



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



Année: 2022

Thèse N°: 60

La place de la chimiothérapie et l'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer du sein

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Najlae OUELJI

Née le 24 Septembre 1997 à Ouazzane

Pour l'obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Cancer du sein; Chimiothérapie; Hormonothérapie;
Education thérapeutique

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Choukri EL MHADI

Professeur Assistant en Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Membre associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا
الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴾

سورة المجادلة آية ١١



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

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen FMPT
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie Inspecteur du SSM
Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

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*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V 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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
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 Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE 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
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. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

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

Ophthalmologie
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
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

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

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

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

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

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 Nourine
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*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 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 OUENASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 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

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
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. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
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 JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
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
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

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

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*

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

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

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

DECEMBRE 2014

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

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

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
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
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*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR



Dédicaces

A l'éternel ALLAH :

*Le tout puissant créateur qui m'a guidé vers le bon chemin
Qui a fait de moi la personne que je suis aujourd'hui
Merci Allah de m'avoir donné la force, la santé et la patience
d'aller jusqu'au bout
ainsi que l'audace afin de surmonter toutes les difficultés.*

A mes très chers parents :

Merci d'être toujours là pour moi dans chaque étape de ma vie

Merci pour votre soutien, votre aide et votre amour

Merci pour vos sacrifices et vos encouragements

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi

C'est grâce à vous que je me dis

que rien n'est impossible car je serai jamais seule

Quoique j'écrive et quoique je dise je ne pourrai en aucun

cas vous exprimer ce que j'ai dans mon cœur.

J'espère que vous trouverez dans ce modeste travail l'expression

de ma profonde reconnaissance et de mon amour.

Que dieu vous garde pour moi, et qu'Allah le tout puissant

m'aidera à vous servir

encore plus et d'être une fierté pour vous.

Je vous aime.

A ma chère tante Bouchra et son mari Ahmed :

*A la famille au sein de laquelle je me suis toujours
sentie chez moi et qui m'ont*

toujours considérée comme un de leurs enfants.

*Les expressions me trahissent et ne peuvent exprimer mon amour,
mon attachement et ma gratitude pour vous.*

*Permettez-moi de vous exprimer mes sincères
remerciements et mon amour à
travers ce travail.*

A ma chère cousine Sara :

*Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs
Merci d'être toujours à mes côtés dans tous les moments*

Merci pour ton soutien et ton encouragement

*Puisse Allah te protéger et te donner le bonheur,
le courage et la réussite.*

A toi je dédie ce travail.

A toute la famille maternelle et paternelle :

*Merci pour votre soutien, votre amour
et vos encouragements.*

*Que ce travail soit pour vous un témoignage
de mon affection et de mon respect.*

A mes chers amis/ies :

Merci pour votre soutien, votre amour et vos encouragements.

Vous êtes une deuxième famille pour moi.

*Vous étiez toujours là pour moi, je suis tellement chanceuse
de vous avoir dans ma vie.*

*Permettez-moi de vous exprimer mon immense
gratitude et ma profonde
affection à travers mon travail.*



Remerciements

À notre maître et président de jury de thèse :
Monsieur le professeur Yassir BOUSLIMAN
Professeur de toxicologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous accordez en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Au cours de nos études, nous avons bénéficié de votre enseignement précis et clair. Votre modestie et votre gentillesse n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver dans ce modeste travail, cher professeur l'expression de notre grand respect et notre profonde gratitude.

À notre maître et rapporteur de thèse :
Monsieur le professeur Rachid EL JAUDI
Professeur de toxicologie

Merci d'avoir accepté de m'honorer et de me confier ce travail.

Nous sommes reconnaissants pour votre grande disponibilité, vos précieux conseils, votre patience et vos efforts qui nous ont accordé une aide inestimable pour réaliser cette thèse qui témoigne vos hautes qualités professionnelles et pédagogiques en espérant d'être à la hauteur de vos attentes. Votre rigueur, votre compétence et votre dynamisme ont suscité une grande admiration et un profond respect.

Permettez-moi cher professeur, de vous exprimer à travers ce modeste travail nos sincères remerciements, notre profonde gratitude, notre grande reconnaissance et notre sincère respect.

*A notre Maitre et Jury de thèse :
Madame le professeur Yasmina TADLAOUI
Professeur de pharmacie clinique*

*C'est un honneur pour nous, d'avoir accepté d'évaluer
et de juger cette thèse.*

*Je profite de cette occasion pour vous exprimer notre engouement envers
vous. Votre gentillesse, amabilité et bienveillance nous a toujours marqué.*

*Permettez-moi de vous exprimer à travers ce modeste travail,
notre profonde reconnaissance et notre grande estime.*

*A notre Maitre et Jury de thèse :
Monsieur le professeur Jaouad EL HARTI
Professeur de chimie thérapeutique*

*Votre présence au sein de notre jury constitue
pour moi un grand honneur.*

*Vos qualités humaines et professionnelles ont suscité
une grande admiration et un profond respect.*

*Permettez-moi cher professeur de vous exprimer à travers
ce modeste travail, notre profond respect et notre grande estime.*

A Monsieur le professeur Choukri EL MHADI

Professeur assistant en oncologie médicale

*Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service
Merci pour votre grande disponibilité, votre aide et vos précieux
encouragements.*

*J'espère être digne de votre confiance, veuillez accepter
cher professeur, dans ce modeste travail mon profond
respect et ma haute considération.*

***A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de rabat :***

*Je ne saurais oublier dans mes dédicaces l'ensemble
de mes professeurs
qui ont pu enrichir mon cursus par leurs connaissances
et leurs pures informations.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

ABC	: Advanced Breast Cancer
AC	: Doxorubicine – cyclophosphamide.
ACE	: Antigène carcinoembryonnaire
ADN	: L'acide désoxyribonucléique
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALND	: Axillary lymph node dissection
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARA2	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ASCO	: American society of clinical oncology
AVC	: accident cérébral vasculaire
AVK	: anti-vitamine K
BCIRG	: Breast Cancer International Research Group
BRCA	: Breast cancer gene
CA	: Cancer antigen
CCS	: Chirurgie conservatrice du sein
CDK	: Cyclin dependent kinase
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
CMF	: cyclophosphamide – méthotrexate – 5 fluorouracile
DCIS	: Ductal Carcinoma In Situ
DFS	: disease free survival
DLP	: Doxorubicine liposomale pégylée
DPD	: Dihydropyrimidine déshydrogénase
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC	: epirubicine – cyclophosphamide
ECG	: Electrocardiographie
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA	: European Medicines Agency
ESMO	: European Society for Medical Oncology
ETP	: Education thérapeutique du patient
EVA	: Echelle visuelle analogique
FDA	: Food and Drug Administration
FEC	: 5 fluorouracile – Epirubicine - cyclophosphamide
FEVG	: Fraction d'éjection du ventricule gauche
HCG	: Human chorionic gonadotropin
HER	: Human epidermal growth factor receptor
IA	: inhibiteur de l'aromatase
IASP	: International Association for the Study of Pain
IGF-1	: insulin like growth factor 1
IMC	: Indice de masse corporelle
INR	: International Normalized Ration
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LCIS	: Lobular carcinoma in situ
LH-RH	: luteinizing hormone-releasing hormone
mTOR	: mammalian target of rapamycin
MUC	: mucine
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCI	: National Cancer Institute
NFS	: Numération de la formule sanguine
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OR	: Odds ratio
OS	: Overall survival
pCR	: pathological complete response
PD-1/PD-L1	: Programmed cell Death protein 1 - Programmed cell death-ligand 1

PEPI	: Preoperative Endocrine Prognostic Index
PFS	: Progression free survival
PI3K	:Phosphatidylinositol-3-Kinase
RA	: Récepteur d'androgène
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
RB	: rétinoblastome
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	: Récepteur d'œstrogène
RH	: Récepteurs hormonaux
RP	: Récepteur de la progestérone
SBR	: Scarff Bloom Richardson
SERD	: Selective Estrogen Receptor Degradation
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulator
SLNB	: Sentinel lymph node biopsy
SOFT	: Suppression of Ovarian Function Trial
SR	: score de récidence
SSP	: survie sans progression
TAC	: Taxane – doxorubicine – cyclophosphamide
TC	: Taxane – cyclophosphamide
TCH	: Taxane – carboplatine – trastuzumab
T-DM1	: Trastuzumab emtansine
TDM-TAP	: Tomodensitométrie – thoraco - abdomino – pelvien.
TDM-TEP	: Tomodensitométrie - Tomographie par Emission de Positons
TEXT	: The Tamoxifen and Exemestane Trial
THS	: traitement hormonal substitutif
USDA	: United States Department of Agriculture
VEGF	: Vascular endothelial growth factor



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Les différents comportements des cellules selon le type de cancer du sein (4).	4
Figure 2: La structure du sein(8).	6
Figure 3: les ganglions lymphatiques du sein (8)	6
Figure 4: les bases moléculaires de la cancérogenèse(13).	8
Figure 5: les étapes de la cancérogenèse (14)	9
Figure 6: Les taux d'incidence et de mortalité des cancers du sein estimés de 1980 à 2012 (20).	12
Figure 7: Les taux d'incidence et de mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 (20).	13
Figure 8: La mammographie de dépistage et de diagnostic (31).	17
Figure 9: Le grade histologique SBR (54).	23
Figure 10: La classification immunophénotypique des cancers du sein et traitements systémiques (46).	28
Figure 11: Le score de récurrence Oncotype DX (RS) (70).	30
Figure 12: La Tomographie par émission des positons- Tomodensitométrie(75).	32
Figure 13: les différentes méthodes de détection pour le diagnostic du cancer du sein (33).	33
Figure 14: La Classification de la tumeur primaire (T) de l'AJCC pour le cancer du sein(78). .	35
Figure 15: La classification pathologique des ganglions lymphatiques régionaux (pN) de l'AJCC pour le cancer du sein (78).	37
Figure 16: La classification AJCC des métastases distantes (M) pour le cancer du sein (78)	38
Figure 17: Le système de stadification de l'AJCC pour le cancer du sein(84).	40
Figure 18: La chirurgie mammaire conservatrice (100).	45
Figure 19: les types de la mastectomie (105).	46
Figure 20: La radiothérapie externe (113).	51
Figure 21: la curiethérapie (121).	52
Figure 22: les mécanismes d'action des différents cytotoxiques (128).	56
Figure 23: La structure chimique du cyclophosphamide (129)	57
Figure 24: les structures chimiques des sels de platine (135).	59

Figure 25: la structure chimique des anthracyclines (145).	62
Figure 26: la structure chimique du 5 Fluorouracile (156).	65
Figure 27: la structure chimique de la capecitabine (159).	66
Figure 28: la structure chimique de la gemcitabine (163).	67
Figure 29: la structure chimique du méthotrexate (166).	68
Figure 30: La structure chimique du docetaxel et du paclitaxel (171).	70
Figure 31: la structure chimique de la vinorelbine (188).	74
Figure 32: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein non métastatique triple négatif (226).	86
Figure 33: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein non métastatique HER2+ (226).	88
Figure 34: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé triple négatif (144).	92
Figure 35: la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé HER+ (235).	94
Figure 36: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- (144). 96	
Figure 37: les toxicités précoces et tardives de la chimiothérapie (246).	99
Figure 38: les cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein (249).	101
Figure 39: la structure chimique du tamoxifène (251).	102
Figure 40: la structure chimique du fulvestrant (262).	106
Figure 41: la structure chimique de l'exemestane (272).	107
Figure 42: la structure chimique de l'anastrozole (275).	108
Figure 43: la structure chimique du létrozole (277).	109
Figure 44: la structure chimique de la goséréline (289).	112
Figure 45: la structure chimique de la leuproréline (291).	113
Figure 46: la structure chimique de la triptoréline (295)	114
Figure 47: La définition de l'hormonosensibilité et l'hormonorésistance dans le cancer du sein (303).	117
Figure 48: Le mécanisme d'action des inhibiteurs CDK4/6 (303).	118
Figure 49: L'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique RE+/HER2- (144).	123

Figure 50: Les recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein (318).	126
Figure 51: l'échelle visuelle analogique (328).	131
Figure 52: l'échelle numérique (329).	131
Figure 53: l'échelle des visages (330).	132
Figure 54: La classification des analgésiques selon l'OMS (333).	133
Figure 55: L'analyse du risque de la neutropénie fébrile avant chaque cycle de la chimiothérapie (350).	138
Figure 56: le syndrome main pied (352).	139
Figure 57: Alopecie causée après 1 mois du traitement par chimiothérapie (355)	141
Figure 58: Les aliments à consommer et à éviter chez les patientes atteintes du cancer du sein (375).	147



SOMMAIRE

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	1
1ERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN	3
1. DEFINITION DU CANCER DU SEIN :.....	4
2. LA GLANDE MAMMAIRE ET LE DEVELOPPEMENT DES CELLULES CANCEREUSES :.....	5
2.1 Anatomie du sein :.....	5
2.2 Les rappels physiologiques :.....	7
2.3 Les étapes de la cancérogenèse :.....	7
2.4 Les gènes impliqués dans la cancérogenèse :	9
3. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN :.....	11
4. LES FACTEURS DE RISQUE :.....	13
4.1 L'âge :.....	13
4.2 Les facteurs hormonaux endogènes :.....	14
4.2.1 L'âge précoce des premières menstruations et la ménopause tardive :.....	14
4.2.2 La nulliparité et l'âge à la première grossesse :.....	14
4.3 Les facteurs hormonaux exogènes :	14
4.3.1 Les contraceptifs oraux :.....	14
4.3.2 Le traitement hormonal substitutif (THS) :.....	14
4.4 Les facteurs génétiques :.....	15
4.5 Les facteurs liés au mode de vie :.....	15
4.5.1 L'alcool :.....	15
4.5.2 L'activité physique :	15
4.5.3 Le tabac :.....	15
4.5.4 L'obésité :	16
4.6 Les radiations ionisantes :.....	16
5. Le diagnostic :.....	16
5.1 L'interrogatoire et l'examen clinique :.....	16
5.2 L'imagerie :.....	17
5.2.1 La mammographie :.....	17
5.2.2 L'échographie mammaire :.....	18
5.2.3 IRM :.....	18

5.3 La biopsie mammaire :	19
5.4 Le diagnostic anatomopathologique :	20
5.4.1 Les types histologiques de cancer du sein :	20
5.4.2 Le grade histologique :	21
5.4.3 Les emboles vasculaires :	23
5.4.4 Les biomarqueurs de cancer du sein :	23
5.4.4.1 Index de prolifération Ki67 :	24
5.4.4.2 Les récepteurs hormonaux :	24
5.4.4.2.1 Le récepteur d'œstrogène (RE) :	24
5.4.4.2.2 Le récepteur de la progestérone (RP) :	24
5.4.4.2.3 Le récepteur d'androgène (RA) :	25
5.4.4.3 Le statut HER 2 :	25
5.4.4.4 Antigène carcinoembryonnaire (ACE) :	25
5.4.4.5 CA 15-3 :	26
5.4.4.6 CA 27-29 :	26
5.4.5 La Classification phénotypique des cancers du sein :	27
5.4.5.1 Le phénotype luminal A :	27
5.4.5.2 Le phénotype luminal B :	27
5.4.5.3 Le phénotype basal :	27
5.4.5.4 Le phénotype non luminal HER2 positive :	28
5.4.5.5 Le phénotype moléculaire apocrine HER2 négative :	28
5.4.6 Les signatures moléculaires :	29
5.4.6.1 MammaPrint :	29
5.4.6.2 Oncotype DX :	29
5.4.6.3 EndoPredict :	30
5.4.6.4 Prosigna :	30
5.5 Les bilans d'extension :	31
5.5.1 La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :	31
5.5.2 La Tomographie par émission de positons - Tomodensitométrie (TEP-TDM) ou PET scan :	31
5.5.3 La scintigraphie osseuse :	33
6. LA CLASSIFICATION TNM ET LES STADES DU CANCER DU SEIN :	34

