrines Tumeurs neuroendocrines grade 1,2 Carcinome neuroendocrine, NOS Carcinome neuroendocrine, à petites cellules Carcinome neuroendocrine, à grandes cellules</p>

### **1. Carcinome in situ (non invasif)**

- Carcinome canalaire in situ (CCIS) ou ductal carcinoma in situ (DCIS) [55] [56]
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS) [57][58]

### **2. Carcinome invasif**

- Carcinome lobulaire invasif [59]
- Carcinome mucineux [60]
- Cancer du sein métaplasique (CSM) [61]
- Carcinome du canal infiltrant, non spécifié ailleurs (NOS)/No Special Type (NST) :  
Type (NST)

## **B. Classification par stade TNM**

C'est Pierre Denoix qui a commencé à développer le système TNM (tumeur-nœud-métastase) en mettant l'accent sur les trois principaux facteurs déterminants l'issue des patients atteints de cancer : T se référant à la taille de la tumeur primaire, N à l'implication des ganglions lymphatiques régionaux et M à la présence de métastases à distance. La stadification TNM est basée sur des données cliniques, radiologiques et pathologiques [62].

**Tableau 5 : Classification TNM du cancer du sein [61].**

T	Tumeur primitive
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
To	La tumeur primitive ne peut pas être détectée
Tis	DCIS, LCIS, maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 2cm dans sa plus grande dimension
T1mic	Micro invasion ≤ 0,1cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur > 0,1 cm mais ≤ 0,5 dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 0,5 cm mais ≤ 1 dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 1 cm mais ≤ 2 dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm mais ≤ 5 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
N	Ganglions lymphatiques régionaux
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N1 mi	Micro métastases > 0,2 mm et 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
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 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, 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 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 des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
M	Métastases à distance
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase (s) à distance

## C. Classification à l'aide de biomarqueurs

### 1. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs des œstrogènes (RE) et les récepteurs de la progestérone (RP) sont des membres de la famille des récepteurs nucléaires des hormones et leur rôle en tant qu'agents pronostiques et prédictifs a été bien établi à tous les stades du cancer du sein [63].

L'application d'anticorps spécifiques aux récepteurs hormonaux par immunohistochimie (IHC) est utilisée pour déterminer la positivité du RE et du RP. Les tumeurs exprimant plus de 1 % de cellules cancéreuses colorées pour le RE ou le RP sont étiquetées comme positives pour le récepteur hormonal respectif, conformément aux directives du College of American Physician (CAP) [64]. Il a été démontré le traitement endocrinien a un pronostic favorable.

Différents scores tels que le score d'Allred et le score H ont été établis pour quantifier la positivité des récepteurs hormonaux. Selon les directives 2020, les tumeurs dont 1 à 10 % des cellules présentent une coloration pour le RE ou le RP doivent être qualifiées de "faiblement positives" [64].

### 2. HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2)

Her2 appartient à un groupe de récepteurs de facteurs de croissance, sur-exprimé dans 15 à 20 % des cancers du sein [65]. Il a un potentiel à la fois pronostique et prédictif car il existe une multitude de thérapies dirigées contre Her2, telles que le trastuzumab, le pertuzumab, l'ado-trastuzumab emtansine, le lapatinib, le neratinib, le tucatinib, etc. Les anti-

HER2 ont montré qu'ils offraient un avantage significatif en terme de survie aux patients Her2 positifs [66]. La détermination du statut Her2 est effectuée par des techniques d'IHC et d'hybridation in situ fluorescente FISH [67]. Comme pour le test des récepteurs hormonaux, le CAP a établi des directives pour le test Her2. Toute tumeur présentant un score 3+ à l'IHC ou un score 2+ à l'IHC et un test FISH positif à double ou simple sonde est considérée comme ayant une maladie Her2 positive [67]. Ce sous-groupe de patientes atteintes de cancer du sein peut être soit positif, soit négatif aux récepteurs hormonaux et peut être sous-classé en conséquence.

Le cancer du sein est classé comme "cancer du sein triple négatif" (CSTN) si la tumeur n'exprime pas RE, RP et Her2. Le critère diagnostique couramment utilisé est une coloration IHC de moins de 1 % pour le RE et le RP, ainsi qu'un résultat négatif pour Her2 par IHC (0 ou 1+) ou 2+ par IHC et négatif par FISH [64–68]. Le CSTN représente environ 13 à 17 % de tous les cancers du sein [33,61,63–70]. Il s'agit d'une variante plus agressive, plus fréquente chez les jeunes femmes, associée à des tumeurs de grade plus élevé, à des taux de réponse plus élevés à la chimiothérapie et à un pronostic plus défavorable [71,72]. On sait également qu'il est associé à des mutations du gène 1 de susceptibilité au cancer du sein (BRCA1) dans jusqu'à 20 % des cas [73].

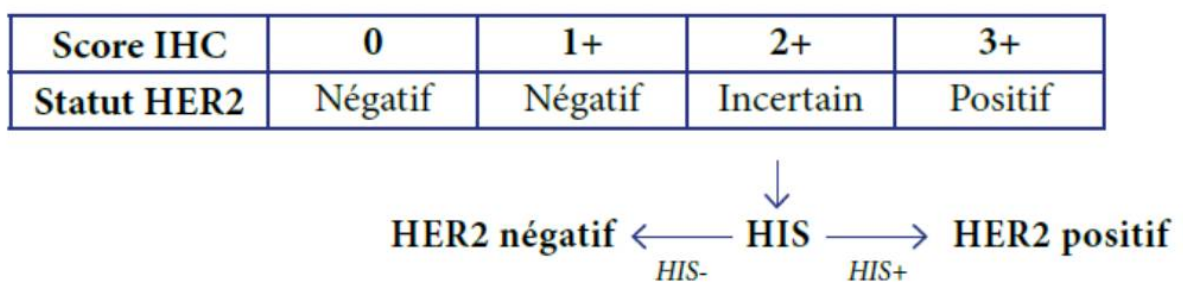


Figure 3 : Statut HER2 par technique ICH et FISH [73].

### 3. Ki67

Ki67 est une protéine nucléaire qui agit comme un biomarqueur de la prolifération cellulaire [74]. Son utilisation comme agent pronostique ou prédictif (index mitotique de prolifération) est encore controversée en raison de son manque potentiel de reproductibilité et de l'absence d'un seuil standard [74]. Cependant, il est souvent utilisé comme marqueur de substitution avec les autres biomarqueurs énumérés ci-dessus, car il s'agit d'un outil relativement peu coûteux et de nombreuses méta-analyses ont suggéré sa valeur pronostique indépendante [75].

IHC4 est un outil pronostique qui combine tous les RE, RP, Her2neu et Ki 67. Il donne un score pronostique unique basé sur une évaluation IHC semi-quantitative des 4 biomarqueurs [76,77] (tableau 6).

**Tableau 6 : Outil pronostique - Score IHC 4- [74].**

Score IHC 4	Risque de récurrence du cancer du sein
≤ - 30	Faible risque
-30 ~ 30	Risque intermédiaire
≥ 30	Risque élevé

## **D. Classification moléculaire**

Perou et ses collègues ont publié l'article fondateur qui a conduit à l'identification des sous-types intrinsèques en 2000 [78].

### **1. Sous-types luminaux**

Ils sont subdivisés en luminaux A et luminaux B. Ils expriment généralement les cytokératines 8 et 18 et sont les sous-types les plus courants du cancer du sein. Le nom "luminal" provient de leur ressemblance avec la composition génétique de l'épithélium luminal du sein. La plupart des cancers à récepteurs hormonaux positifs se retrouvent dans ce sous-type et la principale différence entre A et B est que les B sont plus susceptibles d'avoir un Ki67 élevé > 14%, d'avoir un grade plus élevé, d'être RP négatif ou Her2 positif et d'avoir une expression plus élevée des gènes de prolifération [79].

### **2. HER2-Enrichi**

Ce sous-type se caractérise par une forte expression de HER2 et des groupes de gènes de prolifération et une faible expression des groupes de gènes luminaux et basaux [80]. Ces tumeurs sont souvent négatives pour le RE et le RP. Toutes les tumeurs qui sont positives pour Her2 en IHC/FISH ne font pas partie de ce sous-groupe ou vice versa, car certaines tumeurs positives pour Her2 peuvent également faire partie du sous-type luminal [45].

### **3. Sous-types basaux**

La plupart de ces tumeurs entrent dans la catégorie des CSTN parce qu'elles sont RE, RP et HER2 négatifs. Les cancers du sein de type basal sont généralement des cancers de haut grade qui se caractérisent par une régulation ascendante des gènes exprimés par les cellules

basales, notamment les cytokératines de haut poids moléculaire (CK5 et 14), la P-cadhérine et le récepteur du facteur de croissance épidermique [46]. La corrélation clinico-pathologique des sous-types intrinsèques est résumée dans le tableau 7.

**Tableau 7: Sous-types intrinsèques du cancer du sein et leur corrélation clinico-pathologique [49-50].**

	Luminal A	Luminal B	HER 2 enrichi	Basal like
Expression d'ER/PR	Fortement positif	Positivité variable	Positif ou négatif	Négatif
Amplification de HER2	Communément absent	Présent dans un petit sous-groupe	Commun	Absent
Grade	1,2	2,3	2,3	3
Ki67	Bas	Légèrement élevé	Élevé	Élevé

Le CSTN a fait l'objet de nombreuses études et d'une classification en plusieurs sous-types [48]. Cette analyse approfondie de l'expression génétique de base, qui peut avoir des implications thérapeutiques, est également présentée dans le tableau 8 [49-50].

**Tableau 8 : Classification du CSTN et les implications thérapeutiques [49-50].**

CSTN sous-types	Implication thérapeutique selon les sous-types
Basal like 1	Platines et inhibiteurs PARP
Basal like 2	mTOR, inhibiteur des facteurs de croissance
Mésenchymal	mTOR, inhibiteur des facteurs de croissance
Mésenchymal stem like	mTOR, PI3K, inhibiteurs du MEK
Luminal androgen receptor	Antagoniste des androgènes, inhibiteurs du PI3K
Modulateur immunitaire	Platines, inhibiteurs du PARP

Des études récentes basées sur des données génomiques et transcriptomiques ont conduit au profilage détaillé des tumeurs, à l'identification de diverses mutations pilotes et à la reclassification du cancer du sein. Il s'agit d'un domaine dynamique en constante évolution. Une nouvelle sous-classification semble être la voie à suivre alors que l'ère de la médecine de précision et personnalisée fait surface.

## **IV. Différents traitements du cancer du sein**

Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein : la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Selon les cas, les traitements peuvent avoir différents objectifs [81]:

- Supprimer la tumeur ou les métastases ;
- Réduire le risque de récurrence ;
- Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ;
- Améliorer le confort et la qualité de vie de la personne malade, en traitant les symptômes engendrés par la maladie.

### **A. Chirurgie**

La chirurgie reste une stratégie essentielle dans la prise en charge du cancer du sein et constitue souvent la première étape du traitement. Elle peut toutefois intervenir après un traitement préalable (chimiothérapie, radiothérapie ou combinaison des deux) [82]. Il existe deux types de mastectomie :

- La tumorectomie ou mastectomie partielle est celle qui est privilégiée dès que cela est possible ; on parle de chirurgie conservatrice,
- La mastectomie totale où la totalité de la glande mammaire ainsi que le mamelon sont retirés [29].

Dans le cas du cancer du sein inflammatoire, la chirurgie est contre-indiquée. Contrairement au cancer infiltrant, la mastectomie est systématiquement complétée par un retrait des ganglions se trouvant à proximité, soit en retirant uniquement le ganglion sentinelle qui reçoit le drainage lymphatique du sein [29], soit par curage où la totalité des ganglions axillaires est retirée. Par la suite, l'ensemble des ganglions retirés sont analysés en anatomopathologie afin de confirmer ou non leur envahissement par des cellules cancéreuses. L'envahissement ganglionnaire est un marqueur important de survie. Cela permet de juger l'extension de la tumeur et le risque métastatique [82].

## **B. Radiothérapie**

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers qui utilise des radiations pour détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains périphériques. On peut avoir recours à la radiothérapie pour traiter le cancer du sein à presque tous les stades. Il s'agit d'un moyen efficace pour réduire le risque de récurrence après la chirurgie. De plus, il est couramment utilisé pour soulager les symptômes causés par le cancer du sein métastatique [83].

Trois techniques sont actuellement pratiquées :

- Téléradiothérapie ou radiothérapie transcutanée ou radiothérapie externe : qui utilise des faisceaux de radiations de l'extérieur pénétrant le corps. C'est le type de radiothérapie le plus couramment utilisé pour le cancer du sein [83–85].
- Curiethérapie ou radiothérapie interne (après intervention chirurgicale pour enlever la tumeur) qui consiste à implanter des sources radioactives scellées dans la tumeur (endocuriethérapie ou interstitielle) ou encore à son contact, dans une cavité naturelle (plésiocuriethérapie ou endocavitaire) ou dans un conduit naturel (endoluminale) [83–85].
- Radiothérapie métabolique, qui utilise des radioéléments administrés sous forme liquide [83–85].

## **C. Chimiothérapie conventionnelle**

La chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées en tant que modalité unique ou peuvent être combinées chez les patients positifs aux récepteurs mais administrées de manière séquentielle. La thérapie ciblée est toujours associée à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie, ou aux deux, lorsque le patient est Her2/neu positif. Le rôle de la chimiothérapie dans les contextes adjuvant et néo-adjuvant dans le cancer du sein précoce et localement avancé sera abordé dans ce chapitre.

**Tableau 9 : Les agents de chimiothérapie pour le cancer du sein.**

Anthracyclines (p. ex. doxorubicine, épirubicine, doxorubicine liposomale pégylée) [82]
Taxanes (p. ex. paclitaxel, docétaxel, paclitaxel lié à l'albumine en nanoparticules) [82,86,87]
Cyclophosphamide, gemcitabine
Sels de platine (par exemple, Cisplatine, Carboplatine)
Méthotrexate (MTX)
5-Fluorouracil ou Capécitabine (par voie orale)

Le cancer du sein est sensible à un grand nombre d'agents chimiothérapeutiques indiqués dans le tableau précédent. Cependant, la monothérapie n'a pas sa place dans la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein. Les schémas d'association notamment AC, CMF, CAF, FEC, EC et TAC sont de choix en raison de leur réponse élevée, de leur faible toxicité et de leur moindre risque de résistance aux médicaments. Ces différentes combinaisons utilisées dans le cadre d'un traitement adjuvant sont indiquées ci-dessous [88–92].

**Tableau 10 : Schéma posologique d'un régime commun de chimiothérapie adjuvante.**

<p>AC suivi d'un Paclitaxel hebdomadaire [93,94] ou Docetaxel [95,96]. (Dose-dense)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> IV en poussée le jour 1</li> <li>- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV sur 30 min au jour 1,</li> </ul> <p>Répétition du cycle toutes les 2 semaines pendant 4 cycles suivis de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion au 1<sup>er</sup> jour toutes les 2 semaines ou Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV de 1 h chaque semaine pendant 12 semaines</li> <li>○ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV sur 60 min au jour 1. Répéter le cycle toutes les 2 semaines pendant 4 cycles</li> </ul>
<p>CMF [97–110]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> P.O. dans les jours 1-14</li> <li>- Méthotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> IV dans les jours 1 et 8</li> <li>- 5- Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV les jours 1 et 8</li> </ul> <p>Répéter le cycle tous les 21 jours pour un total de 6 cycles ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV le 1<sup>er</sup> jour</li> <li>- Méthotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> IV 1<sup>er</sup> jour</li> <li>- 5- Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV 1<sup>er</sup> jour</li> </ul> <p>Répéter le cycle tous les 21 jours pour un total de 6 cycles</p>
<p>CAF ou FAC [111,112] [113] [114]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV le jour 1</li> <li>- Doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> IV le jour 1</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5- Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV au jour 1</li> </ul> <p>Répéter le cycle tous les 21 jours pour un total de 6 cycles.</p>
FEC [115–120] [121] [122] [123] [124]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5- Fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> IV le jour 1</li> <li>- Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> IV le jour 1</li> <li>- Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV le jour 1</li> </ul> <p>Répéter le cycle tous les 21 jours pour un total de 6 cycles.</p>
AC [125] [115,116,126–137]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> IV le jour 1</li> <li>- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV sur 30 min le jour 1 + soutien des facteurs de croissance.</li> </ul> <p>Répéter le cycle toutes les 3 semaines pendant 4 à 6 cycles).</p>
EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> IV en poussée au jour 1</li> <li>- Cyclophosphamide 830 mg/m<sup>2</sup> IV sur 30 min au jour 1</li> </ul> <p>Répéter le cycle toutes les 3 semaines pendant 8 cycles</p>
TAC [93,94]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> IV jour 1</li> <li>- Doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> IV jour 1</li> <li>- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV jour 1</li> </ul> <p>Répétition du cycle tous les 21 jours pour un total de 6 cycles</p>

La surveillance des effets secondaires est essentielle pour assurer la sécurité des patients. Une bonne stratégie de surveillance des effets indésirables de la chimiothérapie comprend l'évaluation clinique des patients à chaque visite avant chaque cycle de traitement. La plupart des effets indésirables associés à la chimiothérapie disparaissent rapidement avec les médicaments prescrits pour les gérer. Les directives internationales recommandent une prophylaxie primaire par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) chez les patients recevant une chimiothérapie myélosuppressive. Selon les directives de l'ASCO, les patients cancéreux présentant un faible risque de complications doivent être traités par une combinaison de fluoroquinolones orales (ciprofloxacine ou lévofloxacine) et d'amoxicilline/clavulanate (ou de clindamycine chez les patients allergiques à la pénicilline) pour la gestion de la neutropénie fébrile. Chez les jeunes femmes qui souhaitent préserver la fonction ovarienne, l'utilisation d'un traitement agoniste de la GnRH immédiatement avant et pendant toute la durée de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante peut contribuer à améliorer la menstruation et la fertilité à long terme.

**Tableau 11 : Les schémas les plus couramment utilisés pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein.**

Récepteurs Her2/neu sont négatifs,	AC x 4 cycles toutes les 2 semaines suivies de Paclitaxel x 4 cycles toutes les 2 semaines comme schéma à dose dense ou un schéma conventionnel toutes les 3 semaines d'AC x 4 cycles suivi de Paclitaxel x 4 cycles ou de Paclitaxel hebdomadaire x 12 doses. C'est le schéma le plus couramment utilisé.
CSTN avec mutations BRCA	AC x 4 cycles toutes les 2 semaines comme régime à dose dense ou un schéma conventionnel toutes les 3 semaines suivi de Paclitaxel x 4 cycles toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines ou Paclitaxel hebdomadaire x 12 doses + Platine (Carboplatine) x 4 cycles toutes les 3 semaines ou hebdomadaire x 12 doses.
Récepteurs Her2/neu positifs	On utilise le régime TCH qui comprend Docetaxel + Carboplatine + Trastuzumab x 6 cycles suivis d'un Trastuzumab d'entretien sur une période d'un an. Lorsque la taille du T est $\geq$ T2 et que le statut ganglionnaire est $\geq$ N1, un régime contenant du Pertuzumab est utilisé. Le TCH est administré toutes les 3 semaines pendant 6 cycles et 4 doses de Pertuzumab sont administrées en même temps que les 4 premiers cycles de TCH.

## **D. Hormonothérapie**

L'hormonothérapie est obligatoire pour toutes les patientes ayant des tumeurs mammaires à récepteurs hormonaux positifs. Il est actif à la fois dans les maladies adjuvantes et métastatiques. La seule hormonothérapie adjuvante active avant et après la ménopause est le tamoxifène. La durée du traitement adjuvant influence la survie sans maladie, le risque d'apparition d'un cancer du sein controlatéral et la survie globale. Les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole, letrozole et exemestane ne sont utilisés qu'en post ménopause. Le fulvestrant est utilisé dans les maladies récurrentes après ou pendant le traitement par le tamoxifène. Les analogues de la LHRH sont utilisés chez les patientes pré-ménopausées en traitement adjuvant et parfois en cas de récurrence. Environ 50% des tumeurs mammaires positives pour les récepteurs hormonaux sont ou deviennent résistantes à l'hormonothérapie. Certaines molécules impliquées dans certaines voies de croissance cellulaire tumorale inversent la résistance à l'hormonothérapie (Palbociclib, Everolimus). Les caractéristiques indiquant une réactivité endocrinienne incertaine sont les suivantes : faibles niveaux d'immunoréactivité des récepteurs hormonaux, négativité du RP, faible différenciation, indice Ki67 élevé, surexpression du récepteur HER2 et score de récurrence génétique élevé [138–140].

## **E. Thérapie ciblée**

La chimiothérapie est basée sur l'inhibition de la division des cellules à croissance rapide, caractéristique des cellules cancéreuses, mais elle affecte également les cellules normales avec des taux de prolifération rapides, telles que les follicules pileux, la moelle osseuse et les cellules du tractus gastro-intestinal, générant ainsi les effets indésirables caractéristiques de la chimiothérapie. La destruction aveugle des cellules normales, la toxicité des médicaments chimiothérapeutiques conventionnels, ainsi que le développement d'une multirésistance, soutiennent la nécessité de trouver de nouveaux traitements ciblés efficaces basés sur les changements dans la biologie moléculaire des cellules tumorales.

Ces nouvelles thérapies ciblées d'un intérêt croissant, comme en témoignent les médicaments anticancéreux ciblés approuvés par la FDA au cours des dernières années, bloquent les voies de transduction biologique et/ou des protéines cancéreuses spécifiques pour induire la mort des cellules cancéreuses au moyen de l'apoptose et de la stimulation du système immunitaire, ou délivrent spécifiquement des agents [141].

Il existe également des approches ciblées indirectes qui délivrent des agents chimiothérapeutiques à des cibles moléculaires surexprimées à la surface des cellules tumorales. Il s'agit des différents porteurs de médicaments cytotoxiques, tels que les liposomes, les nanotubes de carbone, les micelles polymères, les conjugués polymères et les nanoparticules polymères, dans le traitement ciblé passif et actif du cancer. Ce mécanisme améliore la perméabilité et la rétention ou la fonctionnalisation de la surface des porteurs.

Ces porteurs de médicaments transportent non seulement les agents chimiothérapeutiques vers des tumeurs, évitant les tissus normaux et réduisant la toxicité dans le reste du corps, mais protègent également les médicaments cytotoxiques de la dégradation, augmentent la demi-vie, la charge utile et la solubilité des agents cytotoxiques et réduisent leur clairance rénale. Malgré les nombreux avantages des porteurs de médicaments anticancéreux analysés, seuls quelques-uns ont obtenu l'approbation de la FDA, en particulier, deux conjugués polymère-protéine, cinq formulations liposomiques et une nanoparticule polymère sont disponibles sur le marché. Cependant, de nombreux essais cliniques sont en cours sur des conjugués polymère-protéine et polymère-médicament, des formulations liposomiques, y compris des immunoliposomes, des micelles polymères et des nanoparticules polymères. En ce qui concerne les nanotubes, il n'y a pas d'approbation de la FDA ou d'essais cliniques en cours à jour en raison de leur toxicité non résolue.



---

***Partie 2 :***  
***Thérapies ciblées dans***  
***le cancer du sein***

---



Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement.

De nombreuses thérapies ciblées, approuvées par la Food and Drug Administration (FDA), ont fait preuve d'un succès clinique remarquable dans le traitement d'une myriade de types de cancer, notamment le cancer du sein, la leucémie, le cancer colorectal, le cancer du poumon et le cancer de l'ovaire [142].

Les agents utilisés dans la thérapie ciblée sont classés en petites molécules, anticorps monoclonaux, vaccins immunothérapeutiques contre le cancer et la thérapie génique.

Les AcM (anticorps monoclonaux) sont apparus comme une classe majeure d'agents thérapeutiques sur le marché. À ce jour, environ 80 AcM ont reçu une approbation de mise sur le marché. En 2018, 12 nouveaux AcM ont été approuvés par la FDA, ce qui représente 20 % du nombre total de médicaments approuvés. La majorité des thérapeutiques à base d'AcM sont destinées aux maladies oncologiques et immunologiques/infectieuses, mais elles s'étendent à d'autres domaines pathologiques. Plus de 100 anticorps monoclonaux sont en cours de développement, et leurs caractéristiques uniques garantissent qu'ils resteront dans le pipeline thérapeutique.

Les petites molécules peuvent être utilisées pour cibler les protéasomes, les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et les inhibiteurs de la poly ADP-ribose polymérase (PARP) afin d'activer le point de contrôle du cycle cellulaire, de déclencher l'apoptose et de coordonner la réparation de l'ADN [143].

En raison de la dérégulation de l'activité des protéines kinases dans de nombreuses maladies, y compris le cancer, cette famille d'enzymes est devenue l'une des cibles médicamenteuses les plus importantes du 21<sup>e</sup> siècle. Selon la mise à jour réalisée en 2023, Il existe 72 agents thérapeutiques approuvés par la FDA qui ciblent environ deux douzaines de protéines kinases différentes et trois de ces médicaments ont été approuvés en 2022 [144].

Les thérapies autorisées sur le marché américain qui ciblent spécifiquement le cancer mammaire sont regroupées dans le tableau 12 [145].

**Tableau 12 : Liste des médicaments de thérapie ciblée approuvés aux USA pour le cancer du sein mise à jour le 24 janvier 2023 [145].**

Liste des médicaments de thérapie ciblée approuvés pour le cancer du sein mise à jour le 24 janvier 2023
- abemaciclib (Verzenio®)
- ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla®)
- alpelisib (Piqray®)
- anastrozole (Arimidex®)
- everolimus (Afinitor®)
- exemestane (Aromasine®)
- fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu®)
- fulvestrant (Faslodex®)
- lapatinib ditosylate (Tykerb®)
- letrozole (Femara®)
- margetuximab-cmkb (Margenza®)
- neratinib maleate (Nerlynx®)
- olaparib (Lynparza®)
- palbociclib (Ibrance®)
- pembrolizumab (Keytruda®)
- pertuzumab (Perjeta®)
- pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf (Phesgo®)
- ribociclib (Kisqali®)
- sacituzumab govitecan-hziy (Trodelvy®)
- talazoparib tosylate (Talzenna®)
- tamoxifen citrate (Soltamox®)
- toremifene (Fareston®)
- trastuzumab (Herceptin®)
- tucatinib (Tukysa®)

D'après l'état des lieux de 2015 sur les biomédicaments en France, 43 thérapies ciblées sont désormais autorisées par les agences de santé du médicament (EMA et ANSM) dans le traitement des cancers. Sur cette période, plus de 60 % des AMM initiales dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées. Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartient à la classe des thérapies ciblées [146].

**Tableau 13 : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées dans le traitement du cancer fin 2015 en France [146].**

Thérapies ciblées	
Inhibiteurs intracellulaires (petites molécules)	Inhibiteurs extra-cellulaires (biomédicaments)
<ul style="list-style-type: none"> <li>♣ Inhibiteurs de protéine kinase</li> <li>- Afatinib</li> <li>- Axitinib</li> <li>- Osimertinib</li> <li>- Bosutinib</li> <li>- Cabozantinib</li> <li>- Ceritinib</li> <li>- Cobimetinib</li> <li>- Crizotinib</li> <li>- Dabrafenib</li> <li>- Dasatinib</li> <li>- Erlotinib</li> <li>- Everolimus</li> <li>- Gefitinib</li> <li>- Ibrutinib</li> <li>- Idelalisib</li> <li>- Imatinib</li> <li>- Lapatinib</li> <li>- Lenvatinib</li> <li>- Nilotinib</li> <li>- Nintedanib</li> <li>- Palbociclib</li> <li>- Pazopanib</li> <li>- Ponatinib</li> <li>- Regorafenib</li> <li>- Ruxolitinib</li> <li>- Sonidégib</li> <li>- Sorafenib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Temsirolimus</li> <li>- Trametinib</li> <li>- Vandetanib</li> <li>- Vemurafenib</li> <li>- Vismodégib</li> <li>♣ Autres inhibiteurs enzymatiques</li> <li>- Olaparib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♣ Ac dirigés sur RTK</li> <li>- Cetuximab</li> <li>- Panitumumab</li> <li>- Pertuzumab</li> <li>- Ramucirumab</li> <li>- Trastuzumab</li> <li>- Trastuzumab emtansine</li> <li>♣ Autres biomédicaments</li> <li>- Aflibercept</li> <li>- Bevacizumab</li> <li>- Denosumab</li> </ul>

Le nombre d'autorisation de mise sur le marché octroyé à une thérapie ciblée a largement augmenté sur ces dernières années. Actuellement, 34 thérapies ciblées visant à traiter plusieurs types de cancer sont mises sur le marché marocain [147]. Et bien sûr nombreuses sont celles utilisées dans le traitement du cancer du sein.

**Tableau 14 : Liste des 34 thérapies ciblées autorisées dans le traitement du cancer en 2022 au Maroc [147].**

DCI	Classe thérapeutique
Blinatumomab	Ac monoclonal (anti-CD19, CD3)
Obinutuzumab Rituximab	Ac monoclonal (anti-CD20)
Daratumumab	Ac monoclonal (anti-CD38)
Trastuzumab	Ac monoclonal (anti-EGFR, HER2)
Pertuzumab	Ac monoclonal (anti-HER2)
Cetuximab Panitumumab	Ac monoclonal (anti-EGFR)
Pembrolizumab	Ac monoclonal (anti-PD-1)
Bévacizumab	Ac monoclonal (anti-VEGF)
Atézolizumab	Ac monoclonal humanisé immunostimulant (anti-PD-L1)
Ruxolitinib	Immunosuppresseur sélectif, inhibiteur des Janus Kinases
Bortézomib Bortézomib Carfilzomib	Inhibiteur du protéasome
Géfitinib	Inhibiteur de la protéine tyrosine kinase antinéoplasique
Vémurafénib	Inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF
Afatinib Axitinib Crizotinib Erlotinib Lapatinib Nintédanib	Inhibiteur de la tyrosine kinase
Ibrutinib	Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton
Imatinib Régorafénib Sorafénib Sunitinib	Inhibiteur de multikinase
Everolimus Lenvatinib	Inhibiteur des protéines kinases
Alectinib	Inhibiteur des R ALK-RET
Palbociclib Ribociclib	Inhibiteur sélectif des kinase CDK4/CDK6
Dénosumab	Ac monoclonal (anti-RANKL)

## **V. Classification générale des thérapies ciblées**

La thérapie moléculaire ciblée désigne l'utilisation de médicaments ou d'autres substances qui ciblent des molécules spécifiques (cibles moléculaires) afin de bloquer la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Le concept de thérapie ciblée est dérivé de l'idée de "balle magique" qui a été exposée pour la première fois par Paul Rich à la fin du XIXe siècle. Elle était initialement utilisée pour décrire la capacité d'un produit chimique à cibler spécifiquement les micro-organismes, mais la méthode a depuis été étendue au traitement du cancer [148,149].

L'identification des cibles idéales est essentielle pour le développement réussi de thérapies moléculaires ciblées contre le cancer. L'une des bases de l'apparition du cancer est dictée par l'altération du profil génétique qui entraîne des mutations ou des changements dans les protéines et les récepteurs qui favorisent la survie et la prolifération des cellules. Ces altérations génétiques spécifiques, qui permettent de distinguer les cellules cancéreuses des cellules normales, peuvent être utilisées comme cibles moléculaires dans le développement de médicaments moléculaires ciblés. En comprenant la physiologie et les caractéristiques des cibles moléculaires spécifiques dans le cancer, les chercheurs peuvent identifier des stratégies moléculaires potentielles pour inhiber la croissance et la progression des tumeurs. Les marqueurs du cancer peuvent être déterminés en utilisant le séquençage du génome, qui permet aux chercheurs de comparer l'expression des gènes et des protéines des cellules normales et malignes, et d'identifier les changements dans leurs expressions. Grâce à la technologie de séquençage, il est possible de séquencer une variété de génomes de cancers afin de révéler l'hétérogénéité génétique entre les cellules malignes et normales d'un individu. Cela est important pour identifier les cibles moléculaires potentielles pour le développement de médicaments. Les cibles sélectionnées pour la thérapie moléculaire ciblée comprennent les facteurs de croissance, les molécules de signalisation, les protéines du cycle cellulaire, les modulateurs de l'apoptose et les molécules qui favorisent l'angiogenèse, parmi beaucoup d'autres. Il est donc possible de développer des médicaments efficaces en comprenant et en identifiant une cible spécifique [150–154].