2^{EME} PARTIE : LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN :	41
1. LES TRAITEMENTS LOCOREGIONAUX :	43
1.1 La chirurgie :	43
1.1.1 Les types de la chirurgie :	44
1.1.1.1 La chirurgie mammaire conservatrice :	44
1.1.1.2 La chirurgie mammaire non conservatrice :	45
1.1.1.3 La chirurgie axillaire :	47
1.1.2 Les effets secondaires de la chirurgie :	48
1.2 La radiothérapie :	49
1.2.1 Les indications de la radiothérapie :	49
1.2.2 Les types de la radiothérapie :	49
1.2.2.1 La radiothérapie externe :	50
1.2.2.2 La Curiethérapie ou brachythérapie :	51
1.2.3 Les effets secondaires de la radiothérapie :	52
2. LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES OU MEDICAMENTEUX :	54
2.1 La chimiothérapie :	54
2.1.1 Les objectifs de la chimiothérapie :	54
2.1.2 Les mécanismes d'action des cytotoxiques :	56
2.1.3 Les drogues actives :	57
2.1.3.1 Les agents alkylants :	57
2.1.3.1.1 Les moutardes azotées :	57
2.1.3.1.2 Les organoplatines :	59
2.1.3.2 Les agents intercalants :	62
2.1.3.3 Les Antimétabolites :	65
2.1.3.3.1 Les Antagonistes pyrimidiques :	65
2.1.3.3.2 Les antagonistes foliques :	68
2.1.3.4 Les poisons de fuseau ou les anti-microtubules :	69
2.1.3.4.1 Les taxanes :	69
2.1.3.4.2 Les vinca-alcaloïdes :	74
2.1.3.4.3 Autres anti-microtubules :	75
2.1.4 Les traitements anticancéreux associés à la chimiothérapie :	76
2.1.4.1 Les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) :...	76
2.1.4.2 Les inhibiteurs de HER 2 :	77

2.1.4.3	Les inhibiteurs des points de contrôles immunitaires ou inhibiteurs de checkpoints PD-1/PD-L1 :	83
2.1.5	Les indications de la chimiothérapie :	85
2.1.5.1	La chimiothérapie des formes localisées :	85
2.1.5.2	La chimiothérapie des formes métastatiques :	91
2.1.6	Les toxicités de la chimiothérapie :	97
2.1.6.1	Les toxicités aiguës :	97
2.1.6.2	Les toxicités chroniques :	98
2.1.7	Les règles pré-thérapeutiques :	100
2.2	L'hormonothérapie :	100
2.2.1	La classification médicamenteuse :	102
2.2.1.1	Les anti-oestrogènes :	102
2.2.1.2	Les anti-aromatases :	107
2.2.1.3	Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH :	111
2.2.2	L'hormonorésistance :	115
2.2.3	Les traitements spécifiques associés à l'hormonothérapie :	117
2.2.3.1	Les anti HER2 :	117
2.2.3.2	Les inhibiteurs du cycle cellulaire (anti CDK4/6) :	117
2.2.3.3	Les inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/MTOR :	120
2.2.4	Les indications de l'hormonothérapie :	121
2.2.4.1	En situation métastatique :	121
2.2.4.2	En situation adjuvante :	124
2.2.4.3	En situation néo-adjuvante :	127
3^{EME}	PARTIE : L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTES ATTEINTES DE	
	CANCER DU SEIN :	128
1.	LES SOINS DE SUPPORT :	130
1.1	La prise en charge de la douleur :	130
1.1.1	La douleur nociceptive :	132
1.1.2	La douleur neuropathique :	135
1.2	La gestion des effets indésirables :	135
1.2.1	La fatigue :	135
1.2.2	Les nausées et vomissements :	135
1.2.3	La diarrhée :	136

1.2.4	La constipation :.....	136
1.2.5	La mucosite et la stomatite :.....	137
1.2.6	La toxicité hématologique :.....	137
1.2.7	Le syndrome main pied :.....	139
1.2.8	L'alopecie :.....	140
1.2.9	La toxicité cardiaque :.....	141
1.2.10	Les troubles sexuels :.....	142
1.2.11	Les bouffées de chaleur :.....	143
1.2.12	L'ostéoporose :.....	144
1.3	La nutrition :.....	145
1.4	Le soutien psychologique :.....	148
2.	LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN :.....	149
	CONCLUSION	151
	RESUMES	153
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	157



Introduction

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau de la glande mammaire. C'est le premier cancer féminin en termes de mortalité et d'incidence dans le monde. Sa fréquence au Maroc ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme et constitue de ce fait un véritable problème de santé publique. Ainsi, le ministère de la Santé en collaboration avec l'Association Lalla Salma de lutte contre le cancer (ALSC) a élaboré un plan national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) pour la période 2010–2019 afin de réduire la morbidité et la mortalité imputables au cancer et d'améliorer la qualité de vie des patientes (1).

Les facteurs favorisant la survenue du cancer du sein ne sont pas complètement élucidés à l'heure actuelle. C'est pourquoi le dépistage précoce occupe une place pivot dans le diagnostic et la prise en charge du cancer. La détection précoce concerne surtout les femmes âgées de 45 ans à 70 ans et toutes les femmes qui présentent des antécédents familiaux du cancer du sein dont l'objectif est de réduire le taux de la mortalité et de la morbidité du cancer du sein (2). Les moyens de diagnostic se reposent sur l'examen clinique et l'exploration radiologique du sein par mammographie associée parfois à l'échographie.

Après le diagnostic, il existe plusieurs types de traitements :

Les traitements locorégionaux : la chirurgie et la radiothérapie. Et d'autres traitements dits systémiques ou médicamenteux, viennent parfois les compléter ; ce sont la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie. Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs pour s'adapter à chaque patiente.

L'objectif de cette thèse est de définir le cancer du sein, d'identifier ses facteurs de risque, de décrire l'actualisation en matière de sa prise en charge thérapeutique et le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein.

1^{ère} partie :
généralités sur le cancer
du sein

1. DEFINITION DU CANCER DU SEIN :

Le cancer du sein est une multiplication anarchique des cellules dans la glande mammaire qui conduit à la formation d'une tumeur maligne. Les cellules des tumeurs malignes peuvent rester dans leur tissu d'origine sans infiltrer les tissus voisins, on parle alors d'un cancer in situ. Comme elles peuvent les envahir et on parle du cancer infiltrant. Les cellules cancéreuses peuvent migrer dans d'autres organes ou parties du corps, et développer de nouvelles tumeurs qu'on appelle métastases (3).

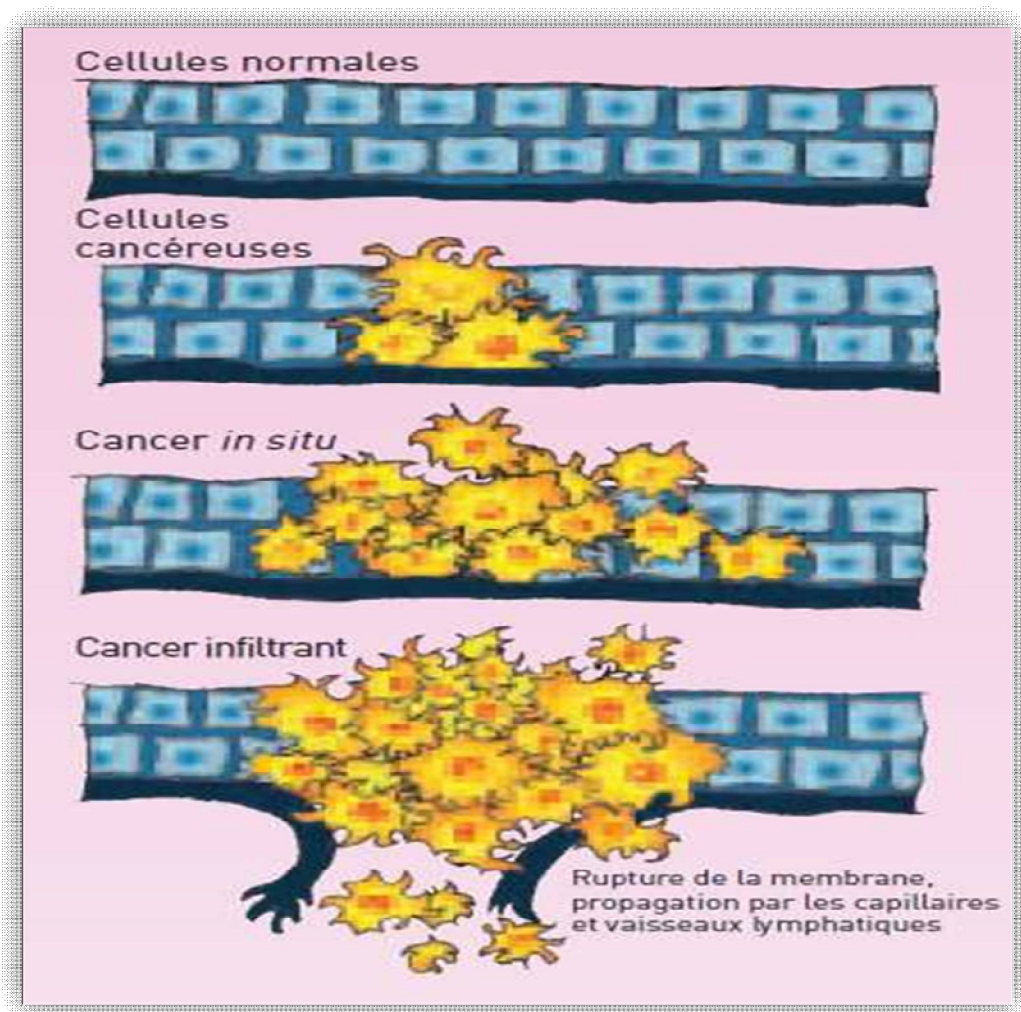


Figure 1: Les différents comportements des cellules selon le type de cancer du sein (4).

2.LA GLANDE MAMMAIRE ET LE DEVELOPPEMENT DES CELLULES CANCEREUSES :

2.1 Anatomie du sein :

Le sein est une glande exocrine qui occupe la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux. Il est composé d'une glande mammaire, d'une aréole et d'un mamelon. La morphologie, la grossesse et la lactation modifient le poids du sein : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas. Le sein est constitué d'une peau qui forme l'enveloppe, de tissu graisseux avec 15 à 20 lobes glandulaires formés de tissu conjonctif et séparés par un tissu adipeux, à l'intérieur de chaque lobe se trouvent des structures plus petites appelées « lobules » qui contiennent entre 10 et 100 alvéoles sécrétoires ou acini (0,12 mm de diamètre) qui assurent la sécrétion du lait lors de la période d'allaitement. Chaque lobe débouche au niveau du mamelon par l'intermédiaire d'un canal galactophore (5). L'épiderme de l'aréole et du mamelon est très pigmenté, et la peau du mamelon contient plusieurs glandes sudoripares apocrines et sébacées, ainsi que des poils assez petits (6). Les seins sont des organes glandulaires qui sont très sensibles aux changements hormonaux de l'organisme. Ils adoptent des changements cycliques en synchronisation avec le cycle menstruel (7).

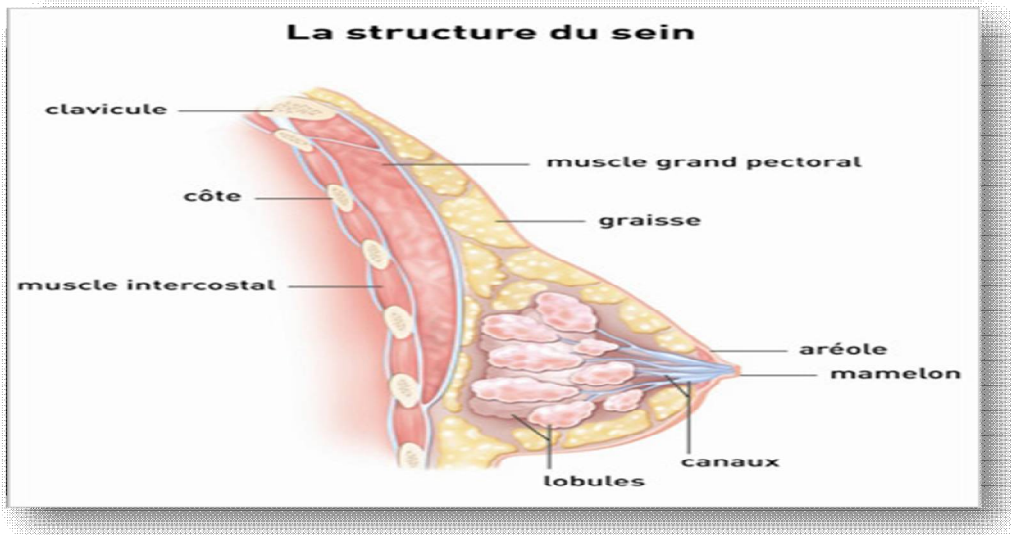


Figure 2: La structure du sein(8).

Le sein est également parcouru des vaisseaux lymphatiques et sanguins. Les ganglions lymphatiques situés au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires), du thorax (ganglions mammaires internes) et de la clavicule (ganglions sus- et sous-claviculaires) participent également au drainage lymphatique du sein afin de combattre les infections (8) .

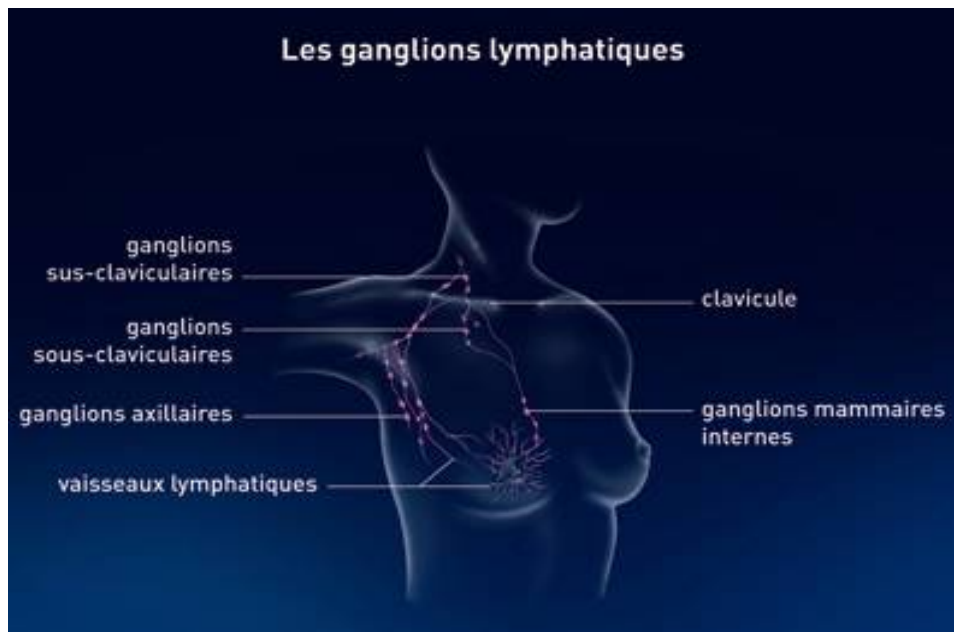


Figure 3: les ganglions lymphatiques du sein (8) .

2.2 Les rappels physiologiques :

De la naissance à la puberté : Le sein est constitué des canaux lactifères sans alvéoles (9) .

La puberté : sous l'influence hormonale, on note un développement du tissu conjonctif et une croissance des canaux galactophoriques, leurs interactions génèrent la différenciation des lobules (10) .

Grossesse et lactation : Au début de la grossesse, le sein s'agrandit et augmente du volume. Les hormones qui influencent cette croissance sont l'œstrogène, la progestérone, l'hormone de croissance, la prolactine et les hormones placentaires. Au cours du troisième trimestre, la différenciation de l'épithélium se traduit par le développement des cellules sécrétrices qui sont capables de synthétiser et d'éliminer des substances chimiques. Immédiatement après l'accouchement, les taux d'œstrogènes et de progestérones diminuent, ce qui entraîne la lactation. La prolactine ainsi que l'hormone de croissance et l'insuline induisent la production et la sécrétion du lait qui est réglée par l'ocytocine (11) .

Ménopause : le sein régresse suite à une diminution des taux d'œstrogènes et de progestérones. Le tissu conjonctif subit une involution avec altération des fibres élastiques et de collagènes ce qui aboutit à une ptose mammaire (11).