## **A. Modes d'action des thérapies ciblées**

Les agents thérapeutiques moléculaires ciblés utilisés dans le traitement du cancer peuvent présenter des fonctions et des caractéristiques différentes. Selon les cibles, ils agissent sur des antigènes de surface cellulaire, des facteurs de croissance, des récepteurs ou des voies de transduction du signal qui régulent la progression du cycle cellulaire, la mort cellulaire, les métastases et l'angiogenèse. Les médicaments utilisés dans la thérapie moléculaire ciblée peuvent bloquer les signaux qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses, interférer avec la régulation du cycle cellulaire et/ou induire la mort cellulaire pour tuer ces cellules. Ces médicaments sont capables de cibler les cellules cancéreuses ainsi que les composants du microenvironnement tumoral pour activer le système immunitaire. En ce qui concerne leurs actions spécifiques, les médicaments peuvent également entraver la progression et l'invasion des tumeurs ou resensibiliser les tumeurs résistantes à d'autres molécules de traitement lorsqu'ils sont utilisés en complément d'une chimiothérapie [150,155–157].

### **1. Ciblage des cellules tumorales**

L'un des mécanismes clés est l'induction de l'apoptose dans les cellules tumorales. L'apoptose, également appelée mort cellulaire programmée, désigne l'élimination des cellules indésirables, endommagées ou anormales afin de maintenir l'homéostasie des cellules normales. Cependant, la désactivation du processus d'apoptose joue un rôle important dans la promotion de la tumorigénèse, entraînant une résistance aux traitements dans de nombreux types de tumeurs [158].

### **2. Ciblage du microenvironnement de la tumeur**

Les médicaments peuvent être conçus pour cibler les marqueurs moléculaires exprimés dans les cellules du microenvironnement tumoral qui sont responsables de la croissance de la tumeur. Les fibroblastes associés aux cellules cancéreuses (CAF), les cellules immunitaires (comme les macrophages associés aux tumeurs (TAM)), les cellules souches cancéreuses (CSC) et les cellules endothéliales vasculaires sont parmi les constituants importants du microenvironnement tumoral. Il est donc nécessaire d'approfondir les recherches sur les

médicaments ciblant le microenvironnement tumoral afin de freiner la croissance et la progression des tumeurs. La prolifération des cellules cancéreuses et les métastases dépendent fortement de la formation de vaisseaux tumoraux pour l'approvisionnement en nutriments et en oxygène. C'est pourquoi les médicaments anti-angiogénèse ont été conçus pour inhiber la croissance des vaisseaux sanguins en ciblant les médiateurs pro-angiogéniques, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF), l'angiogénine, le facteur de croissance transformant (TGF)- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ , le facteur de croissance endothélial dérivé des plaquettes (PDGFR), les facteurs de croissance épidermique, etc. Des médicaments tels que le bevacizumab, le sunitinib, le sorafenib et le pazopanib bloquent l'activité des facteurs de croissance VEGFR ou son récepteur (VEGFR), pour empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et supprimer la croissance tumorale. La modulation du système immunitaire ciblant les immunosuppresseurs et les cellules régulatrices peut favoriser des changements dynamiques dans l'interaction des cellules cancéreuses avec les cellules immunitaires. Le blocage de la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et de la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD1) sont des stratégies utilisées pour réactiver le système immunitaire, afin de renforcer la réponse immunitaire aux antigènes mutés sur les cellules cancéreuses [143,151,159,160].

**Tableau 15 : Exemple de certaines molécules faisant partie des small molecules.**

Les petites molécules	Exemple
Les inhibiteurs des tyrosines kinases	Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Sorafenib, Crizotinib, Sunitinib, Pazopanib, Imatinib, Acalabrutinib, Ibrutinib
Les inhibiteurs des protéasomes	Carfilzomib, Bortezomib, Ixazomib
Inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline (CDK)	Ribociclib, Palbociclib
Inhibiteurs de la poly ADP-ribose polymérase (PARP)	Rucaparib, Olaparib, Niraparib

## **B. Classification des thérapies moléculaires ciblées**

En général, les thérapies ciblées peuvent être classées en 4 grandes catégories : les petites molécules, les anticorps monoclonaux, les vaccins thérapeutiques anti-cancéreux et la thérapie génique.

### **1. Petites molécules (small molecules)**

Les petites molécules sont définies comme des composés de poids moléculaire relativement faible (< 900 daltons) capables de pénétrer dans les cellules, pour cibler des protéines spécifiques à l'intérieur des cellules. De nombreux inhibiteurs connus de petites molécules se concentrent sur l'inactivation des kinases et l'interruption des voies de signalisation qui sont dérégées au cours de la carcinogenèse. Les petites molécules peuvent être utilisées pour cibler les protéasomes, les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et les inhibiteurs de la poly ADP-ribose polymérase (PARP) afin d'activer le point de contrôle du cycle cellulaire, de déclencher l'apoptose et de coordonner la réparation de l'ADN. Les kinases jouent un rôle important dans la régulation des voies de signalisation qui modulent de nombreuses fonctions physiologiques : croissance cellulaire, prolifération, migration et angiogenèse. La dérégulation de ces protéines kinases peut entraîner une croissance cellulaire anormale. Les inhibiteurs à petites molécules se lient de manière compétitive au site de liaison actif ou inactif de l'adénosine triphosphate (ATP) d'une tyrosine kinase, affectant ainsi directement les cellules tumorales [143,161–163].

### **2. Anticorps monoclonaux**

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont développés pour des cibles situées à l'extérieur des cellules, car ils sont trop gros pour pénétrer dans les cellules. Les AcM sont développés en utilisant la technologie des hybridomes qui a été générée pour la première fois par Köhler et Milstein en 1975. Cette technologie est utilisée comme thérapie expérimentale chez l'homme depuis le début des années 1980. Les AcM ciblent spécifiquement les protéines extracellulaires et inhibent la croissance tumorale en interrompant les interactions entre les récepteurs et les ligands. Les anticorps peuvent agir par un mécanisme direct ou indirect après s'être liés aux cellules cancéreuses. Le mécanisme direct fait référence à la liaison des AcM à un antigène, à un récepteur cellulaire ou à une protéine liée à la membrane afin d'exercer leurs

effets directement sur les cibles spécifiques pour induire la mort cellulaire. Le mécanisme indirect, quant à lui, fait référence à la réponse ultérieure du mécanisme de défense de l'organisme, comme le recrutement de cellules effectrices ou la phagocytose après stimulation par la liaison des AcM aux antigènes spécifiques des cellules cancéreuses. Cette dernière approche est souvent utilisée en immunothérapie pour stimuler le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses. Les AcM sont capables d'agir via différents mécanismes pour exercer leur action par l'un des moyens suivants : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP), cytotoxicité dépendante du complément (CDC), blocage de la transduction du signal, induction de l'apoptose ou livraison de charges utiles cytotoxiques. Par exemple, le trastuzumab agit directement pour inhiber la protéine HER2 en déclenchant l'internalisation, la dégradation ou la dimérisation de HER2, et indirectement en déclenchant l'ADCC médié par CD16 dans les cellules cancéreuses du sein. Cela réduit la division des cellules tumorales, favorise l'internalisation du récepteur et induit un arrêt du cycle cellulaire. Les AcM peuvent également agir par une combinaison de mécanismes pour obtenir des effets anti-tumoraux.

Les conjugués anticorps-médicaments (ADC) sont révolutionnés en tant que thérapie puissante pour le traitement du cancer, car ils sont hautement sélectifs et permettent une livraison spécifique d'agents cytotoxiques à la cible prévue des cellules cancéreuses. Les ADC sont constituées d'un anticorps monoclonal spécifique de la cible liée de manière covalente à de petites molécules anticancéreuses. Celles-ci sont internalisées dans les cellules cancéreuses ciblées par endocytose médiée par les récepteurs et libèrent des cytotoxines puissantes qui entraînent la mort apoptotique des cellules cancéreuses. La FDA a approuvé des ADC pour le traitement du cancer, notamment l'ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla®) pour le cancer du sein métastatique. D'autres candidats ADC ont été soumis à des essais cliniques. Il a été signalé que la conjugaison d'agents cytotoxiques avec des anticorps monoclonaux améliore les profils pharmacocinétiques des médicaments en diminuant le volume de distribution et en prolongeant les phases de distribution et d'élimination [161,164–170].

**Tableau 16 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux [169].**

Mécanisme	Type	Rôle
Mécanisme indirect	Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)	La liaison des AcM recrute la protéine C1q classique d'activation du complément, qui induit l'activation de la cascade du complément, conduisant à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) et provoquant la lyse des cellules.
	Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC)	La liaison de l'AcM recrute des cellules effectrices telles que les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages ou les monocytes par l'intermédiaire de leurs récepteurs Fc et lyse les cellules cancéreuses.
	Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP)	La liaison de l'AcM recrute le macrophage et entraîne la phagocytose de la cellule cancéreuse.
Mécanisme direct	Blocage de la liaison ligand-récepteur	La liaison des anticorps monoclonaux aux récepteurs ou aux ligands des cellules cancéreuses entraîne la perturbation de la voie de signalisation, l'inhibition de la prolifération cellulaire ou l'activation de la mort cellulaire.
	Charge utile de la cytotoxine	Les AcM servent de support pour délivrer une charge toxique telle que des radio-isotopes, des toxines, des médicaments ou des cytokines pour tuer les cellules tumorales.
	Induction des signaux apoptotiques	La destruction directe des cellules tumorales comprend l'induction de l'apoptose après la liaison des AcM aux cellules cancéreuses.

**Tableau 17 : Exemple de certains anticorps monoclonaux.**

Les anticorps monoclonaux	Trastuzumab, Rituximab, Cetuximab, Bevacizumab, Ipilimumab, Pertuzumab, Pembrolizumab, Tositumomab, Blinatumomab
---------------------------	--

### **3. Vaccins thérapeutiques anti-cancéreux**

Les vaccins thérapeutiques contre le cancer ciblent la réponse antitumorale à médiation immunitaire, qui se divise en deux grands types : les vaccins spécifiques au patient et les vaccins non spécifiques au patient. Les vaccins spécifiques au patient sont générés à partir des cellules tumorales du patient, tandis que les vaccins non spécifiques au patient sont générés en induisant une réponse immunologique généralisée qui peut avoir un effet antitumoral chez une minorité de patients. Les vaccins thérapeutiques contre le cancer ciblent des antigènes spécifiques associés à la tumeur (AAT) par le biais d'une stimulation des lymphocytes T, dans le contexte d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) peptidique. Ceci induit une réponse immunitaire antitumorale. Le niveau d'expression des AAT dans le cancer, sa spécificité relative pour la tumeur par rapport au tissu normal et le degré de "tolérance" inhérente aux AAT sont essentiels pour l'efficacité des vaccins thérapeutiques contre le cancer. Les protéines couramment ciblées par les vaccins thérapeutiques contre le cancer comprennent les oncoprotéines (par exemple, RAS, HER2), les antigènes onco-fœtaux (par exemple, l'antigène carcinoembryonnaire (CEA), MUC- 1), les protéines virales (par exemple, le papillomavirus humain (HPV), le virus de l'hépatite C (HCV)), les antigènes de lignage tissulaire (par exemple, le phosphate acide prostatique) et les molécules associées aux cellules souches ou à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (par exemple, Brachyury, exdetermining region Y)-box-2 (SOX-2)) [171,172].

### **4. Thérapie génique**

La thérapie génique vise à introduire du matériel génétique, constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN), dans les cellules cancéreuses afin de détruire ou d'inhiber leur croissance. La thérapie génique peut être réalisée en remplaçant un gène suppresseur de tumeur muté par un gène normal afin de rétablir sa fonction. Ceci est possible par l'inhibition de l'expression de l'oncogène par l'introduction de matériel génétique tel que l'ARNsi (small interfering RNA) ou un oligonucléotide antisens afin de stimuler la réponse immunitaire, et par inhibition du processus d'angiogenèse associé à la tumeur afin de sensibiliser les cellules cancéreuses aux traitements anticancéreux. Les méthodes utilisées en thérapie génique comprennent l'immunothérapie, la modulation du microenvironnement, l'interférence ARN, les interventions génomiques ciblées, l'édition de gènes et le transfert de gènes.

Une nouvelle technique appelée "Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats" (CRISPR) ou CRISPR- associated nucleated 9 (CRISPR-Cas9) est l'outil d'édition du génome le plus récent utilisé en thérapie génique. L'utilisation potentielle de CRISPR-Cas9 pour l'édition du génome a été identifiée pour la première fois par Jinek et ses collègues dans le cadre d'une étude approfondie sur la capacité de clivage spécifique au site de l'endonucléase Cas9 pour introduire des cassures double-brin ciblées dans la bactérie *Streptococcus pyogenes*. Cette capacité a ensuite été étudiée dans des cellules humaines à l'aide de bibliothèques d'ARN à guide unique (sgRNA). Cette technologie permet d'élucider la fonction des gènes impliqués dans le développement et la progression des maladies, de corriger les mutations à l'origine des maladies, de manipuler les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs et d'identifier les gènes cibles des médicaments et les gènes de résistance aux maladies. En général, la séquence espaceur CRISPR est transcrite en une courte séquence d'ARN (crRNA) qui agit comme un guide et correspond à la séquence du gène muté ciblé. Par la suite, Cas9, une endonucléase associée à CRISPR, se lie aux séquences d'ADN mutées et les excise, ce qui entraîne l'extinction d'un gène particulier. Une étude récente réalisée par Chen et ses collègues a rapporté l'utilisation réussie de CRISPR-Cas9 pour introduire un gène codant pour l'enzyme de conversion de la thymidine kinase du virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV1-tk) afin de remplacer un ADN muté du gène de fusion du cancer par un gène suicide qui conduit à la mort des cellules cancéreuses de la prostate et de carcinome hépatocellulaire. Dans une autre étude, CRISPR a été employé pour perturber le gène d'une protéine appelée PD-1 et réactiver les cellules T pour qu'elles attaquent les cellules cancéreuses dans les myélomes multiples, mélanomes et sarcomes, ce qui suggère que CRISPR pourrait convenir à la fois à la recherche et aux applications cliniques dans les lymphocytes spécifiques aux tumeurs [173–177].

## **VI. Classification spécifique des thérapies ciblées dans le cancer du sein en fonction des récepteurs cibles et des différents mécanismes d'action**

Le traitement du cancer du sein s'est de plus en plus concentré sur les thérapies ciblées comme forme de traitement spécifique et efficace pour les patients. Ces thérapies font appel à divers mécanismes dont le but ultime est d'arrêter la survie et la prolifération des cellules tumorales sans endommager les cellules saines. De multiples voies se sont révélées prometteuses en tant que thérapies ciblées dans le cancer du sein. Ce chapitre aborde brièvement les voies de signalisation et les cibles potentielles. Un aperçu des méthodes d'inhibition et des études cliniques sera abordé.

### **A. Voies de signalisation**

Une voie de signalisation décrit une série de réactions chimiques dans lesquelles un groupe de molécules dans une cellule travaillent ensemble pour contrôler une fonction cellulaire, telle que la division cellulaire ou la mort cellulaire. Une cellule reçoit des signaux de son environnement lorsqu'une molécule, telle qu'une hormone ou un facteur de croissance, se lie à un récepteur protéique spécifique sur ou dans la cellule. Une fois que la première molécule de la voie a reçu un signal, elle active une autre molécule. Ce processus est répété tout au long de la voie de signalisation jusqu'à ce que la dernière molécule soit activée et que la fonction cellulaire soit exécutée. Une activation anormale des voies de signalisation peut entraîner des maladies comme le cancer [178].

#### **1. Voie de signalisation PI3k /AKT/ mTOR**

La signalisation PI3K/Akt/mTOR représente l'une des voies de signalisation intracellulaire les plus critiques contrôlant des fonctions cellulaires essentielles, la prolifération cellulaire, la survie, le métabolisme, la motilité et les réponses aux stress et aux traitements. L'hyperactivation de la signalisation PI3K/Akt/mTOR potentialise la tumorigenèse, ce qui est confirmé par des données cliniques et des modèles de rongeurs. Les composants clés de cette voie sont suractivés dans toutes les tumeurs solides. Cette dérégulation est présente dans près de 70 % des cancers du sein et les recherches précliniques indiquent qu'elle est corrélée à un grade histologique élevé et à un mauvais pronostic clinique [179].

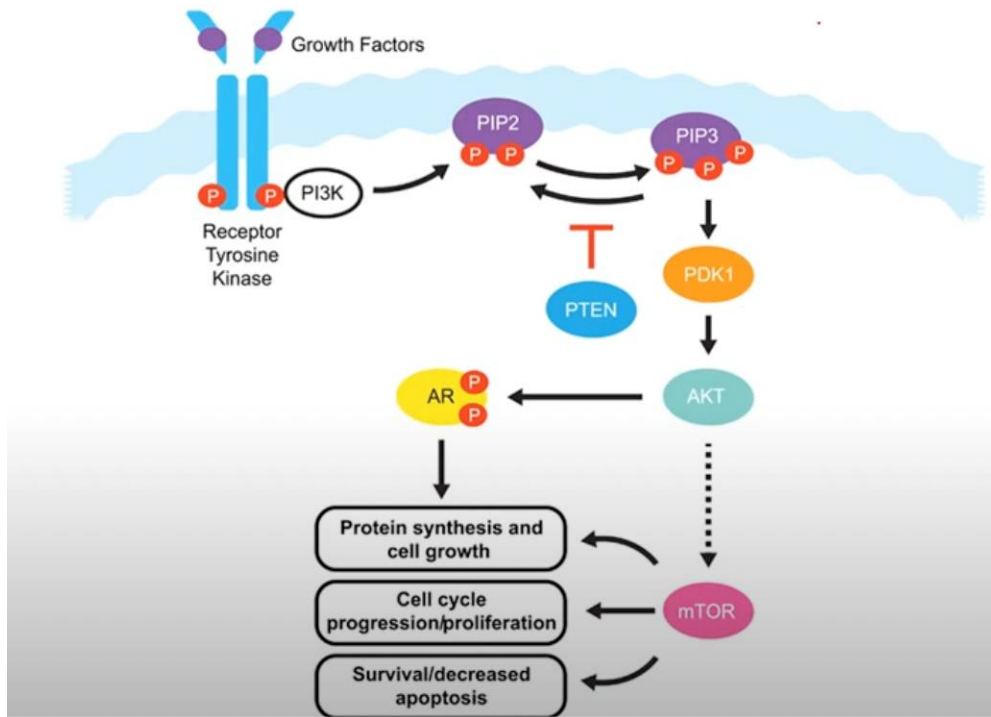


Figure 4 : La signalisation PI3K/Akt/mTOR.

Lors de la stimulation par des facteurs de croissance (Growth Factors) ou des cytokines, les RTK (récepteurs tyrosine kinases) activés recrutent la PI3K vers la membrane plasmique où la PI3K catalyse la PIP2 pour générer la PIP3. Le PIP3 active Akt par l'intermédiaire de PDK1 et de mTORC2. L'activation d'Akt potentialise la progression du cycle cellulaire, la prolifération cellulaire, l'apoptose, le métabolisme du glucose, la survie cellulaire, l'organisation de l'actine, la transcription, la motilité et le mouvement des cellules. Cette catalyse est permise par la phosphorylation des substrats en aval, notamment TSC2, pour atténuer la suppression de TSC2 sur Rheb, entraînant l'activation de mTORC1 sur le lysosome.

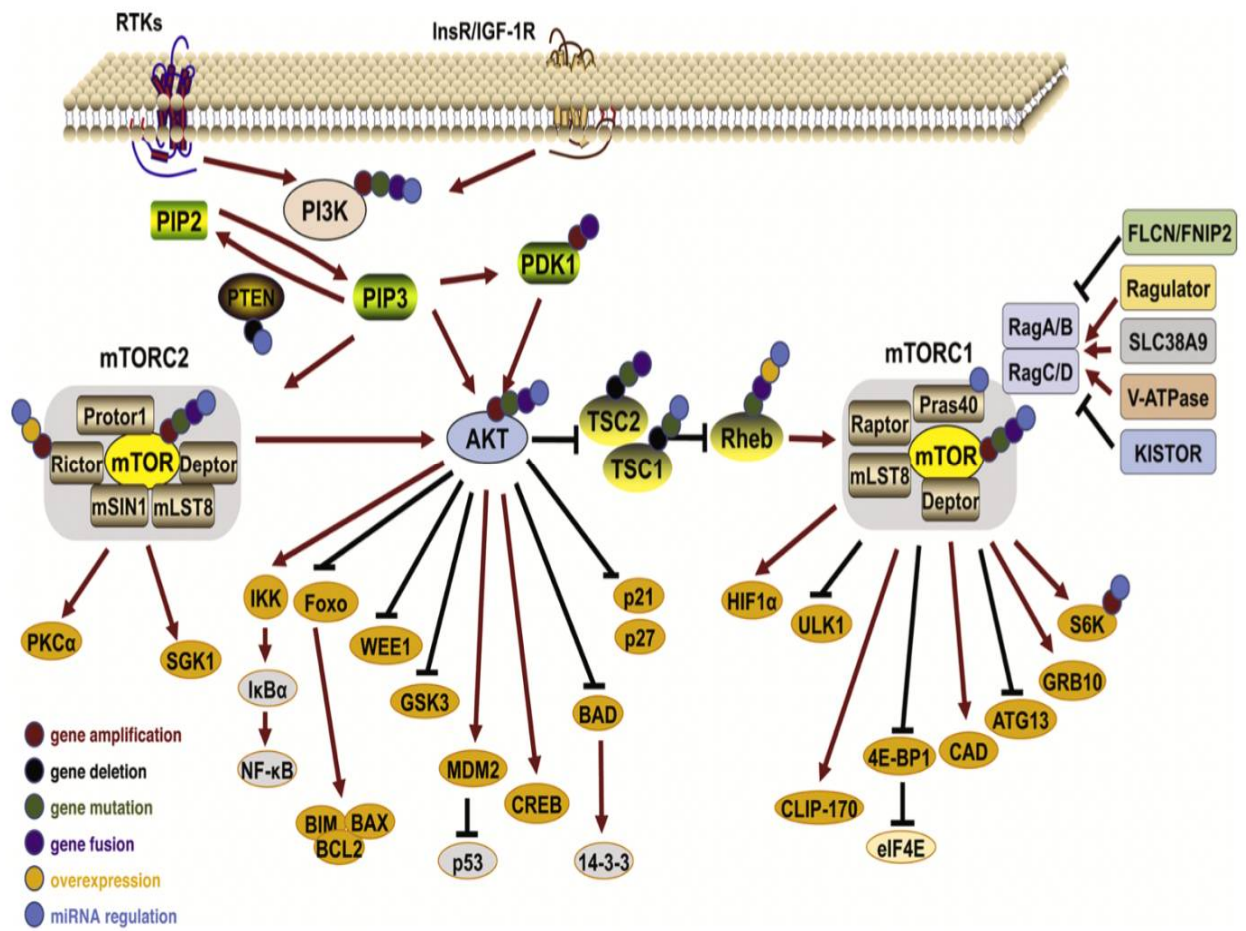


Figure 3 : schéma illustrant la voie des PI3K/AKT/mTOR [18].

Les mécanismes de régulation des composants clés de la signalisation sont marqués par des points de couleur. RTK : récepteurs à tyrosine kinase ; PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase ; PIP2 : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; PIP3 : phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate ; PTEN : phosphatase and tensin homolog ; PDK1, 3-phosphoinositide- dependent kinase 1 ; mTOR, cible mécaniste de la Rapamycine ; TSC1, sclérose tubéreuse 1 ; TSC2, sclérose tubéreuse 2 ; RICTOR, compagnon insensible à la Rapamycine de mTOR ; RAPTOR, regulatory-associated protein of mTOR ; RIC- TOR, rapamycin-insensitive companion of mTOR.

L'activation de mTORC1 est également contrôlée par les acides aminés par le biais de capteurs d'acides aminés distincts, le Ragulator, la V-ATPase et, plus important encore, les Rags qui recrutent mTORC1 au lysosome. L'activation de mTORC1 favorise la traduction des protéines, potentialise la synthèse des nucléotides, supprime l'autophagie et la dégradation protéasomique.

L'amplification du gène Rictor a été signalée dans le cancer du sein, de l'estomac et du poumon. Il est intéressant de noter que l'amplification du gène Rictor dans le cancer du sein peut servir de critère de sélection des patients pour bénéficier des traitements par inhibition de mTOR.

L'amplification du gène PDK1 (codant pour PDK1) a été observée dans le cancer du sein et est corrélée à une faible survie des patients. Étant donné que PDK1 active à la fois la signalisation PI3K/Akt et d'autres signalisations indépendantes de PI3K telles que Ras/MAPK et Myc [185–187].

PTEN (phosphatase and tensin homolog) est la principale phosphatase PIP3 antagonisant la fonction PI3K par l'inhibition de la transformation de PIP2 en PIP3 et l'un des gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment mutés dans le cancer. En plus d'une activité de phosphatase lipidique, PTEN exerce également une fonction de protéine phosphatase responsable de la déphosphorylation des résidus Ser, Thr et Tyr, avec une fonction au sein et indépendante de la signalisation PI3K. L'inactivation de PTEN dans diverses tumeurs a été signalée par des mécanismes génétiques ou épigénétiques. La délétion de PTEN est observée dans la prostate, le sein, la tête et le cou, le cerveau, l'œsophage squameux, le colorectal, d'autres tumeurs solides et les lymphomes. Plus important encore, ces événements de perte de fonction PTEN sont étroitement associés à un mauvais pronostic, à une baisse de la survie des patients, à une résistance aux traitements et à des états pathologiques avancés [99,180–184].

## 2. Voie des Ras/MAPK

Dans une voie de signalisation classique, l'activation d'un RTK permet le recrutement d'une protéine à domaine SH2 appelée GRB2 ; le domaine SH3 de GRB2 est reconnu par une protéine SOS1, qui est un facteur d'échange GDP-GTP pour les protéines RAS. RAS-GTP peut recruter à la membrane une protéine RAF, qui reçoit alors une ou plusieurs phosphorylations catalysées par d'autres kinases (PKA, PAK, SRC), ce qui active sa fonction de kinase. RAS-GTP est désactivé par son activité GTPasique propre, stimulée par la protéine RASGAP (RAS GTPase-activating protein). RAF phosphoryle et active une protéine MEK, qui phosphoryle et active une protéine ERK, qui phosphoryle et active un facteur de transcription comme ELK1 ou une kinase de la famille MK.

La voie des MAP kinases est une des grandes voies de l'oncogénèse et plusieurs oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs y ont été identifiés depuis longtemps. Si la protéine adaptatrice GRB2 et le facteur d'échange GDP-GTP ne semblent pas subir de mutations oncogéniques, il n'en est pas de même pour la protéine RAS dont les trois isoformes K-RAS, H-RAS et N-RAS sont mutées dans de nombreux cancers.

C'est une des protéines les plus fréquemment mutées dans les cancers humains. La protéine mutée conserve ses propriétés de se lier au GDP, de permettre l'échange GDP-GTP, de reconnaître et de recruter à la membrane une protéine RAF ; mais elle devient incapable de remplir sa fonction enzymatique intrinsèque qui est de cliver le GTP en GDP : elle reste donc active en permanence pour transmettre un ordre de prolifération.

La protéine RAF constitue également un point d'appel pour l'oncogénèse. Les protéines MEK et ERK, en revanche, ne subissent pas de mutations activatrices récurrentes ; elles sont souvent surexprimées dans les cancers et apportent par là, vrai-semblablement, une contribution significative à l'oncogénèse [188].

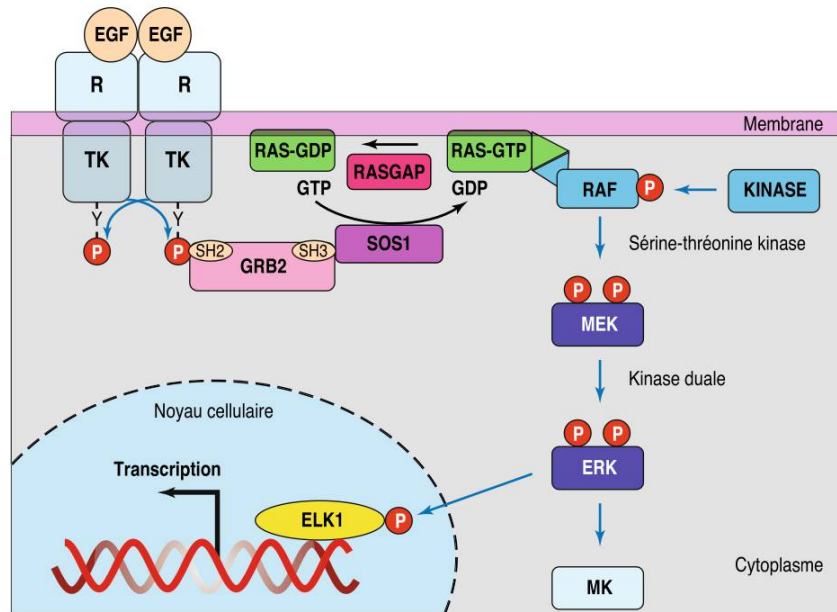


Figure 5 : La voie des MAP kinases [188].

### 3. Voie JAK/STAT

Un groupe important de molécules de signalisation opère par une voie un peu différente de celle étudiées précédemment : les récepteurs de ces molécules ne possèdent pas d'activité tyrosine kinase, mais sont couplés à une tyrosine kinase intracytoplasmique qui assure, après activation du récepteur, la transduction d'un message aboutissant à la transcription de gènes cibles. La principale voie de signalisation mise en jeu après reconnaissance de ces récepteurs par leurs ligands implique la kinase cytoplasmique JAK (acronyme de Just another kinase devenu celui de Janus kinase) et les facteurs de transcription STAT (Signal transducer and activator of transcription), mais l'activation d'autres kinases est possible, avec des connexions vers la voie des MAP kinases et celle de la PI3 kinase [189,190].

Les protéines qui reconnaissent les récepteurs sans activité kinase sont les facteurs de croissance hématopoïétiques (CSF, Colony-stimulating factors), les interleukines (IL) en raison de leur activité de signalisation entre globules blancs, en plus de quelques hormones.

Les protéines JAK sont associées de façon constitutive aux récepteurs. La reconnaissance d'une cytokine permet la dimérisation du récepteur et l'autophosphorylation croisée des protéines JAK associées. Ces dernières phosphorylent également le récepteur, ce qui permet la reconnaissance de phosphotyrosines par diverses protéines, dont les principales sont les protéines STAT, qui sont phosphorylées par les kinases JAK. La régulation négative de la signalisation est réalisée en particulier par les protéines SOCS qui prennent la place des protéines STAT sur les phosphotyrosines du récepteur et inhibent la kinase JAK, et par les phosphatases SHP qui se lient au récepteur et déphosphorylent les kinases JAK [191,192].

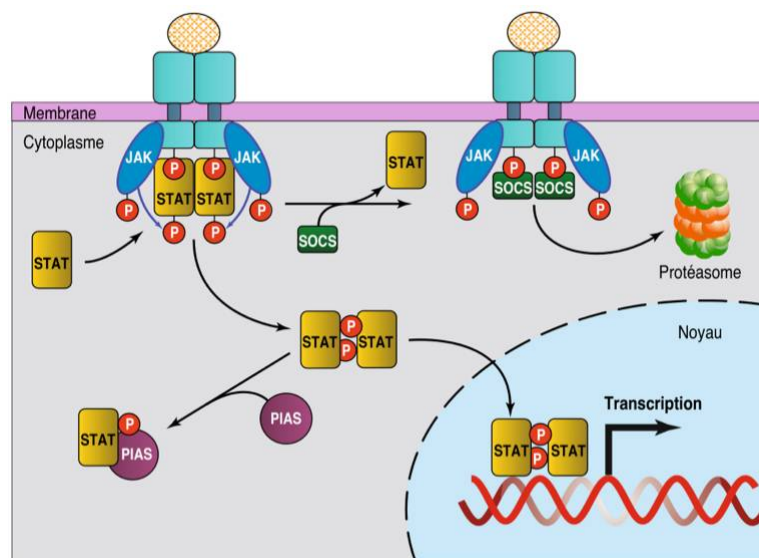


Figure 6 : La voie de signalisation JAK-STAT [188].

De nombreuses altérations ont été décrites à tous les niveaux de cette voie de signalisation à l'origine d'une oncogenèse : les récepteurs des facteurs de croissance hématopoïétiques, les JAK kinases, les facteurs de transcription STAT et leurs inhibiteurs SOCS [193,194].

## B. Cibles des biothérapies dans le cancer du sein

### 1. Récepteurs hormonaux

Les œstrogènes et la progestérone sont les principaux régulateurs de la croissance et de la différenciation des tissus mammaires. L'isolement des RE en 1967 et le développement de la technique de mesure quantitative des récepteurs dans les tissus ont constitué une autre étape importante de l'hormonothérapie [197].

Les récepteurs aux œstrogènes sont de deux types fondamentaux, ER $\alpha$  et ER $\beta$ . Ils sont codés respectivement par les gènes ESR1 et ESR2, présents sur des chromosomes distincts. Le rôle important du ER $\alpha$  dans le développement normal du sein a été démontré. En situation normale, Les œstrogènes, par l'intermédiaire de leur récepteur, régulent la transcription des gènes et contrôlent ainsi la prolifération et la différenciation des cellules [195].

Les récepteurs d'œstrogènes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires des facteurs de transcription. Le récepteur des œstrogènes possède un domaine central de liaison à l'ADN, qui est la partie la plus conservée et qui est impliquée dans la reconnaissance et la liaison de l'ADN. Le domaine de liaison du ligand se trouve à l'extrémité COOH. Deux fonctions d'activation AF-1 et AF-2 aident à l'activation transcriptionnelle en recrutant des complexes protéiques co-régulateurs aux récepteurs liés à l'ADN. Par le mécanisme d'action classique, les œstrogènes se lient à leurs récepteurs nucléaires [196].

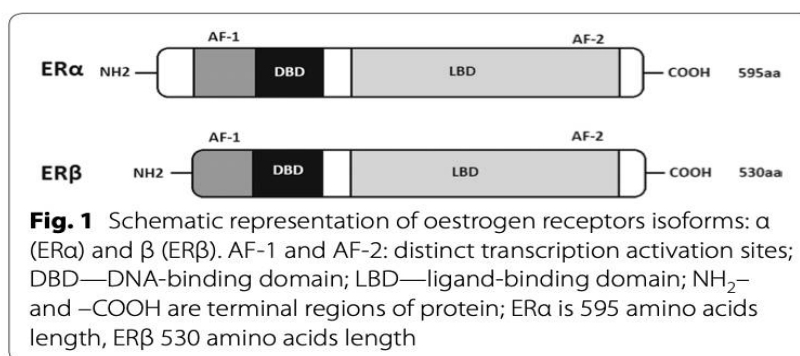


Figure 7 : schéma représentatif des isoformes des récepteurs des oestrogène [196]

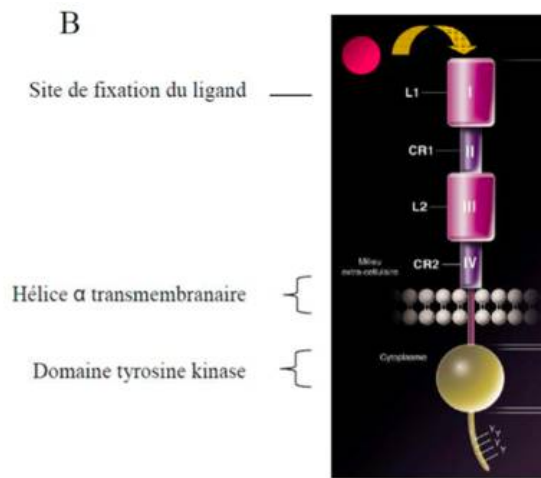
Ce complexe de récepteurs hormonaux se lie à son tour aux séquences de l'élément de réponse aux œstrogènes dans la région du promoteur des gènes sensibles aux œstrogènes avec le recrutement de co-activateurs ou de co-répresseurs au promoteur, ce qui entraîne une augmentation ou une diminution des niveaux d'ARNm et la réponse physiologique associée. La progestérone se lie également et de manière similaire aux récepteurs nucléaires. Comme le RE, elle est exprimée sous deux isoformes différentes, RPA et RPB.

Environ 75 % des cancers du sein expriment des récepteurs aux œstrogènes (RE). La positivité des récepteurs est plus fréquente dans les cancers des femmes ménopausées que dans ceux des femmes préménopausées.

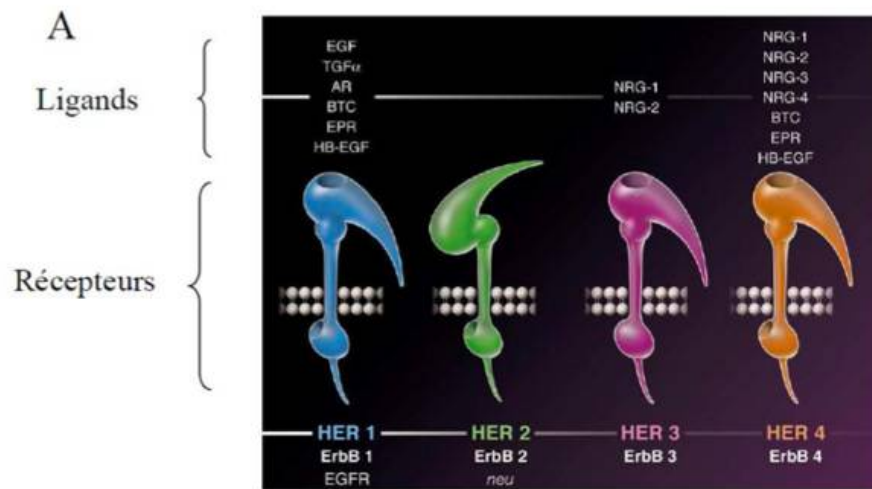
## **2. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - HER2**

L'EGF (Epidermal Growth Factor ou facteur de croissance épidermique) fait partie d'une famille de facteurs de croissance impliqués dans le développement et le fonctionnement de différents organes dont la glande mammaire. L'action de cette famille de facteurs de croissance, est permise grâce à 4 récepteurs membranaires ubiquitaires : ErbB ou HER (Human EGF Receptorrelated) : HER1 (Erb-B1, EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor), HER2 (Erb-B2), HER3 (Erb-B3), et HER4 (Erb-B4) qui partagent une grande homologie de structure primaire (40-45%) [198].

Leur structure consiste en un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire et un domaine tyrosine kinase intracellulaire (Figure 8).



**Figure 8 : Représentation du récepteur HER2[198].**



**Figure 9 : Les différents récepteurs HER [198].**

Les protéines de la famille HER sont des récepteurs de facteurs de croissance transmembranaires qui ont pour fonction d'activer des voies de signalisation intracellulaires en réponse à des signaux extracellulaires [199].

Après la liaison du ligand à leurs domaines extracellulaires, les protéines HER subissent une dimérisation et une transphosphorylation de leurs domaines intracellulaires. Ces résidus tyrosine phosphorylés attachent de nombreuses molécules de signalisation intracellulaire, ce qui entraîne l'activation d'une pléthore de voies de signalisation secondaires en aval et une interaction avec d'autres voies de signalisation transmembranaires, d'où divers effets biologiques [199].

Ces récepteurs sont exprimés à l'état physiologique dans de nombreux types de tissus d'origine épithéliale, mésenchymateuse ou encore neurale, dans lesquels ils jouent un rôle majeur dans le développement, la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaire [200–202]. Les récepteurs HER sont surexprimés ou présentent des mutations activatrices dans de nombreuses tumeurs notamment le cancer du sein.

Il a été démontré que Her2 est surexprimé dans 15 à 20 % des cancers du sein [65]. Il a un potentiel à la fois pronostique et prédictif, car il existe une multitude de thérapies dirigées contre ce récepteur qui ont montré qu'elles offraient un avantage significatif en terme de survie aux patients Her2 positifs [66]. La détermination du statut Her2 est effectuée par des techniques d'IHC et d'hybridation in situ fluorescente FISH [67]. Comme pour le test des récepteurs hormonaux, le CAP (College of American Physicians) a établi des directives pour le test Her2. Toute tumeur présentant un score 3+ à l'IHC ou un score 2+ à l'IHC mais un test FISH positif à double ou simple sonde est considérée comme ayant Her2 positive [67]. Ce sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein peut être soit positif, soit négatif aux récepteurs hormonaux et peut être sous-classé en conséquence.

Le cancer du sein est classé comme "cancer du sein triple négatif" (CSTN) si la tumeur n'exprime pas RE, RP et Her2. Le critère diagnostique couramment utilisé est une coloration IHC de moins de 1 % pour le RE et le RP, ainsi qu'un résultat négatif pour Her2 par IHC (0 ou 1+) ou 2+ par IHC mais négatif par FISH [64–68]. Le CSTN représente environ 13 à 17 % de tous les cancers du sein [33,61,63–70]. Il s'agit d'une variante plus agressive, plus

fréquente chez les jeunes femmes, associée à des tumeurs de grade plus élevé, à des taux de réponse plus élevée à la chimiothérapie et à un pronostic plus défavorable [71,72]. On sait également qu'il est associé à des mutations du gène 1 de susceptibilité au cancer du sein (BRCA1) dans jusqu'à 20 % des cas [73].

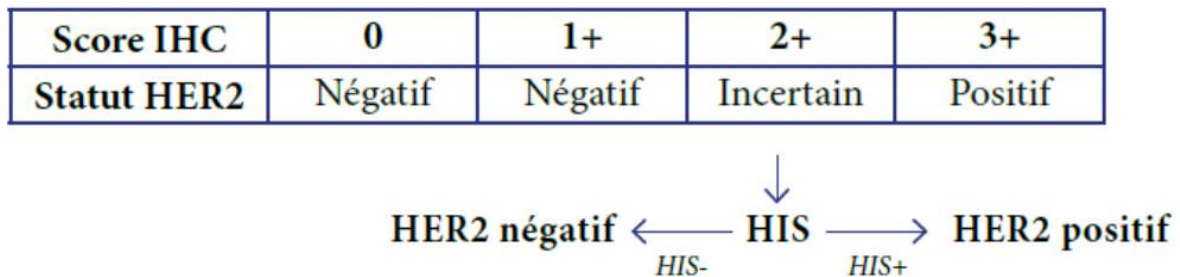


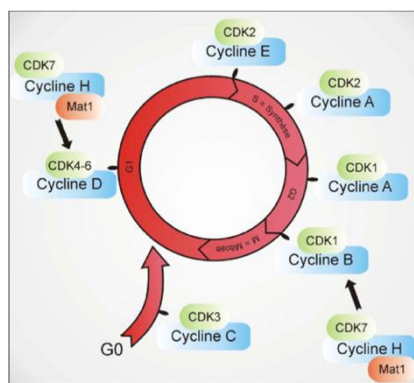
Figure 10 : Statut HER2 par technique ICH et FISH.

### 3. Protéines Cyclin-Dependent Kinases CDK4 et CDK6

Les kinases dépendantes des cyclines (CDK) sont une famille de sérine/thréonine kinases qui se divise en deux groupes : les CDK du cycle cellulaire qui orchestrent largement la progression du cycle cellulaire et les CDK transcriptionnelles qui contribuent à la synthèse et au traitement de l'ARNm.

L'activation et la régulation précises de l'activité des CDK maintiennent la synthèse de l'ADN au bon moment et préservent la stabilité génomique. Les CDK du "cycle cellulaire" (CDK 1, 2, 4 et 6) sont les principaux composants de la machinerie du cycle cellulaire [203–207].

Les kinases dépendantes de la cycline sont des kinases protéiques caractérisées par une sous-unité distincte - une cycline - qui fournit des domaines essentiels à l'activité enzymatique. Les CDKs jouent un rôle important dans le contrôle de la division cellulaire et modulent la transcription en réponse à plusieurs indices extra et intracellulaires [208]. Afin de mieux comprendre le rôle de ces molécules, rappelons les différentes étapes du cycle cellulaire.



**Figure 11 : Régulation du cycle par les complexes CDk/cycline [208].**

Le cycle cellulaire est divisé en quatre phases : G1 (les cellules décident de se diviser, de croître ou de devenir dormantes), S (synthèse de l'ADN), G2 (préparation à la division cellulaire) et M (division cellulaire) [209]. Les cyclines et les kinases dépendantes des cyclines (CDK) sont des mécanismes régulateurs clés de la progression du cycle cellulaire, tandis que la dérégulation des CDK et du cycle cellulaire est considérée comme une caractéristique du cancer [210,211]. Contrairement aux CDK1 et 2 qui dirigent le cycle cellulaire à travers les phases S et M avec les cyclines E, A et B, les CDK4 et CDK6 jouent un rôle important dans le contrôle de la transition des phases G1 à S du cycle cellulaire en formant des holoenzymes avec les cyclines de type D (D1, D2 et D3). Étant donné que ces altérations se produisent souvent dans les cancers du sein RE+ et que la voie RE peut également activer la voie cycline D-CDK-4/6 pour favoriser la croissance tumorale, l'inhibition de CDK4/6 est devenue une stratégie très importante pour le traitement du cancer du sein [212]. À ce jour, les inhibiteurs de CDK4/6, en association avec les thérapies endocriniennes actuelles, ont été approuvés pour le traitement du cancer du sein avancé RE+ [213].

#### **4. Récepteurs VEGFR**

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est une molécule qui active le processus d'angiogenèse. Dans des conditions physiologiques normales, la protéine VEGF a pour fonction de former de nouveaux vaisseaux sanguins pendant le développement

embryonnaire, après des blessures, pour contourner des vaisseaux bloqués (circulation collatérale) et former des muscles après un exercice physique. Le VEGF est également responsable de la stimulation de la croissance, de la survie et de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires [214–216].

Le VEGF appartient à une famille de protéines qui sont toutes structurellement apparentées. Elles régulent toutes la croissance de différents composants du système vasculaire, en particulier les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (facteur viral) et les facteurs de croissance placentaire (PLGF) sont tous membres de cette famille. Cependant, parmi ceux-ci, le VEGF-A (simplement appelé VEGF) est la protéine la plus angiogénique, induisant la migration des cellules endothéliales, la mitose des cellules endothéliales, l'augmentation de l'activité des métalloprotéinases et la création de la lumière des vaisseaux sanguins. En plus de ses propriétés biologiques mitogènes (cellules endothéliales), le VEGF-A est également un vasodilatateur, induisant ainsi une augmentation de la perméabilité microvasculaire [215,217,218].

La production du VEGF par les cellules tumorales, stimulée par divers signaux comme l'inflammation et l'hypoxie, est responsable de la néo-angiogenèse dont les tumeurs en formation qui ont besoin de croître au-delà de quelques millimètres. La cellule endothéliale ne participe pas elle-même au phénotype cancéreux et, du fait de la stabilité génétique qui caractérise la nature non cancéreuse des cellules endothéliales dans les tumeurs, les récepteurs du VEGF ne peuvent présenter de mutation oncogénique.

Le niveau de l'angiogenèse dans le cancer du sein est considéré comme un facteur pronostique de survie. Des niveaux élevés de facteurs antigéniques comme le VEGF reflète l'agressivité de certains types de cancers et indique un risque élevé et un pronostic pauvre. Les tumeurs qui montrent une surexpression de HER2 surexpriment aussi le VEGF, celui-ci étant une cible en aval dans la voie du HER2. Le pronostic défavorable des patients HER2-positif (non traités) a d'ailleurs été lié à une angiogenèse accrue [219].

## 5. PARP

Le génome est constamment attaqué par des agents génotoxiques endogènes et exogènes, et des milliers de lésions de l'ADN sont produites chaque jour [220]. Ces lésions se présentent sous diverses formes, et de nombreuses voies de réparation de l'ADN ont évolué pour faire face à la charge élevée de lésions produites. La pléthore de protéines engagées dans le réseau de réparation des lésions de l'ADN ont une série de fonctions : détection et signalisation des lésions de l'ADN, relaxation de la chromatine, recrutement des facteurs de réparation de l'ADN, réparation de la lésion et restauration de la structure de la chromatine. Parmi les protéines impliquées dans ces processus figurent les poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), qui forment des modifications post-traductionnelles de l'ADP-ribose sur elles-mêmes et sur des protéines cibles.

Ces modifications sont désormais reconnues comme des facteurs clés dans un certain nombre de processus de réparation de l'ADN.

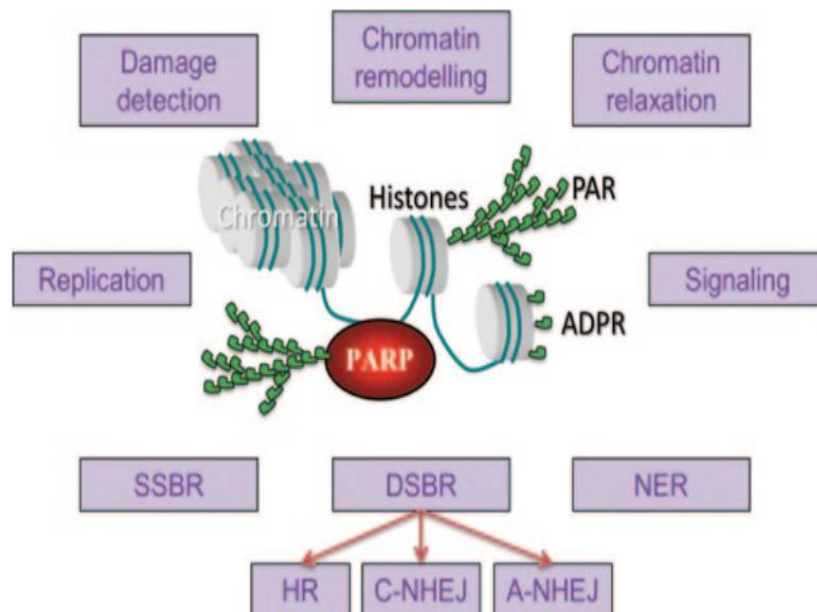


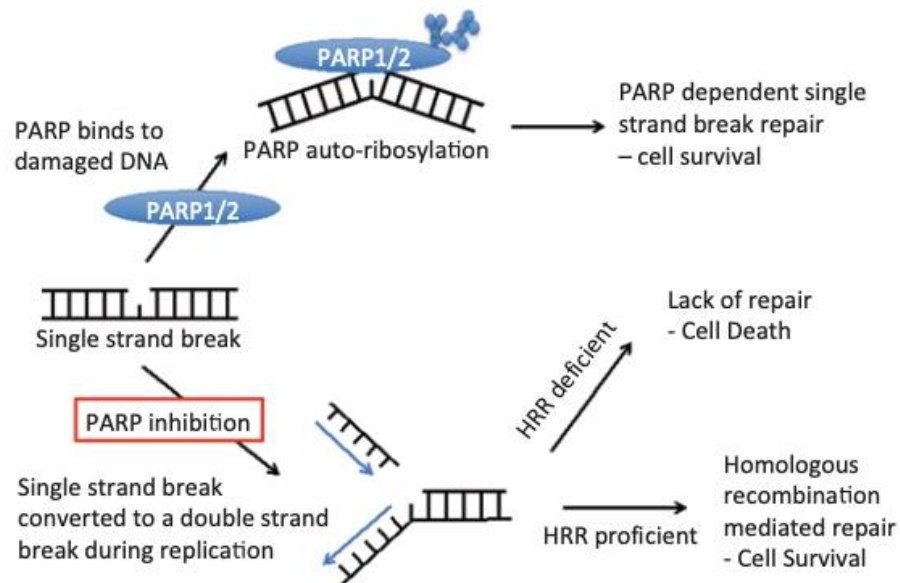
Figure 11 : Modifications post-traductionnelles des PARP et d'autres composants de la chromatine [221].

### Détection des cassures simple-brin d'ADN (SSB single-stand break)

PARP1 est la plus abondante et la plus active des trois PARP se liant à l'ADN. L'activation de cette protéine a des effets en aval très variés sur de multiples processus, notamment le remodelage de la chromatine, la transcription et le maintien des télomères. [222,223]. Le recrutement initial de PARP1 au site de la lésion est médié par son domaine de liaison à l'ADN N-terminal, qui contient trois doigts de zinc permettant la dimérisation de PARP1 et facilitant la liaison aux cassures d'ADN simple ou double brin. Des études de micro-irradiation suggèrent que la PAR(poly ADN ribose) peut recruter une deuxième vague de PARP1, amplifiant le signal autour du site de rupture [221]. L'auto-ribosylation de PARP1 avec des PAR(poly ADN ribose) chargés négativement entraîne sa dissociation rapide de la cassure de l'ADN, permettant à d'autres facteurs de réparation de s'y fixer [224,225]. En raison de son rôle dans la réparation d'ADN, l'inhibition de PARP a comme conséquence l'instabilité génomique et l'accumulation des cellules endommagées conduisant à l'arrêt de cycle cellulaire.

### PARP1 et la réparation par recombinaison homologue (HRR)

Parmi les nombreux types de lésions de l'ADN, les cassures double-brin (CDB) sont considérées comme les plus cytotoxiques, car elles peuvent provoquer des réarrangements chromosomiques importants, des délétions ou des translocations ou déclencher la mort cellulaire par apoptose. Ils peuvent être produits par le métabolisme cellulaire normal ou par l'exposition à des agents exogènes tels que les rayonnements ionisants ou les médicaments clastogènes. En outre, ils peuvent survenir au cours d'événements de recombinaison programmée tels que la méiose ou le développement des lymphocytes.



**Figure 12 : Réparation anormale des cassures simple-brin (SSB) et déficience en (PARP) [221].**

La PARP se lie aux cassures simple-brin où elle est activée. Lorsque la PARP est inhibée ou absente, les cassures simple-brin se transforment en cassures double-brin qui nécessitent une recombinaison homologue pour être réparées. Par conséquent, les tumeurs déficientes en recombinaison homologue meurent lors de l'inhibition de la PARP.

## 6. Protéine CTL4 et PDL1

PD-1 (programmed death 1) et CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) sont des membres d'une famille de récepteurs liés aux immunoglobulines qui sont responsables de divers aspects de la régulation immunitaire des lymphocytes T (réponse immunitaire anti-tumorale). Cette famille comprend également CD28, ICOS, BTLA et TIGIT. Ces récepteurs ont un rôle à la fois stimulant (CD28, ICOS) et inhibiteur (CTLA-4, PD-1, BTLA et TIGIT) dans la fonction des cellules T [226].

## Le CTLA4 :

Les cellules T sont activées lorsque les TCR (récepteur des cellules T) et se lient à l'antigène affiché dans le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) sur les cellules présentatrices d'antigènes, avec la co-stimulation médiée par CD28:B7 [227].

Dans la figure 13 ci-dessous :

- A : dans le cas d'un faible stimulus du TCR, la liaison CD 28:B7 est prédominante, ce qui entraîne un signal d'activation positif net et la production d'IL-2 (interleukine-2), la prolifération et l'augmentation de la survie.

- B : quand il y a un fort stimulus du TCR, l'expression de CTLA-4 est augmentée par un transport accru vers la surface cellulaire depuis les réserves intracellulaires et une diminution de l'internalisation. CTLA-4 entre en compétition avec CD28 pour la liaison des molécules B7. Une liaison CTLA-4:B7 accrue peut entraîner un signal négatif net, qui limite la production d'IL-2 et la prolifération, et limite la survie de la cellule T [228].

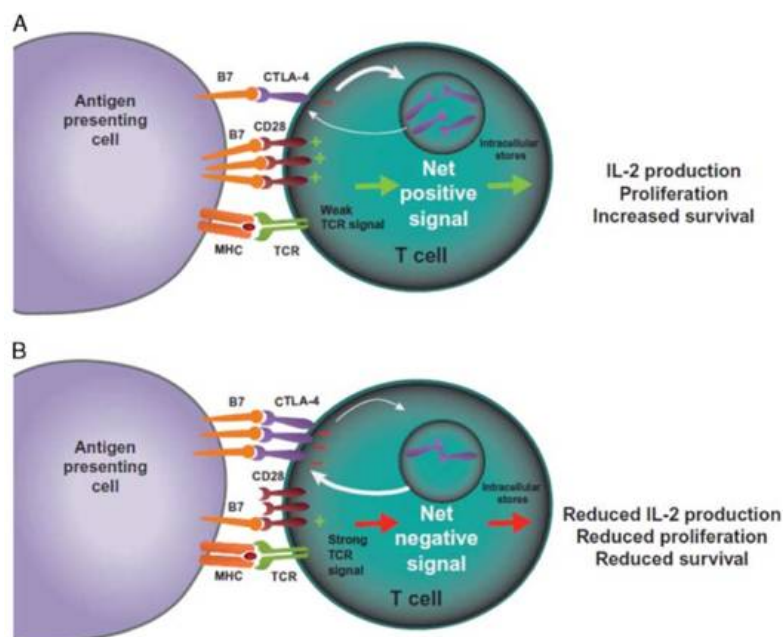


Figure 13 : Inhibition des cellules T médiée par CTLA-4 [228].

L'engagement de CTLA-4 sur un LT conduit à la perte de ses fonctions effectrices immunitaires impliquées dans la lutte contre les cellules cancéreuses. Le CTLA4 joue le rôle de régulateur négatif.

Ces voies sont ciblées dans le cadre de stratégies de modulation immunitaire pour traiter les cancers, appelées blocage des points de contrôle immunitaires [227].

#### Le PD-1 :

La liaison entre CTLA-4 et PD-1 a des effets négatifs similaires sur l'activité des lymphocytes T. Contrairement à CTLA-4, qui est confiné aux lymphocytes T, PD-1 est plus largement exprimé sur les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules myéloïdes activés. Alors que CTLA-4 fonctionne pendant la phase d'amorçage de l'activation des lymphocytes T, PD-1 fonctionne pendant la phase effectrice, principalement dans les tissus périphériques [229,230].

La distribution des ligands de PD-1 diffère également de celle de CTLA-4. Les ligands B7 de CTLA-4 sont exprimés par les CPA professionnelles, qui se trouvent dans les ganglions lymphatiques ou la rate. En revanche, PD-L1 et PD-L2 sont plus largement exprimés [176,229,231,232]. PD-L1 est exprimé sur les leucocytes, les cellules non hématopoïétiques, les tissus non lymphoïdes, et peut être induit sur les cellules parenchymateuses par des cytokines inflammatoires (IFN-g) ou des voies de signalisation tumorigènes [233]. L'expression de PD-L1 se retrouve sur de nombreux types de tumeurs et est associée à une quantité accrue de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) et à un pronostic défavorable [233]. PD-L2 est principalement exprimé sur les cellules dendritiques et les monocytes, mais peut être induit dans d'autres cellules immunitaires et non immunitaires, en fonction du microenvironnement local [234]. PD-1 a une affinité de liaison plus élevée pour PD-L2 que pour PD-L1 [235]. Les ligands de PD-1 étant exprimés dans les tissus périphériques, il est supposé que les interactions PD-1- PD-L1/PD-L2 maintiennent la tolérance dans les tissus localement infiltrés [229].

La pluralité des ligands de PD-1 entraîne une variation des effets biologiques, en fonction du ligand auquel il est lié. Un modèle a montré les rôles opposés de la signalisation de PD-L1 et PD-L2 dans l'activation des cellules T tueuses naturelles. L'inhibition de la liaison de PD-L2 entraîne une augmentation de l'activité TH2, alors qu'il a été démontré que la liaison de PD-L1 à CD80 inhibe les réponses des cellules T [236,237].

Les cellules T reconnaissant les antigènes tumoraux peuvent être activées pour proliférer, sécréter des cytokines inflammatoires et résister à la mort cellulaire. Une stimulation prolongée du TCR au cours d'une réponse immunitaire en cours peut entraîner une expression régulée de PD-1. Les cellules tumorales peuvent exprimer PD-L1 en conséquence des cytokines inflammatoires et/ou des voies de signalisation oncogènes. La liaison PD-1/ PD-L1 inhibe la signalisation positive médiée par le TCR, ce qui entraîne une réduction de la prolifération, de la sécrétion de cytokines et de la survie [228].

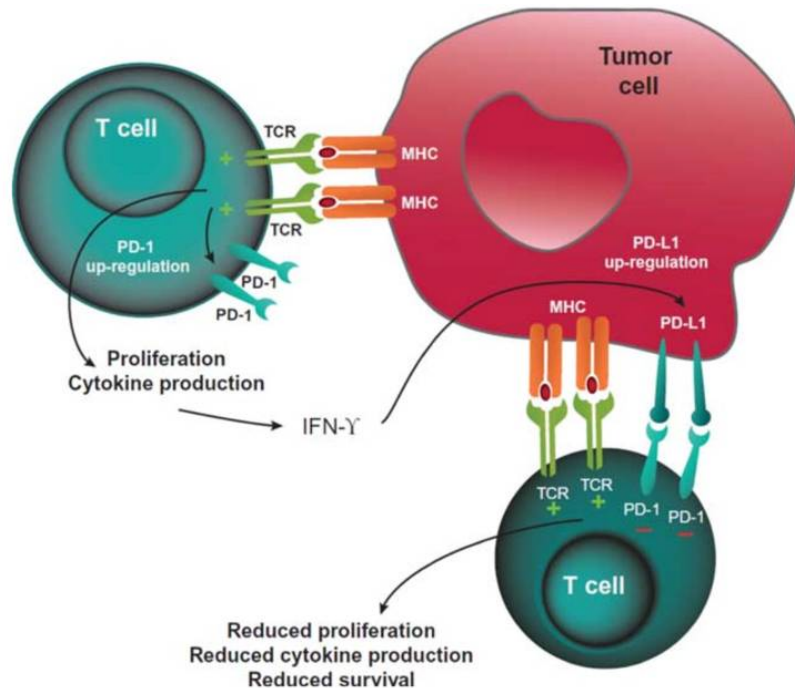


Figure 14 : Inhibition des cellules T médiée par PD-1 [228].

IFN-g indique l'interféron-g ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; PD-1, protéine de mort programmée 1 ; PD-L1, ligand de mort programmée 1 ; PD-L2, ligand de mort programmée 2 ; TCR, récepteur des cellules T.

## 7. PI3K (phosphoinositide-3 kinase) et AKT

La principale phosphatidylinositol-3-kinase (PI3 kinase) est un hétérodimère composé de deux sous-unités, une sous-unité catalytique (p110) portant une activité de lipide kinase, et une sous-unité régulatrice (p85) dotée d'un domaine SH2 qui lui permet de reconnaître des phosphotyrosines de RTK activés, et de transmettre cette activation à la sous-unité catalytique (figure 15).