2.3 Les étapes de la cancérogenèse :

La cancérogenèse est un ensemble de phénomènes qui transforme une cellule normale en cellule cancéreuse. Le cancer est dû à la prolifération incontrôlée des cellules malignes sous l'effet cumulatif de nombreuses variations génétiques. La cancérogenèse est caractérisée par 3 étapes : l'initiation tumorale au cours de laquelle l'ADN subit des modifications irréversibles dues aux agents cancérogènes environnementaux qui peuvent être des agents initiateurs de cancers ou des agents promoteurs. Ces modifications vont permettre à une cellule normale d'acquérir des propriétés afin de se transformer à une cellule tumorale ; la phase de promotion tumorale se caractérise par une prolifération anarchique qui va donner à partir de cette cellule cancéreuse un ensemble des clones et ainsi former une tumeur ; La progression est le stade final de la transformation néoplasique, où se produit des

changements génétiques et une prolifération cellulaire. Cela implique une augmentation rapide de la taille de la tumeur, où les cellules peuvent subir d'autres mutations avec un potentiel invasif et métastatique. La métastase implique la propagation des cellules cancéreuses du site primaire vers d'autres parties du corps par la circulation sanguine ou le système lymphatique.

Enfin, les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales par de nombreuses caractéristiques importantes, notamment la résistance à l'apoptose, la capacité de se proliférer, une indépendance vis-à-vis des signaux de l'environnement, en particulier aux signaux antiprolifératifs, la capacité d'angiogenèse (formation de leur propre système vasculaire), l'invasion et la diffusion métastatique (12).

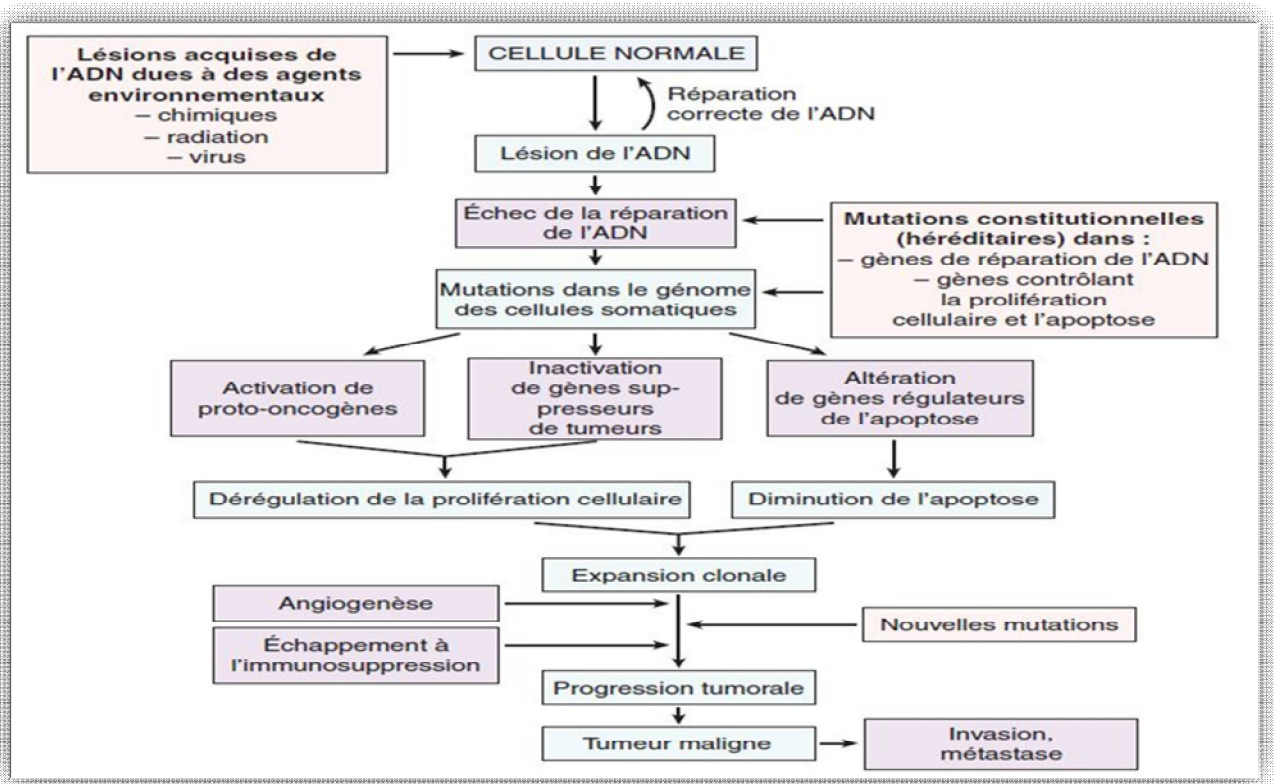


Figure 4: les bases moléculaires de la cancérogenèse(13).

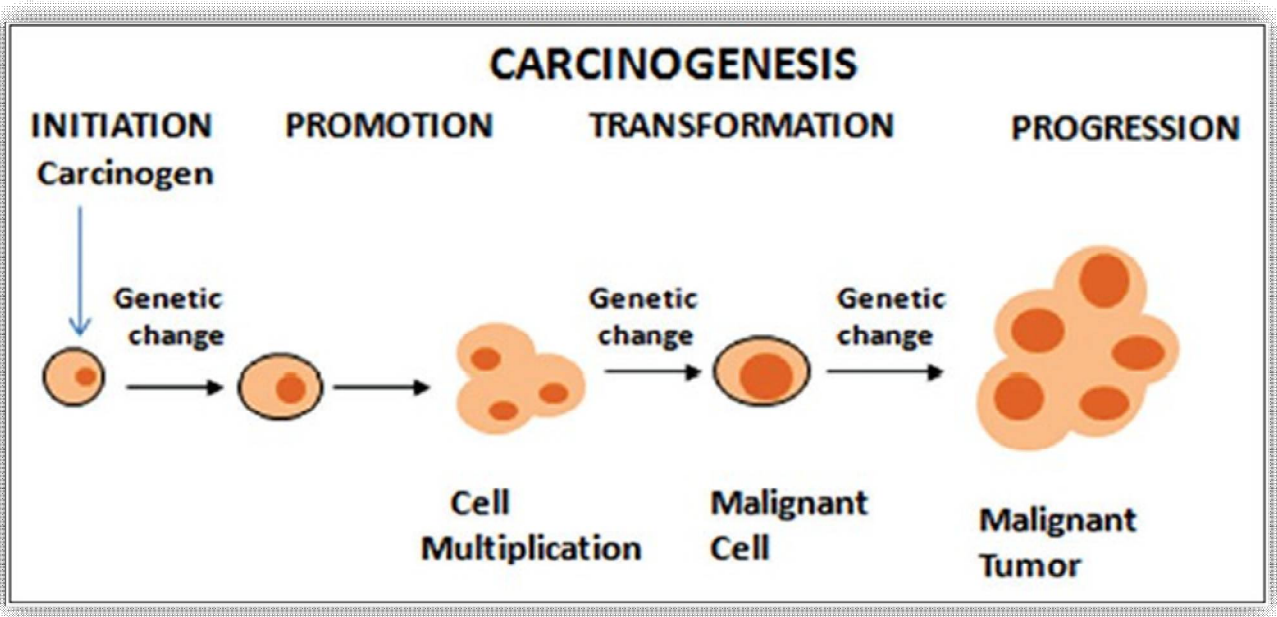


Figure 5: les étapes de la cancérogenèse (14) .

2.4 Les gènes impliqués dans la cancérogenèse :

Il existe deux groupes principaux des gènes impliqués dans le cancer : les oncogènes et les gènes suppresseurs des tumeurs.

Les proto-oncogènes : sont des gènes indispensables au bon fonctionnement de toutes les cellules. Ils codent pour des protéines qui jouent un rôle important dans la croissance, le développement et la différenciation des cellules (15)

Les oncogènes : Ce sont des gènes qui favorisent la prolifération cellulaire anarchique prédisposant au développement des cellules cancéreuses. Suite à des modifications génétiques (mutation ,amplification ou translocation) , les proto-oncogènes se transforment en oncogènes (16).

Tableau 1 : Les mécanismes d'activation des oncogènes (15) :

Proto-oncogene	Mechanism of activation	Oncogene
c-onc	Retroviral transduction	v-onc
c-myc	Chromosomal translocation	lg/myc
c-abl	Chromosomal translocation	bcr/abl
N-myc	Gene amplification	DM/HSR
c-myc	Gene amplification	
K-ras	Gene amplification	
c-H-ras	Point mutation	12th, 13th or 61st codon mutation
c-K-ras	Point mutation	12th, 13th or 61st codon mutation
c-N-ras	Point mutation	12th, 13th or 61st codon mutation
myc	Promoter/enhancer insertion	LTR/c-onc
myb	Promoter/enhancer insertion	LTR/common domain
erb B	Promoter/enhancer insertion	
mos	Promoter/enhancer insertion	
int-1	Promoter/enhancer insertion	
int-2	Promoter/enhancer insertion	

Les anti-oncogènes ou gènes suppresseur des tumeurs :

ce sont des gènes qui freinent et arrêtent la prolifération cellulaire. Alors que les oncogènes doivent être activés et les gènes suppresseurs des tumeurs doivent être inactivés ou perdus pour que le cancer se développe. Il a été démontré que la perte ou la mutation des deux copies paternelle et maternelle, c'est-à-dire des deux allèles d'un gène suppresseur de tumeur, doit se produire pour annuler leur capacité anti-oncogène. Un gène suppresseur des tumeurs bien connu et largement étudié est le gène du rétinoblastome (RB-1).

Dans le cas du rétinoblastome héréditaire, un enfant atteint naît avec des délétions de portions d'un allèle du chromosome 13 contenant le gène RB-1. Une mutation de la deuxième copie du gène RB1 se produit dans les rétinoblastes, ce qui provoque la formation d'un rétinoblastome. Bien qu'il porte le nom de la maladie dans laquelle il a été découvert, des altérations du gène RB-1 ont été détectées dans des cancers du sein, du poumon, de la prostate et des os (17).

3. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN :

Dans toutes les régions du monde, le sein est la localisation la plus fréquente du cancer chez la femme quel que soit leur état de développement économique. En 2012 dans le monde 1 674 000 nouveaux cas (2 millions estimés en 2018), soit 25 % des cancers chez les femmes dont 788 000 dans les régions les plus développées et 883000 dans celles en développement. Les incidences variaient de 27/100000 en Asie Centrale-Est et en Afrique Centrale à 94/100000 en Australie(18). Ces faibles taux sont expliqués principalement par une faible exposition aux facteurs de risque liés au mode de vie et par un déficit des cas post-ménopausiques liés à des espérances de vie beaucoup plus courtes (18). En revanche, le chiffre ne cesse d'augmenter d'ailleurs en 2020, il y avait 2,3 millions de femmes diagnostiquées avec un cancer du sein et 685 000 décès dans le monde. Fin 2020, on comptait 7,8 millions de femmes vivantes chez qui un cancer du sein avait été diagnostiqué au cours des cinq dernières années, ce qui en fait le cancer le plus répandu au monde (19). En plus d'être le plus fréquent, le cancer du sein est aussi la principale cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde entier.

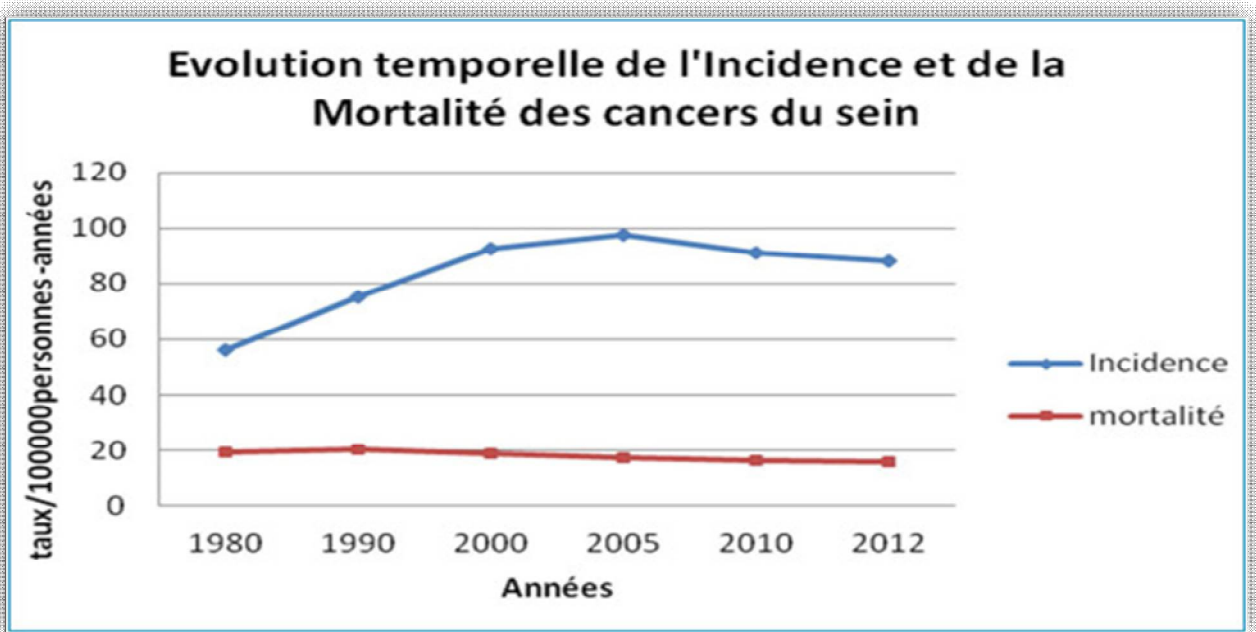


Figure 6: Les taux d'incidence et de mortalité des cancers du sein estimés de 1980 à 2012 (20).

Selon les versions actualisées de 2012 du "Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) et du Registre des Cancers de Rabat (RCR), le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au Maroc avec une incidence standardisée estimée à 39,9 et 49,2 pour 100 000 femmes, respectivement, et plus de 60 % des cas sont diagnostiqués à des stades tardifs (stades III et IV) (21).

4. LES FACTEURS DE RISQUE :

4.1 L'âge :

Sur les données observées en 2012, on a noté que les taux d'incidence des cancers du sein augmentent en fonction de l'âge de façon irrégulière avec 3 pics : l'un vers 45 ans, un autre vers 70 ans et un troisième vers 85 ans. Le taux de mortalité augmente régulièrement depuis l'âge de trente ans jusqu'à 90 ans (22).

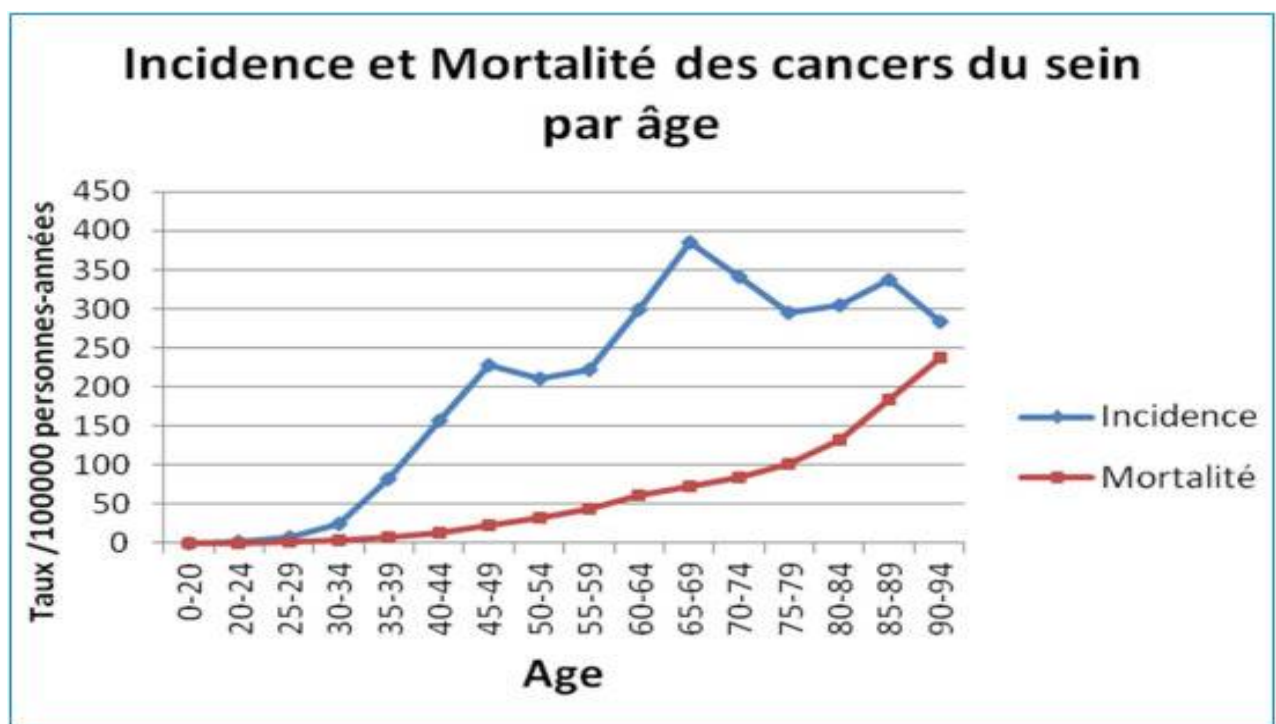


Figure 7: Les taux d'incidence et de mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 (20).

4.2 Les facteurs hormonaux endogènes :

4.2.1 L'âge précoce des premières menstruations et la ménopause tardive :

L'âge précoce des règles et l'âge avancé de la ménopause augmentent le risque de cancer du sein. Le risque de développer un cancer du sein est environ 20 % plus élevé chez les filles qui commencent à avoir leurs règles avant l'âge de 11 ans, par rapport à celles qui commencent à l'âge de 13 ans. De plus, les femmes qui sont ménopausées à l'âge de 55 ans ou plus présentent un risque environ 12 % plus élevé que celles qui sont ménopausées entre 50 et 54 ans (23).

4.2.2 La nulliparité et l'âge à la première grossesse :

Le risque de développer un cancer du sein chez les femmes non nullipares est plus faible qu'aux femmes n'ayant pas eu des enfants, alors , la protection augmente avec le nombre des enfants (24). En outre, plus l'âge au premier enfant est jeune, plus la protection est importante. Par contre , plus la première grossesse est tardive ; plus le risque augmente (25).

4.3 Les facteurs hormonaux exogènes :

4.3.1 Les contraceptifs oraux :

La majorité des enquêtes récentes ne montrent pas une liaison significative entre le cancer du sein et la contraception orale. Un risque relatif de 1.5 concerne uniquement les jeunes femmes qui ont utilisé des contraceptifs oraux pendant au moins 5 ans et avant leur première grossesse (26).

4.3.2 Le traitement hormonal substitutif (THS) :

Plusieurs groupes collaborateurs ont estimé que le THS de la ménopause combinant un progestatif et un œstrogène augmente le risque des cancers du sein post-ménopausiques (OR compris entre 1,1 et 2,1), ce risque accroît avec la durée de l'utilisation du traitement : (L'OR est de 1,6 après 15 ans d'utilisation). D'après ces résultats, la prescription de THS a été diminuée en France et dans d'autres pays en entraînant une diminution de l'incidence des cancers du sein post ménopausique (20).

4.4 Les facteurs génétiques :

Les antécédents familiaux de cancer du sein chez la sœur, la mère ou la fille multiplient par un facteur 2 à 3 le risque de cancer du sein. Les femmes qui portent des mutations sur les gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. Ces mutations ne sont présentes que chez environ une personne sur mille, et ne sont retrouvées que dans 2 à 5 % de l'ensemble des cancers du sein(27).

4.5 Les facteurs liés au mode de vie :

4.5.1 L'alcool :

En accord avec les évaluations du CIRC, qui a considéré l'alcool comme "cancérogène" pour le sein humain, le WCRF (World Cancer Research Fund International) a également classé l'alcool comme agent qui augmente de manière convaincante le risque de cancer du sein avant et après la ménopause, quel que soit le type de boisson alcoolisée. Des études ont montré que l'alcool peut augmenter le taux d'œstrogène dans le sang. La relation dose-réponse est apparente : toutes les études capables d'analyser cette relation ont trouvé que le risque augmente avec l'augmentation de la consommation d'alcool(28).

4.5.2 L'activité physique :

L'activité physique a un effet protecteur sur le risque de cancer du sein. Les femmes physiquement actives ont un risque plus faible de cancer du sein par rapport aux femmes sédentaires. Cette réduction est de 30% lorsque l'exercice représente quelques heures d'activités physiques par semaine (environ 1/2 heure par jour) (20).

4.5.3 Le tabac :

La relation entre le tabac et le cancer du sein reste controversée. Dans une étude récente prospective menée auprès de fumeuses actives, le risque de cancer du sein était significativement plus élevé que celui des non-fumeuses, chez les femmes qui avaient commencé à fumer à un âge plus jeune ou qui fumaient au moins 5 ans avant leur première grossesse (29).

4.5.4 L'obésité :

En période post ménopausique, le gain de poids et l'excès d'adiposité augmentent le risque de cancer du sein. Une récente analyse groupée de huit études prospectives portant sur des femmes ménopausées a révélé que le risque de cancer du sein augmentait avec l'IMC, le risque augmente de 2 % par unité d'IMC (29).

4.6 Les radiations ionisantes :

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale.

Les femmes qui ont été exposées aux rayonnements ionisants du thorax ont un risque augmenté de cancer du sein comme en témoigne en particulier les études menées sur les femmes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki(30) et également chez les femmes traitées et suivies pour une tuberculose pulmonaire qui ont eu plusieurs radiographies au début du 20ème siècle. Le risque apparait plus élevé pour les femmes qui ont subi ces irradiations pendant leurs grossesses, avant l'âge de 20 ans, ou durant la période où elles étaient encore nullipares (20).

5. Le diagnostic :

5.1 L'interrogatoire et l'examen clinique :

L'histoire clinique des patientes atteintes d'un cancer du sein vise à étudier la menace du cancer et à démontrer l'absence des manifestations indicatives d'une maladie du sein. Elle doit comprendre l'âge à la puberté, l'état ménopausique, l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause ou l'utilisation des contraceptifs oraux. Les antécédents personnels ainsi que les antécédents familiaux doivent être effectués en détail. Les patientes doivent être examinées à la recherche des manifestations particulières telles que les douleurs mammaires, la perte du poids, la fatigue, les douleurs osseuses, le gonflement et l'écoulement du mamelon qui est souvent sanglant et rarement transparent ou trouble. L'examen physique peut être réalisé par différents médecins spécialistes : sénologue, gynécologue, oncologue. Il comprend l'inspection des seins, de la région du cou, de la clavicule et des aisselles. Les seins

sont examinés à la recherche de toute déformation localisée ou augmentation globale du volume du sein, de toute modification de la peau : elle peut être rouge, ulcérée et gonflée, ainsi, de toute déformation, ulcération du mamelon ou de l'aréole.

On examine également les ganglions lymphatiques qui sont généralement hypertrophiés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein(6).

5.2 L'imagerie :

5.2.1 La mammographie :



Figure 8: La mammographie de dépistage et de diagnostic (31).

La mammographie est une image radiographique du sein(32).C'est une méthode de référence actuelle pour la chirurgie conservatrice du sein. Cette méthode vise à identifier les tumeurs malignes avant qu'elles ne soient remarquées chez les femmes âgées de 40 à 74 ans. L'examen permet de détecter des zones anormales mais ne peut pas prouver qu'il s'agit d'un cancer. En cas de suspicion de cancer, une biopsie du tissu mammaire est recommandée pour une analyse histopathologique et une évaluation moléculaire. En outre, la sensibilité des mammographies est influencée par l'âge et la densité du tissu mammaire.

Selon le BCSC (Breast Cancer Surveillance Consortium), la mammographie conventionnelle a une sensibilité de 86,5 % et une spécificité de 88,9 % (33).

5.2.2 L'échographie mammaire :

C'est une technique d'imagerie de diagnostic qui utilise des ondes sonores à haute fréquence pour produire des images des structures internes du corps, ce qui permet de détecter des tissus anormaux comme le cancer du sein (33). L'échographie mammaire permet également d'identifier les kystes et les masses solides, mais elle est moins efficace que la mammographie.

Elle a été recommandée en complément de la mammographie pour les personnes à haut risque de cancer du sein, les femmes enceintes et les sujets qui ne peuvent pas passer par la mammographie (34).

5.2.3 IRM :

L'IRM utilise des champs magnétiques puissants et des ondes électromagnétiques de faible énergie pour produire des images détaillées ou des informations sur les processus physiologiques du corps (33).

L'administration intraveineuse d'un produit de contraste contenant du gadolinium est nécessaire pour visualiser les lésions et l'angiogenèse maligne. L'IRM mammaire est un outil non invasif de détection des tumeurs, d'une sensibilité fiable, qui n'utilise pas des radiations. Elle peut détecter les cancers du sein avec une sensibilité accrue de 58 % chez les femmes à haut risque par rapport à la mammographie seule. L'IRM en plus de la mammographie conventionnelle a rapporté une sensibilité de 93 à 100 %.

Les principaux inconvénients sont le coût élevé des examens IRM et le taux élevé de faux positifs. Il est important de noter que les patientes qui portent des dispositifs électroniques implantables (par exemple, des pacemakers) ou des expandeurs tissulaires (par exemple, pour les reconstructions mammaires) sont généralement contre-indiqués pour les tests IRM (33).

5.3 La biopsie mammaire :

Après la détection d'une anomalie dans le tissu mammaire par des techniques d'imagerie, des biopsies sont nécessaires pour établir un diagnostic précis. Une biopsie est une procédure invasive au cours de laquelle un liquide ou un tissu mammaire anormal est prélevé pour des analyses cytologiques, histologiques et moléculaires. Ce test est recommandé uniquement en cas de suspicion de cancer. La biopsie de la tumeur reste la technique de référence pour confirmer si une tumeur est bénigne ou maligne. Il existe de nombreux types différents des biopsies mammaires (33).

➤ Aspiration à l'aiguille fine :

Une aiguille fine est utilisée pour prélever des cellules de la zone anormale ou d'une masse mammaire (35). Les ultrasons peuvent être utilisés pour aider à diriger la piqûre.

➤ Biopsie par carottage :

Une piqûre plus large permet d'obtenir une portion de tissu (une carotte) de la zone anormale ou de la masse mammaire (36). Elle est effectuée sous anesthésie restreinte, ce qui rend le sein insensible, tandis que la patiente peut ressentir une légère douleur ou un malaise au moment où l'anesthésie est administrée (37). L'IRM, l'échographie et la mammographie peuvent être utilisées pour guider la piqûre pendant la durée de la biopsie par carottage (38).

➤ Biopsie chirurgicale :

Si le voisinage anormal est trop petit pour être prélevé par une autre procédure ou si le résultat de la biopsie n'est pas apparent, une biopsie chirurgicale est effectuée. Elle est réalisée par un chirurgien sous anesthésie générale. Le médecin peut avoir recours à l'IRM, à l'échographie et à la mammographie (39) (40).

5.4 Le diagnostic anatomopathologique :

Une fois que le diagnostic du cancer du sein est établi, des analyses complémentaires tels que les examens histologiques permettent de déterminer les caractéristiques tumorales (le type et le grade histologique, le statut d'œstrogène, progestérone et HER 2) et de confirmer le diagnostic de cancer du sein.

5.4.1 Les types histologiques de cancer du sein :

Le cancer du sein peut se manifester dans des zones distinctes du sein, telles que les canaux, les lobules ou les tissus intermédiaires, donc Il existe plusieurs types de cancer du sein :

Carcinome canalaire non invasif (in situ) : est la forme la plus fréquente de cancer du sein non invasif (90 %), dont les cellules sont confinées aux canaux et n'envahissent pas les tissus graisseux et conjonctifs du sein (41).

Carcinome lobulaire in situ : Ce type de cancer du sein se développe dans les lobules mammaires et il ne s'étend pas à l'extérieur de ces lobules. C'est la forme la moins fréquente de cancer du sein non invasif (42).

Carcinome canalaire invasif (infiltrant) : il prend naissance dans les canaux du sein et s'étend à la paroi du canal, envahissant les tissus adipeux et d'autres parties (43).

Carcinome lobulaire invasif : il prend naissance dans les glandes lactiques (lobules) du sein, mais il s'étend fréquemment à d'autres parties du corps (44).

Carcinome mucineux : C'est un carcinome infiltrant peu fréquent crée par les cellules cancéreuses formant du mucus. Les femmes atteintes de carcinome mucineux ont généralement un meilleur pronostic que les femmes présentant d'autres types généraux du carcinome invasif (45).

Carcinome tubuleux : Il s'agit d'un carcinome infiltrant bien différencié. Il est généralement de petite taille et de très bon pronostic(46).

Cancer inflammatoire : Le cancer du sein inflammatoire est un type très rare et agressif de cancer du sein qui se présente sous la forme d'un sein rouge et gonflé. En raison de sa croissance rapide, une douleur peut être associée à ce type de cancer (6).

La maladie de Paget : Il s'agit d'un type peu fréquent de cancer du sein qui présente généralement des changements visibles au niveau du mamelon du sein. Ses symptômes comprennent des éruptions cutanées rouges qui démangent et qui touchent le mamelon. Cependant, elle ressemble à d'autres affections cutanées telles que l'eczéma et le psoriasis. Cette maladie peut toucher aussi les hommes et elle ne représente qu'environ 1 % des cancers du sein(47).

La tumeur phyllode : est une tumeur mammaire rare qui se développe dans les tissus conjonctifs du sein, elle peut être bénigne ou maligne. Moins de 10 femmes meurent de ce type de cancer du sein chaque année aux États unies (6).

Cancer triple négatif : Ce type de cancer est décrit par l'absence des récepteurs de progestérone, d'œstrogènes et des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER2) (48). Les données épidémiologiques montrent que le cancer triple négatif se produit principalement chez les jeunes femmes pré ménopausées de moins de 40 ans, qui représentent environ 15 à 20 % de toutes les patientes atteintes de cancer du sein (49). Par rapport à d'autres sous-types de cancer du sein, la durée de survie des patientes atteintes d'un cancer triple négatif est plus courte et le taux de mortalité est de 40% dans les 5 premières années après le diagnostic. Il est hautement invasif et environ 46% des patientes atteintes de ce cancer auront des métastases à distance(50).

5.4.2 Le grade histologique :

Le grade histologique de la tumeur est basé sur le degré de la différenciation du tissu tumoral. Dans le cas du cancer du sein, il s'agit d'une évaluation semi-quantitative des caractéristiques morphologiques et d'une méthode simple et peu coûteuse, qui ne nécessite qu'une préparation adéquate de l'hématoxyline-éosine. Le grade histologique d'Elston et Ellis s'établit en tenant compte de trois facteurs : le degré de la formation des tubules ou des glandes, le pléomorphisme nucléaire et le nombre de mitoses (51).

Un système de notation numérique est utilisé, chaque caractéristique se voyant attribuer un score de 1 à 3. Le grade histologique final est évalué à partir de la somme des trois scores. Les scores 3 à 5 = bien différencié (grade I) ; le score 6 ou 7 = modérément différencié (grade II) ; et le score 8 ou 9 = peu différencié (grade III) (52).

➤ La différenciation tubuloglandulaire :

Toutes les parties de chaque bloc sont scannées et la proportion de la tumeur présentant des structures tubulaires est évaluée.

- Score1 : lorsque plus de 75 % de la surface de la tumeur est composée des tubules définis, un score de 1 point est attribué.
- Score 2 : moyennement différencié (10–75 % de la surface tumorale).
- Score 3 : peu différencié (moins de 10 % de la surface tumorale) (53).

➤ Le pléomorphisme nucléaire :

- Score1 : les noyaux ont une taille inférieure deux fois la taille des noyaux des cellules normales, avec un contour régulier et une uniformité de la chromatine nucléaire (52).
- Score2 : il y a une variabilité modérée de la taille et la forme (52).
- Score 3 : les noyaux ont une taille supérieure trois fois des noyaux des cellules normales (53).

➤ Le compte mitotique :

L'activité mitotique est mieux évaluée à la périphérie de la tumeur, là où la croissance active est la plus probable. Un minimum de 10 champs est évalué. En fonction du nombre de mitoses, un score est attribué de 1 à 3.

Score 1 : Jusqu'à 9 mitoses par 10 champs.

score2 : de 10-19 mitoses.

Score3 : plus de 20 mitoses (52).