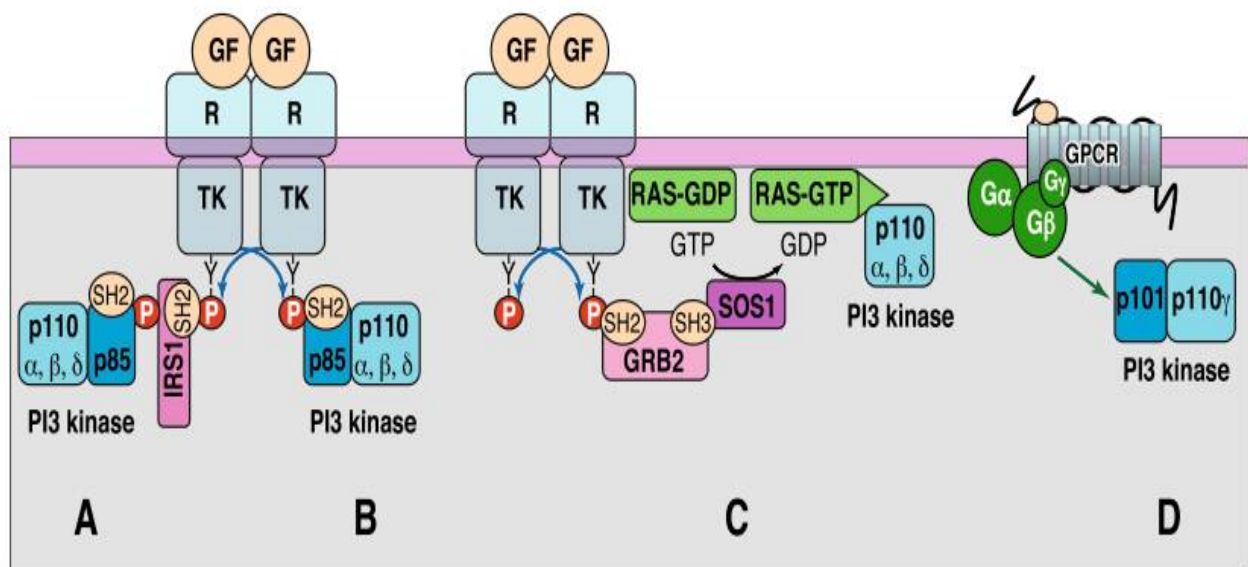


Figure 15 : Schéma illustrant la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR [188].

(A) PI3K peut être activée par l'intermédiaire d'une protéine adaptatrice comme IRS1 (Insulin receptor substrate 1)

(B) Ou directement par reconnaissance d'une phosphotyrosine d'un RTK activé

(C) Ou par l'intermédiaire d'une protéine RAS activée (liée au GTP)

(D) Ou par un récepteur couplé aux protéines G (GPCR)

Le développement des thérapies ciblées s'est appuyé sur la recherche de molécules susceptibles d'inhiber les voies de signalisation de la prolifération dès les premières étapes. La majeure partie des succès obtenus à ce jour concerne précisément les facteurs de croissance et leurs récepteurs [238].

**Tableau 18 : Les principales familles de récepteurs des facteurs de croissance [238].**

Familles	Récepteurs	Ligands
Récepteurs de l'EGF	EGFR ERBB2 ERBB3 ERBB4	EGF TGF $\alpha$ HBEGF Epigène (EPGN) Epiréguline (EREG) Bétacelluline (BTC) Amphiréguline (AREG) Neurégulines 1 à 4 (NRG1-4)
Récepteurs des FGF	FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4	FGF1 à FGF10 FGF15 à FGF23
Récepteurs du VEGF	FLT1 (VEGFR1) KDR (VEGFR2) FLT4 (VEGFR3)	VEGFA à VEGFD
Récepteurs du PDGF et récepteurs apparentés	PDGFR $\alpha$ PDGFR $\beta$ KIT FLT3 CSF1R	PDGFA à PDGFD SCF/KITLG FLT3LG CSF1
Récepteurs de l'insuline	INSR IGF1R [IGF2R] INSRR	Insuline IGF1 IGF2
Récepteurs des angiopoïétines	TIE1 TEK (TIE2)	- ANGPT1-4
Récepteur de l'HGF	MET MST1R (RON)	HGF/SF MST1
Récepteur RET	RET	GDNF
Récepteurs des éphrines	EPHA1-A8 EPHB1-B6	EFNA1-A5 EFNB1-B3
Récepteurs NTRK	NTRK1 NTRK2 NTRK3	NGF BDNF NT3, NT4
Récepteurs TAM	AXL MERTK TYRO3	GAS6 PROS1
Récepteurs DDR	DDR1 DDR2	Collagènes
Récepteurs LTK	LTK ALK	PTN MDK
Récepteurs ROR	ROR1 ROR2	Protéines WNT

## 8. Mtor (Mechanistic or mammalian target of rapamycin)

La protéine MTOR (Mammalian target of rapamycin) a été nommée ainsi par analogie avec une protéine de levure inhibée par un produit naturel, la rapamycine. C'est une sérine/thréonine kinase agissant en aval de l'activation d'AKT et impliquée dans la phosphorylation de nombreux substrats [239].

Outre son activation à partir d'AKT, MTOR est capable d'intégrer des signaux d'origine métabolique et nutritionnelle. Cela peut s'expliquer par le fait que la prolifération cellulaire requiert un état nutritionnel adapté à la synthèse de nouveau matériel cellulaire. L'hypoxie, l'hypoglycémie, l'excès de consommation énergétique par le muscle, entraînent une inhibition de MTOR [240].

La protéine MTOR agit dans deux types de complexes distincts :

- Le complexe mTORC1, le mieux connu, où elle est associée à une protéine appelée RAPTOR (Regulatory associated protein of TOR) et à deux autres protéines. Ce complexe est sensible à la rapamycine et phosphoryle de nombreux substrats.
- Le complexe mTORC2, où elle est associée à une protéine appelée RICTOR (Rapamycin insensitive companion of TOR) et à d'autres protéines, est insensible à la rapamycine et possède un seul substrat connu : la protéine AKT.

Les actions de MTOR convergent, directement ou indirectement, vers la synthèse protéique, la stimulation de l'angiogenèse et par conséquent, la croissance tissulaire.

Le résultat final de l'activation de la voie de séparation PI3K/ Akt/mTOR est la régulation de diverses fonctions cellulaires, notamment la croissance et la survie des cellules liées aux phénotypes oncogènes. En tant que régulateur négatif, PTEN reconvertit le PIP3 en PIP2, ce qui atténue l'activité de signalisation PI3K/Akt/mTOR [241,242].

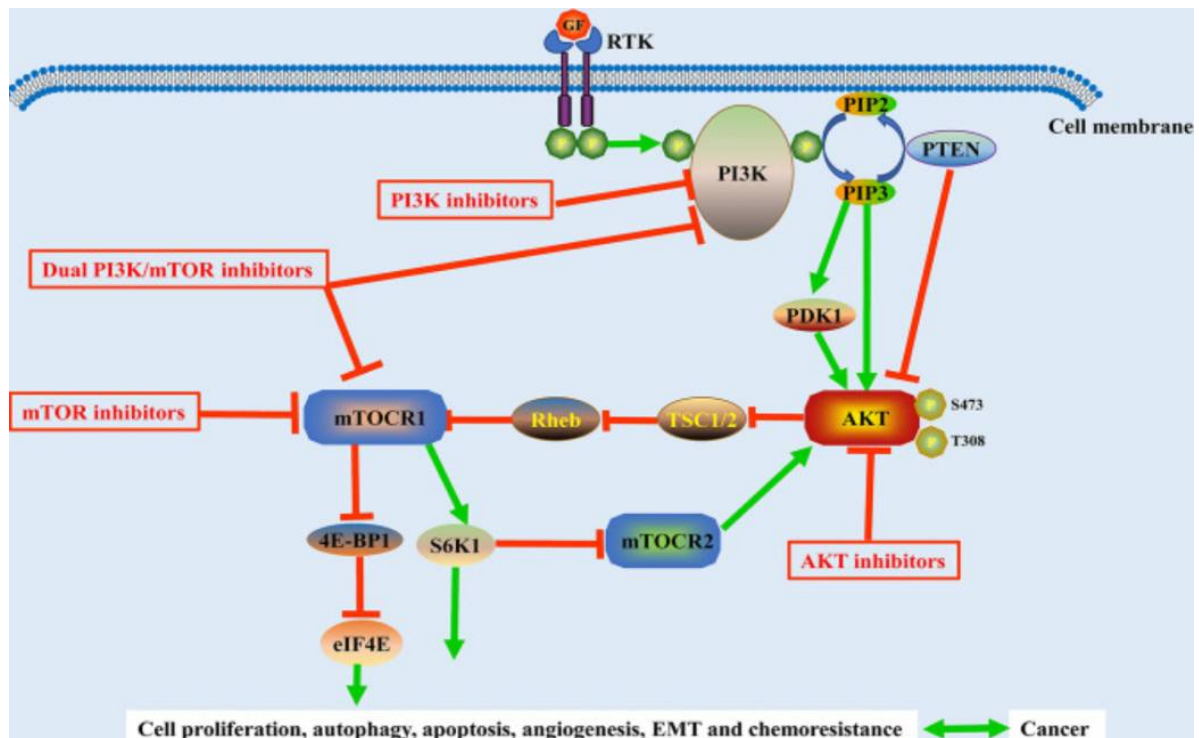


Figure 16 : Représentation schématique de la voie PI3K/Akt/mTOR et de ses inhibiteurs associés dans les tumeurs solides [239].

## C. Classification des thérapies ciblées selon leur mécanisme d'action

### 1. Ciblage des récepteurs hormonaux

L'endocrinothérapie joue un rôle essentiel dans la prévention et le traitement du cancer du sein à tous les stades de sa pathogenèse. Cette partie permet de comprendre la pharmacologie des thérapeutiques anti-œstrogènes.

#### a) Tamoxifène : SERM

De fortes doses d'œstrogènes ont longtemps été reconnues comme un traitement efficace du cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs (RE+), mais de graves effets secondaires tels que la thromboembolie ont incité à développer des stratégies alternatives [243]. L'anti-œstrogène tamoxifène, un triphényléthylène non stéroïdien synthétisé en 1966, a d'abord été développé comme contraceptif oral mais il s'est avéré qu'il induisait l'ovulation. Son activité dans le cancer du sein métastatique a été décrite pour la première fois au début des années

1970 [244]. Depuis, le tamoxifène est devenu le médicament de référence pour le traitement endocrinien du cancer du sein RE+, dans la prévention et le traitement de tous les stades de la maladie, avec des taux de réponse allant de 16% à 56% dans le stade avancé.

La tolérance du tamoxifène a été l'une des principales raisons de son succès dans les essais adjuvants et préventifs, car les patientes peuvent le prendre pendant des périodes prolongées avec des niveaux de toxicité acceptables. L'utilisation généralisée du tamoxifène a contribué à la baisse de la mortalité par cancer du sein observée dans les pays occidentaux à forte incidence [244–251].

En plus de ses effets antagonistes sur le sein, le tamoxifène a des effets agonistes sur d'autres organes, notamment l'endomètre, le système de coagulation, les os et le foie. Il est décrit comme un modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes (SERM) ayant des effets agonistes et antagonistes mixtes spécifiques à chaque organe [251–259].

#### **b) Fulvestrant : SERD un antiœstrogène pur**

La résistance au tamoxifène peut être due à ses effets agonistes partiels. C'est dans ce contexte que des antiœstrogènes purs sans activité agoniste ont été développés comme agents endocriniens. Le fulvestrant, un antiœstrogène pur, est un analogue 7  $\alpha$ -alkylamide du 17  $\beta$ -estradiol. Ce médicament est aussi souvent appelé "régulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes" (SERD), car il a été démontré qu'il diminue le niveau de la protéine RE dans la cellule [260].

#### **c) Inhibiteurs d'aromatase**

##### Œstrogènes post-ménopausiques

L'effet thérapeutique de la réduction des taux d'œstrogènes pour les patientes atteintes d'un cancer du sein était limité à celles ayant des ovaires fonctionnels. Cependant, les femmes ménopausées produisent des quantités importantes d'œstrogènes par aromatisation des androgènes surrénaliens circulant dans les tissus normaux périphériques, tels que la graisse, les muscles, le foie et les composants épithéliaux et stromaux du sein [261,262]. L'aromatisation périphérique est accrue dans certaines conditions médicales, notamment l'obésité, les maladies hépatiques et l'hyperthyroïdie, mais elle est indépendante de la

sécrétion d'hormones hypophysaires. La proportion relative d'œstrogènes synthétisés dans les sites extragonadiques augmente avec l'âge conduisant à leur prédominance dans la circulation [263].

### Aromatase intratumorale

L'aromatase est une enzyme clé responsable de la biosynthèse des œstrogènes. Elle catalyse la conversion de la testostérone en estradiol. L'expression de l'aromatase dans le sein a conduit à l'hypothèse selon laquelle la synthèse locale des œstrogènes contribue à la croissance du cancer du sein chez les femmes ménopausées [264,265]. A l'appui de cette théorie, le déclin des concentrations d'œstrogènes après la ménopause est moins marqué dans le tissu mammaire que dans le plasma en raison d'une combinaison de l'activité de l'aromatase et de l'absorption préférentielle des œstrogènes de la circulation. Il a été démontré que l'activité de l'aromatase est en corrélation avec un marqueur de la prolifération des cellules du cancer du sein. En effet, les quadrants<sup>1</sup> du sein portant un cancer du sein présentent une plus grande expression de l'aromatase que ceux qui ne portent pas de tumeur [266].

On distingue deux types d'inhibiteurs de l'aromatase :

- Inhibiteur stéroïdien de l'aromatase : l'Exémestane, un dérivé de l'androstènedione, présente une liaison étroite, voire irréversible, au site actif de l'aromatase [265]. Ce composé est donc considéré comme un inhibiteur "à mécanisme" ou "suicide" car il inactive l'aromatase de façon permanente.
- Inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase : l'approche non stéroïdienne de l'inhibition de l'aromatase a donné naissance à deux composés largement utilisés en clinique aujourd'hui, l'anastrozole et le létrozole.
  - o Anastrozole et Létrozole : les deux sont utilisés pour traiter les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ dans les contextes néoadjuvant, adjuvant et métastatique. Ils sont également approuvés en association avec un inhibiteur de la CDK 4/6, le palbociclib ou le ribociclib, pour le traitement de première ligne de chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

---

<sup>1</sup> Le sein est découpé en quatre quadrants : supéro-interne, supéro-externe, inféro-interne et inféro-externe. Cette division topographique permet de localiser précisément les tumeurs dans le sein.

#### **d) Agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante**

Le traitement des femmes préménopausées avec des inhibiteurs de l'aromatase peut être compliqué. On a recours au traitement de ces femmes préménopausées par une association d'analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) et d'inhibiteurs sélectifs de l'aromatase.

Les agonistes de la LH-RH réduisent les concentrations circulantes d'œstrogènes chez les femmes préménopausées par un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. Les médicaments se lient aux récepteurs de la LH-RH dans l'hypophyse, ce qui entraîne une stimulation initiale de la production de FSH et de LH au cours des premiers jours de traitement [267]. Après cette stimulation initiale, les complexes ligand-récepteur se regroupent et sont séquestrés à l'intérieur de la cellule, ce qui entraîne une réduction du nombre de récepteurs actifs à la surface. Ce mécanisme explique l'inhibition paradoxale des cellules gonadotropes hypophysaires avec un agonisme continu plutôt que pulsatile de la LH-RH. En conséquence, après quelques jours de stimulation, les taux de FSH et de LH chutent et restent durablement supprimés, atteignant des taux comparables à ceux de l'état post-ménopausique en 21 jours. Les taux plasmatiques de progestérone, d'estrone, de sulfate d'estrone et d'estradiol diminuent jusqu'aux taux post-ménopausiques après 6 semaines de traitement. Il n'y a pas de changement dans les taux d'androsténédione, de prolactine ou de cortisol [268].

#### **Goséréline**

La goséréline est un analogue décapeptidique synthétique de la LH-RH qui est administré sous forme de dépôt sous-cutané, assurant une libération progressive du médicament. Une formulation de dépôt de 3,6 mg est administrée une fois par mois. Un dépôt de 10,8 mg peut être administré une fois tous les trois mois, bien que cette formulation ne soit approuvée que pour le cancer de la prostate et non pour le cancer du sein.

La demi-vie de la goséréline administrée sous forme de solution par voie sous-cutanée est d'environ 4 heures. Après l'administration du dépôt de 3,6 mg, un pic initial de courte durée de goséréline est observé dans le sérum à 8 heures. Un pic plus prolongé survient ensuite après 14 jours. Il n'y a pas d'accumulation du médicament lors de l'administration multiple des dépôts [269].

Après l'administration d'une dose initiale du dépôt de 3,6 mg, les taux de LH et de FSH augmentent pour atteindre un pic environ 48 heures plus tard. Chez les femmes souffrant d'affections gynécologiques bénignes, les taux diminuent ensuite rapidement pour atteindre un niveau inférieur à la ligne de base au troisième jour, avec une forte réduction après le huitième jour. Les taux d'estradiol augmentent transitoirement au 3e jour, suivis d'une diminution de l'estradiol. Des résultats similaires sont observés avec la progestérone. Les taux d'estradiol reviennent à la normale dans les 3 mois suivant l'arrêt de la goséréline.

L'élimination de la goséréline se fait principalement dans l'urine (93 %), et seulement 2 % dans les fèces. L'excrétion est assez rapide, plus de 75 % d'une dose étant excrétée en 12 heures. Dans l'urine, environ 20 % du médicament est excrété sous forme inchangée, et les autres produits sont des fragments du décapeptide. En cas d'insuffisance rénale, la clairance de la goséréline diminue avec une augmentation correspondante de la demi-vie. En cas d'insuffisance hépatique, les différences dans les paramètres pharmacocinétiques de la goséréline étaient minimes, avec une légère augmentation de la Cmax mais pas de l'ASC par rapport aux témoins [269].

Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la goséréline, il n'est pas jugé nécessaire de modifier la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique [269].

### (1) Triptoréline

La triptoréline est un analogue décapeptidique synthétique de la LHRH dont l'utilisation n'est pas approuvée pour le traitement du cancer du sein mais il peut être indiqué en substitution hors-AMM. (approuvée pour le cancer avancé de la prostate). Le médicament peut être administré sous forme d'injection intramusculaire d'une suspension de microsphères à la dose de 3,75 mg une fois par mois ou de 11,25 mg tous les trois mois [270]. Comme dans le cas de la goséréline, les taux de LH et de FSH augmentent au départ, mais tombent à de faibles niveaux après 1 à 2 semaines, et les taux d'œstradiol atteignent leur nadir après 21 jours. Des études menées chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique et rénale montrent que la clairance du médicament diminue d'environ la moitié dans les deux cas. Cependant, étant donné la fenêtre thérapeutique généreuse de la triptoréline, une modification de la dose ne semble pas nécessaire [270–273].

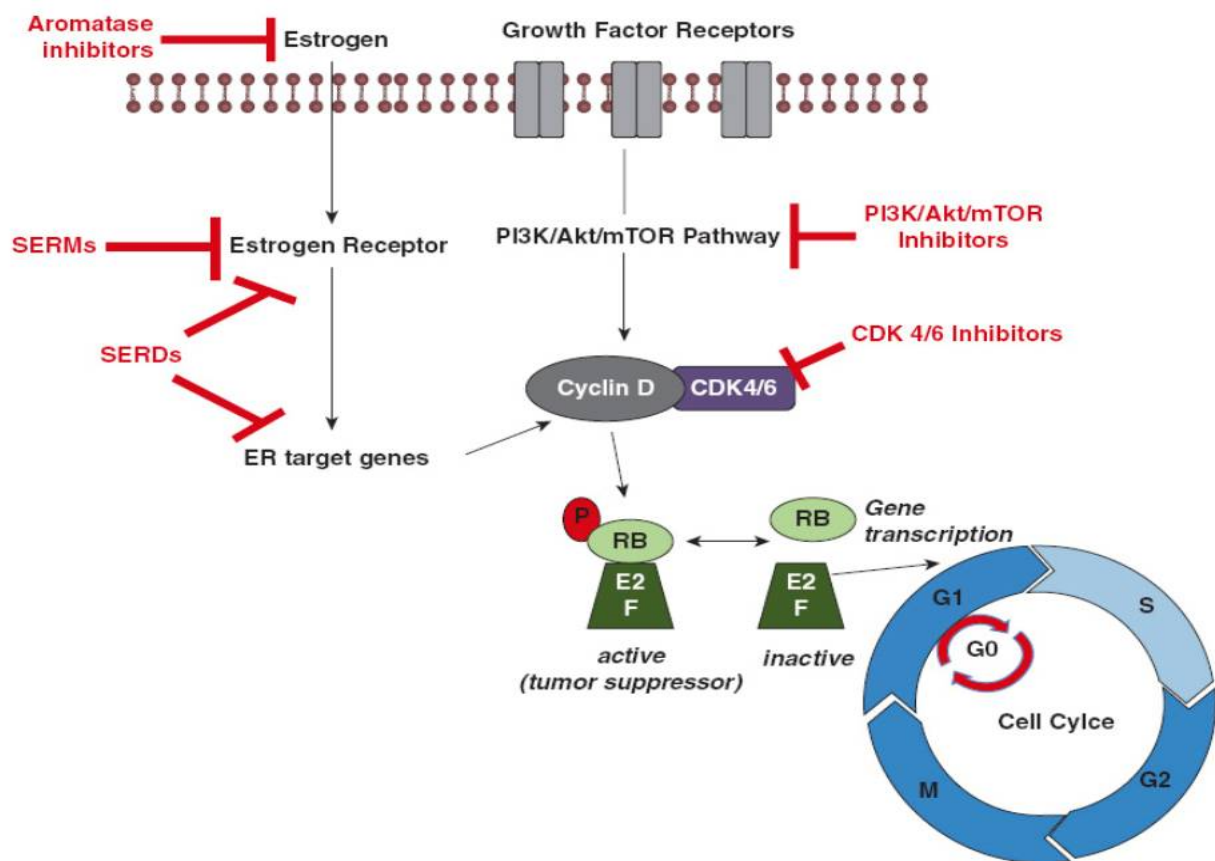


Figure 17 : Résumé de l'interaction entre les thérapies endocriniennes et les thérapies ciblées pour arrêter la croissance cellulaire [260].

SERM, modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes ; SERD, dégradateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes ; PI3K, phosphoinositide 3-kinase ; Akt, protéine kinase B ; mTOR, cible mécaniste de la rapamycine ; CDK 4/6, kinase cycline-dépendante 4/6 ; P, phosphate ; RB, rétinoblastome.

## 2. Les anticorps monoclonaux

Les antigènes cibles pour les anticorps monoclonaux doivent répondre à deux conditions : une expression à une densité élevée ET de façon constante par les cellules malignes. Ils ne passent pas dans la circulation et ont une tendance limitée à se réguler à la baisse et à produire des variantes antigéniques négatives [274]. Les anticorps monoclonaux peuvent interagir avec les antigènes tumoraux de différentes manières pour entraîner la mort cellulaire. Certains anticorps peuvent utiliser plus d'un mécanisme pour provoquer la mort cellulaire.

## a) Ciblage du HER2

### (1) Trastuzumab (herceptin®)

Le trastuzumab est un anticorps IgG1  $\kappa$  humanisé qui se lie au domaine extracellulaire de HER-2/neu, un récepteur transmembranaire tyrosine kinase de facteur de croissance de la famille EGFR. La cible est une protéine de 185 kDa exprimée à la surface d'environ 25 % des cancers du sein. Les tumeurs présentant une amplification de HER-2/neu sont plus réfractaires au traitement et plus agressives dans leur taux de progression que les tumeurs HER-2/neu négatives. Il semble agir à la fois par inhibition directe de la croissance tumorale et par activation de l'ADCC.

Le mode d'administration habituel consiste à administrer une dose de charge de 4 mg/kg par voie intraveineuse en une perfusion de 90 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 2 mg/kg par semaine en une perfusion de 30 minutes. La demi-vie sérique moyenne est d'environ 6 jours.

Le trastuzumab produit un taux de réponse de 14% lorsqu'il est utilisé en monothérapie dans le cancer du sein métastatique HER-2/neu-positif. Les réponses sont plus fréquentes chez les patientes présentant des niveaux d'expression plus élevés. En association avec des agents chimiothérapeutiques, le trastuzumab améliore les taux de réponse et la survie chez les patientes atteintes d'une maladie métastatique et améliore la survie globale et sans maladie dans le cadre d'un traitement adjuvant. Dans le cancer du sein au stade précoce, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante réduit le taux de récurrence de 50 % et la mortalité de 30 %. Dans le cas d'une maladie métastatique, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie augmente le taux de réponse de 18 à 27 %, prolonge la survie sans maladie de 3 à 5 mois et améliore la survie globale de 5 à 9 mois.

Parmi les effets indésirables du trastuzumab, une réaction initiale à la perfusion due à des anticorps humains. Celle-ci survient chez 40 % des patients recevant du trastuzumab pour la première fois. L'incidence de la diarrhée chez les patients prenant le trastuzumab seul est d'environ 25 %. L'utilisation du trastuzumab avec une chimiothérapie myélotoxique peut entraîner une augmentation de la myélosuppression. La toxicité la plus importante du trastuzumab est l'insuffisance cardiaque. Elle survient chez environ 4 % des patients et affecte jusqu'à 20 % des patients dans le cadre d'un traitement antérieur ou simultané avec des anthracyclines. Les patients peuvent présenter les symptômes et signes habituels de

l'insuffisance cardiaque, notamment une dyspnée, un œdème périphérique et un galop en S3<sup>2</sup>. Certains patients évoluent vers une insuffisance cardiaque réfractaire, mais la plupart peuvent être pris en charge efficacement en interrompant le trastuzumab et en traitant l'insuffisance cardiaque. La fonction cardiaque s'améliore progressivement avec l'arrêt du traitement. En général, le trastuzumab n'est pas interrompu chez les patients présentant une légère diminution de la fraction d'éjection et asymptomatiques. L'immunogénicité est faible, survenant chez moins de 5 % des patients.

Les inhibiteurs de petit poids moléculaire de HER2/EGFR sont à un stade avancé de développement clinique et semblent avoir une activité chez les patients résistants au trastuzumab [275].

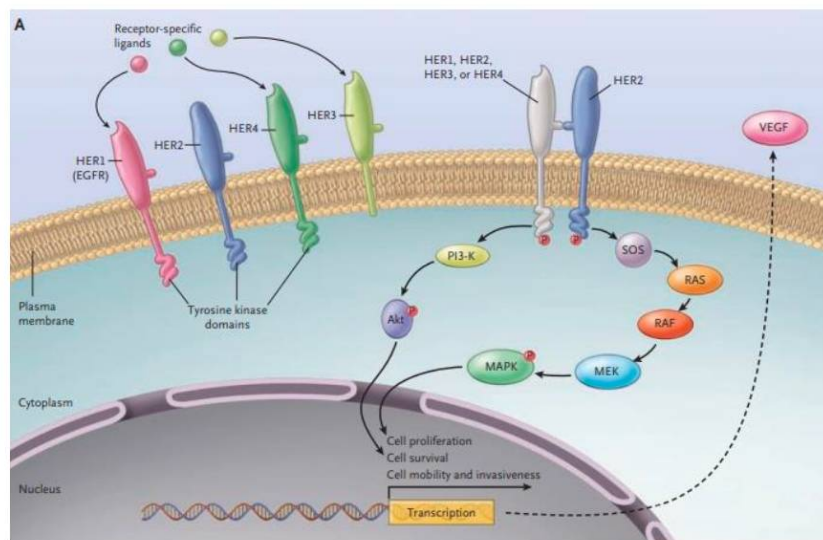


Figure 18 : L'implication des HER dans les voies de signalisation [275].

## (2) Pertuzumab

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé, qui se lie au domaine extracellulaire II de HER2. Il est impliqué dans l'inhibition de l'hétérodimérisation de HER2 avec les autres membres de la famille HER tels que EGFR, HER3 et HER4. Il en résulte une interférence avec deux voies de signalisation intracellulaires, la protéine activée par les agents mitogènes (MAP) et la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), entraînant un arrêt de la

<sup>2</sup> Le galop en S3 est un rythme surajouté aux deux bruits du cœur évoquant le galop d'un cheval

croissance cellulaire et l'apoptose. On pense que les actions du pertuzumab sont complémentaires de celles du trastuzumab, ce qui justifie leur administration concomitante en association avec la chimiothérapie.

Le pertuzumab est administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 840 mg en perfusion de 60 minutes, suivie de 420 mg en 30 à 60 minutes. Sa demi-vie médiane est de 18 jours. Le pertuzumab a été étudié pour le traitement du cancer du sein dans les contextes métastatique, adjuvant et néoadjuvant. Les études TRYPHAENA et NEOSPHERE ont porté sur le traitement par pertuzumab, trastuzumab et chimiothérapie (docétaxel et chimiothérapie d'association) dans le contexte néoadjuvant [98]. Dans l'étude TRYPHAENA, jusqu'à 16% des patients recevant un régime à base d'anthracyclines suivi de pertuzumab plus trastuzumab et docetaxel ont développé une dysfonction ventriculaire gauche [276]. Les patients traités par pertuzumab, trastuzumab et docetaxel présentaient une incidence plus élevée de dysfonctionnement ventriculaire gauche (8,4%) par rapport au trastuzumab et au docetaxel seuls (1,9%). Comme pour le trastuzumab, une évaluation minutieuse du patient est nécessaire avant le traitement avec ces agents.

### (3) Ado-trastuzumab emtansine

L'ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) est un conjugué d'anticorps utilisé dans le traitement du cancer du sein. Il se compose de deux agents : l'anticorps monoclonal trastuzumab et le DM1, un dérivé de la maytansine, qui est un agent antimicrotubulaire cytotoxique. Celui-ci est conjugué au trastuzumab par un lieu thioéther non réductible, ce qui rend le médicament stable dans la circulation et sûr. La liaison du DM1 à HER2 entraîne l'internalisation du complexe HER2-T-DM1 par endocytose médiée par les récepteurs. Le DM1 est libéré dans les cellules cibles lors de la dégradation du récepteur-2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Cette substance inhibe spécifiquement l'assemblage des microtubules et entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose [277–279].

Le T-DM1 est autorisé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif ayant déjà reçu un traitement par trastuzumab et un taxane, en association ou séparément. Le traitement est administré par voie intraveineuse à une dose de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines. La demi-vie d'élimination du T-DM1 est d'environ 4 jours.

Les patients peuvent présenter des toxicités liées au trastuzumab, telles que la cardiotoxicité. Les toxicités associées au T-DM1 comprennent la thrombocytopénie et l'augmentation des aminotransférases sériques. Des modifications de dose sont nécessaires en cas d'une hépatotoxicité liée au T-DM1.

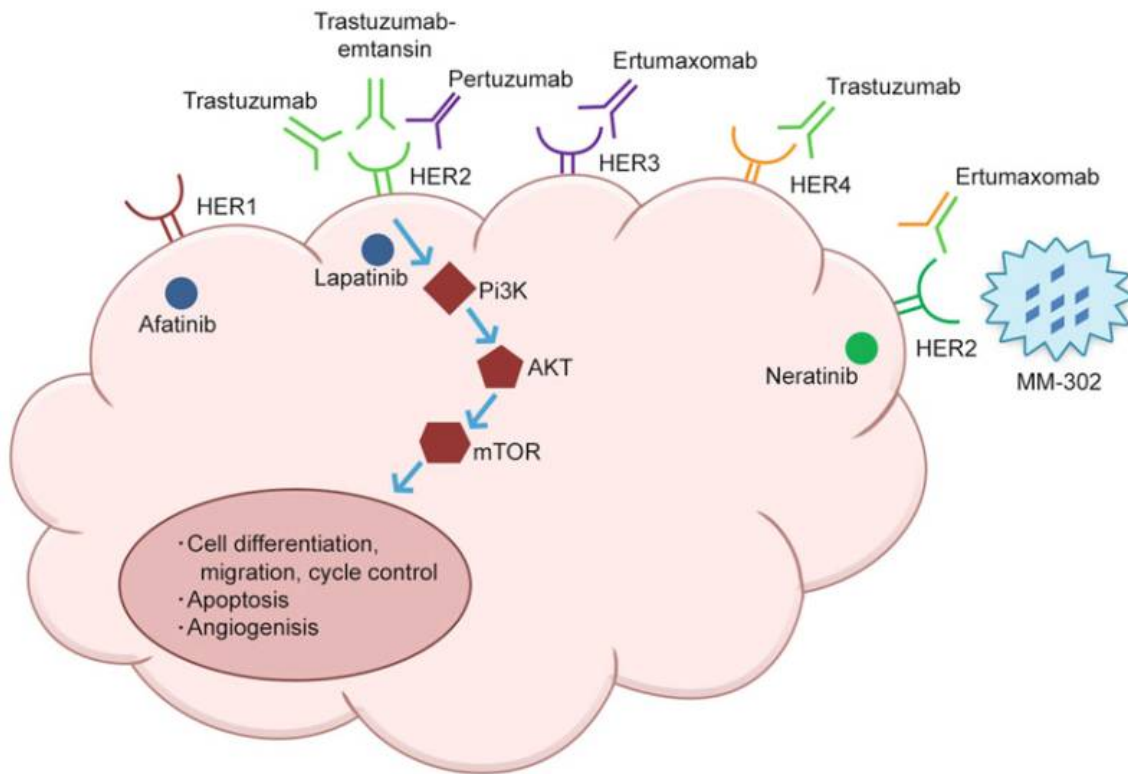


Figure 19 : Les différentes molécules qui ciblent les récepteurs HER [275].