Modified Scarff-Bloom-Richardson Histologic Grading

Tubule Formation:

- Score 1: >75% of tumor shows tubules
- Score 2: 10-75% of tumor has tubules
- Score 3: <10% of tumor has tubules

Nuclear Size:

- Score 1: small regular nuclei; similar to normal ductal nuclei
- Score 2: intermediate size; 1.5-2 times the size of normal ductal nuclei
- Score 3: high-grade nuclei; > twice the size of normal ductal nuclei

Mitotic Count:

- Score 1: 0-7 mitoses/10HPF
- Score 2: 8-14 mitoses/10HPF
- Score 3: >15 mitoses/10HPF

Nottingham Combined Histologic Grade:

- Scores 3 to 5: Well-differentiated (Grade I)
- Score 6 to 7: Moderately-differentiated (Grade II)
- Score 8 to 9: Poorly-differentiated (Grade III)

Figure 9: Le grade histologique SBR (54).

5.4.3 Les embolies vasculaires :

Les embolies vasculaires se trouvent dans les structures vasculaires surtout capillaires situées autour de la tumeur. Leur présence est un signe de mauvais pronostic pour les tumeurs sans ou avec envahissement des ganglions axillaires (55).

5.4.4 Les biomarqueurs de cancer du sein :

Des biomarqueurs moléculaires ont été identifiés afin de caractériser cette hétérogénéité et de définir des sous-types moléculaires pour un meilleur pronostic et une meilleure prise en charge du cancer. Les biomarqueurs moléculaires actuellement établis sont ceux liés à la prolifération cellulaire (Ki67) et au statut des récepteurs : récepteur d'œstrogène/œstradiol (RE), récepteur de la progestérone et récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER2) (33). Il existe d'autres biomarqueurs qui sont utilisés dans le diagnostic et l'évaluation de la réponse au traitement tels que : CA 15-3, CA 27-29 et l'antigène carcinoembryonnaire (ACE)(56).

5.4.4.1 Index de prolifération Ki67 :

Ki67 est une protéine intranucléaire qui a été associée à la prolifération cellulaire dans la pathogenèse du cancer du sein. Ki67 est exprimée au cours du cycle cellulaire, à partir de la fin de la phase G1, pendant les phases G2, S, et jusqu'à la mitose.

Cependant, Ki67 est absent dans les cellules au repos (G0). Des études ont montré qu'un taux élevé de Ki67 est associé à une incidence plus élevée des métastases et des récidives dans le cancer du sein, ce qui permet de conclure que cette protéine pourrait être considérée comme un marqueur pronostique important de la prolifération tumorale dans le cancer du sein (33).

5.4.4.2 Les récepteurs hormonaux :

5.4.4.2.1 Le récepteur d'œstrogène (RE) :

L'hormone œstrogène/estradiol et son récepteur (ER) sont impliqués dans l'initiation et la progression du cancer du sein. C'est une protéine centrale dans la biologie des cancers du sein dits luminaux. Il est exprimé dans 85 % des cancers du sein. Les tumeurs RE+ représentent environ 75% des patientes atteintes de cancer du sein. En général, elles sont moins agressives et sont associées à un meilleur résultat clinique après la chirurgie, par rapport aux tumeurs RE -. Environ 50 % des patientes RE+ ont une réponse positive au traitement par hormonothérapie (les anti-oestrogènes ou les inhibiteurs d'aromatase). Même si le statut RE est le biomarqueur le plus répandu dans le cancer du sein, d'autres, tels que RP et HER2, ont également été pris en compte pour le sous-typage des tumeurs mammaires et la détermination de leur statut. La méthode usuelle de détection des RE se fait par l'immunohistochimie (33).

5.4.4.2.2 Le récepteur de la progestérone (RP) :

C'est un facteur de transcription nucléaire. Les tumeurs RP+ représentent 65% à 75% des cancers du sein. Comme l'expression de RP est régulée par la signalisation des œstrogènes, plus de 50 % des tumeurs mammaires RP+ sont également RE+. Cependant, certains cas des tumeurs mammaires ont donné lieu à un RP+ mais pas à un RE-. En outre,

certaines études ont montré que les tumeurs mammaires RE+ RP+ sont plus sensibles à l'hormonothérapie par rapport aux tumeurs RE+RP- (33). Le RP est aussi un facteur pronostique, et sa perte d'expression est liée à l'augmentation de la fréquence des métastases à distance. Elle est plus souvent exprimée dans les cancers de phénotype luminal A que les cancers de phénotype luminal B. La méthode courante pour détecter le RP est l'immunohistochimie (57).

5.4.4.2.3 Le récepteur d'androgène (RA) :

C'est un facteur de transcription nucléaire. Il est exprimé dans 78 % des cancers du sein. Le RA entre en compétition avec les récepteurs d'œstrogène en modulant leurs effets dans le sein normal et aussi dans les cancers du sein de phénotype luminal. La méthode courante pour détecter le RA est l'immunohistochimie(46).

5.4.4.3 Le statut HER 2 :

HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteur de croissance épidermique humain dont l'hétérodimérisation avec HER1 ou HER3 entraîne l'autophosphorylation des résidus de la tyrosine qui déclenche une série des voies de signalisation qui favorise la croissance et la prolifération cellulaire. Les cancers du sein HER2+ sont généralement agressifs et sa surexpression a été liée à un mauvais pronostic. Le statut HER2 est également pris en compte dans la pratique clinique pour les décisions de traitement concernant la chimiothérapie à base d'anthracycline et l'utilisation des taxanes. Les cancers de type RE+, RP+ et HER2+ ne peuvent pas bénéficier uniquement de l'Hormonothérapie. Dans ce cas, l'introduction des thérapies ciblées anti-HER2 peuvent améliorer le pronostic (46).

5.4.4.4 Antigène carcinoembryonnaire (ACE) :

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE), qui appartient à une famille des glycoprotéines de surface cellulaire apparentées, est le marqueur de la tumeur le plus utilisé dans la pratique clinique. Il s'agit d'un marqueur tumoral pour le cancer colorectal, gastro-intestinal, pulmonaire et mammaire(58).Un antigène spécifique de la tumeur trouvé dans des extraits des tissus tumoraux. Il est également présent dans les cellules épithéliales normales du tractus

gastro-intestinal du fœtus. La famille de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) humain est composée de 29 gènes disposés sur le chromosome 19, dont 18 sont exprimés. L'ACE peut être utilisé pour aider au diagnostic, à la stadification clinique, pour détecter une récurrence chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale, et pour surveiller la réponse thérapeutique chez les patients qui subissent une chimiothérapie ou une radiothérapie (59). Il a été démontré que les taux circulants d'ACE chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sont directement dépendants de la taille de la tumeur primaire et métastatique. Pour le cancer du sein, l'ACE est remplacé par d'autres marqueurs plus spécifiques, tels que le CA 15-3 (60). Geng et al ont suggéré qu'il devrait y avoir une association entre l'ACE, le CA 15-3 et les paramètres clinicopathologiques pour un diagnostic approprié chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (61).

5.4.4.5 CA 15-3 :

L'antigène du cancer 15-3 est un antigène protéique contenant des glucides, appelés mucines (MUC). Il appartient à la famille MUC1. Les concentrations de CA 15-3 dans le sang peuvent être utilisées pour le dépistage, non seulement du cancer du sein, mais aussi d'autres tumeurs malignes, notamment le cancer du pancréas, du poumon, de l'ovaire, du côlon et du foie (56). Des taux sanguins élevés sont observés chez <10% des patientes au début du cancer du sein et chez environ 70% des patientes à un stade avancé du cancer du sein(6).

5.4.4.6 CA 27-29 :

Le CA 27-29 est un antigène protéique contenant des hydrates de carbone. Le CA 27-29 est fortement associé au cancer du sein, puisque 80 % des femmes atteintes d'un cancer du sein présentent une augmentation du taux de CA 27-29. Cependant, il peut également être trouvé chez des patients souffrant d'autres tumeurs malignes ou des troubles bénins du sein, du foie ou de l'estomac, ainsi que chez les patientes avec des kystes ovariens. L'élévation de ce marqueur n'est donc pas spécifique à un organe (62).

Des données ont montré que le CA 27-29 peut être plus sensible mais moins spécifique que le CA 15-3, mais cela n'a pas été définitivement démontré et on estime généralement qu'ils sont essentiellement équivalents dans la plupart des cas cliniques (63). La faible sensibilité et le manque de spécificité empêchent l'utilisation de ce test pour le dépistage du

cancer du sein. Il semble être plus utile pour détecter la progression de la maladie et l'atteinte métastatique. Le CA 27-29 semble être plus sensible et spécifique que l'ACE, mais ses performances sont similaires à celles du CA 15-3.

5.4.5 La Classification phénotypique des cancers du sein :

La complexité de cancer du sein est connue et étudiée depuis longtemps. Après une première classification de la maladie basée sur les caractéristiques histologiques et à partir des années 1980, les cancers du sein ont été distingués sur la base de l'expression des récepteurs d'œstrogènes et, plus tard, en fonction de l'expression du récepteur HER2. Les études d'expression génétique ont identifié plusieurs sous-types distincts de cancer du sein qui diffèrent significativement en termes de pronostic et de cibles thérapeutiques présentes dans les cellules cancéreuses(64).

5.4.5.1 Le phénotype luminal A :

Ce sous-type est positif aux récepteurs d'œstrogènes (RE) et/ou aux récepteurs de progestérone (RP), HER2 négatif, et présente de faibles niveaux de Ki-67. Les cancers de type luminal A représentent environ 40 % de tous les cancers du sein. Ils sont de bas grade, se développent lentement et ont tendance à avoir le meilleur pronostic. Le traitement fait généralement appel à l'hormonothérapie (65).

5.4.5.2 Le phénotype luminal B :

Il représente <20% de tous les cancers du sein, ce sous-type est RE positif et/ou RP positif, HER2 positif ou HER2 négatif, et présente des niveaux élevés de Ki-67. Les cancers luminaux B se développent légèrement plus rapidement que les cancers luminaux A, et leur pronostic est légèrement plus mauvais (65).

5.4.5.3 Le phénotype basal :

Le cancer du sein de phénotype basal n'exprime pas le RE, ni le RP, ni le RA et ne surexprime pas HER2 est souvent désigné par le terme « triple négatifs » avec un index de prolifération Ki67 élevé. Il représente environ 20 % de tous les cancers du sein, il est plus fréquent chez les femmes présentant des mutations du gène BRCA1 ainsi que chez les femmes de moins de 40 ans et les Afro-Américaines. Il se comporte généralement plus agressif que les autres types de cancer du sein, ce qui l'en fait un cancer du sein de haut grade. Il est traité uniquement par la chimiothérapie (65).

5.4.5.4 Le phénotype non luminal HER2 positive :

Ce sous-type représente 10 % à 15 % des cancers du sein et se caractérise par l'absence d'expression du RE et du RP, un statut HER2 positif et quel que soit le niveau de prolifération (ki67). Il se développe plus rapidement que les cancers luminaux et généralement il a un pronostic plus défavorable. Cependant, ils peuvent être traités avec succès grâce à des thérapies ciblées visant la protéine HER2. Il exprime souvent le RA, c'est pour ça il est appelé par certains auteurs tumeurs moléculaires apocrines HER2 positifs (66).

5.4.5.5 Le phénotype moléculaire apocrine HER2 négative :

Ce sous type se caractérise par l'absence d'expression du RE et du RP, un statut HER2 négatif et quel que soit le niveau de prolifération (ki67). Il exprime souvent le RA, c'est pour ça il est appelé par certains auteurs tumeurs moléculaires apocrines HER2 négatifs (66) .

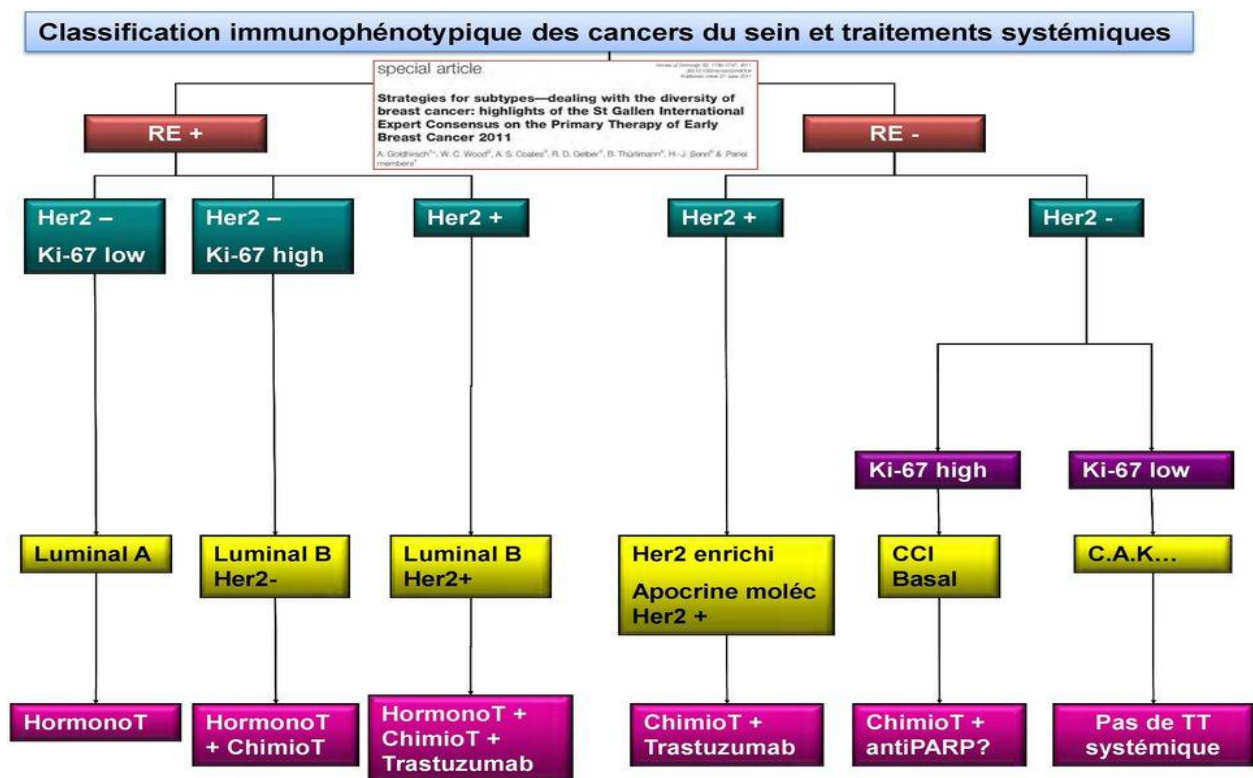


Figure 10: La classification immunophénotypique des cancers du sein et traitements systémiques (46).

5.4.6 Les signatures moléculaires :

Il existe plusieurs tests de diagnostic basés sur l'ARNm disponibles dans le commerce pour le pronostic et la prédiction du cancer du sein. Ces tests d'expression génique sont des prédicteurs de risque. Ils incluent :Mammaprint, MapQuantDXMC (indice de grade génomique, GGI) (67), ProSigna , OncotypeDX et autres. Chaque prédicteur a été dérivé d'une manière différente en utilisant un algorithme unique, mais ils classent le risque de récurrence du cancer du sein et permettent donc de savoir si une patiente peut avoir besoin d'une chimiothérapie adjuvante ou non(68).

5.4.6.1 Mammaprint :

C'est un test pronostique d'expression de 70 gènes (qui est développé par la société Agendia), utilisé pour déterminer le risque de récurrence du cancer du sein dans les 10 ans suivant le diagnostic. Il a été conçu pour les patientes présentant un cancer du sein à un stade précoce avec un diagnostic LN+ (1-3 ganglions). Ce test permet de classer les résultats en deux groupes : le groupe à faible risque et le groupe à haut risque. En 2008, Mammaprint a obtenu une labellisation de la FDA (Food and Drug administration) comme test pronostique (RE positif ou négatif, âge < 61 ans, taille tumorale < 5 cm, sans envahissement ganglionnaire et stade I/II) (33). Le test Mammaprint a été validé à partir d'une cohorte de 295 patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire, identifiant 115 patientes présentant une signature de bon pronostic (94 % de survie après 10 ans de suivi) et 180 patientes avec une signature de mauvais pronostic (54 % de survie après 10 ans de suivi)(69).