## b) Inhibiteurs de PD1

### (1) Pembrolizumab et Nivolumab

Le pembrolizumab est un anticorps humanisé d'isotype IgG4κ qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. Le pembrolizumab potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, par le blocage des cellules présentatrices d'antigène de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, qui peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.

En 2021, la Food and Drug Administration a approuvé le pembrolizumab pour le cancer du sein à haut risque, à un stade précoce et triple négatif (TNBC) en association avec une chimiothérapie en tant que traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant après chirurgie. La FDA a également accordé une approbation régulière au pembrolizumab en association avec une chimiothérapie pour les patients atteints de TNBC localement récurrent non résécable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (score positif combiné [CPS]  $\geq 10$ ) tel que déterminé par un test approuvé par la FDA. La FDA a accordé une approbation accélérée au pembrolizumab pour cette indication en novembre 2020. Il a reçu la désignation de traitement révolutionnaire pour cette indication [280].

Parmi les effets indésirables les plus rapportés chez  $\geq 20$  % des patients dans les essais sur le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie : une fatigue/asthénie, des nausées/vomissements, des troubles gastro-intestinaux, une toux et dyspnée et une neuropathie périphérique [280].

La posologie recommandée de pembrolizumab pour le CSTN est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Il est administré en association avec une chimiothérapie pour un traitement néoadjuvant pendant 24 semaines, puis en monothérapie pour un traitement adjuvant jusqu'à 27 semaines [280].

### c) **Inhibiteurs de PD-L1**

#### (1) **Atezolizumab**

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. L'atezolizumab n'affecte pas l'interaction PD-L2/PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par PDL2/PD-1.

Tecentriq, en association au paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 1$  % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

L'Atezolizumab est utilisé aux posologies de 840 mg toutes les 2 semaines, 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines. Tecentriq doit être administré avant le paclitaxel lorsque l'administration a lieu le même jour. Le paclitaxel doit être administré à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

#### **d) Ciblage de VEGF**

##### **(1) Le bevacizumab (Avastin®)**

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1 qui se lie au VEGF [281], facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Il inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGFR-1 et VEGFR-2, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale [282]. Les médicaments antiangiogéniques diminuent également la perméabilité des vaisseaux sanguins, réduisent la pression interstitielle de la tumeur et améliorent l'administration de la chimiothérapie à la tumeur [283].

Le bevacizumab en association à la chimiothérapie, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.

Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable [282].

Les effets indésirables les plus graves observés au cours d'études cliniques en association avec la chimiothérapie étaient des perforations gastro-intestinales et des thromboembolies artérielles. Il est aussi associé à une protéinurie chez jusqu'à 20% des patients, mais moins de 1% développent un syndrome néphrotique. Le bevacizumab peut aggraver une insuffisance cardiaque congestive, en particulier chez les patients ayant reçu des anthracyclines ou une radiothérapie impliquant le cœur [282].

### 3. Petites molécules

#### a) Inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de la PARP (PARPi) font partie des thérapies ciblant la poly(ADP-ribose) polymérase. Ce sont les premiers médicaments cliniquement approuvés conçus pour exploiter la létalité synthétique.

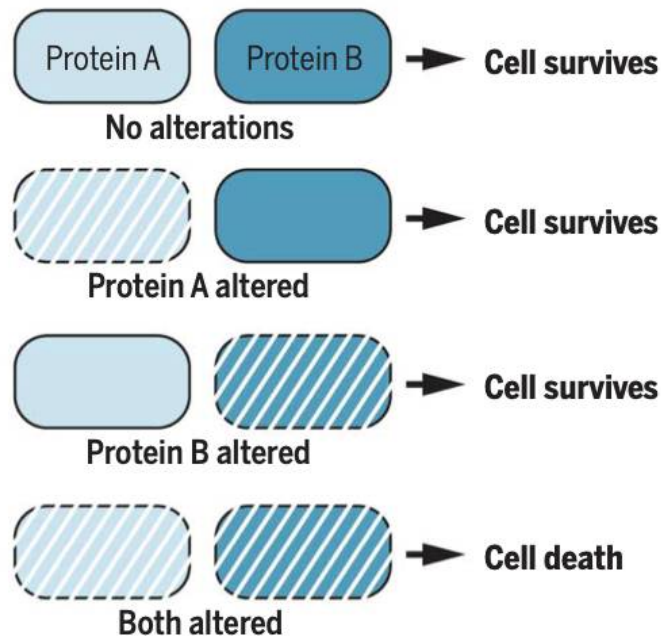


Figure 20 : Schéma de la létalité synthétique [296].

Dans sa forme la plus simple, l'altération simultanée de deux gènes ou protéines (représentés ici par A et B) provoque la mort cellulaire, alors que l'altération de l'un ou l'autre gène/protéine seul ne le fait pas. Lorsque ce concept est appliqué au traitement du cancer, où le gène A est un gène suppresseur de tumeur (BCRA 1/2), le gène B (PARP), une fois identifié, devient une cible thérapeutique potentielle qui peut être utilisée pour cibler les cellules tumorales présentant un dysfonctionnement dans A.

Les BCRA1 et BCRA2 sont des types de gènes suppresseurs de tumeurs responsables de la production de protéines spéciales nécessaires à la réparation de l'ADN endommagé dans les cellules. BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans la réparation des cassures de l'ADN

double brin par la voie de recombinaison homologue (HRR). Tandis que la polyadénosine diphosphate-ribose polymérase (PARP)-1 est une enzyme de réparation de l'ADN impliquée dans la réparation des cassures de l'ADN simple brin.

PARP1 se lie aux cassures simple-brin (SSB). Lors de la liaison à l'ADN, PARP1 est activée et catalyse l'addition de longs polymères d'ADP-ribose ramifiés et on obtient la survie de la cellule [284,285].

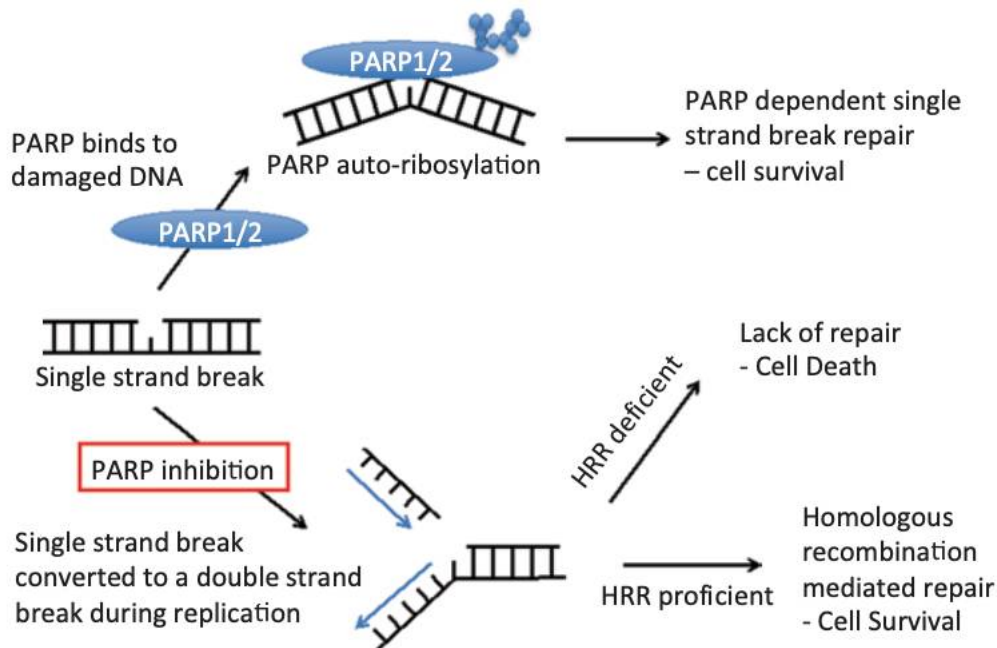


Figure 21 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des PARP [296].

Dans le cas où la PARP est inhibée ou absente, les SSB ne sont pas réparés, mais persistent dans les cellules et, lorsqu'ils rencontrent une fourche de réplication, provoquent son effondrement. Ces fourches de réplication effondrées nécessitent une réparation par HRR et donc de l'intervention de BRCA 1/2 qui est déficitaire. Ainsi, seules les cellules tumorales déficientes en BRCA 1/2 sont sensibles et meurent suite à l'inhibition de la PARP, laissant les tissus normaux indemnes et réduisant les effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles.

Les inhibiteurs de PARP approuvés sont énumérés dans le tableau 19 :

Les effets hautement synergiques des inhibiteurs de PARP en association avec un agent alkylant (témozolomide ou méthane sulfonate, MMS) et des inhibiteurs de la topoisomérase I (Top1) (camptothécines et indénoisoquinolines) sont bien documentés. Ces deux classes de médicaments induisent des cassures simple-brin de l'ADN détectées par la PARP.

Cependant, les cellules cancéreuses peuvent devenir résistantes aux inhibiteurs de PARP par plusieurs mécanismes différents. Parmi ces mécanismes de résistance :

- La restauration de BRCA1/2 fonctionnel par une mutation secondaire qui par conséquent annule la létalité synthétique.
- L'augmentation de l'expression de la glycoprotéine P qui entraîne une augmentation de l'efflux du médicament.

**Tableau 19 : Pharmacologie des principaux PARPi.**

<b>Nom de la molécule</b>	<b>Olaparib, LYNPARZA® 100,150mg cp pelliculé</b>	<b>Talazoparib, TALZENNA® 0.25, 1mg gélules</b>
<b>Indication</b>	<p>Approuvé en Janvier 2018 pour l'olaparib et en 2019 pour la talazoparib dans le traitement en monothérapie du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements.</p> <p>Les patientes atteintes d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.</p>	
<b>Posologie et rythme d'administration</b>	<p>300mg 2x/jour soit 600mg par jour en monothérapie ou en association au bevacizumab. Poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.</p>	<p>1 mg de talazoparib une fois par jour. Poursuivre jusqu'à progression de la maladie toxicité inacceptable.</p>
<b>Effets indésirables</b>	<p><b>Affections gastro-intestinales</b></p> <p>Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominale hautes</p> <p><b>Hématotoxicité</b></p> <p>Thrombopénie, neutropénie, anémie</p> <p>Syndrome myélodysplasique / Leucémie myéloïde chronique</p>	<p><b>Hématotoxicité</b></p> <p>Thrombopénie, neutropénie, anémie</p> <p>Syndrome myélodysplasique / Leucémie myéloïde chronique</p>

### **b) Inhibiteurs des mTOR**

La cible mécaniste/mammalienne de la rapamycine (mTOR) est une protéine kinase sérine/thréonine de 289 kDa appartenant à la famille des protéines kinases liées à la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et codée, chez l'homme, par le gène MTOR [286–288].

Les mammifères expriment une protéine mTOR qui sert de composant central à deux complexes multi-sous-unités, le complexe mTOR 1 (mTORC1) et le mTORC2. Ces complexes remplissent des fonctions distinctes dans la cellule : mTORC1 contrôle principalement la croissance cellulaire, tandis que mTORC2 participe au contrôle de la survie et de la prolifération des cellules [289,290].

La rapamycine inhibe de manière allostérique l'activité de mTORC1, tandis que mTORC2 démontre une insensibilité à court terme à la rapamycine [289,291]. Le mécanisme d'action de la rapamycine est resté insaisissable pendant plus de 20 ans après son isolement en 1972. Dans les années 1990, il a été démontré que la rapamycine agit en se liant à la peptidyl-prolyl cis-trans isomérase FK506-binding protein 12 (FKBP12) pour former un complexe qui inhibe largement la croissance et la prolifération cellulaire [292,293]. Néanmoins, un traitement prolongé par la rapamycine peut inhiber la signalisation de mTORC2 en séquestrant le pool cellulaire de mTOR dans des complexes liés à la rapamycine qui ne peuvent pas nucléer de nouveaux mTORC2 [294,295].

La protéine mTORC1 fonctionne comme un effecteur en aval pour de nombreuses voies oncogènes fréquemment mutées, notamment les voies PI3K/AKT et Ras/RAF/MEK/ERK (MAPK), et la signalisation mTOR est hyperactive dans une proportion de 40 à 90 % dans différentes entités tumorales, ce qui fait de mTOR une cible intéressante pour le traitement du cancer [296].

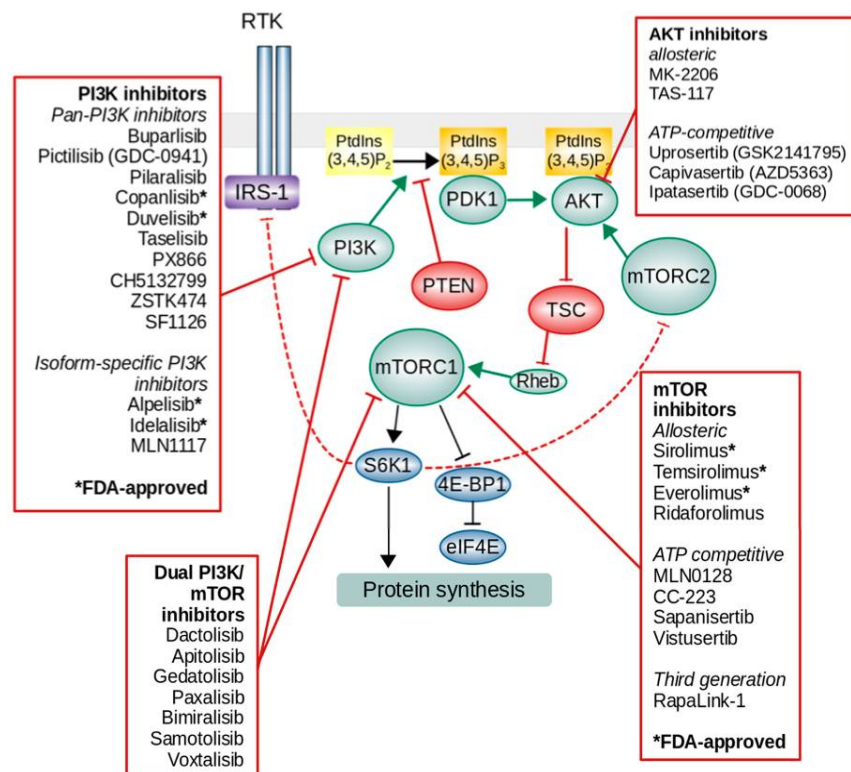
### **(1) Inhibiteurs de mTOR : La première génération**

La rapamycine et ses analogues (rapalogues) constituent la première génération d'inhibiteurs de mTOR, qui inhibent sélectivement l'activité de mTORC1 en se liant à FKBP-12 et en formant un complexe ternaire avec mTOR. La rapamycine est un macrolide, produit par le micro-organisme *Streptomyces hygroscopicus*, qui a montré des propriétés antifongiques [297]. Peu après sa découverte, des propriétés immunosuppressives ont été détectées, ce qui a conduit plus tard à l'établissement de la rapamycine comme immunosuppresseur. Dans les années 1980, on a également découvert que la rapamycine avait une activité anticancéreuse [298–300].

L'utilisation clinique de la rapamycine est limitée en raison de sa faible solubilité dans l'eau et de sa stabilité. Ainsi, plusieurs sociétés pharmaceutiques ont développé des analogues de la rapamycine avec des propriétés pharmacocinétiques améliorées.

**Tableau 20 : les inhibiteurs de mTOR de première génération [311] .**

Inhibiteur	La cible	Indications
Sirolimus (Rapamune®)	mTORC1	Traitement des patients atteints de lymphangiomeiomyomatose
Temsirolimus (Torisel®)	mTORC1	Traitement du carcinome avancé des cellules rénales
Everolimus (Afinitor®)	mTORC1	- Traitement du carcinome avancé des cellules rénales - Traitement du cancer du sein HR+ avancé - Traitement des tumeurs neuroendocrines progressives d'origine pancréatique (PNET), d'origine gastro-intestinale (GI) ou pulmonaire - Traitement de l'angiomyolipome rénal et du complexe de sclérose tubéreuse (SCT)



**Figure 22 : l'aperçu de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR et de ses inhibiteurs [311] .**

## **(2) Inhibiteurs ATP-compétitifs de mTOR : La deuxième génération**

Pour inhiber plus complètement mTOR et cibler à la fois mTORC1 et mTORC2, un certain nombre d'inhibiteurs ATP-compétitifs de mTOR ont été développés. Une deuxième génération d'inhibiteurs de mTOR est constituée de petits analogues moléculaires de l'ATP qui entrent en compétition avec l'ATP pour occuper le site actif de la kinase mTOR. À la différence des rapalogues, ces molécules - également appelées inhibiteurs sélectifs de la kinase mTOR (TORKI) - assurent un blocage complet à la fois de mTORC1 et 2, empêchant ainsi la phosphorylation d'AKT due à mTORC2 et évitant la résistance observée dans les rapalogues.

Dans la majorité des études *in vitro*, les inhibiteurs compétitifs de l'ATP ont montré des effets inhibiteurs nettement supérieurs à ceux des rapalogues. Des essais à grande échelle n'ont pas encore été menés pour démontrer une efficacité plus grande et convaincante que les meilleures options thérapeutiques actuellement disponibles ; par conséquent, les inhibiteurs TORKI ne sont toujours pas approuvés par la FDA.

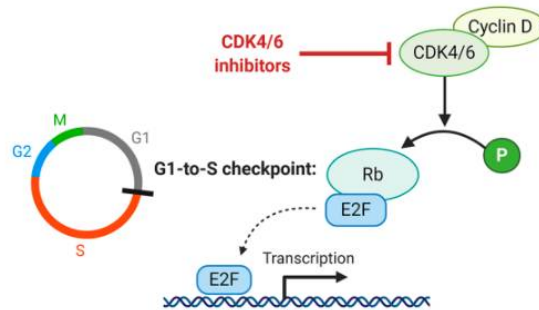
## **(3) Inhibiteurs de mTOR : La troisième génération**

Des inhibiteurs de mTOR de troisième génération ont été synthétisés et étudiés pour résoudre les problèmes de résistance au traitement rencontrés lors de l'utilisation des rapalogues et des TORKI. Les nouveaux composés sont appelés Rapalink parce qu'ils sont fabriqués par la conjugaison de la rapamycine et d'inhibiteurs mTOR compétitifs de l'ATP, et ils peuvent se lier à la fois au FRB et au domaine kinase de mTOR. Cette double liaison peut servir à augmenter l'affinité et la stabilité, deux facteurs qui contribuent probablement à l'efficacité. Il a été démontré que l'utilisation de Rapalink permettait de surmonter la résistance des cultures de cellules cancéreuses aux rapalogues et aux TORKI [301]. Aucune donnée clinique sur de grands échantillons n'a été rapportée pour Rapalink.

### **c) Inhibiteurs de la CDK4/6**

L'inactivation universelle de la protéine Rb dans le cancer humain, généralement due à une phosphorylation excessive médiée par des altérations qui activent les kinases 4 et 6 dépendantes de la D-cycline, a motivé le développement clinique d'inhibiteurs CDK4/6

hautement sélectifs, compétitifs vis-à-vis de l'ATP et biodisponibles par voie orale, y compris le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib [302,303], qui sont tous approuvés par la FDA pour le cancer du sein métastatique à récepteurs d'œstrogènes positifs (ER+) en association avec un traitement hormonal [304].



**Figure 23 : Les inhibiteurs de CDK4/6 [304].**

Dans les essais biochimiques, ces agents présentent des concentrations inhibitrices semi-maximales (CI50) de l'ordre de quelques nanomolaires, avec un degré élevé de sélectivité. Dans les lignées cellulaires cancéreuses, la phosphorylation de Rb est réduite, ce qui entraîne généralement un arrêt G1 dépendant de Rb. Cependant, d'autres résultats biologiques de l'inhibition de CDK4/6 comprennent l'induction de la sénescence et/ou de l'apoptose qui s'est traduite par l'inhibition de la croissance tumorale et/ou la régression contre une grande variété de xénogreffes de tumeurs solides et liquides [303–309] .

**Tableau 21: Indications, mécanisme d'action pharmacocinétique des principaux inhibiteurs de la CDK4/6.**

Molécule	Mécanisme d'action	Indication dans le cancer du sein
Palbociclib IBRANCE® gélule 75-125 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blocage de la phase S par déphosphorylation de la protéine Rb et inhibition du gène E2F.</li> <li>- Induction de l'apoptose par inactivation du facteur de transcription FOXM1.</li> <li>- Sensibilisation des cellules tumorales à la chimiothérapie et radiothérapie [310].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Approuvé par la FDA, en 1<sup>ère</sup> intention, dans le cancer du sein métastatique, HER2- et HR+ chez les femmes ménopausées en association avec le létrozole.</li> <li>- L'essai PALOMA-3 approuve l'utilisation du fulvestrant avec le palbociclib dans le cancer du sein HR-positif et HER2-négatif [310].</li> </ul>
Ribociclib KISQALI® 200mg cp pelliculé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibiteur sélectif CDK 4 et 6 avec une concentration inhibitrice de 50 % (CI50).</li> <li>- In vitro, arrêt dans la phase G1 du cycle cellulaire par diminution de la phosphorylation de la protéine Rb.</li> <li>- In vivo, régression tumorale corrélée avec l'inhibition de la phosphorylation de pRb [311].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Approuvé par la FDA en 2017 en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement du cancer du sein HR+/ HER2-localement avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant [311].</li> </ul>
Abemaciclib VERZENIOS® cp 50, 100, 150mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibition du complexe cycline D1/CDK4</li> <li>- Blocage de la phase G1 du cycle cellulaire et senescence cellulaire par déphosphorylation de la protéine Rb</li> <li>- In vitro, les cellules cancéreuses Rb négatives sont moins sensibles à l'abémaciclib [312].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AMM en 2018 chez les femmes ayant un cancer du sein avancé, HR+/HER2 - en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant comme hormonothérapie en 1<sup>ère</sup> intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.</li> <li>- Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH [312].</li> </ul>

#### **d) Inhibiteurs de AKT**

L'activation aberrante des protéines kinases est essentielle à la croissance et à la progression des tumeurs. Par conséquent, les protéines kinases sont des cibles clés pour le traitement moléculaire ciblé du cancer. La sérine/thréonine kinase Akt est fréquemment activée dans divers types de cancer. L'activation d'Ak favorise la progression tumorale et la résistance aux médicaments. Depuis que le premier inhibiteur d'Ak a été signalé en 2000, de nombreux inhibiteurs d'Ak ont été développés et évalués au stade précoce ou tardif des essais cliniques, qui tirent parti de la biopsie liquide et du profilage génomique ou moléculaire pour réaliser une thérapie cancéreuse personnalisée.

Deux inhibiteurs, le capivasertib et l'ipatasertib, sont testés dans des essais cliniques de phase III pour le traitement du cancer [313].

Capivasertib est un nouvel inhibiteur sélectif de la pan-AKT kinase compétitif de l'ATP qui exerce une activité similaire contre les trois isoformes AKT, AKT1, AKT2 et AKT3. Des études précliniques ont démontré l'efficacité du capivasertib dans les lignées cellulaires du cancer du sein en tant qu'agent unique ou en association avec des agents anti-HER2 et un traitement endocrinien, en particulier dans les tumeurs présentant des altérations de la PIK3CA ou du MTOR. Les études de phase I/II ont démontré une plus grande efficacité lorsque le capivasertib a été co-administré avec le paclitaxel, le fulvestrant dans le cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (HR), le cancer du sein HER2-négatif ou l'olaparib. La dose recommandée de phase II de capivasertib en monothérapie était de 480 mg selon un schéma posologique de 4 jours et 3 jours de conque. Le profil de toxicité s'est avéré gérable avec l'hyperglycémie (20-24%), la diarrhée (14-177%) et l'éruption maculopapuleuse (11-16 %) étant les événements indésirables de grade  $\geq 3$  les plus courants. Les essais en cours de phase III du capivasertib en association avec le fulvestrant, l'inhibiteur CDK4/6 palbociclib et le paclitaxel clarifieront mieux le rôle thérapeutique du capivasertib dans le cancer du sein [314].

### **e) Inhibiteurs PI3K inhibitor**

Bien que les premiers essais cliniques avec des inhibiteurs de la pan-PI3K se soient heurtés à des toxicités élevées et à un effet antitumoral modeste, les efforts se sont poursuivis pour développer des agents ciblant plus précisément les isoformes de la PI3K afin d'améliorer l'index thérapeutique.

l'alpelisib, le premier médicament à être approuvé par la FDA [315]. L'alpelisib en association avec le fulvestrant est désormais disponible en clinique pour les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux (HR) positifs, HER2 négatifs et PIK3CA mutés [316].

### **f) Inhibiteurs « Dual PI3K/mTOR »**

Les inhibiteurs doubles ciblant à la fois PI3K et mTOR se sont avérés plus efficaces que ceux ciblant une seule protéine. Un composé oral Voxtalisib (XL 765) est bien établi comme inhibiteur double de PI3K/mTOR et a montré une activité anticancéreuse in vitro et in vivo contre une variété de types de cancer et est en cours d'essais cliniques. La présente étude a exploré la position exacte de la liaison et les forces interactives qui maintiennent XL765 dans les sites actifs de PI3K $\gamma$  et mTOR en utilisant des analyses de docking moléculaire [317]. Les résidus d'interaction de Voxtalisib dans les deux protéines ont été délimités et le degré de participation à la liaison a été estimé par différentes méthodes. Dans le processus, parmi les résidus d'interaction de PI3K $\gamma$ , la Lys-890 et la Met-953 ont été reconnues comme les résidus clés impliqués dans la liaison de Voxtalisib. Alors que, dans le cas de mTOR, le Trp-2239 a été reconnu comme le résidu clé jouant un rôle dans la liaison de Voxtalisib. Afin d'explorer les meilleurs inhibiteurs, l'étude a également généré une bibliothèque chimique combinatoire en modifiant l'échafaudage considéré de XL765. Le criblage virtuel de la bibliothèque de composés générée a conduit à l'identification de six nouveaux composés prometteurs proposés comme inhibiteurs doubles de PI3K/mTOR. Ainsi, le présent travail permettra d'éclairer le mécanisme d'inhibition de XL765 pour PI3K et mTOR, et aidera également à concevoir de nouveaux candidats médicaments efficaces [318].

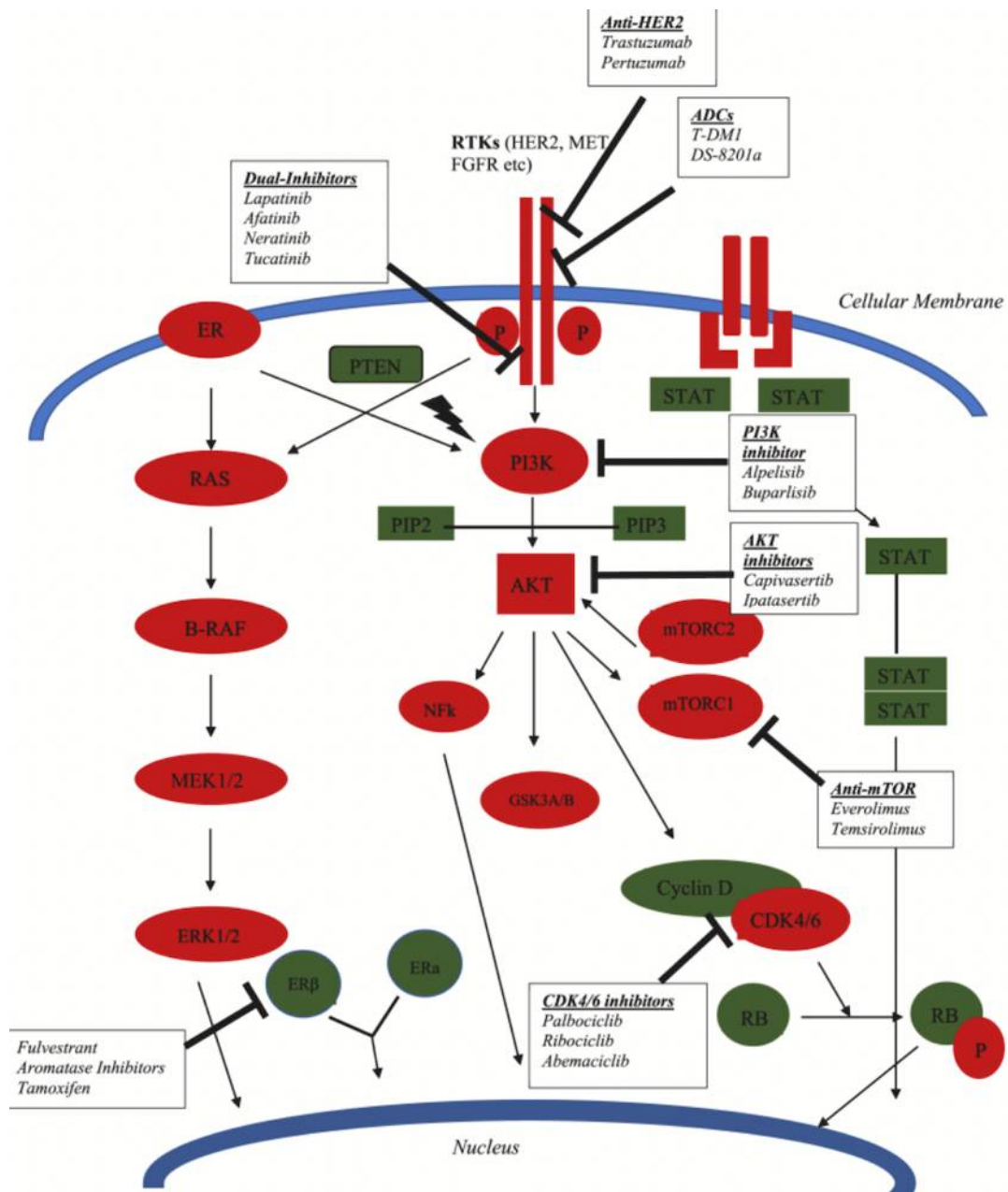


Figure 24 : les cibles thérapeutiques dans le cancer du sein [318].

## **VII. Thérapies combinées dans le traitement du cancer du sein**

Une idée nouvelle et prometteuse est le recours à la thérapie combinée, qui consiste à utiliser deux ou plusieurs agents pour traiter la maladie. Divers types de thérapies combinées sont actuellement utilisés en clinique et dans le cadre d'essais cliniques. Plusieurs nouvelles approches combinées ont été développées. Au fur et à mesure que ce type de traitement se répand, les avancées technologiques conduisent à des approches plus innovantes. Des données complémentaires telles que la nanotechnologie, les technologies de séquençage de l'ADN et l'analyse computationnelle peuvent être utilisées pour optimiser différentes approches d'association. Les thérapies combinées présentent des avantages significatifs par rapport aux monothérapies.