5.4.6.2 Oncotype DX :

Oncotype DX est un test pronostique et prédictif à 21 gènes basé sur un algorithme à variable continue. Il a été développé pour prédire la probabilité des rechutes chez les patientes présentant un stade précoce de cancer du sein invasif, RE+, HER2- et LN-. Le score d'Oncotype DX (de 0 à 100) fournit une indication du risque relatif de récurrence dans les 10 ans suivant le diagnostic de cancer du sein. Les patientes dont le score de récurrence est <18 sont classées comme étant à faible risque, les patientes dont le score de récurrence est compris entre 18 et 31 sont classées comme étant à risque intermédiaire et les patientes avec un score

supérieur à 31 sont classées à haut risque (70). Plusieurs études ont montré que les patientes RE+ avec un score de récurrence (SR) bas et intermédiaire ne bénéficiaient pas de la chimiothérapie mais de l'hormonothérapie par contre des SR élevées qui bénéficiaient de la chimiothérapie (71).

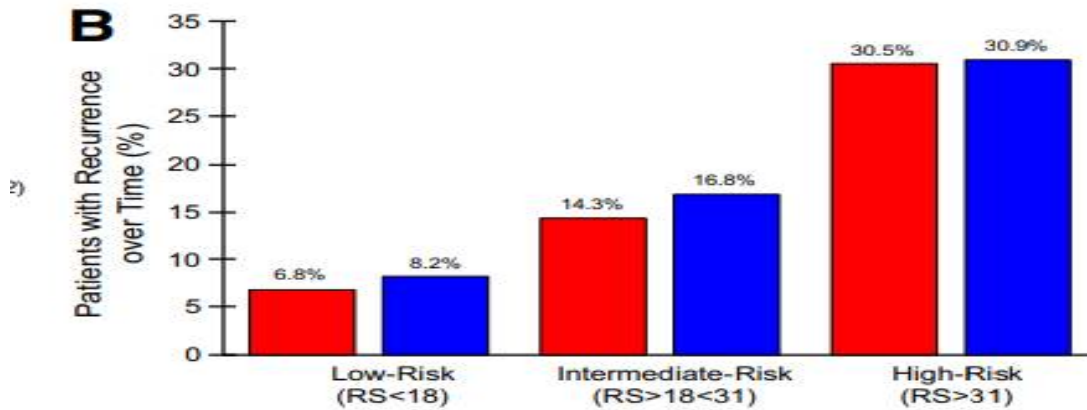


Figure 11: Le score de récurrence Oncotype DX (RS) (70).

5.4.6.3 EndoPredict :

EndoPredict est fourni par la société Myriad, permet de quantifier les niveaux d'ARNm de 8 gènes et de 4 gènes de référence dans des échantillons des tissus fixés au formol et inclus en paraffine par RT-PCR (33). Le résultat se donne sous la forme d'un score EP (EndoPredict®) qui stratifie les patientes atteintes d'un cancer du sein RE positif en un groupe à faible ou à fort risque de récurrence après une hormonothérapie seule (72).

5.4.6.4 Prosigna :

Prosigna (PAM 50) a été créée par la société Nano String pour générer un score de risque de récurrence et classer les cancers du sein selon les quatre principaux sous-types intrinsèques de cancer du sein : luminal A, luminal B, HER2 enrichi et basal. Ce test a été approuvé par la FDA en 2013, et a également été autorisé par l'Union européenne. Prosigna est approuvée pour estimer la survie sans récurrence chez les femmes ménopausées atteintes de cancers du sein ER positifs de stade I/II traitées par hormonothérapie adjuvante. Les scores de risque de récurrence sont de 0 à 100, ce qui permet de classer les patientes dans les catégories suivantes : à risque faible, intermédiaire et élevé (70).

5.5 Les bilans d'extension :

Dès que le diagnostic du cancer du sein a été confirmé par les examens histopathologiques, des bilans d'extension peuvent être réalisés pour rechercher une propagation éventuelle de la maladie aux organes (poumons, os, cerveau ou foie ...). Les examens utilisés pour diagnostiquer le cancer du sein métastatique peuvent différer pour chaque zone ou organe concerné tels que la TDM TAP, PET scan et la scintigraphie osseuse....

5.5.1 La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :

LA TDM TAP est une technique de radiographie qui permet aux médecins d'obtenir des informations sur les organes internes du corps (les poumons, le cœur, l'œsophage, la trachée, le foie, la rate, le pancréas, les reins, les vaisseaux et les ganglions) en tranches bidimensionnelles ou en coupes transversales. Au cours d'un scanner, la patiente est allongée sur une table mobile qui se déplace dans un large anneau et qui prend des radiographies du corps sous de nombreux angles différents. Un ordinateur assemble ces rayons X pour créer des images détaillées de l'intérieur du corps. Avant l'examen, une solution de contraste iodée doit être injectée dans le bras par une ligne intraveineuse (73).

5.5.2 La Tomographie par émission de positons - Tomодensitométrie (TEP-TDM) ou PET scan :

La TEP-TDM désigne la technique qui associe la TEP et la tomographie à rayons X pour obtenir des images qui identifient la localisation anatomique d'une activité métabolique anormale dans l'organisme. LA TEP fournit des informations sur la physiologie du cancer au niveau moléculaire en utilisant des radio- traceurs (tels que le F-18 fluorodésoxyglucose ou FDG, et d'autres radio- traceurs spécifiques des lésions), tandis que le scanner produit des images avec les informations anatomiques. La TEP-FDG utilise le transport du glucose régulé dans les cellules cancéreuses pour visualiser les tumeurs, les patientes doivent donc rester à jeun plusieurs heures avant la TEP-TDM pour optimiser l'étude. Le principal avantage de cette méthode est la combinaison de l'imagerie fonctionnelle et anatomique, qui permet une visualisation plus claire de la tumeur. Or, Le principal inconvénient de cette technique est l'exposition du patient et de l'opérateur aux radiations (33).

Elle est couramment utilisée dans la re-stadification après une rechute de la maladie et dans le suivi du traitement (74).

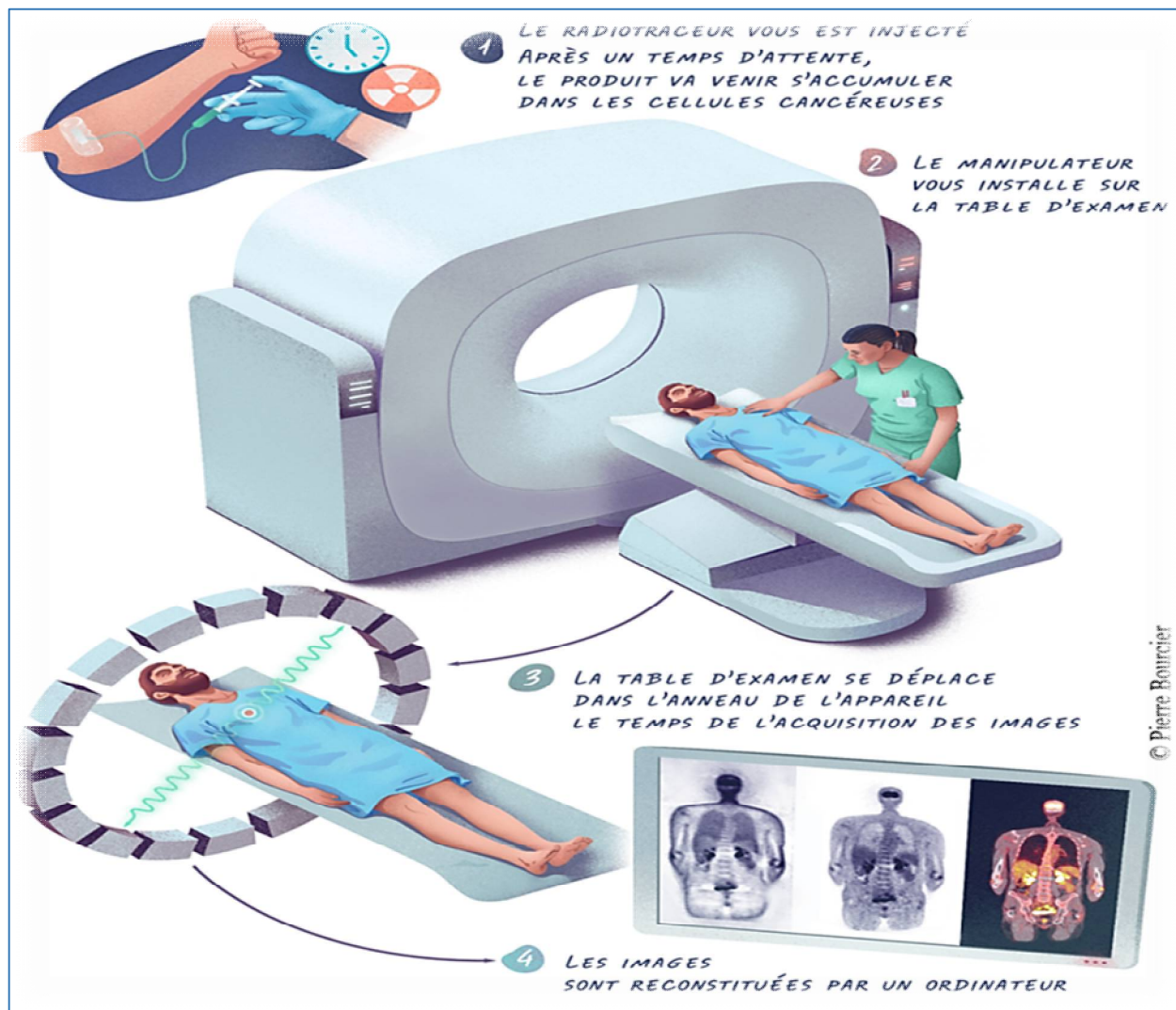


Figure 12: La Tomographie par émission des positons- Tomodensitométrie(75).

5.5.3 La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse est un examen d'imagerie utilisé pour déterminer si le cancer du sein s'est propagé aux os, elle permet de visualiser l'augmentation de l'activité ostéoblastique et de la vascularisation du squelette. Pour effectuer une scintigraphie osseuse, un produit radio-pharmaceutique est injecté dans la circulation sanguine. Le radiotracteur le plus courant utilisé est le technétium-99m qui va être absorbé par les cellules osseuses de l'organisme au cours des heures suivantes qui se trouvent principalement dans les zones endommagées par la maladie. Après avoir attendu 2 à 4 heures pour que la substance radioactive soit absorbée, le médecin utilise une caméra spéciale qui va capter les rayonnements émis par le radiotracteur. Cela permettra de visualiser l'activité des cellules osseuses sur l'ordinateur sous la forme des points scintillants (76).

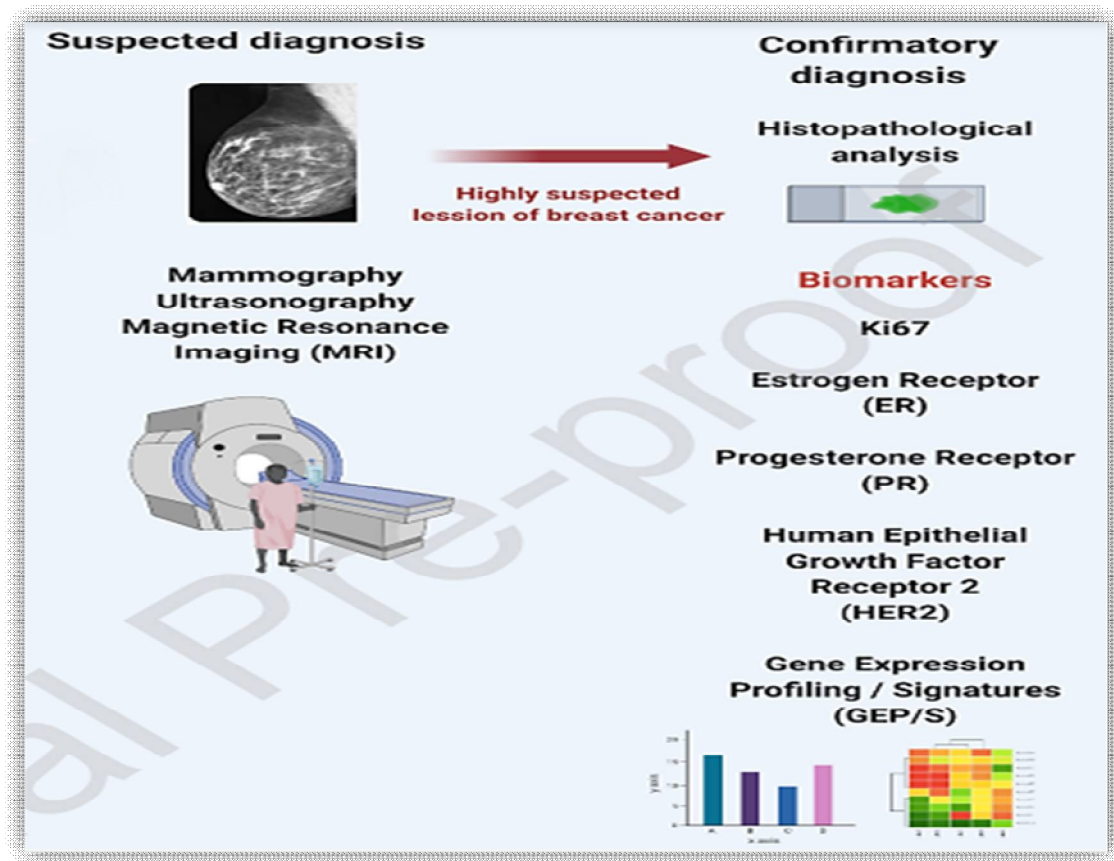


Figure 13: les différentes méthodes de détection pour le diagnostic du cancer du sein (33).

6. LA CLASSIFICATION TNM ET LES STADES DU CANCER DU SEIN :

Actuellement, le système de stadification le plus populaire est le système TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le système de la classification de l'AJCC a été largement modifié en 2002 pour aboutir à la mise à jour de la sixième édition, qui représente l'aboutissement de nombreuses années d'évolution de l'AJCC. La septième édition a ensuite été publiée en 2010, et la huitième édition a été publiée à la fin de 2016 (77). Le système actuel de la stadification nécessite une confirmation microscopique et un typage histologique de la tumeur. Toute patiente dont le cancer du sein est documenté peut-être classée par stade clinique qui représente son évaluation avant le traitement (désigné par le préfixe "c") ou pathologique / post-chirurgical (désigné par le préfixe "p"). Le processus de la stadification clinique nécessite un examen physique complet et des imageries telles que la mammographie, l'échographie et l'IRM mammaire.

Selon l'AJCC, les résultats d'imagerie peuvent inclure la taille de la tumeur, la présence des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques et la présence des métastases à distance (78). La détermination du stade de cancer du sein est une partie importante du processus de diagnostic car elle aide le spécialiste à décider quel type de traitement est le meilleur (79).

Le stade T (la taille de la tumeur) :

Le stade T clinique correspond à la taille de la tumeur (exprimée en centimètres) sur la base de l'examen physique et de diverses modalités d'imagerie (par exemple ; mammographie, échographie, IRM ...). Le stade T pathologique est basé sur la taille de la tumeur sur l'échantillon pathologique final mesurant uniquement la composante invasive.

La classification Tis comprend le carcinome canalaire in situ, le carcinome lobulaire in situ ou la maladie de Paget du mamelon sans tumeur invasive, désignée par Tis (DCIS), Tis (LCIS) et Tis (Paget). Un autre ajout à la septième édition comprend la taille de la tumeur qui doit être indiquée. Le stade T1 est désigné pour les tumeurs de 2 cm ou moins et elles sont classées en T1mic, T1a, T1b et T1c. Les tumeurs T2 sont comprises entre 2 et 5 cm et les tumeurs T3 sont supérieures à 5 cm. Les tumeurs avec invasion directe de la paroi thoracique ou la peau sont désignées comme des tumeurs T4 (en fonction de l'œdème, de l'extension à la paroi thoracique, de l'ulcération de la peau ou de l'inflammation) (78).