Il est toutefois important de noter que des défis subsistent, notamment la prévention de la résistance aux médicaments, la toxicité, les risques d'interactions médicamenteuses et l'insuffisance des analyses de survie globale. Il alors reste nécessaire d'optimiser les thérapies combinées en fonction des réponses des différents patients. La compréhension des différentes approches d'association actuellement utilisées en clinique ou dans les essais cliniques est primordiale, afin d'évaluer les meilleures approches pour le traitement des patients.

Nous nous concentrons ici sur l'examen des thérapies d'association actuelles, dans le but ultime d'améliorer les résultats pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. En particulier, notre analyse se concentre uniquement sur les thérapies combinées utilisant au moins deux types de médicaments différents qui ciblent des voies différentes.

### **1. Association d'une thérapie à cible moléculaire et d'une thérapie endocrinienne**

L'utilisation d'une thérapie moléculaire ciblée parallèlement à la thérapie endocrinienne est très utilisée. Les molécules ciblées sont la mTOR, le PI3K et les CDK4/6. Cette approche combinée est utilisée dans le traitement du cancer du sein, en particulier le cancer du sein métastatique RH+ et HER2- à un stade avancé.

### **a) Inhibiteur de mTOR plus inhibiteurs des récepteurs hormonaux**

Une thérapie ciblée associée à un traitement endocrinien a été évaluée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ à un stade avancé qui ont développé une résistance aux traitements endocriniens. Le létrozole (un IA) seul a été comparé au létrozole associé à l'évérolimus (un inhibiteur sélectif de mTOR). Dans un essai clinique de phase 2, la SSP (survie sans progression) est passée de 9 mois à 22 mois lorsque le traitement combiné a été utilisé, par rapport au létrozole seul [319–321]. Les résultats de cet essai indiquent que l'inhibition combinée de la voie de signalisation mTOR et du récepteur d'œstrogènes pourrait supprimer ou retarder la résistance à l'endocrinothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé. Dans des études similaires, l'évérolimus a été associé à un traitement endocrinien chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2-résistant à l'endocrine. Cette association a entraîné une amélioration significative de la survie sans maladie et du taux de réponse objective, par rapport à l'endocrinothérapie seule [322].

### **b) Inhibiteurs de la CDK 4/6 plus inhibiteurs des récepteurs hormonaux**

L'association d'un traitement endocrinien (inhibiteurs de l'aromatase [Létrozole ou Anastrozole], ou Fulvestrant) avec des inhibiteurs de la CDK 4/6 (Palbociclib ou Abemaciclib) s'est avérée bénéfique pour augmenter la sensibilité endocrinienne chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+, HER2- [323]. La DSSP médiane était de 28 mois pour les patientes du groupe recevant l'association contre 14,9 mois pour le groupe recevant un placebo et un traitement endocrinien. La médiane de la DSSP dans le groupe recevant l'association Fulvestrant et inhibiteur de la CDK 4/6 était de 22,4 mois, plus élevée que celle du groupe recevant l'endocrinothérapie seule [323].

Des résultats similaires à ceux décrits ci-dessus ont également été observés dans plusieurs autres essais cliniques [324–326]. Par exemple, les inhibiteurs CDK4/6 adjuvants (Ribociclib [327], Abemaciclib ou Palbociclib [325]), associés à un traitement endocrinien, étaient plus efficaces que le traitement endocrinien seul chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+, HER2-. Cependant, tous les essais d'association n'ont pas été aussi concluants. Par exemple, dans une autre étude, l'ajout de Palbociclib à un traitement endocrinien (anti-œstrogène ou IA) pendant un an n'a pas amélioré la survie sans maladie

chez les patientes présentant une maladie invasive résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante. Cet essai a été initialement mené pendant un an mais reste en cours dans l'espoir qu'un traitement à plus long terme améliorera les résultats [328].

**c) Inhibiteurs de la PI3K ou « dual inhibiteur de la PI3K/mTOR » plus inhibiteur de l'aromatase**

L'activation de la PI3K due à l'absence de la protéine PTEN peut déclencher une résistance à l'endocrinothérapie dans le cancer du sein RE-négatif. La protéine PTEN est un suppresseur de tumeur qui peut entraîner une résistance à l'endocrinothérapie par la régulation de la voie PI3K [329,330]. La répression de la voie de signalisation PI3K est considérée comme une approche prometteuse pour le traitement des cancers du sein résistants à l'endocrinothérapie. L'inhibiteur de la PI3K (Pilaralisib) et un inhibiteur « dual de la PI3K et de mTOR » (Voxtalisib) en association avec le Letrozole (une IA) se sont tous deux révélés efficaces dans les essais cliniques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein récurrent ou métastatique RH+, HER2- non réfractaire aux IA [331]. Dans cette étude, 33 % des patientes du groupe Pilaralisib + Letrozole et 22 % des patientes du groupe Voxtalisib + Letrozole ont eu une SSP de 24 semaines. Bien que l'efficacité n'ait été que modestement améliorée, le Pilaralisib a été plus efficace que le Voxtalisib. Cela pourrait être dû à un impact pharmacodynamique plus important du Pilaralisib sur le métabolisme du glucose, comparé à celui du Voxtalisib. La PI3K et le mTOR jouent tous deux un rôle important dans le métabolisme du glucose ainsi que dans d'autres processus cellulaires. Une explication des résultats ci-dessus est que l'altération du métabolisme du glucose par les inhibiteurs de PI3K/mTOR pourrait favoriser l'activité antitumorale dans les associations de médicaments [332]. Cette étude a montré que les inhibiteurs de PI3K en association avec l'IA pourraient avoir une valeur significative dans la résistance à l'endocrinothérapie. Cependant, tous les résultats de la thérapie endocrinienne combinée avec des inhibiteurs de PI3K ou des inhibiteurs doubles de PI3K/mTOR n'ont pas été prometteurs, et des défis restent à relever pour le développement de ce type de traitement combiné. Dans un essai de phase 2 par exemple, l'association du Pictilisib (un inhibiteur de la PI3-kinase) et du Fulvestrant n'a pas semblé améliorer les résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ avancé résistant à l'IA [333]. Cela pourrait être dû à la toxicité importante du Pictilisib, puisqu'environ 45 % des patientes ont dû réduire la dose ou interrompre le traitement.

#### **d) Inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR plus inhibiteurs des récepteurs hormonaux**

Les inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR constituent le traitement de deuxième intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+, HER2- [329]. L'utilisation de trois inhibiteurs de CDK4/6 et d'inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR en association avec un traitement hormonal (Fulvestrant) a été étudiée. Les inhibiteurs de CDK4/6 étaient le Palbociclib, le Ribociclib et l'Abemaciclib, tandis que les inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR comprenaient l'Everolimus (inhibiteur de mTOR), le Capivasertib (inhibiteur d'AKT) et le Pictilisib ou le Buparlisib (inhibiteurs de PI3K). La probabilité d'efficacité et de sécurité d'un traitement a été analysée par la "surface sous la courbe de classement cumulative" (SUCRA). La valeur SUCRA de cette étude a indiqué que l'association Abemaciclib-Fulvestrant était le meilleur régime (85,29 %). L'association Capivasertib-Fulvestrant avait une efficacité comparable (80,89 %), suivie de l'association Ribociclib-Fulvestrant (75,83 %). La valeur la plus faible de la SUCRA était celle de l'association Alpelisib-Fulvestrant (6,797 %), pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé RH+, HER2-, muté par PIK3CA [324,334].

## **2. Combinaison de l'immunothérapie et de la chimiothérapie**

Des recherches récentes ont exploré les combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires avec une thérapie ciblée, une chimiothérapie ou une radiothérapie pour surmonter certains problèmes pouvant survenir avec l'immunothérapie seule. La FDA américaine a approuvé un certain nombre d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour le traitement du cancer du sein, tels que l'Ipilimumab, inhibiteur de CTLA-4, les inhibiteurs de PD-L1 (pembrolizumab) et les inhibiteurs de PD-1 (atezolizumab). Plusieurs résultats d'essais cliniques indiquent que l'Atezolizumab [335–337] et le Pembrolizumab (anticorps PD-1) [344–346] sont très prometteurs lorsqu'ils sont associés à la chimiothérapie en traitement de première ligne pour le CSTN métastatique et avancé [336].

L'association de l'anticorps monoclonal Atezolizumab avec le médicament chimiothérapeutique nab-paclitaxel (A + nP) s'est avérée bénéfique pour certaines patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique. Le microenvironnement tumoral et les biomarqueurs jouent un rôle important dans la réponse des patients. Plusieurs patients ont été traités avec la combinaison (A + nP) ou avec nP + placebo (P + nP) afin de déterminer quels

groupes de patients sont les plus susceptibles de bénéficier de ce type de traitement combiné. La SSP et la SG (survie globale) ont été évaluées en fonction du microenvironnement tumoral et de biomarqueurs spécifiques [340]. Ceux-ci comprenaient l'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires (PDL1-IC) ou dans les cellules tumorales, les CD8 intratumoraux, les lymphocytes stromaux infiltrant la tumeur et la mutation BRCA1/2, que l'on retrouve fréquemment dans le cancer du sein. Les résultats de l'étude indiquent que les patients qui ont le plus bénéficié du traitement combiné sont ceux dont le microenvironnement immunitaire tumoral est riche, mais cela se limite aux patients dont les tumeurs sont PD-L1 IC+ (IC+ : PD-L1 > 1%). Cela illustre l'importance d'évaluer divers biomarqueurs et le microenvironnement tumoral avant de sélectionner des traitements spécifiques.

### **3. Association de l'immunothérapie et de l'endocrinothérapie**

La thérapie endocrinienne est souvent utilisée pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein RH-positif. En plus de ses effets sur les taux d'hormones, le traitement endocrinien peut également avoir un effet immunomodulateur en régulant l'infiltration de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral [341]. Par conséquent, la possibilité d'associer l'immunothérapie à l'hormonothérapie semble prometteuse.

De nouvelles thérapies combinées endocrino-immunothérapie sont constamment étudiées et développées. Dans une étude récente, deux patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RE+ ont bénéficié de l'association d'agents anti-œstrogènes (létrozole ou tamoxifène) et d'une immunothérapie (pembrolizumab) [342]. Après traitement, les patientes présentaient un répertoire TCR plus élevé, associé à un meilleur pronostic après immunothérapie (PFS de plus de 21 mois). Ces données semblent prometteuses, mais l'étude était de petite taille et la recherche n'en est qu'à ses débuts. Des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

### **4. Triple combinaison**

Bien que des stratégies d'association soient en cours de développement pour améliorer l'issue du cancer du sein et prolonger la survie des patientes, des difficultés subsistent. L'une des raisons possibles de l'échec du traitement est la présence de CSC (cellules souches anticancéreuses), qui peuvent entraîner une rechute, des métastases, une hétérogénéité et une résistance médicamenteuse. Les CSC ont la capacité de s'auto-renouveler et de se différencier.

Elles seraient à l'origine de la résistance à certaines stratégies thérapeutiques à double combinaison décrites précédemment. Par conséquent, certaines stratégies de cocktail (stratégies thérapeutiques à triple combinaison) ont été proposées pour optimiser les résultats [343–345].

L'association de Paclitaxel (PTX, un agent chimiothérapeutique), de Thioridazine (THZ, un agent anti-CSC) et de HY1999 (appelé HY, un inhibiteur de PD-1/PD-L1) s'est avérée efficace dans un modèle de cancer du sein métastatique chez la souris [346]. Pour optimiser les conditions d'utilisation de ces agents, les chercheurs ont testé trois conditions différentes pour le traitement du modèle murin de cancer du sein métastatique MCF7. La première condition consistait à utiliser les trois composés (PTX, THZ et HY) en tant que médicaments libres. La deuxième condition impliquait l'utilisation de la nanotechnologie. Plus précisément, un nanodispositif (PM@THL) destiné à charger le PTX, le THZ et le HY sur un liposome hybride forme une nanoparticule de 100 nm de taille, avec une structure à double couche micelle-liposome. Le PM@THL est sensible aux enzymes et au pH, ce qui module la libération des médicaments et cible la tumeur par l'effet EPR (enhanced permeation and retention). La troisième stratégie consistait à charger seulement deux des médicaments (PTX et THZ) sur un liposome, appelé TM@TL. Les résultats ont révélé que cette stratégie cocktail améliorerait les concentrations de médicaments dans les tumeurs et les poumons des souris, et que l'administration des trois composés sous forme de nanoparticules (PM@THL) était la méthode d'application la plus efficace. Le traitement par PM@THL a entraîné l'apoptose de 92,39 % des cellules métastatiques et a prolongé la durée de survie de 83,33 % des animaux à plus de 60 jours, ce qui représente une augmentation significative par rapport au groupe salin et au groupe TM@TL. Un taux de suppression de 97,64 % des métastases pulmonaires chez les souris traitées avec PM@THL a été observé. Ce résultat est dû au blocage de la connexion PD-1/PD-L1 entre les cellules T et les cellules tumorales par HY. Il en résulte le déclenchement d'une réponse immunitaire dans laquelle les cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> se sont infiltrées dans la zone tumorale, tuant la majeure partie des cellules tumorales et des CSC. En revanche, dans le groupe TM@TL, les tumeurs ont repoussé 25 jours après la dernière administration, et la survie médiane était de 50,5 jours. Cela pourrait être dû à l'épuisement éventuel du PTX et du THZ. Ces résultats indiquent que la stratégie du cocktail est une approche importante pour le traitement du cancer du sein métastatique, bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires pour optimiser les conditions.

## 5. Avantages et défis de l'utilisation de la polythérapie dans le traitement du cancer du sein

Les traitements moléculaires combinés actuellement en cours de développement semblent prometteurs pour améliorer les résultats. Ils présentent toutefois des avantages et des difficultés, résumés brièvement ci-dessous.

### a) Avantages

#### Traitement précis

Les traitements combinés moléculaires actuels sont dirigés vers des cibles spécifiques en fonction des caractéristiques de la tumeur de l'individu [347]. De nombreux agents de ciblage moléculaire ont été explorés au fil des ans [348,349], et le traitement combiné permet de cibler spécifiquement plusieurs voies pour une réponse précise.

#### Effets synergiques et additifs

Comme évoqué tout au long de cette revue, les combinaisons thérapeutiques moléculaires offrent la promesse d'une survie prolongée grâce aux effets synergiques ou additifs de l'utilisation de plus d'un agent [350]. L'absence de ciblage fort de la tumeur reste un inconvénient majeur de la monothérapie. En particulier dans les environnements cancéreux compliqués, les médicaments uniques peuvent être faibles et ont plus de chances d'entraîner des effets hors cible, par rapport aux thérapies combinées [332,351].

#### Réduction des effets secondaires et de la résistance aux médicaments

En raison de la spécificité des nouvelles thérapies combinées précises, les effets indésirables sont réduits. Certaines études ont même montré une réduction du développement de la résistance. Par exemple, le DOX, un antibiotique anthracycline couramment recommandée en chimiothérapie, est associé à une cardiotoxicité et à une résistance médicamenteuse [352,353]. Cependant, lorsque le DOX a été associé au SR-4835 (inhibiteur de CDK12/CDK13) ou à l'Olaparib (inhibiteur de PARP), la toxicité a été réduite et la mort cellulaire du cancer du sein transgénique a été améliorée.

## **b) Défis**

### Résistance aux médicaments

Les traitements combinés ne sont pas à l'abri de résistances [147,148]. Parmi les mécanismes impliqués : un microenvironnement tumoral complexe, l'efflux de médicaments, les cellules souches cancéreuses, les cellules tumorales en vrac et l'interférence entre les voies de signalisation. Ces effets peuvent différer selon les différents sous-types de cancer du sein [354,355].

### Risques et toxicité de l'interaction médicament-médicament (IDM)

Avec toute combinaison, il existe un risque de DDI dû à l'utilisation de plusieurs médicaments. Cela peut entraîner des problèmes tels qu'une inflammation, une insuffisance rénale ou hépatique, une thrombocytopénie, des métastases cérébrales, une dénutrition et une sarcopénie. Comme pour tout nouveau traitement, les effets indésirables et la toxicité doivent être pris en compte pour chaque combinaison. Une solution prometteuse à ce problème est l'utilisation d'un logiciel de docking moléculaire pour aider à développer les schémas d'association les plus optimales avec la plus faible probabilité de DDI.

### Possibilité d'une faible efficacité à long terme

Les thérapies combinées étant relativement nouvelles, des études à long terme sont nécessaires pour évaluer les données de survie à long terme [356,357]. L'association de Bevacizumab ou de Carboplatine avec des régimes à base d'anthracycline et de taxane (ATR) a augmenté les taux de réponse pathologique complète (pCR) dans les cancers du sein de stade II-III dans un essai clinique. Cependant, l'un des deux rapports actualisés indique que ni le bevacizumab ni le carboplatine n'ont amélioré de manière significative les résultats à long terme après un suivi médian de 7,9 ans. Cela pourrait être à cause de la perte de puissance des réponses immunitaires, malgré le taux élevé de réponse pathologique complète pendant le traitement primaire. Enfin, les études prometteuses qui sont actuellement menées chez l'animal doivent passer à l'étape des essais cliniques, afin d'évaluer leur efficacité chez l'homme contre différents sous-types de cancer du sein.

## **VIII. Nanotechnologie, technologie informatique et nouvelles options de traitement en développement**

### **A. Nanotechnologie**

Ces dernières années, grâce aux améliorations continues dans le domaine de la nanotechnologie, les nanocarriers ont été développés comme des véhicules spéciaux pour délivrer deux ou plusieurs médicaments anticancéreux dans les tumeurs par l'approche passive de l'EPR (perméation et rétention améliorées) [358,359], ou par une approche active à travers des nanocarriers modifiés avec des agents de ciblage (ligands, aptamères ou anticorps). Les médicaments délivrés par les nanocarriers ont montré une grande efficacité, un bon ciblage et une stabilité lorsqu'ils sont utilisés contre plusieurs types de cancers [358,360]. Les résultats observés en réponse aux nanostructures sont associés aux propriétés physicochimiques des médicaments encapsulés, à la stabilité dans la circulation sanguine, aux différents types de patients ou de tumeurs et à d'autres facteurs [344,346,361].

Une étude préclinique a démontré que la co-charge de lithosphères (nanocarriers) avec du Cabazitaxel (CBZ) et de la Thymoquinone (TMQ) pouvait conduire à une augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses du sein, par rapport à l'utilisation d'une solution mixte de CBZ et TMQ libres. Après le traitement, des changements spectaculaires dans les cellules cancéreuses sont apparus dans le groupe des lithosphères CBZ TMQ, notamment une fragmentation nucléaire qui a conduit à l'apoptose. Les résultats ci-dessus illustrent les avantages de l'utilisation des nanoparticules pour une administration optimale des médicaments. Il est intéressant de noter que les nanoparticules peuvent également être bénéfiques pour inverser la résistance aux médicaments chimiothérapeutiques. Les nanoparticules d'oxyde de zinc, par exemple, en raison de leur toxicité intrinsèque et de leur capacité à induire l'apoptose des cellules par autophagie, ont été associées à l'élimination de la résistance à la doxorubicine (DOX) dans les cellules MCF-7/ADR (cellules de cancer du sein multi résistantes) [362].

## B. Technologie informatique

L'analyse informatique est une technologie innovante pour la découverte de nouvelles combinaisons thérapeutiques et la réduction du temps nécessaire à l'essai de nouvelles stratégies. Les logiciels de « Docking » moléculaire (tels que Autodock Vina) peuvent être utilisés pour prédire l'orientation d'une molécule liée à une autre, ce qui permet de prédire l'affinité de liaison. Ce type de logiciel est devenu populaire en raison de ses puissantes fonctionnalités, comme la possibilité d'analyse des activités des composés dans leurs réseaux pharmacologiques, et de l'exploration des mécanismes d'action potentiels de diverses combinaisons de médicaments [363–366]. La pharmacologie de réseau implique l'analyse des médicaments par rapport à l'interactome<sup>3</sup> et à l'état de la maladie. Ce type de technologie peut être utilisé pour aider à prédire les composés qui peuvent se lier à des protéines cibles spécifiques et pour identifier des cibles médicamenteuses potentielles [367]. La pharmacologie de réseau peut être intégrée à l'informatique virtuelle, à l'analyse des données omiques à haut débit et à l'extraction des fondements des bases de données de réseau. Celles-ci pouvant prédire les effets combinés de plusieurs ingrédients, cibles potentielles et voies multiples dans les cellules cancéreuses [351]. Une analyse informatique tirant parti de la disponibilité d'énormes profils génomiques somatiques et de bases de données publiques d'essais cliniques peut être utilisée pour la conception rationnelle de thérapies combinées. Ce type d'analyse peut fournir un classement optimal des schémas pour les nouveaux essais cliniques, avec l'avantage possible de minimiser les coûts en se concentrant sur les types de traitements qui ont le plus de chances de réussir [368,369].

Dans un exemple impliquant l'utilisation de technologies informatiques pour étudier les combinaisons de médicaments, l'empagliflozine (EMP, un médicament anticancéreux) en combinaison avec la DOX s'est avérée être une nouvelle combinaison chimiothérapeutique efficace pour le CSTN. L'EMP est également connu comme un antagoniste des récepteurs de la calmoduline, une protéine cible qui régule de nombreuses actions intracellulaires du calcium comme la prolifération cellulaire dans les tumeurs malignes. L'EMP est un agent cytotoxique qui peut renforcer l'effet de chimiosensibilisation des cellules résistantes aux

---

<sup>3</sup> L'interactome est l'ensemble des interactions des molécules dans une cellule

médicaments de chimiothérapie tels que le DOX et la vincristine [364,370]. Les chercheurs ont réalisé des études de docking moléculaire à l'aide du logiciel de conception de médicaments MOE (Molecular Operating Environment) afin d'évaluer le mécanisme par lequel l'EMP limite la liaison des récepteurs de la calmoduline, en liant sur celle-ci des acides aminés importants (Glu84, Glu11, Glu127 et Met144) [364]. Les études de synergie médicamenteuse réalisées à l'aide du logiciel Com-puSyn ont montré que les valeurs de l'indice de réduction du médicament (DRI) de l'association DOX/EMP étaient supérieures à 1,0. Ce résultat montre une réduction favorable de la dose dans la combinaison de médicaments par rapport à la monothérapie. Les cellules traitées par la combinaison DOX/EMP ont montré une inhibition remarquable de la croissance par rapport au groupe témoin. Parallèlement, le pourcentage total des cellules apoptotiques a augmenté de 27,05 % à 29,22%, par rapport au DOX seul. Ces résultats montrent que la combinaison de DOX et d'EMP possède un effet synergique sur l'inhibition de la prolifération, de la migration et de l'apoptose des cellules. Il en conclut alors que la technologie informatique pourrait jouer un rôle crucial dans l'identification de nouvelles combinaisons potentielles de médicaments.

## **IX. Aspect pharmaco économique des thérapies ciblées**

L'arrivée de vagues d'innovations thérapeutiques en oncologie interroge la rationalité des prix et la soutenabilité budgétaire des systèmes d'assurance maladie.

Aux États-Unis, la cancérologie constitue désormais le domaine où la croissance des dépenses est la plus rapide. Elles devraient passer de 125 billions de dollars à 160 billions de dollars entre 2010 et 2020. Le pourcentage de patientes traitées pour un cancer du sein est passé de 11 % à 24 % et sur la même période le coût moyen d'un traitement est passé de 6 000 dollars à 13 000 dollars. En Grande-Bretagne et en France, une croissance annuelle de 10% des dépenses en anticancéreux est enregistrée.

En Europe, le nombre de médicaments anticancéreux est passé de moins de 40 en 1970 à plus d'une centaine aujourd'hui et leur prix a été multiplié par 20 entre les années 1990 et maintenant. Le coût d'un traitement mensuel par anticorps monoclonaux est ainsi passé de 300 dollars à 500 dollars par mois au début des années 1990, à 10 000 dollars par mois malgré une amélioration constante des moyens de production [371]. La part des médicaments anticancéreux dans la dépense pharmaceutique mondiale les met désormais au premier rang avec une dépense totale estimée entre 100 et 120 billions de dollars dans le monde, soit environ 12 %. Globalement, les dépenses de médicaments ont connu une très forte croissance depuis 20 ans [372,373].

Alors que le prix des médicaments anticancéreux est souvent stigmatisé en se référant aux prix pratiqués aux États-Unis avant remise, qu'en est-il du prix de ces médicaments au Maroc, dans les conditions réelles de leur utilisation ?

Dans une étude marocaine réalisée par Boutayeb et al., l'ajout du trastuzumab au traitement du cancer du sein localisé HER-2 positif augmente de 8,4 le coût du traitement par rapport à un traitement par chimiothérapie seule [374]. Le coût élevé du trastuzumab est en cause. Le tableau 22 résume le prix de certaines molécules commercialisées et couramment utilisées sur le marché marocain.

**Tableau 22 : Le prix de certaines molécules commercialisées sur le marché marocain.**

DCI	Nombre d'unité par boîte	Forme galénique	PPV (DH)	PH (DH)
Afatinib 20mg , 30 mg et 40mg	28	Comprimé	19047	18682
Atézolizumab 1200 mg/20 ml	1	Injectable	47524	46600
Axitinib Inlyta®1mg	56	Comprimé	6832	6621
Axitinib Inlyta® 5 mg	56	Comprimé	32559	31929
Bévacizumab 100 mg	1	Injectable	2908	2581
Bévacizumab 400mg	1	Injectable	9510	9332
Blinatumomab	1	Injectable	25574	25081
Bortézomib 1 mg	1	Injectable	1367	1099
Bortézomib 3.5 mg	1	Injectable	5855	5615
Carfilzomib Kyprolis® 60 mg	1	Injectable	12836	12592
Cetuximab Erbitux® 5 mg de 20 ml	1	Injectable	2331	1988
Cetuximab Erbitux® 5 mg de 50 ml	1	Injectable	10899	10693
Panitumumab Vectibix® 20 mg/ml	1	Injectable	4680	4406
Crizotinib Xalkori® 200 mg	60	Gélule	36100	35400
Daratumumab 20 ml	1	Injectable	19423	19050
Daratumumab 5ml	1	Injectable	5155	4895
Erlotinib Tarceva® 150 mg	30	Comprimé	17885	17542
Géfitinib Iressa® 250 mg	30	Comprimé	18400	18048
Imatinib Glivec® 400 mg	30	Comprimé	16218	15908
Lapatinib Tykerb® 250 mg	70	Comprimé	11182	10971
Nintédanib Ofev® 100 mg	60	Capsule molle	13155	
Nintédanib Ofev® 500 mg	60	Capsule molle	24915	24435
Obinutuzumab Gazyva* 1g/40ml	1	Injectable	25900	25400
Pembrolizumab Keytruda® 100 mg/4ml	1	Injecatble	33697	33044
Pertuzumab Perjeta®	1	Injectable	25900	25400
Régorafénib Stivarga* 40mg	84	Comprimé	28639	28085
Rituximab Mabthera® 100mg	2	Injectable	4208	3920
Rituximab Mabthera® 500mg	1	Injectable	9735	9552
Rituximab Mabthera® 1400mg	1	Injectable	16778	16457
Ruxolitinib Jakavi® 15 mg, 20 mg	56	Comprimé	30291	29705
Sorafénib Nexavar® 200 mg	60	Comprimé	18759	18399
Sunitinib Sutent®12,5 mg	30	Gélule	9920	9733
Sunitinib Sutent® 25 mg	30	Gélule	19440	19066
Sunitinib Sutent® 50 mg	30	Gélule	38480	37733
Trastuzumab Hertraz® 440 mg	1	Injectable	8917	8750
Trastuzumab Herceptin®600 mg	1	Injectable	10533	10335
Vémurafénib Zelboraf® 240 mg	56	Comprimé	15010	14724

La Haute Autorité de santé en France (HAS) cherche à déterminer la valeur de l'innovation afin de mieux situer chaque traitement dans l'arsenal thérapeutique disponible aux praticiens et d'en déterminer la valeur ajoutée dans chaque situation pathologique. En France, la valeur d'une année de vie en bonne santé s'établit entre 50 000 et 100 000 euros. Toutefois, aucun seuil n'est établi pour les pays à revenu faible et intermédiaire, qui doivent prendre leurs dispositions adaptées à leurs moyens afin d'évaluer la valeur de la vie [375].

La disparité de l'offre de soins et des moyens mis à disposition des professionnels de santé entre les pays riches et les pays en voie de développement rajoute des dilemmes éthiques dans la pratique de l'oncologie dans nos pays. On est souvent confronté à des situations d'« autocensures scientifiques » en faisant des choix de traitements selon la disponibilité et selon les moyens de chaque malade et non pas en suivant les standards de traitement. Cette autocensure est pratiquée bien avant l'étape du traitement, puisqu'on s'abstient de chercher des cibles thérapeutiques parfois déterminantes et de grande valeur pronostique, afin d'éviter une charge financière supplémentaire pour le malade (recherche de la surexpression de l'HER-2 coûterait environ 2300 DH).

La National Comprehensive Cancer Network « NCCN » est une alliance de plusieurs institutions américaines dévouées à la lutte contre le cancer, qui élabore des recommandations annuelles pour la prise en charge de toutes les localisations néoplasiques. Ces recommandations sont depuis quelques années adaptées aux conditions économiques des pays. On y trouve des recommandations basées sur les ressources des pays (ressources de base, ressources améliorées). Elles peuvent être directement utilisées ou constituer une base de réflexion pour les sociétés savantes locales dans nos pays [376].

Le développement de biosimilaires, qui sont des équivalents aux molécules de référence, et l'adaptation de l'industrie pharmaceutique à ces marchés émergeant peuvent être des garants pour un meilleur accès aux soins.



---

## *Conclusion*

---



Le cancer du sein reste un enjeu de santé publique majeur. Ces dernières années, dans toutes les classes d'âge, une diminution de la mortalité des patientes atteintes de cancer du sein est observée. Cette évolution s'explique par le dépistage organisé, qui conduit à des diagnostics plus précoces et à une prise en charge plus efficace grâce à l'émergence de nouvelles thérapeutiques.

Depuis les années 2000, des études cliniques n'ont cessé de démontrer le bénéfice apporté par le trastuzumab que ce soit en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique. Suite à ce succès, d'autres thérapies ont vu le jour comme le pertuzumab qui, en association au trastuzumab, permet une amélioration nette de la réponse pathologique complète des cellules tumorales, ou encore le lapatinib qui est devenu, en association avec la capécitabine, le traitement de seconde ligne de référence des cancers du sein HER2+ métastatiques récidivants.

Pour améliorer d'avantage l'efficacité de ces traitements tout en limitant les effets indésirables, le principe de la vectorisation est venu se greffer aux thérapies ciblées. La vectorisation des médicaments est un procédé novateur qui a beaucoup évolué au cours de la dernière décennie, avec notamment les conjugués cytotoxiques-anticorps monoclonaux comme le trastuzumab emtansine utilisé dans le cancer du sein HER2+.

Un des premiers conjugués mis sur le marché, le trastuzumab emtansine, possède une indication en monothérapie dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, métastatique ou localement avancé et non résecable. En situation néoadjuvante, les études cliniques montrent une amélioration du profil de tolérance considérable.

A l'heure actuelle, de nouveaux conjugués sont en développement, reflétant l'intérêt et la confiance des cliniciens et de l'industrie pharmaceutique face au potentiel de cette nouvelle stratégie thérapeutique. Ces nouveaux traitements constituent un espoir important pour envisager une prise en charge plus efficace du cancer du sein HER2+. Néanmoins, il ne faut pas oublier que pour la prescription de ces thérapies ciblées, des tests sont à réaliser sur les plates-formes de génétique ; aussi, il convient de rendre ces tests accessibles sur l'ensemble du territoire français et pour tous les patients, et d'anticiper leur financement pour garantir un accès équitable aux soins. En dépit de leur caractère innovant, les thérapies ciblées présentent

des résistances multiples pouvant mener à un échec thérapeutique. Pour y remédier, des médicaments issus de la nanotechnologie sont en cours développement pour inverser les résistances médicamenteuses. Une autre solution prometteuse à ce problème serait l'utilisation d'un logiciel de «Docking» moléculaire pour aider à développer les schémas d'association les plus optimales avec la plus faible probabilité d'interactions médicamenteuses.