TABLE 37.7 AJCC Primary Tumor (T) Classification for Breast Cancer

T _x	Primary tumor cannot be assessed
T ₀	No evidence of primary tumor
T _{is}	Carcinoma in situ
T _{is} (DCIS)	DCIS
T _{is} (LCIS)	LCIS
T _{is} (Paget)	Paget disease of the nipple <i>not</i> associated with invasive carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should be noted.
T ₁	Tumor ≤20 mm in greatest dimension
T _{1mic}	Microinvasion ≤1 mm in greatest dimension
T _{1a}	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension
T _{1b}	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension
T _{1c}	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension
T ₂	Tumor > 20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
T ₃	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T ₄	Tumor of any size with direct extension to chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules). <i>Note:</i> invasion of the dermis alone does not qualify as T ₄ .
T _{4a}	Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
T _{4b}	Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet criteria for inflammatory carcinoma
T _{4c}	Both T _{4a} and T _{4b}
T _{4d}	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

AJCC, American Joint Commission on Cancer; *DCIS*, ductal carcinoma in situ; *LCIS*, lobular carcinoma in situ.

From Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010:360.

Figure 14: La Classification de la tumeur primaire (T) de l'AJCC pour le cancer du sein(78).

Le stade N : (l'envahissement des ganglions lymphatiques) :

Si les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (par exemple déjà enlevés chirurgicalement), ils sont désignés par NX. En cas d'absence d'envahissement ganglionnaire régional, on parle de N0. Les cellules tumorales isolées sont définies comme des cellules uniques ou des petits amas ne dépassant pas 0,2 mm, elles sont généralement détectées par immunohistochimie ou par des méthodes moléculaires mais elles ne présentent généralement aucun signe d'activité métastatique et elles sont désignées par N0(i+). La positivité ganglionnaire pathologique est basée sur le nombre des ganglions lymphatiques impliqués. pN1 est divisé en quatre catégories : pN1mic (micrométastases >0.2 mm et <2 mm), pN1a, pN1b et pN1c. En outre, le pN2 est également divisé en deux catégories : pN2a et pN2b et le pN3 comprend le pN3a , pN3b et pN3c (78).

TABLE 37.9

AJCC Pathologic Regional Lymph Nodes (pN) Classification for Breast Cancer^a

pN _x	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed, or not removed for pathologic study)
pN ₀	No regional lymph node metastasis histologically <i>Note:</i> Isolated tumor cell clusters (ITC) are defined as small clusters of cells not greater than 0.2 mm, or single tumor cells, or a cluster of fewer than 200 cells in a single histologic cross section. ITCs may be detected by routine histology or by IHC methods. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification but should be included in the total number of nodes evaluated.
pN ₀ (I-)	No regional lymph node metastases histologically; negative IHC
pN ₀ (I+)	Malignant cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm (detected by H&E or IHC including ITC)
pN ₀ (mol-)	No regional lymph node metastasis histologically; negative molecular findings (RT-PCR)
pN ₀ (mol+)	Positive molecular findings (RT-PCR), but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC
pN ₁	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected (RT-PCR) ^b
pN _{1mi}	Micrometastases (greater than 0.2 mm and more than 200 cells, but none greater than 2 mm)
pN _{1a}	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis greater than 2.0 mm
pN _{1b}	Metastases in internal mammary nodes with micrometastases detected by sentinel lymph node dissection but not clinically detected ^d
pN _{1c}	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases detected by sentinel lymph node dissection but not clinically detected ^d
pN ₂	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or in clinically detected ^d internal mammary lymph nodes in the <i>absence</i> of axillary lymph node metastases
pN _{2a}	Metastasis in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)
pN _{2b}	Metastases in clinically detected ^d internal mammary lymph nodes in the <i>absence</i> of axillary lymph node metastases
pN ₃	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes, or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes, or in clinically detected ^d ipsilateral internal mammary lymph nodes in the <i>presence</i> of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected ^d ; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN _{3a}	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm) or metastases to the infraclavicular (level III axillary) lymph nodes
pN _{3b}	Metastases in clinically detected ^d ipsilateral internal mammary lymph nodes in the <i>presence</i> of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected ^d
pN _{3c}	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

AJCC, American Joint Commission on Cancer; H&E, hematoxylin and eosin; IHC, immunohistochemical; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction.

^aClassification is based on axillary lymph node dissection with or without sentinel lymph node biopsy. Classification based solely on sentinel lymph node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for "sentinel node," for example, pN₀(sn).

^bRT-PCR.

^cNot clinically detected is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.

^dClinically detected is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathologic macrometastases based on fine-needle aspiration biopsy with cytologic examination.

From Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010:360.

Figure 15: La classification pathologique des ganglions lymphatiques régionaux (pN) de l'AJCC pour le cancer du sein (78).

Le stade M : (absence ou présence des métastases) :

Ce stade indique si le cancer s'est propagé ou non à des organes distants ou aux ganglions lymphatiques et il est désigné par un M0 ou M1.

TABLE 37.10 AJCC Distant Metastasis (M) Classification for Breast Cancer	
M ₀	No clinical or radiographic evidence of distant metastases
cM ₀ (i +)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
M ₁	Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm

AJCC, American Joint Commission on Cancer.
From Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer; 2010:360.

Figure 16: La classification AJCC des métastases distantes (M) pour le cancer du sein (78) .

Il existe cinq groupes de stade (0, I, II, III et IV) dans le nouveau système de classification TNM, qui comprennent tous des subdivisions.

Stade 0 : Il s'agit du stade non invasif de la tumeur qui indique que les cellules cancéreuses et non cancéreuses se trouvent à l'intérieur des bords de la partie du sein dans laquelle la tumeur commence à se développer et qu'il n'y a aucune preuve de leur invasion dans les tissus environnants de cette partie (80).

Stade I : La tumeur mesure 2 centimètres ou moins, elle ne s'est pas propagée en dehors du sein et les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints (79).

Stade IIA : La tumeur mesure 2 centimètres ou moins et s'est étendue aux ganglions lymphatiques axillaires. Ou bien, la tumeur est supérieure à 2 centimètres mais ne dépasse pas 5 centimètres et ne s'est pas propagée aux ganglions lymphatiques axillaires (81).

Stade IIB : La tumeur est supérieure à 2 centimètres et inférieure à 5 centimètres et elle s'est propagée aux ganglions lymphatiques axillaires ou aux ganglions lymphatiques proches du sternum. Ou bien, la tumeur est supérieure à 5 centimètres mais ne s'est pas propagée aux ganglions lymphatiques axillaires (81).

Stade IIIA : La tumeur ne peut pas être trouvée dans le sein, mais des cellules cancéreuses sont trouvées dans 4 à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou dans les ganglions lymphatiques situés près du sternum. Ou bien, la tumeur mesure plus de 5 centimètres et de petits groupes des cellules cancéreuses sont présents dans les ganglions lymphatiques (6).

Stade IIIB : La tumeur peut être de n'importe quelle taille mais qui a provoqué un gonflement ou un ulcère sur la peau du sein et qui peut être propagée jusqu'à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou aux ganglions sentinelles. Ce stade peut être considéré comme un cancer du sein inflammatoire qui se caractérise par une peau rouge, chaude et gonflée du sein (82).

Stade IIIC : ce stade décrit la propagation de la tumeur jusqu'à 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus et aux ganglions lymphatiques au-dessus et au-dessous de la clavicule (82).

Stade IV : Le cancer s'est propagé au-delà du sein et des ganglions lymphatiques voisins vers d'autres organes, tels que les poumons, os, le cerveau, le foie... Il s'agit du stade avancé et métastatique du cancer (83).

AJCC staging system for breast cancer

Stage	TNM classification	5 year survival
I	T ₁ N ₀ M ₀	90%
IIa	T ₁ N ₁ M ₀ or T ₂ N ₀ M ₀	80%
IIb	T ₂ N ₁ M ₀ or T ₃ N ₀ M ₀	65%
IIIa	T ₂ N ₂ M ₀ or T ₃ N ₁ M ₀ or T ₃ N ₂ M ₀	45%
IIIb	T ₄ N ₀ M ₀ or T ₄ N ₁ M ₀ or T ₄ N ₂ M ₀	40%
IIIc	Any T N ₃ M ₀	30%
IV	Any T, ANY N, M ₁	14%

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Figure 17: Le système de stadification de l'AJCC pour le cancer du sein(84).

2^{ème} partie :
la Prise en charge
du cancer du sein :

Ces dernières années, le développement de la biologie moléculaire a conduit à une approche thérapeutique très large du cancer qui consiste à lutter contre tous les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse (85). Dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein, l'objectif principal est de limiter la progression tumorale, réduire le risque de récurrence et améliorer la survie tout en maintenant la qualité de vie. Ainsi, le traitement repose sur plusieurs techniques à visée locale ou locorégionale tels que la radiothérapie et la chirurgie, et sur plusieurs traitements médicamenteux ou systémiques (hormonothérapie, chimiothérapie et immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés en association ou seuls. Le choix du traitement est fait au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui rassemble des professionnels de santé de différentes disciplines : chirurgiens, oncologues, pharmaciens, radiothérapeutes, pathologistes... Les décisions thérapeutiques peuvent porter sur des stratégies diagnostiques et thérapeutiques soit lors d'une rechute, ou soit lors de la décision des soins palliatifs. Ce choix dépend du type de cancer, de sa localisation et de son évolution, des facteurs prédictifs, des facteurs pronostics et du patient (ses antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, ses antécédents familiaux, le statut ganglionnaire, le statut ER, PR et HER2, âge ...)(86).

Selon l'objectif, le traitement peut être curatif ou palliatif. Un traitement curatif vise à surmonter la maladie et à favoriser la guérison. Or, les soins palliatifs sont des soins qui soulagent, mais ne guérissent pas et qui aident les patientes à améliorer leur qualité de vie (87).

Des soins de support ont pour objectif d'atténuer les symptômes et d'assurer le meilleur confort possible à la patiente, à la fois psychologique et physique, tout au long de la prise en charge de sa maladie (les mesures nutritionnelles adaptées, la gestion des effets secondaires des différents traitements, le soutien psychologique, la prise en charge de la douleur...)(88).

Le traitement peut aussi se définir en fonction de l'ordre chronologique de sa mise en place. La thérapie néoadjuvante est définie comme tout traitement anticancéreux administré avant le traitement principal (étant généralement la chirurgie) (89).

Le traitement néoadjuvant est devenu une approche bien établie dans le traitement des cancers du sein localement avancés ou à un stade précoce. A l'origine, il était utilisé pour les maladies localement avancées et inopérables, afin de réduire la taille des tumeurs et de réaliser une résection chirurgicale(90). Il est recommandé pour les femmes présentant une maladie de stade clinique IIA, B et III, ainsi que pour les femmes qui souhaitent subir une chirurgie conservatrice du sein dont les tumeurs sont volumineuses par rapport à la taille de leur sein (91) . Les schémas de chimiothérapie et de biothérapie recommandés dans le cadre du traitement néoadjuvant sont similaires au traitement adjuvant.

Or, le traitement adjuvant ou postopératoire intervient après le traitement principal. Il s'agit en général de la radiothérapie, hormonothérapie ou chimiothérapie intervenant après un geste chirurgical dont l'objectif est d'éliminer les cellules cancéreuses restantes de façon à éviter la survenue des récurrences locales ou à distance(92).

1. LES TRAITEMENTS LOCOREGIONAUX :

1.1 La chirurgie :

La chirurgie est considérée comme le traitement primaire du cancer du sein, de nombreuses patientes au stade précoce étant guéries par la chirurgie seule, et comme elle peut être associée à une chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante pour réduire la taille de la tumeur et faciliter son ablation. Les objectifs de la chirurgie du cancer du sein comprennent la résection complète de la tumeur primaire, avec des marges négatives pour réduire le risque des récurrences locales, et la stadification pathologique de la tumeur et des ganglions lymphatiques axillaires pour fournir les informations pronostiques nécessaires(93). On constate plusieurs types de la chirurgie pour le traitement du cancer du sein selon l'importance de l'exérèse (94). Il existe deux principaux types d'intervention

La chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie ou segmentectomie).

La chirurgie mammaire non conservatrice (la mastectomie) (95).

1.1.1 Les types de la chirurgie :

1.1.1.1 La chirurgie mammaire conservatrice :

La chirurgie mammaire conservatrice consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent afin de conserver la majeure partie du sein. Elle a été proposée initialement dans les années 1960–1970 en Europe. Elle est souvent suivie d'une irradiation adjuvante du sein entier (96). Son but est non seulement de préserver le sein, mais aussi d'obtenir un résultat esthétiquement acceptable, l'aspect cosmétique après une chirurgie conservatrice est déterminé par des facteurs chirurgicaux tels que la taille, l'emplacement de l'incision, la gestion de la cavité de la tumorectomie et l'étendue de la dissection axillaire(97). Le traitement conservateur est le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2 de petites tailles, unifocales, non inflammatoires et des tumeurs moins de 3 cm (96).

Les contre-indications de la chirurgie mammaire conservatrice comprennent :

- La présence des microcalcifications.
- Les maladies du tissu conjonctif, en particulier la sclérodermie et le lupus érythémateux systémique (98).
- Tumeurs plus de 5 cm.
- Tumeurs de grande taille par rapport à la taille du sein.
- Carcinome canalaire in situ étendu.
- Cancer du sein inflammatoire.
- Radiothérapie antérieure de la paroi thoracique ou du sein.
- Syndrome de Li-Fraumeni (mutation de p53).
- Grossesse du premier trimestre (99)
- Et autres...

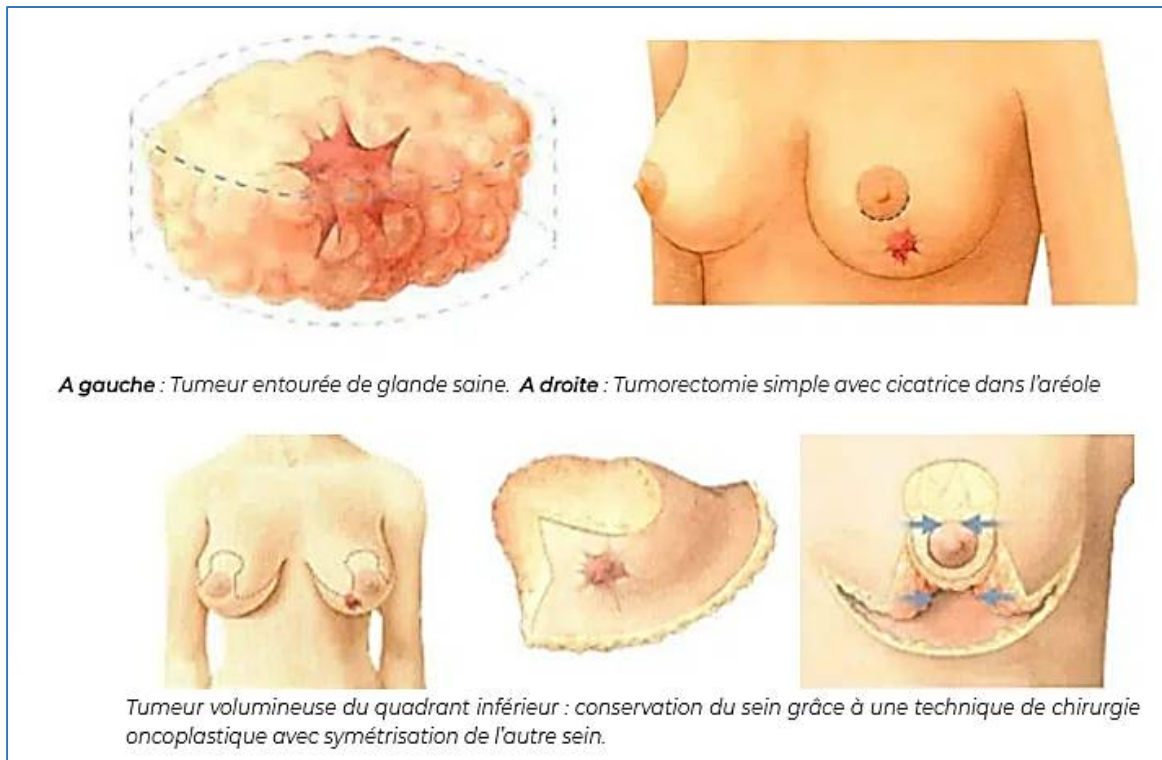


Figure 18: La chirurgie mammaire conservatrice (100).

1.1.1.2 La chirurgie mammaire non conservatrice :

La chirurgie mammaire non conservatrice (la mastectomie) consiste à une ablation totale du sein y compris l'aréole et le mamelon. Il existe deux types de la chirurgie mammaire non conservatrice : la mastectomie totale ou simple, et la mastectomie radicale modifiée (95). L'approche de la mastectomie a évolué depuis que William Halsted a décrit pour la première fois ce qui est aujourd'hui appelé la mastectomie radicale modifiée en 1894 qui comprend l'ablation de tout le sein, du mamelon, de l'aréole et des ganglions lymphatiques axillaires (niveaux I, II et III) avec préservation des deux muscles pectoraux (101). Or, la mastectomie totale préserve les ganglions axillaires ainsi que les deux muscles pectoraux.

La mastectomie est indiquée chez les patientes dont la maladie est multifocale ou multicentrique dans le sein en raison du volume et de la distribution de la maladie, de même, les patientes qui présentent une maladie locorégionale avancée, notamment des tumeurs primaires de grande taille (lésions T2 de plus de 5 cm). Ainsi, les patientes qui présentent un

cancer du sein inflammatoire sont également traitées par une mastectomie, en plus de la chimiothérapie systémique et de la radiothérapie (102). En outre, les patientes atteintes de la maladie de Paget du sein peuvent également envisager une mastectomie(103). Il existe peu de contre-indications à la mastectomie. Elle est contre-indiquée chez les patientes présentant une maladie métastatique connue, chez les personnes dont l'état de santé est médiocre et qui ne peuvent pas tolérer une anesthésie générale, ainsi que chez certaines patientes présentant une maladie locorégionale avancée et nécessitant un traitement néoadjuvant pour réduire le stade de leur tumeur avant toute résection chirurgicale (104).

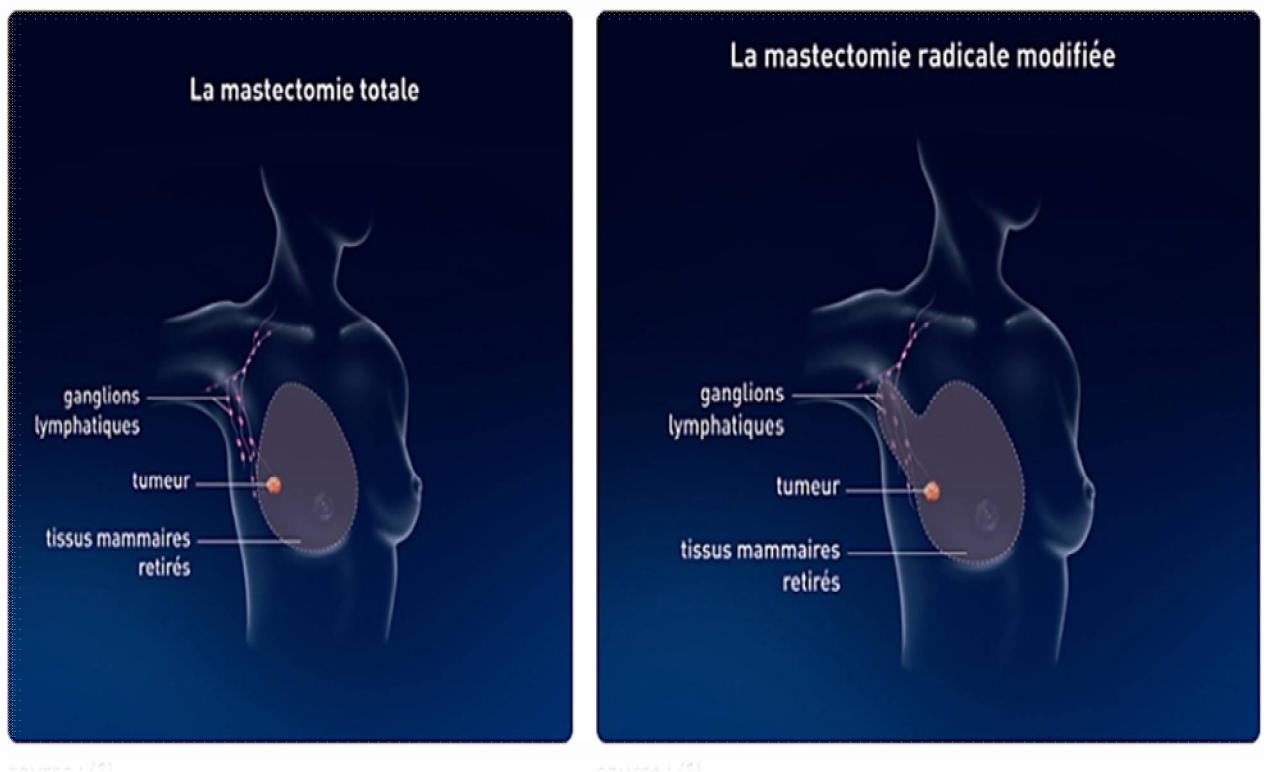


Figure 19: les types de la mastectomie (105).

1.1.1.3 La chirurgie axillaire :

Elle consiste à retirer un ensemble des ganglions lymphatiques atteints au niveau des aisselles, à déterminer le stade du cancer et à planifier le meilleur traitement (106).

Les types de la chirurgie axillaire :

Même si les ganglions lymphatiques avoisinants ne sont pas gonflés, ils doivent être examinés pour détecter un éventuel cancer. Cela peut se faire de deux manières différentes. La biopsie des ganglions sentinelles (SLNB) est la méthode la plus courante et seuls quelques ganglions sont enlevés. Mais dans certains cas, un curage des ganglions lymphatiques axillaires (ALND), qui permet de les enlever, peut être nécessaire (107).

- **La biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles :**

Après l'injection d'une substance radioactive ou un colorant bleu, les vaisseaux lymphatiques vont transporter ces substances le long du chemin que le cancer est susceptible d'emprunter. Les premiers ganglions lymphatiques vers lesquels le colorant ou la substance radioactive se dirige seront les ganglions sentinelles. Les ganglions retirés sont ensuite examinés de près en laboratoire par un pathologiste qui recherche des cellules cancéreuses. Si un cancer est détecté dans les ganglions sentinelles, le chirurgien peut procéder à un curage axillaire pour enlever les ganglions lymphatiques. Si aucune cellule cancéreuse n'est observée dans les ganglions, le curage axillaire n'est plus nécessaire(107).

- **La dissection des ganglions lymphatiques axillaires :**

Au cours de cette intervention, entre 10 et 40 ganglions lymphatiques (mais généralement moins de 20) sont prélevés dans la zone située sous le bras (aisselle) afin de vérifier que le cancer ne s'est pas propagé. La dissection lymphatique axillaire est généralement effectuée en même temps qu'une mastectomie ou qu'une chirurgie conservatrice du sein (CCS), mais elle peut être réalisée dans le cadre d'une seconde opération. Elle peut être nécessaire :

Si une biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles précédente a montré que 3 ou plus des ganglions lymphatiques de l'aisselle contenaient des cellules cancéreuses.

Si des ganglions lymphatiques gonflés à l'aisselle ou à la clavicule sont palpables avant l'opération ou visibles sur des tests d'imagerie révèlent un cancer.

Si la biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles est positive pour les cellules cancéreuses après avoir administré une chimiothérapie pour réduire la tumeur avant la chirurgie (107) .

1.1.2 Les effets secondaires de la chirurgie :

Les effets secondaires du traitement chirurgical du cancer du sein varient selon le type de l'intervention pratiquée et selon la personne. Parmi les effets secondaires il y a :

❖ Le syndrome de la douleur chronique :

C'est la complication la plus rapportée par les survivantes du cancer du sein , la douleur est généralement d'origine neuropathique (108).L'Association internationale pour l'étude de la douleur définit le syndrome douloureux post-mastectomie comme une douleur chronique, non maligne et persistante immédiatement après une chirurgie du cancer du sein, affectant le thorax antérieur, l'aisselle et la partie supérieure du bras (109).

❖ Lymphœdème :

C'est un gonflement régional des bras unilatéraux ou bilatéraux, entraînant des douleurs, une lourdeur, une oppression et une diminution de l'amplitude des mouvements (110). Les principaux facteurs de risque de développement d'un lymphœdème sont un IMC élevé, une mastectomie, le nombre de ganglions lymphatiques enlevés et le curage des ganglions lymphatiques axillaires. Le lymphœdème peut entraîner des difficultés importantes dans les activités normales. Il peut aggraver la douleur, la santé physique et mentale, la qualité de vie et la capacité de survie (111).

❖ Les changements fonctionnels :

Ces changements sont probablement dus à la douleur et la fatigue pendant le traitement, ils se manifestent par une diminution de l'activité physique, des changements psychologiques, un dysfonctionnement cognitif et une diminution de la force musculaire, selon les traitement(112) .

1.2 La radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement qui utilise des rayonnements à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses afin de bloquer leurs multiplications (113).

1.2.1 Les indications de la radiothérapie :

La radiothérapie n'est pas nécessaire pour toutes les personnes atteintes d'un cancer du sein. Elle est généralement utilisée dans les circonstances suivantes :

- ✓ Après une chirurgie conservatrice du sein pour tuer les cellules malignes restantes afin de diminuer le risque de récurrence.
- ✓ Après une mastectomie si la tumeur est supérieure à 5 centimètres ou si les ganglions lymphatiques voisins présentent des signes de cancer.
- ✓ En cas de cancer du sein de stade 4, lorsque le cancer est métastatique (114).

La radiothérapie après une chirurgie mammaire conservatrice :

Depuis la fin des années 1980, plusieurs essais ont prouvé que par rapport à la chirurgie conservatrice seule, la radiothérapie présente des avantages en terme de taux de contrôle local. Ces essais menés entre 1976 et 1991 ont montré que la radiothérapie réduit significativement le risque de récurrence locale (115) (116).

La radiothérapie après une mastectomie :

Au cours des dernières décennies, le rôle de la radiothérapie après une mastectomie totale a connu des grands changements. Trois essais randomisés (deux danois et un canadien) ont montré en 1997 que l'irradiation améliorait la survie globale, le contrôle locorégional et la survie sans récurrence (117).

1.2.2 Les types de la radiothérapie :

Il existe des différents types de la radiothérapie pour le cancer du sein, notamment la radiothérapie externe et la curiethérapie ou la radiothérapie interne.

1.2.2.1 La radiothérapie externe :

Elle est la technique la plus utilisée pour traiter le cancer du sein dont elle utilise des rayonnements qui sont émis vers la zone à traiter par une machine appelée accélérateur linéaire des particules (114). Les types de la radiothérapie à faisceau externe sont les suivants :

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3D-CRT) : Des images tridimensionnelles du cancer sont créées à partir de tomographies ou d'IRM. Cela permet de diriger la radiothérapie avec plus de précision (118).

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Il s'agit d'une forme plus complexe de radiothérapie, l'intensité du rayonnement varie à l'intérieur de chaque champ. Cette technique cible la tumeur et évite les tissus sains mieux que la 3D-CRT conventionnelle (118).

La Radiothérapie stéréotaxique (SRT) : Ce traitement permet de délivrer une dose de radiothérapie importante et précise à une petite zone tumorale.

La protonthérapie : C'est une forme précise de la radiothérapie par faisceau qui utilise l'énergie des protons ou des particules chargées positivement. En raison de sa précision, la protonthérapie peut améliorer le taux de la survie en améliorant le traitement local des tumeurs et en réduisant les lésions des autres organes, ce qui entraîne moins d'effets secondaires liés à la radiation.

La radiothérapie peut augmenter le risque des complications cardiaques. Or, La protonthérapie présente un risque plus faible de ces complications, car elle délivre moins de rayonnement au cœur par rapport à la radiothérapie standard par les photons (119).

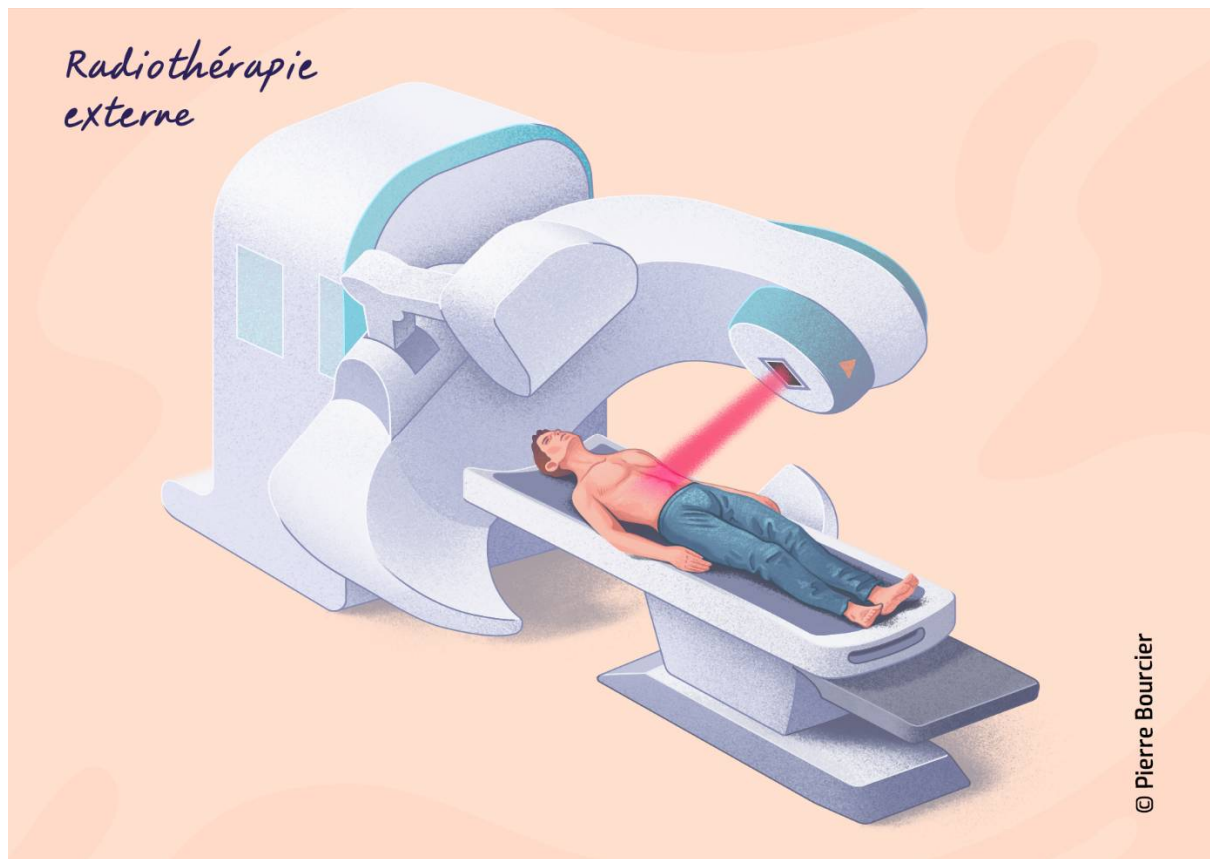


Figure 20: La radiothérapie externe (113).

1.2.2.2 La Curiethérapie ou brachythérapie :

La curiethérapie est un type de traitement du cancer du sein également appelée radiothérapie interne. Elle consiste à placer une source radioactive dans ou près de la tumeur afin de détruire les cellules cancéreuses (120). Elle peut être une option pour certaines femmes après une tumorectomie, en fonction de la taille et de la localisation du cancer. La curiethérapie permet d'envoyer une dose de rayonnement plus élevée directement dans la zone où se trouvait la tumeur avant la chirurgie.



Figure 21: la curiethérapie (121).

1.2.3 Les effets secondaires de la radiothérapie :

Les effets secondaires varient selon la technique utilisée, la dose des rayons délivrés, la zone traitée (la glande mammaire, les ganglions, la paroi du thorax) et l'état général de la patiente.

On distingue : Les effets secondaires immédiats et les effets secondaires tardifs.

Les effets secondaires immédiats :

Fatigue et faiblesse.

Rougeur de la peau.

Douleur : Certaines personnes ressentent une légère gêne ou une douleur autour du sein, ou une raideur dans la région de l'épaule.

Gonflement : Le sein ou les tissus environnants peuvent être gonflés ou enflammés.

Perte de cheveux dans l'aisselle ou la poitrine (122).

Troubles cutanés.

2. LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES OU MEDICAMENTEUX :

Quatre types de médicaments anticancéreux sont utilisés pour traiter le cancer du sein : les molécules de l'hormonothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie. Ce sont des traitements généraux qui agissent sur tout le corps, ils peuvent être utilisés en néoadjuvant