---

## *Résumés*

---



## Résumé

**Titre :** La thérapie ciblée en oncologie : cancer du sein.

**Auteur :** CHENNAQ Meryem

**Directeur de thèse :** Pr. CHERRAH Yahia

**Mots-clés :** Cancer du sein ; thérapies ciblées ; voies de signalisation ; anticorps monoclonaux ;

Le cancer du sein est un enjeu de santé publique majeur. Ces dernières années, une diminution de la mortalité des patientes atteintes de cancer du sein est observée. Cette évolution s'explique par le dépistage organisé, diagnostics précoce et la prise en charge plus efficace particulièrement par l'émergence de nouvelles thérapeutiques.

Cette thèse est une revue de la littérature qui détaille les différents mécanismes pharmacologiques des thérapies ciblées utilisées dans le cancer du sein et met en avant l'intérêt de ces molécules innovantes dans les protocoles de prise en charge contre les cancers mammaires.

Depuis les années 2000, grâce aux avancées de la biologie moléculaire qui n'ont cessé de démontrer le bénéfice apporté par le trastuzumab. Suite à ce succès, d'autres thérapies ciblées ont vu le jour comme le pertuzumab qui en association au trastuzumab permet une amélioration de la réponse pathologique complète des cellules tumorales, ou encore le lapatinib qui est devenu, en association avec la capécitabine, le traitement de seconde ligne de référence des cancers du sein HER2+ métastatiques récidivants.

Pour améliorer l'efficacité de ces traitements tout en limitant les effets indésirables, les principes de la vectorisation sont venus se greffer à ceux des thérapies ciblées. La vectorisation des médicaments est un procédé novateur qui a beaucoup évolué. Après les nanomédicaments pour lesquels différents nano-objets jouent le rôle de vecteur, une nouvelle stratégie s'est orientée vers les conjugués cytotoxiques-anticorps monoclonaux.

A l'heure actuelle, ces nouveaux conjugués sont en développement ce qui reflète l'intérêt et la confiance des cliniciens et de l'industrie pharmaceutique face au potentiel de cette stratégie thérapeutique. Ces nouveaux traitements constituent un espoir important pour envisager une prise en charge plus efficace du cancer du sein.

## Abstract

**Title:** Targeted therapy in oncology: breast cancer

**Author:** CHENNAQ Meryem

**Supervisor:** Pr. Yahia Cherrah

**Keywords:** Breast cancer; targeted therapies; signaling pathways; monoclonal antibodies;

Breast cancer is a major public health issue. In recent years, a decrease in the mortality of breast cancer patients has been observed. This evolution can be explained by organized screening, early diagnosis and more effective management, particularly by the emergence of new therapies.

This thesis is a review of the literature that details the different pharmacological mechanisms of targeted therapies used in breast cancer and highlights the interest of these innovative molecules in the management protocols against breast cancer.

Since the 2000s, advances in molecular biology have continued to demonstrate the benefits of trastuzumab. Following this success, other targeted therapies have emerged, such as pertuzumab, which in combination with trastuzumab improves the complete pathological response of tumor cells, and lapatinib, which in combination with capecitabine has become the reference second-line treatment for recurrent metastatic HER2+ breast cancer.

To improve the efficacy of these treatments while limiting adverse effects, the principles of drug delivery have been added to those of targeted therapies. Drug delivery is an innovative process that has evolved considerably. After nanodrugs for which various nano-objects play the role of vector, a new strategy has been oriented towards cytotoxic-mono-clonal antibody conjugates.

Currently, these new conjugates are under development, reflecting the interest and confidence of clinicians and the pharmaceutical industry in the potential of this therapeutic strategy. These new treatments represent an important hope for a more effective management of breast cancer.

## ملخص

العنوان: العلاج الموجه في علم الأورام: سرطان الثدي

المؤلف: شناق مريم

مدير الأطروحة: يحيى شراح

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي؛ العلاجات المستهدفة؛ مسارات الإشارات؛ الأجسام المضادة.

يعتبر سرطان الثدي من أهم قضايا الصحة العامة. لوحظ في السنوات الأخيرة انخفاض في معدل وفيات مرضى سرطان الثدي. يتم تفسير هذا التطور من خلال الفحص المنظم والتشخيص المبكر والرعاية الأكثر فعالية ، لا سيما من خلال ظهور علاجات جديدة.

هذه الأطروحة عبارة عن مراجعة للأدبيات التي توضح بالتفصيل الآليات الدوائية المختلفة للعلاجات المستهدفة المستخدمة في سرطان الثدي وتسلط الضوء على اهتمام هذه الجزيئات المبتكرة ببروتوكولات العلاج ضد سرطان الثدي.

منذ عام 2000 ، بفضل التقدم في علم الأحياء الجزيئي الذي أثبت باستمرار فائدة تراستوزوماب. بعد هذا النجاح ، ظهرت علاجات أخرى مستهدفة مثل بيرتوزوماب ، والذي يعمل ، بالاشتراك مع تراستوزوماب ، على تحسين الاستجابة المرضية الكاملة للخلايا السرطانية ، أو حتى اللاباتيبيب ، الذي أصبح ، بالاشتراك مع الكابيتابين ، العلاج كمرجع ثانٍ للتكرار. سرطانات الثدي + HER2 المنتشرة.

لتحسين فعالية هذه العلاجات مع الحد من الآثار الضارة ، تمت إضافة مبادئ التوجيه إلى تلك الخاصة بالعلاجات المستهدفة. إن توجيه الأدوية عملية ابتكارية تطورت كثيرًا. بعد الأدوية النانوية التي تعمل أجسام نانوية مختلفة كعوامل لها ، ركزت إستراتيجية جديدة على اتحادات الأجسام المضادة السامة للخلايا وحيدة النسيلة.

حاليًا ، هذه الاتحادات الجديدة قيد التطوير ، مما يعكس اهتمام وثقة الأطباء وصناعة الأدوية في إمكانات هذه الاستراتيجية العلاجية. تمثل هذه العلاجات الجديدة أملًا مهمًا للنظر في إدارة أكثر فعالية لسرطان الثدي.



---

## *Références*

---



- [1] Cancer today [Internet]. [cited 2022 Jun 29]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- [2] de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e180–90.
- [3] Krieghoff-Henning E, Folkerts J, Penzkofer A, Weg-Remers S. Cancer – an overview. *Med Monatsschr Pharm*. 2017;40:48–54.
- [4] Masson E. Apport de la biologie moléculaire dans la recherche clinique en cancérologie : exemple des cancers digestifs [Internet]. EM-Consulte. [cited 2022 Jun 29]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/151885/apport-de-la-biologie-moleculaire-dans-la-recherch>
- [5] Sakhdari A, Hutchinson L, Cosar EF. Molecular Pathology of HER Family of Oncogenes in Breast Cancer: HER-2 Evaluation and Role in Targeted Therapy. In: Khan A, Ellis IO, Hanby AM, Cosar EF, Rakha EA, Kandil D, editors. *Precision Molecular Pathology of Breast Cancer* [Internet]. New York, NY: Springer; 2015 [cited 2022 Jun 29]. p. 119–36. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2886-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2886-6_9)
- [6] WHO. Cancer du sein. [cited 2022 Mar 2]; Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=Plus%20de%20%2C2%20millions,par%20cancer%20chez%20les%20femmes.>
- [7] Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1027–37.
- [8] globocan 2020 pdf maroc - Recherche Google [Internet]. [cited 2022 Jun 29]. Available from: [https://www.google.com/search?q=globocan+2020+pdf+maroc&rlz=1C5CHFA\\_enMA995MA995&oq=glo&aqs=chrome.0.69i59j69i57j35i39j0i20i131i263i433i512j46i131i199i433i465i512j0i131i433i512j69i6112.1412j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=globocan+2020+pdf+maroc&rlz=1C5CHFA_enMA995MA995&oq=glo&aqs=chrome.0.69i59j69i57j35i39j0i20i131i263i433i512j46i131i199i433i465i512j0i131i433i512j69i6112.1412j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [9] Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer 2020-2029 [Internet]. [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://www.contrelecancer.ma/fr/documents/plan-national-de-prevention-et-de-contrôle-du-canc/>

- [10] Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5:77–106.
- [11] Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5:283–98.
- [12] Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Med Sci (Paris).* 2005;21:175–80.
- [13] Pike MC. Age-related factors in cancers of the breast, ovary, and endometrium. *J Chronic Dis.* 1987;40 Suppl 2:59S-69S.
- [14] Plaquette\_Femmes\_porteuses\_d\_une mutation\_de\_BRCA1\_ou\_BRCA2\_mel\_20170529.pdf. - Recherche Google [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Plaquette\\_Femmes\\_porteuses\\_d\\_une+mutation\\_de\\_BRCA1\\_ou\\_BRCA2\\_mel\\_20170529.pdf.&rlz=1C5CHFA\\_enMA995MA995&oq=Plaquette\\_Femmes\\_porteuses\\_d\\_une+mutation\\_de\\_BRCA1\\_ou\\_BRCA2\\_mel\\_20170529.pdf.&aqs=chrome..69i57.529j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Plaquette_Femmes_porteuses_d_une+mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2_mel_20170529.pdf.&rlz=1C5CHFA_enMA995MA995&oq=Plaquette_Femmes_porteuses_d_une+mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2_mel_20170529.pdf.&aqs=chrome..69i57.529j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [15] Lacroix AE, Gondal H, Shumway KR, Langaker MD. Physiology, Menarche. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 31]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/>
- [16] Kvåle G, Heuch I, Eide GE. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. I. Parity. *Am J Epidemiol.* 1987;126:831–41.
- [17] Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993;15:17–35.
- [18] Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health (Lond).* 2008;4:151–62.
- [19] van Leeuwen FE. Epidemiologic aspects of exogenous progestagens in relation to their role in pathogenesis of human breast cancer. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991;125 Suppl 1:13–26.
- [20] Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet.* 2002;360:187–95.

- [21] Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. *Am J Prev Med.* 2017;53:S40–6.
- [22] Predict Breast [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://breast.predict.nhs.uk/tool>
- [23] Yankaskas BC. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Dis.* 2005;23:3–8.
- [24] Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:859–67.
- [25] Yildirim E, Dalgiç T, Berberoğlu U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2000;74:267–72.
- [26] Jmor S, Al-Sayer H, Heys SD, Payne S, Miller I, Ah-See A, et al. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival. *J R Coll Surg Edinb.* 2002;47:693–9.
- [27] ROUESSE JB, HACENE K, BRUNET M, SPYRATOS F. Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein. 1990;40 [10]: 885-9.
- [28] RAPITI G et al. Prognosis of breast cancer in young women : a population based study. Geneva cancer registry, department of gynecology and obstetrics. 2004 Mar;
- [29] ALD n° 30 - Cancer du sein [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Jun 3]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein](https://www.has-sante.fr/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein)
- [30] Deluche Élise. Cancérologie [Texte imprimé] / Élise Deluche ; préface du Pr. N. Tubiana-Mathieu. 2e édition avec mise à jour des recommandations. Paris: Vernazobres-Grego; 2013.
- [31] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:966–78.
- [32] le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Hacene K, Friedman S, Brunet M. Nuclear characteristics as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1989;14:207–16.

- [33] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403–10.
- [34] Spielmann M, Riofrio M, Zelek L. Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. 2000;7.
- [35] NAMER M, RAMAIOLI A, HERY H, FERERO J.M. Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 45-54.
- [36] Masson E. L’irradiation pariétale est-elle justifiée après mastectomie et curage négatif? [Internet]. EM-Consulte. [cited 2022 Jun 7]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/148597/lirradiation-parietale-est-elle-justifiee-apres-ma>
- [37] Papaldo P, Di Cosimo S, Ferretti G, Carlini P, Fabi A, Cecere F, et al. Is anthracycline-based chemotherapy alone adequate for young women with estrogen receptor-positive breast cancer? *Breast*. 2006;15:269–72.
- [38] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*. 2002;13:273–9.
- [39] Maggard MA, O’Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res*. 2003;113:109–13.
- [40] Jobsen JJ, van der Palen J, Meerwaldt JH. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer*. 2001;37:1820–7.
- [41] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434:917–21.
- [42] Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle*. 2011;10:1192–9.
- [43] Pommier Y, O’Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med*. 2016;8:362ps17.
- [44] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2018;379:753–63.

- [45] Masson E. Bases génétiques de la radiosensibilité des cancers du sein [Internet]. EM-Consulte. [cited 2022 Jun 7]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/30205/bases-genetiques-de-la-radiosensibilite-des-cancer>
- [46] Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg.* 2000;190:523–9.
- [47] ALBAIN KS, ALLRED DC, CLARK GM. Age less than 35 is associated with high % S-phase, abnormal p53 and adverse breast cancer outcome.
- [48] Agrup M, Stål O, Olsen K, Wingren S. C-erbB-2 overexpression and survival in early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;63:23–9.
- [49] Pratap R, Shousha S. Breast carcinoma in women under the age of 50: Relationship between p53 immunostaining, tumour grade, and axillary lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;49:35–9.
- [50] Le Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon - France. Programme de dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus du Maroc Etat de la mise en œuvre, organisation et résultats [Internet]. 2017. Available from: <https://screening.iarc.fr/doc/MorrocoScreeningReport2019.pdf>
- [51] Ministère de la Santé, Direction de la Planification et des Ressources Financières Division de la Planification et des Etudes, Service des Etudes et de l'Information Sanitaire. Santé en chiffres 2019 [Internet]. Available from: [https://www.sante.gov.ma/Publications/Etudes\\_enquete/Pages/default.aspx](https://www.sante.gov.ma/Publications/Etudes_enquete/Pages/default.aspx)
- [52] Programme de dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus du Maroc - Etat de la mise en oeuvre, organisation et résultats [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.contrelecancer.ma/fr/documents/programme-de-depistage-des-cancers-du-sein-et-du-c/>
- [53] Ministère de la Santé O. GUIDE DE DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DU SEIN ET DU COL DE L'UTÉRUS [Internet]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Guide\\_de\\_detection\\_preu%CC%88coce\\_des\\_cancers\\_du\\_sein\\_et\\_du\\_col\\_de\\_luteu%CC%88rus.pdf&rlz=1C5CHFA\\_enMA995MA995&oq=Guide\\_de\\_detection\\_preu%CC%88coce\\_des\\_cancers\\_du\\_sein\\_et\\_du\\_col\\_de\\_luteu%CC%88rus.pdf&aqs=chrome..69i57.733j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Guide_de_detection_preu%CC%88coce_des_cancers_du_sein_et_du_col_de_luteu%CC%88rus.pdf&rlz=1C5CHFA_enMA995MA995&oq=Guide_de_detection_preu%CC%88coce_des_cancers_du_sein_et_du_col_de_luteu%CC%88rus.pdf&aqs=chrome..69i57.733j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [54] Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77:181–5.

- [55] Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 2004;350:1430–41.
- [56] Steenbergen LN, Voogd AC, Roukema JA, Louwman WJ, Duijm LEM, Coebergh JWW, et al. Screening caused rising incidence rates of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer Verlag; 2008;115:181–3.
- [57] Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol*. 1941;17:491-496.3.
- [58] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67:93–9.
- [59] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6:R149-156.
- [60] Bae SY, Choi M-Y, Cho DH, Lee JE, Nam SJ, Yang J-H. Mucinous Carcinoma of the Breast in Comparison with Invasive Ductal Carcinoma: Clinicopathologic Characteristics and Prognosis. *J Breast Cancer*. 2011;14:308–13.
- [61] Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical significance. *Am J Surg*. 2006;191:657–64.
- [62] Denoix PF. [Nomenclature and classification of cancers based on an atlas]. *Acta Unio Int Contra Cancrum*. 1953;9:769–71.
- [63] Mason BH, Holdaway IM, Mullins PR, Yee LH, Kay RG. Progesterone and estrogen receptors as prognostic variables in breast cancer. *Cancer Res*. 1983;43:2985–90.
- [64] Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:545–63.
- [65] Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med*. 2005;353:1652–4.

- [66] Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2014;23:128–36.
- [67] Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:18–43.
- [68] Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:203–9.
- [69] Irvin WJ, Carey LA. What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer*. 2008;44:2799–805.
- [70] Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;78:105–18.
- [71] Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer Control*. 2010;17:173–6.
- [72] Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. 2009;36:237–49.
- [73] Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:86.
- [74] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1656–64.
- [75] Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153:477–91.
- [76] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2783–90.

- [77] Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4273–8.
- [78] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–52.
- [79] Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049332/>
- [80] Prat A, Carey LA, Adamo B, Vidal M, Tabernero J, Cortés J, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju152.
- [81] Traitements - Cancer du sein [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>
- [82] Clere N. Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55:20–5.
- [83] Hieken TJ, Mutter RW, Jakub JW, Boughey JC, Degnim AC, Sukov WR, et al. A Novel Treatment Schedule for Rapid Completion of Surgery and Radiation in Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3297–303.
- [84] Mutter RW, Jethwa KR, Gonuguntla K, Remmes NB, Whitaker TJ, Hieken TJ, et al. 3 fraction pencil-beam scanning proton accelerated partial breast irradiation: early provider and patient reported outcomes of a novel regimen. *Radiat Oncol*. 2019;14:211.
- [85] Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395:1613–26.
- [86] TAXOTERE 160 mg/8 ml sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/taxotere-160-mg-8-ml-sol-diluer-p-perf-99187.html>

- [87] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de->
- [88] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078–92.
- [89] Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, et al. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers. Molecular Diversity Preservation International*; 2011;3:3279–330.
- [90] Graham LJ, Shupe MP, Schneble EJ, Flynt FL, Clemenshaw MN, Kirkpatrick AD, et al. Current Approaches and Challenges in Monitoring Treatment Responses in Breast Cancer. *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; 2014;5:58–68.
- [91] Nazário ACP, Facina G, Filassi JR. Breast cancer: news in diagnosis and treatment. *Rev Assoc Med Bras. Associação Médica Brasileira*; 2015;61:543–52.
- [92] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69:363–85.
- [93] Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Medicine*. 2015;13:195.
- [94] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *JCO*. Wolters Kluwer; 2005;23:3686–96.
- [95] Nabholz JM, Smylie M, Mackey JR, Noel D, Paterson AH, al-Tweigeri T, et al. Docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11:37–41.
- [96] Martin M. Docetaxel, Doxorubicin and Cyclophosphamide (the TAC regimen): An Effective Adjuvant Treatment for Operable Breast Cancer. *Womens Health (Lond Engl)*. SAGE Publications Ltd STM; 2006;2:527–37.
- [97] Tormey DC, Gray R, Gilchrist K, Grage T, Carbone PP, Wolter J, et al. Adjuvant chemohormonal therapy with cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, and prednisone (CMFP) or CMFP plus tamoxifen compared with CMF for premenopausal breast cancer patients. An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Cancer*. 1990;65:200–6.

- [98] Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:791–800.
- [99] Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2015;1:1311–8.
- [100] Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Pilot Study of Dose Dense Adjuvant CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil) at 14 and 10-11 Day Intervals for Women With Early Stage Breast Cancer [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 Jan. Report No.: NCT00615901. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00615901>
- [101] Koźmiński P, Halik PK, Chesori R, Gniazdowska E. Overview of Dual-Acting Drug Methotrexate in Different Neurological Diseases, Autoimmune Pathologies and Cancers. *International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2020;21:3483.
- [102] Souza CFD, Suarez OMZ, Silva TFM da, Gorenstein ACLA, Quintella LP, Avelleira JCR. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia*; 2016;91:375–7.
- [103] Mellor HR, Callaghan R. Resistance to Chemotherapy in Cancer: A Complex and Integrated Cellular Response. *PHA. Karger Publishers*; 2008;81:275–300.
- [104] Zhang N, Yin Y, Xu S-J, Chen W-S. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Resistance and Reversal Strategies. *Molecules. Molecular Diversity Preservation International*; 2008;13:1551–69.
- [105] Hussain A, Samad A, Ramzan M, Ahsan MN, Ur Rehman Z, Ahmad FJ. Elastic liposome-based gel for topical delivery of 5-fluorouracil: in vitro and in vivo investigation. *Drug Delivery. Taylor & Francis*; 2016;23:1115–29.
- [106] Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, Hurk C van den, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *Annals of Oncology. Elsevier*; 2021;32:157–70.

- [107] Tattersall MHN, Jackson RC, Connors TA, Harrap KR. Combination chemotherapy: The interaction of methotrexate and 5-fluorouracil. *European Journal of Cancer* (1965). 1973;9:733–9.
- [108] Benz C, DeGregorio M, Saks S, Sambol N, Holleran W, Ignoffo R, et al. Sequential infusions of methotrexate and 5-fluorouracil in advanced cancer: pharmacology, toxicity, and response. *Cancer Res.* 1985;45:3354–8.
- [109] Pronzato P, Amoroso D, Ardizzoni A, Bertelli G, Canobbio L, Conte PF, et al. Sequential Administration of Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil, and Folinic Acid as Salvage Treatment in Metastatic Breast Cancer. *American Journal of Clinical Oncology.* 1987;10:404.
- [110] Sasaki T. [Sequential methotrexate and 5-fluorouracil]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1996;23:1907–10.
- [111] Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-Year Results of FAC Adjuvant Chemotherapy Trial in Breast Cancer. *American Journal of Clinical Oncology.* 1989;12:123.
- [112] Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU, Asmar L, Kau S-W, Fraschini G, et al. Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide Followed by Tamoxifen as Adjuvant Treatment for Patients with Stage IV Breast Cancer with No Evidence of Disease. *The Breast Journal.* 2002;8:2–9.
- [113] Martín M, Ruiz A, Borrego MR, Barnadas A, González S, Calvo L, et al. Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide (FAC) Versus FAC Followed by Weekly Paclitaxel As Adjuvant Therapy for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-02 Study. *JCO.* Wolters Kluwer; 2013;31:2593–9.
- [114] Tecza K, Pamula-Pilat J, Lanuszewska J, Butkiewicz D, Grzybowska E. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients. *Oncotarget. Impact Journals;* 2018;9:9114–36.
- [115] Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *JCO.* Wolters Kluwer; 2005;23:7685–96.
- [116] Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 3];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.00026>

- [117] Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group Results. *Annals of Oncology*. Elsevier; 2006;17:85–92.
- [118] Saad ED, Facina G, Gebrim LH. Epirubicina no tratamento do câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007;53:47–53.
- [119] Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100:1058–67.
- [120] van Boxtel W, Bulten BF, Mavinkurve-Groothuis AMC, Bellersen L, Mandigers CMPW, Joosten LAB, et al. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Biomarkers*. Taylor & Francis; 2015;20:143–8.
- [121] von Heideman A, Sandström M, Csoka K, Tholander B, Larsson R, Bergh J, et al. Evaluation of drug interactions in the established FEC regimen in primary cultures of tumour cells from patients. *Annals of Oncology*. 2000;11:1301–8.
- [122] Burnell M, Levine MN, Chapman J-AW, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, et al. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. *JCO*. Wolters Kluwer; 2010;28:77–82.
- [123] Del Mastro L, Levaggi A, Michelotti A, Cavazzini G, Adami F, Scotto T, et al. 5-Fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide versus epirubicin and paclitaxel in node-positive early breast cancer: a phase-III randomized GONO-MIG5 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155:117–26.
- [124] Fidalgo JAP, Fabregat LG, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*. Elsevier; 2012;23:vii167–73.
- [125] Dodion P, Akman SR, Tamburini JM, Riggs CE, Colvin OM, Bachur NR. Interactions between cyclophosphamide and doxorubicin metabolism in rats. II. Effect of cyclophosphamide on the aldo-ketoreductase system. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986;237:271–4.

- [126] Jones RL, Walsh G, Ashley S, Chua S, Agarwal R, O'Brien M, et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2009;100:305–10.
- [127] Clavarezza M, Mustacchi G, Casadei Gardini A, Del Mastro L, De Matteis A, Riccardi F, et al. Biological characterization and selection criteria of adjuvant chemotherapy for early breast cancer: experience from the Italian observational NEMESI study. *BMC Cancer*. 2012;12:216.
- [128] Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.8604>
- [129] Aubel-Sadron G, Londos-Gagliardi D. Daunorubicin and doxorubicin, anthracycline antibiotics, a physicochemical and biological review. *Biochimie*. 1984;66:333–52.
- [130] Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*. 2019;5:18.
- [131] Chen Y, Jia Y, Song W, Zhang L. Therapeutic Potential of Nitrogen Mustard Based Hybrid Molecules. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 3];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01453>
- [132] Lehmann F, Wennerberg J. Evolution of Nitrogen-Based Alkylating Anticancer Agents. *Processes*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;9:377.
- [133] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. Nature Publishing Group; 2008;8:59–73.
- [134] Weber GF. DNA Damaging Drugs. In: Weber GF, editor. *Molecular Therapies of Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2023 Feb 3]. p. 9–112. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13278-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13278-5_2)
- [135] de Jonge ME, Huitema ADR, Beijnen JH, Rodenhuis S. High exposures to bioactivated cyclophosphamide are related to the occurrence of veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2006;94:1226–30.

- [136] Ponticelli C, Escoli R, Moroni G. Does cyclophosphamide still play a role in glomerular diseases? *Autoimmunity Reviews*. 2018;17:1022–7.
- [137] Elkiran T, Harputluoglu H, Yasar U, Babaoglu MO, Dincel AK, Altundag K, et al. Differential alteration of drug metabolizing enzyme activities after cyclophosphamide/adriamycin administration in breast cancer patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007;29:27.
- [138] Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017;112:413–7.
- [139] Yoshinami T, Yagi T, Ishitobi M. [Endocrine therapy for advanced breast cancer]. *Nihon Rinsho*. 2012;70 Suppl 7:641–4.
- [140] Saito Y, Suzuki Y, Tokuda Y. [Hormone therapy for breast cancer]. *Nihon Rinsho*. 2007;65 Suppl 6:543–8.
- [141] Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;93:52–79.
- [142] Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*. 2018;834:188–96.
- [143] Lheureux S, Denoyelle C, Ohashi PS, De Bono JS, Mottaghy FM. Molecularly targeted therapies in cancer: a guide for the nuclear medicine physician. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:41–54.
- [144] Roskoski R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2023 update. *Pharmacological Research*. 2023;187:106552.
- [145] Targeted Therapy Drug List by Cancer Type - NCI [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list>
- [146] LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN 2015 /État des lieux et enjeux - Recherche Google [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: [https://www.google.com/search?q=LES+TH%C3%89RAPIES+CIBL%C3%89ES+DANS+LE+TRAITEMENT+DU+CANCER+EN+2015+%2F%C3%89tat+des+lieux+et+enjeux&hl=fr&sxsrf=ALiCzsbHRI82AS4GF\\_pI8lgeG2IsBWIg5A%3A1654023313393&source=hp&ei=kWSWYsfWE5GklwTQ6qvwAQ&iflsig=AJiK0e8AAAAAYpZyodMaqZU3jYWQxMwns6jRIP0kji3H&ved=0ahUKEwiH46mAtYr4AhUR0oUKHVD1Ch4Q4dUDCAc&uact=5&oq=LES+TH%C3%89RAPIES+CIBL%C3%89ES+DANS+LE+TRAITEMENT+DU+CANCER+EN+2015+%2F%C3%89tat+des+lieux+et+enjeux&gs\\_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBAgjECc6BwgjEOoCECdQmwRYmwRgljloAXAAeACAAVaIAVaSAQExmAEOAECOAEBsAEK&sclient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=LES+TH%C3%89RAPIES+CIBL%C3%89ES+DANS+LE+TRAITEMENT+DU+CANCER+EN+2015+%2F%C3%89tat+des+lieux+et+enjeux&hl=fr&sxsrf=ALiCzsbHRI82AS4GF_pI8lgeG2IsBWIg5A%3A1654023313393&source=hp&ei=kWSWYsfWE5GklwTQ6qvwAQ&iflsig=AJiK0e8AAAAAYpZyodMaqZU3jYWQxMwns6jRIP0kji3H&ved=0ahUKEwiH46mAtYr4AhUR0oUKHVD1Ch4Q4dUDCAc&uact=5&oq=LES+TH%C3%89RAPIES+CIBL%C3%89ES+DANS+LE+TRAITEMENT+DU+CANCER+EN+2015+%2F%C3%89tat+des+lieux+et+enjeux&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBAgjECc6BwgjEOoCECdQmwRYmwRgljloAXAAeACAAVaIAVaSAQExmAEOAECOAEBsAEK&sclient=gws-wiz)

- [147] Medicament.ma [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://medicament.ma>
- [148] Ehrlich P. Collected studies on immunity. 1st ed. 1st thousand. New York: J. Wiley & sons; [etc., etc.]; 1906.
- [149] Brodsky FM. Monoclonal antibodies as magic bullets. *Pharm Res.* 1988;5:1–9.
- [150] Padma VV. An overview of targeted cancer therapy. *Biomedicine (Taipei)*. 2015;5:19.
- [151] Røslund GV, Engelsen AST. Novel points of attack for targeted cancer therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:9–18.
- [152] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339:1546–58.
- [153] De Palma M, Hanahan D. The biology of personalized cancer medicine: facing individual complexities underlying hallmark capabilities. *Mol Oncol.* 2012;6:111–27.
- [154] Chabner BA, Roberts TG. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:65–72.
- [155] Saijo N. Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:855–62.
- [156] Amer MH. Gene therapy for cancer: present status and future perspective. *Mol Cell Ther.* 2014;2:27.
- [157] Tsai M-J, Chang W-A, Huang M-S, Kuo P-L. Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer. *ISRN Biochem.* 2014;2014:351959.
- [158] Zivny J, Klener P, Pytlik R, Andera L. The role of apoptosis in cancer development and treatment: focusing on the development and treatment of hematologic malignancies. *Curr Pharm Des.* 2010;16:11–33.
- [159] Clarke SJ, Sharma R. Angiogenesis inhibitors in cancer - mechanisms of action. *Australian Prescriber* [Internet]. 2006 [cited 2023 Feb 13];29. Available from: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/angiogenesis-inhibitors-in-cancer-mechanisms-of-action>
- [160] Vasudev NS, Reynolds AR. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions. *Angiogenesis.* 2014;17:471–94.

- [161] Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered? *Maturitas*. 2013;76:308–14.
- [162] Nwibo DD, Levi CA, Nwibo MI. Small Molecule Drugs; Down but Not Out: A Future for Medical Research and Therapeutics.
- [163] Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*. 2008;77:311–9.
- [164] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495–7.
- [165] Houghton AN, Scheinberg DA. Monoclonal antibodies: potential applications to the treatment of cancer. *Semin Oncol*. 1986;13:165–79.
- [166] Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:317–27.
- [167] Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation*. 2013;127:2222–30.
- [168] Suzuki M, Kato C, Kato A. Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. *J Toxicol Pathol*. 2015;28:133–9.
- [169] Luque-Cabal M, García-Tejido P, Fernández-Pérez Y, Sánchez-Lorenzo L, Palacio-Vázquez I. Mechanisms Behind the Resistance to Trastuzumab in HER2-Amplified Breast Cancer and Strategies to Overcome It. *Clin Med Insights Oncol*. 2016;10:21–30.
- [170] Claret F, Vu T. Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 27];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00062>
- [171] Bilusic M, Madan RA. Therapeutic Cancer Vaccines: The Latest Advancement in Targeted Therapy. *Am J Ther*. 2012;19:e172–81.
- [172] Schlom J, Hodge JW, Palena C, Tsang K-Y, Jochems C, Greiner JW, et al. Chapter Two - Therapeutic Cancer Vaccines. In: Tew KD, Fisher PB, editors. *Advances in Cancer Research* [Internet]. Academic Press; 2014 [cited 2023 Feb 14]. p. 67–124. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128002490000020>

- [173] Sadelain M. A New Induction to the Gene and Cell Therapy Hall Of Fame: Genome Editing. *Mol Ther.* 2016;24:407–8.
- [174] Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012;337:816–21.
- [175] Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. *Annu Rev Biophys.* 2017;46:505–29.
- [176] Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6580–7.
- [177] CRISPR-Cas9 mediated efficient PD-1 disruption on human primary T cells from cancer patients | *Scientific Reports* [Internet]. [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep20070>
- [178] Definition of signaling pathway - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/signaling-pathway>
- [179] The phosphatidyl inositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer | *SpringerLink* [Internet]. [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-010-9261-0>
- [180] Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Nature Publishing Group; 2012;13:283–96.
- [181] Mithal P, Allott E, Gerber L, Reid J, Welbourn W, Tikishvili E, et al. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *International Journal of Urology.* 2014;21:1209–14.
- [182] Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell.* 2004;6:117–27.
- [183] da Costa AABA, D’Almeida Costa F, Ribeiro AR, Guimarães AP, Chinen LT, Lopes CAP, et al. Low PTEN expression is associated with worse overall survival in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with chemotherapy and cetuximab. *Int J Clin Oncol.* 2015;20:282–9.

- [184] Wang X, Cao X, Sun R, Tang C, Tzankov A, Zhang J, et al. Clinical Significance of PTEN Deletion, Mutation, and Loss of PTEN Expression in De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Neoplasia*. 2018;20:574–93.
- [185] El Shamieh S, Saleh F, Moussa S, Kattan J, Farhat F. RICTOR gene amplification is correlated with metastasis and therapeutic resistance in triple-negative breast cancer. *Pharmacogenomics. Future Medicine*; 2018;19:757–60.
- [186] Kim ST, Kim SY, Klempner SJ, Yoon J, Kim N, Ahn S, et al. Rapamycin-insensitive companion of mTOR (RICTOR) amplification defines a subset of advanced gastric cancer and is sensitive to AZD2014-mediated mTORC1/2 inhibition. *Annals of Oncology*. 2017;28:547–54.
- [187] Choucair KA, Guérard K-P, Ejdelman J, Chevalier S, Yoshimoto M, Scarlata E, et al. The 16p13.3 (PDPK1) Genomic Gain in Prostate Cancer: A Potential Role in Disease Progression. *Translational Oncology*. 2012;5:453–60.
- [188] Robert J, Pouyssegur J. *Signalisation cellulaire et cancer : Un manuel pour les étudiants et les oncologues*. Paris Berlin Heidelberg etc.: Springer Verlag France; 2010.
- [189] Benekli M, Baumann H, Wetzler M. Targeting signal transducer and activator of transcription signaling pathway in leukemias. *J Clin Oncol*. 2009;27:4422–32.
- [190] Constantinescu SN, Girardot M, Pecquet C. Mining for JAK-STAT mutations in cancer. *Trends Biochem Sci*. 2008;33:122–31.
- [191] Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*. 2007;178:2623–9.
- [192] Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell*. 1994;76:253–62.
- [193] Germain D, Frank DA. Targeting the Cytoplasmic and Nuclear Functions of Signal Transducers and Activators of Transcription 3 for Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2007;13:5665–9.
- [194] Gadina M, Hilton D, Johnston JA, Morinobu A, Lighvani A, Zhou YJ, et al. Signaling by type I and II cytokine receptors: ten years after. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:363–73.
- [195] Herynk MH, Fuqua SAW. Estrogen receptor mutations in human disease. *Endocr Rev*. 2004;25:869–98.

- [196] Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.* 2007;87:905–31.
- [197] Yip C-H, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol.* 2014;10:2293–301.
- [198] Signalisation en aval d'EGFR :
- [199] Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007;26:6469–87.
- [200] Hubert P. [Growth factors of the EGF family and their receptors]. *Bull Cancer.* 2007;94:F137-145.
- [201] Singh AB, Harris RC. Autocrine, paracrine and juxtacrine signaling by EGFR ligands. *Cell Signal.* 2005;17:1183–93.
- [202] Holbro T, Hynes NE. ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:195–217.
- [203] Malumbres M, Barbacid M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem Sci.* 2005;30:630–41.
- [204] Pines J. The cell cycle kinases. *Semin Cancer Biol.* 1994;5:305–13.
- [205] Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:153–66.
- [206] Malumbres M, Harlow E, Hunt T, Hunter T, Lahti JM, Manning G, et al. Cyclin-dependent kinases: a family portrait. *Nat Cell Biol.* 2009;11:1275–6.
- [207] Fukuoka K, Usuda J, Iwamoto Y, Fukumoto H, Nakamura T, Yoneda T, et al. Mechanisms of Action of the Novel Sulfonamide Anticancer Agent E7070 on Cell Cycle Progression in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Invest New Drugs.* 2001;19:219–27.
- [208] Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biology.* 2014;15:122.
- [209] Cell-Cycle Therapeutics Come of Age | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.69.0032>
- [210] Shapiro GI. Cyclin-Dependent Kinase Pathways As Targets for Cancer Treatment. *JCO.* Wolters Kluwer; 2006;24:1770–83.

- [211] Targeting Breast Cancer with CDK Inhibitors | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-015-0443-3>
- [212] Augereau P, Patsouris A, Bourbouloux E, Gourmelon C, Abadie Lacourtoisie S, Berton Rigaud D, et al. Hormonoresistance in advanced breast cancer: a new revolution in endocrine therapy. *Ther Adv Med Oncol*. SAGE Publications Ltd STM; 2017;9:335–46.
- [213] CDK4/6 inhibitors for the treatment of advanced hormone receptor positive breast cancer and beyond: 2016 update: Expert Opinion on Pharmacotherapy: Vol 17, No 12 [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2016.1201072>
- [214] Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992;267:10931–4.
- [215] Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Oosterom ATV, Bruijn EAD. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2004;56:549–80.
- [216] Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance | Nature [Internet]. [cited 2023 Jan 15]. Available from: <https://www.nature.com/articles/37126>
- [217] Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18:4–25.
- [218] Stuttfeld E, Ballmer-Hofer K. Structure and function of VEGF receptors. *IUBMB Life*. 2009;61:915–22.
- [219] Godone RLN, Leitão GM, Araújo NB, Castelletti CHM, Lima-Filho JL, Martins DBG. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;106:14–34.
- [220] Instability and decay of the primary structure of DNA | Nature [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.nature.com/articles/362709a0>
- [221] Ali AAE, Timinszky G, Arribas-Bosacoma R, Kozlowski M, Hassa PO, Hassler M, et al. The zinc-finger domains of PARP1 cooperate to recognize DNA strand breaks. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19:685–92.
- [222] Fisher AEO, Hochegger H, Takeda S, Caldecott KW. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates single-strand break repair in concert with poly(ADP-ribose) glycohydrolase. *Mol Cell Biol*. 2007;27:5597–605.

- [223] Sanderson RJ, Lindahl T. Down-regulation of DNA repair synthesis at DNA single-strand interruptions in poly(ADP-ribose) polymerase-1 deficient murine cell extracts. *DNA Repair (Amst)*. 2002;1:547–58.
- [224] Poly(ADP-ribosylation) in vitro. Reaction parameters and enzyme mechanism - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6282854/>
- [225] Zahradka P, Ebisuzaki K. A shuttle mechanism for DNA-protein interactions. The regulation of poly(ADP-ribose) polymerase. *Eur J Biochem*. 1982;127:579–85.
- [226] Liu Y, Zheng P. Preserving the CTLA-4 Checkpoint for Safer and More Effective Cancer Immunotherapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41:4–12.
- [227] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131:58–67.
- [228] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39:98–106.
- [229] Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008;224:166–82.
- [230] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704.
- [231] Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2005;25:9543–53.
- [232] Latchman YE, Liang SC, Wu Y, Chernova T, Sobel RA, Klemm M, et al. PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:10691–6.
- [233] Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010;116:1757–66.
- [234] Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, Lake RA, Lesterhuis WJ. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:656340.
- [235] Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, Iwai H, Otsuki N, Jin H, et al. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;307:672–7.

- [236] Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity*. 2007;27:111–22.
- [237] Huber S, Hoffmann R, Muskens F, Voehringer D. Alternatively activated macrophages inhibit T-cell proliferation by Stat6-dependent expression of PD-L2. *Blood*. 2010;116:3311–20.
- [238] Signalisation cellulaire et cancer | SpringerLink [Internet]. [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-8178-0028-8>
- [239] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:2278–87.
- [240] Yap TA, Garrett MD, Walton MI, Raynaud F, de Bono JS, Workman P. Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:393–412.
- [241] Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*. 2008;27:5497–510.
- [242] Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*. 2008;27:5486–96.
- [243] Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, Edmonson JH, Bisel HF, Kvols LK, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 1981;304:16–21.
- [244] Furr BJ, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther*. 1984;25:127–205.
- [245] Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:1609–18.
- [246] Morgan LR, Schein PS, Woolley PV, Hoth D, Macdonald J, Lippman M, et al. Therapeutic use of tamoxifen in advanced breast cancer: correlation with biochemical parameters. *Cancer Treat Rep*. 1976;60:1437–43.
- [247] Rose C, Mouridsen HT. Treatment of advanced breast cancer with tamoxifen. *Recent Results Cancer Res*. 1984;91:230–42.
- [248] Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351:1451–67.

- [249] Ingle JN, Krook JE, Green SJ, Kubista TP, Everson LK, Ahmann DL, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:178–85.
- [250] Muss HB, Case LD, Atkins JN, Bearden JD, Cooper MR, Cruz JM, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *J Clin Oncol.* 1994;12:1630–8.
- [251] Hermon C, Beral V. Breast cancer mortality rates are levelling off or beginning to decline in many western countries: analysis of time trends, age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries. *Br J Cancer.* 1996;73:955–60.
- [252] Jordan VC, Assikis VJ. Endometrial carcinoma and tamoxifen: clearing up a controversy. *Clin Cancer Res.* 1995;1:467–72.
- [253] Uziely B, Lewin A, Brufman G, Dorembus D, Mor-Yosef S. The effect of tamoxifen on the endometrium. *Breast Cancer Res Treat.* 1993;26:101–5.
- [254] Kavak ZN, Binöz S, Ceyhan N, Pekin S. The effect of tamoxifen on the endometrium, serum lipids and hypothalamus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:604–7.
- [255] Enck RE, Rios CN. Tamoxifen treatment of metastatic breast cancer and antithrombin III levels. *Cancer.* 1984;53:2607–9.
- [256] Love RR, Surawicz TS, Williams EC. Antithrombin III level, fibrinogen level, and platelet count changes with adjuvant tamoxifen therapy. *Arch Intern Med.* 1992;152:317–20.
- [257] Barakat RR. The effect of tamoxifen on the endometrium. *Oncology (Williston Park).* 1995;9:129–34; discussion 139-140, 142.
- [258] Barni S, Lissoni P, Tancini G, Ardizzioia A, Cazzaniga M. Effects of one-year adjuvant treatment with tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal breast cancer women. *Tumori.* 1996;82:65–7.
- [259] Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, Surawicz TS, Jordan VC, Carbone PP, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:1327–32.

- [260] Wiebe VJ, Benz CC, Shemano I, Cadman TB, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of toremifene and its metabolites in patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;25:247–51.
- [261] Labrie F, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Gauthier S, Luu-The V, et al. EM-652 (SCH 57068), a third generation SERM acting as pure antiestrogen in the mammary gland and endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69:51–84.
- [262] Santen RJ, Santner SJ, Pauley RJ, Tait L, Kasetta J, Demers LM, et al. Estrogen production via the aromatase enzyme in breast carcinoma: which cell type is responsible? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1997;61:267–71.
- [263] Longcope C. Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1971;111:778–81.
- [264] Abul-Hajj YJ, Iverson R, Kiang DT. Aromatization of androgens by human breast cancer. *Steroids.* 1979;33:205–22.
- [265] Dowsett M, Lee K, Macaulay VM, Detre S, Rowlands M, Grimshaw R. The control and biological importance of intratumoural aromatase in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1996;56:145–50.
- [266] Lu Q, Nakmura J, Savinov A, Yue W, Weisz J, Dabbs DJ, et al. Expression of aromatase protein and messenger ribonucleic acid in tumor epithelial cells and evidence of functional significance of locally produced estrogen in human breast cancers. *Endocrinology.* 1996;137:3061–8.
- [267] Harvey HA, Lipton A, Max DT, Pearlman HG, Diaz-Perches R, de la Garza J. Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1985;3:1068–72.
- [268] Chrisp P, Goa KL. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. *Drugs.* 1991;41:254–88.
- [269] Cockshott ID. Clinical pharmacokinetics of goserelin. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:27–48.
- [270] Donnez J, Dewart PJ, Hedon B, Perino A, Schindler AE, Blumberg J, et al. Equivalence of the 3-month and 28-day formulations of triptorelin with regard to achievement and maintenance of medical castration in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;81:297–304.

- [271] Puthli SP, Vavia PR. Fabrication, characterization and in vivo studies of biodegradable gamma sterilized injectable microparticles for contraception. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2009;14:278–89.
- [272] Müller FO, Terblanchè J, Schall R, van Zyl Smit R, Tucker T, Marais K, et al. Pharmacokinetics of triptorelin after intravenous bolus administration in healthy males and in males with renal or hepatic insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:335–41.
- [273] Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189:824–31.
- [274] Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:361–70.
- [275] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357:39–51.
- [276] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278–84.
- [277] Erickson HK, Lewis Phillips GD, Leipold DD, Provenzano CA, Mai E, Johnson HA, et al. The effect of different linkers on target cell catabolism and pharmacokinetics/pharmacodynamics of trastuzumab maytansinoid conjugates. *Mol Cancer Ther*. 2012;11:1133–42.
- [278] Kovtun YV, Goldmacher VS. Cell killing by antibody-drug conjugates. *Cancer Lett*. 2007;255:232–40.
- [279] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008;68:9280–90.
- [280] Research C for DE and. FDA approves pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer. FDA [Internet]. FDA; 2021 [cited 2023 Mar 1]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer>

- [281] Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*. 1993;362:841–4.
- [282] AVASTIN (bevacizumab).
- [283] Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, Sonetto C, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2019;155:406–12.
- [284] Ma Y, Lu H, Tippin B, Goodman MF, Shimazaki N, Koiwai O, et al. A biochemically defined system for mammalian nonhomologous DNA end joining. *Mol Cell*. 2004;16:701–13.
- [285] Lieber MR. The mechanism of human nonhomologous DNA end joining. *J Biol Chem*. 2008;283:1–5.
- [286] Brown EJ, Albers MW, Bum Shin T, Ichikawa K, Keith CT, Lane WS, et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin–receptor complex. *Nature*. Nature Publishing Group; 1994;369:756–8.
- [287] Sabatini DM, Erdjument-Bromage H, Lui M, Tempst P, Snyder SH. RAFT1: A mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. *Cell*. Elsevier; 1994;78:35–43.
- [288] Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, Williams JM, Dumont FJ, Wiederrecht G, et al. Isolation of a Protein Target of the FKBP12-Rapamycin Complex in Mammalian Cells (\*). *Journal of Biological Chemistry*. Elsevier; 1995;270:815–22.
- [289] Loewith R, Jacinto E, Wullschleger S, Lorberg A, Crespo JL, Bonenfant D, et al. Two TOR Complexes, Only One of which Is Rapamycin Sensitive, Have Distinct Roles in Cell Growth Control. *Molecular Cell*. Elsevier; 2002;10:457–68.
- [290] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. Elsevier; 2017;168:960–76.
- [291] Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, Lin S, Ruegg MA, Hall A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol*. Nature Publishing Group; 2004;6:1122–8.
- [292] Bierer BE, Mattila PS, Standaert RF, Herzenberg LA, Burakoff SJ, Crabtree G, et al. Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 1990;87:9231–5.

- [293] Chung J, Kuo CJ, Crabtree GR, Blenis J. Rapamycin-FKBP specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kd S6 protein kinases. *Cell*. Elsevier; 1992;69:1227–36.
- [294] Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity | *Science* [Internet]. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1215135>
- [295] Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen J-H, Hsu PP, Bagley AF, et al. Prolonged Rapamycin Treatment Inhibits mTORC2 Assembly and Akt/PKB. *Molecular Cell*. Elsevier; 2006;22:159–68.
- [296] Menon S, Manning BD. Common corruption of the mTOR signaling network in human tumors. *Oncogene*. Nature Publishing Group; 2008;27:S43–51.
- [297] Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN. RAPAMYCIN (AY-22, 989), A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC I. TAXONOMY OF THE PRODUCING STREPTOMYCETE AND ISOLATION OF THE ACTIVE PRINCIPLE. *J Antibiot*. JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION; 1975;28:721–6.
- [298] Calne RY, Lim S, Samaan A, Collier DSJ, Pollard SG, White DJG, et al. RAPAMYCIN FOR IMMUNOSUPPRESSION IN ORGAN ALLOGRAFTING. *The Lancet*. Elsevier; 1989;334:227.
- [299] Thomson AW, Woo J. IMMUNOSUPPRESSIVE PROPERTIES OF FK-506 AND RAPAMYCIN. *The Lancet*. Elsevier; 1989;334:443–4.
- [300] Douros J, Suffness M. New antitumor substances of natural origin. *Cancer Treatment Reviews*. Elsevier; 1981;8:63–87.
- [301] Rodrik-Outmezguine VS, Okaniwa M, Yao Z, Novotny CJ, McWhirter C, Banaji A, et al. Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor. *Nature*. Nature Publishing Group; 2016;534:272–6.
- [302] Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov*. 2016;6:353–67.
- [303] Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2004;3:1427–38.
- [304] O’Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:417–30.

- [305] Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem.* 2005;48:2388-2406. - Recherche Google [Internet]. [cited 2023 Jan 26]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Toogood+PL%2C+Harvey+PJ%2C+Repine+JT%2C+et+al.+Discovery+of+a+potent+and+selective+inhibitor+of+cyclin-dependent+kinase+4%2F6.+J+Med+Chem.+2005%3B48%3A2388-2406.&rlz=1C5CHFA\\_enMA995MA995&oq=Toogood+PL%2C+Harvey+PJ%2C+Repine+JT%2C+et+al.+Discovery+of+a+potent+and+selective+inhibitor+of+cyclin-dependent+kinase+4%2F6.+J+Med+Chem.+2005%3B48%3A2388-2406.&aqs=chrome..69i57.479j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Toogood+PL%2C+Harvey+PJ%2C+Repine+JT%2C+et+al.+Discovery+of+a+potent+and+selective+inhibitor+of+cyclin-dependent+kinase+4%2F6.+J+Med+Chem.+2005%3B48%3A2388-2406.&rlz=1C5CHFA_enMA995MA995&oq=Toogood+PL%2C+Harvey+PJ%2C+Repine+JT%2C+et+al.+Discovery+of+a+potent+and+selective+inhibitor+of+cyclin-dependent+kinase+4%2F6.+J+Med+Chem.+2005%3B48%3A2388-2406.&aqs=chrome..69i57.479j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [306] Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6– Reactivating Rb in cancer. | *Molecular Cancer Therapeutics* | American Association for Cancer Research [Internet]. [cited 2023 Jan 26]. Available from: [https://aacrjournals.org/mct/article/12/11\\_Supplement/PR02/283600/Abstract-PR02-LEE011-An-orally-bioavailable](https://aacrjournals.org/mct/article/12/11_Supplement/PR02/283600/Abstract-PR02-LEE011-An-orally-bioavailable)
- [307] Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2014;32:825–37.
- [308] Rader J, Russell MR, Hart LS, Nakazawa MS, Belcastro LT, Martinez D, et al. Dual CDK4/CDK6 inhibition induces cell-cycle arrest and senescence in neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:6173–82.
- [309] Tate SC, Cai S, Ajamie RT, Burke T, Beckmann RP, Chan EM, et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res.* 2014;20:3763–74.
- [310] Role of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the current and future eras of cancer treatment - S Parylo, A Vennepureddy, V Dhar, P Patibandla, A Sokoloff, 2019 [Internet]. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155218770904>
- [311] Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, Beijnen JH, Schinkel AH, Huitema ADR, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:1501–20.

- [312] VERZENIOS (abémaciclib): nouveau médicament dans la prise en charge du cancer du sein [Internet]. VIDAL. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/23122-verzenios-abemaciclib-nouveau-medicament-dans-la-prise-en-charge-du-cancer-du-sein.html>
- [313] Hua H, Zhang H, Chen J, Wang J, Liu J, Jiang Y. Targeting Akt in cancer for precision therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14:128.
- [314] Banerji U, Dean EJ, Pérez-Fidalgo JA, Batist G, Bedard PL, You B, et al. A Phase I Open-Label Study to Identify a Dosing Regimen of the Pan-AKT Inhibitor AZD5363 for Evaluation in Solid Tumors and in PIK3CA-Mutated Breast and Gynecologic Cancers. *Clinical Cancer Research*. 2018;24:2050–9.
- [315] Zhang M, Jang H, Nussinov R. PI3K inhibitors: review and new strategies. *Chem Sci*. 2020;11:5855–65.
- [316] Ellis H, Ma CX. PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy. *Curr Oncol Rep*. 2019;21:110.
- [317] BW S, CP W. World Cancer Report 2014 [Internet]. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
- [318] Rehan M. Anticancer compound XL765 as PI3K/mTOR dual inhibitor: A structural insight into the inhibitory mechanism using computational approaches. *PLoS One*. 2019;14:e0219180.
- [319] Royce M, Bachelot T, Villanueva C, Özgüroğlu M, Azevedo SJ, Cruz FM, et al. Everolimus Plus Endocrine Therapy for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: A Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2018;4:977–84.
- [320] Safra T, Kaufman B, Kadouri L, Efrat (Ben-Baruch) N, Ryvo L, Nisenbaum B, et al. Everolimus Plus Letrozole for Treatment of Patients With HR+, HER2–Advanced Breast Cancer Progressing on Endocrine Therapy: An Open-label, Phase II Trial. *Clinical Breast Cancer*. Elsevier; 2018;18:e197–203.
- [321] Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:2101–9.

- [322] Brufsky AM. Managing postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer who progress on endocrine therapies with inhibitors of the PI3K pathway. *Breast J.* 2014;20:347–57.
- [323] Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *The Lancet Oncology.* Elsevier; 2020;21:250–60.
- [324] André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology.* Elsevier; 2021;32:208–17.
- [325] Gao H-F, Lin Y-Y, Zhu T, Ji F, Zhang L-L, Yang C-Q, et al. Adjuvant CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative early breast cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *The Breast.* Elsevier; 2021;59:165–75.
- [326] Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer—The Penelope-B Trial | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03639>
- [327] Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01392>
- [328] Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S-B, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer—The Penelope-B Trial. *JCO.* Wolters Kluwer; 2021;39:1518–30.
- [329] Lee JJ, Loh K, Yap Y-S. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer. *Cancer Biol Med.* 2015;12:342–54.
- [330] Fu X, Creighton CJ, Biswal NC, Kumar V, Shea M, Herrera S, et al. Overcoming endocrine resistance due to reduced PTEN levels in estrogen receptor-positive breast cancer by co-targeting mammalian target of rapamycin, protein kinase B, or mitogen-activated protein kinase kinase. *Breast Cancer Res.* 2014;16:430.

- [331] Blackwell K, Burris H, Gomez P, Lynn Henry N, Isakoff S, Campana F, et al. Phase I/II dose-escalation study of PI3K inhibitors pilaralisib or voxalisib in combination with letrozole in patients with hormone-receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer refractory to a non-steroidal aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154:287–97.
- [332] Cretella D, Ravelli A, Fumarola C, La Monica S, Digiacomo G, Cavazzoni A, et al. The anti-tumor efficacy of CDK4/6 inhibition is enhanced by the combination with PI3K/AKT/mTOR inhibitors through impairment of glucose metabolism in TNBC cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37:72.
- [333] Krop IE, Mayer IA, Ganju V, Dickler M, Johnston S, Morales S, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* Elsevier; 2016;17:811–21.
- [334] Leung JH, Leung HWC, Wang S-Y, Huang S-S, Chan ALF. Efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors as second-line treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety.* Taylor & Francis; 2021;20:949–57.
- [335] Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* Elsevier; 2020;396:1090–100.
- [336] Kyte JA, Andresen NK, Russnes HG, Fretland SØ, Falk RS, Lingjærde OC, et al. ICON: a randomized phase IIb study evaluating immunogenic chemotherapy combined with ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic hormone receptor positive breast cancer. *Journal of Translational Medicine.* 2020;18:269.
- [337] Schmid P, Salgado R, Park YH, Muñoz-Couselo E, Kim SB, Sohn J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Annals of Oncology.* Elsevier; 2020;31:569–81.
- [338] Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2018;24:511–20.

- [339] Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810–21.
- [340] Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:1005–16.
- [341] Oner G, Altintas S, Canturk Z, Tjalma W, Van Berckelaer C, Broeckx G, et al. The immunologic aspects in hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;25:100207.
- [342] Wu D, Tang S, Ye R, Li D, Gu D, Chen R, et al. Case Report: Long-Term Response to Pembrolizumab Combined With Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Hormone Receptor Expression. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 3];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.610149>
- [343] Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Peng W, Zhang J, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:8.
- [344] Gao Y, Tang M, Leung E, Svirskis D, Shelling A, Wu Z. Dual or multiple drug loaded nanoparticles to target breast cancer stem cells. *RSC Adv.* 2020;10:19089–105.
- [345] Ali NS, Akudugu JM, Howell RW. A preliminary study on treatment of human breast cancer xenografts with a cocktail of paclitaxel, doxorubicin, and 131I-anti-epithelial cell adhesion molecule (9C4). *World J Nucl Med. Thieme Medical and Scientific Publishers Pvt. Ltd.;* 2019;18:18–24.
- [346] Lang T, Liu Y, Zheng Z, Ran W, Zhai Y, Yin Q, et al. Cocktail Strategy Based on Spatio-Temporally Controlled Nano Device Improves Therapy of Breast Cancer. *Adv Mater.* 2019;31:e1806202.
- [347] Naito Y, Urasaki T. Precision medicine in breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2018;7:29.
- [348] Hernández-Camarero P, Amezcua-Hernández V, Jiménez G, García MA, Marchal JA, Perán M. Clinical failure of nanoparticles in cancer: mimicking nature's solutions. *Nanomedicine. Future Medicine;* 2020;15:2311–24.
- [349] Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *The Lancet. Elsevier;* 2020;395:1078–88.

- [350] Tan AC, Bagley SJ, Wen PY, Lim M, Platten M, Colman H, et al. Systematic review of combinations of targeted or immunotherapy in advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. BMJ Specialist Journals; 2021;9:e002459.
- [351] Kommineni N, Saka R, Bulbake U, Khan W. Cabazitaxel and thymoquinone co-loaded lipospheres as a synergistic combination for breast cancer. *Chem Phys Lipids*. 2019;224:104707.
- [352] Quereda V, Bayle S, Vena F, Frydman SM, Monastyrskyi A, Roush WR, et al. Therapeutic Targeting of CDK12/CDK13 in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Cell*. Elsevier; 2019;36:545-558.e7.
- [353] Nandi S, Kale NR, Takale V, Chate GC, Bhawe M, Banerjee SS, et al. Cell deformation and acquired drug resistance: elucidating the major influence of drug-nanocarrier delivery systems. *J Mater Chem B*. 2020;8:1852–62.
- [354] Zhou M, Yuan M, Zhang M, Lei C, Aras O, Zhang X, et al. Combining histone deacetylase inhibitors (HDACis) with other therapies for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;226:113825.
- [355] Nedeljković M, Damjanović A. Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer—How We Can Rise to the Challenge. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;8:957.
- [356] Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2020;26:2838–48.
- [357] Shepherd JH, Ballman K, Polley M-YC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *JCO*. Wolters Kluwer; 2022;40:1323–34.
- [358] Tang W, Fan W, Lau J, Deng L, Shen Z, Chen X. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. *Chem Soc Rev*. 2019;48:2967–3014.
- [359] Ding Y, Xu Y, Yang W, Niu P, Li X, Chen Y, et al. Investigating the EPR effect of nanomedicines in human renal tumors via ex vivo perfusion strategy. *Nano Today*. 2020;35:100970.

- [360] Bahrami B, Hojjat-Farsangi M, Mohammadi H, Anvari E, Ghalamfarsa G, Yousefi M, et al. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunol Lett.* 2017;190:64–83.
- [361] Wang Y, Minden A. The Use of Nanomedicine to Target Signaling by the PAK Kinases for Disease Treatment. *Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2021;10:3565.
- [362] Hu Y, Zhang H-R, Dong L, Xu M-R, Zhang L, Ding W-P, et al. Enhancing tumor chemotherapy and overcoming drug resistance through autophagy-mediated intracellular dissolution of zinc oxide nanoparticles. *Nanoscale. The Royal Society of Chemistry*; 2019;11:11789–807.
- [363] Liu S, Hu X, Fan X, Jin R, Yang W, Geng Y, et al. A Bioinformatics Research on Novel Mechanism of Compound Kushen Injection for Treating Breast Cancer by Network Pharmacology and Molecular Docking Verification. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi*; 2020;2020:e2758640.
- [364] Eliaa SG, Al-Karmalawy AA, Saleh RM, Elshal MF. Empagliflozin and Doxorubicin Synergistically Inhibit the Survival of Triple-Negative Breast Cancer Cells via Interfering with the mTOR Pathway and Inhibition of Calmodulin: In Vitro and Molecular Docking Studies. *ACS Pharmacol Transl Sci. American Chemical Society*; 2020;3:1330–8.
- [365] Wang Y, Li D, Lin H, Jiang S, Han L, Hou S, et al. Enhanced oral bioavailability and bioefficacy of phloretin using mixed polymeric modified self-nanoemulsions. *Food Science & Nutrition.* 2020;8:3545–58.
- [366] Gao L-Q, Xu J, Chen S-D. In Silico Screening of Potential Chinese Herbal Medicine Against COVID-19 by Targeting SARS-CoV-2 3CLpro and Angiotensin Converting Enzyme II Using Molecular Docking. *Chin J Integr Med.* 2020;26:527–32.
- [367] He D, Huang J-H, Zhang Z-Y, Du Q, Peng W-J, Yu R, et al. A Network Pharmacology-Based Strategy For Predicting Active Ingredients And Potential Targets Of LiuWei DiHuang Pill In Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3989–4005.
- [368] Colli LM, Machiela MJ, Zhang H, Myers TA, Jessop L, Delattre O, et al. Landscape of Combination Immunotherapy and Targeted Therapy to Improve Cancer Management. *Cancer Res.* 2017;77:3666–71.

- [369] Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy*. 2011;100:4–17.
- [370] Hait WN, Lazo JS. Calmodulin: a potential target for cancer chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol*. 1986;4:994–1012.
- [371] Baseilhac É, Heng C, Dorizon D. Prix et coûts des traitements anticancéreux: réalités, enjeux et perspectives. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2018;202:1013–24.
- [372] Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol*. 2011;12:933–80.
- [373] Mariotto AB, Robin Yabroff K, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the Cost of Cancer Care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:117–28.
- [374] Boutayeb S, Boutayeb A, Ahbeddou N, Boutayeb W, Ismail E, Tazi M, et al. Estimation of the cost of treatment by chemotherapy for early breast cancer in Morocco. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2010;8:16.
- [375] Rapport d'activité annuel: la HAS dresse le bilan de son année 2015 (Communiqué) [Internet]. La Veille Acteurs de Santé. 2016 [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://toute-la.veille-acteurs-sante.fr/62299/rapport-dactivite-annuel-la-has-dresse-le-bilan-de-son-annee-2015-communique/>
- [376] Framework for Resource Stratification [Internet]. NCCN. [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.nccn.org/global/what-we-do/nccn-framework-for-resource-stratification-of-nccn-guidelines>



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسَمُ بِاللهِ كَمَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 038

سنة : 2023

# العلاج الموجه في علم الأورام: سرطان الثدي

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرفه

السيدة مريم شناق

المزداة في 26 فبراير 1997 بالرباط

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : سرطان الثدي؛ العلاجات المستهدفة؛ مسارات الإشارات؛  
الأجسام المضادة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد المصطفى الفهيم

مدير الأطروحة

أستاذ في البيولوجيا الجزيئية والخلوية

عضو

السيد يحيى الشراح

عضو

أستاذ في علم الصيدلة

عضو

السيد يونس الرحالي

أستاذ في الصيدلة الغالبية

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم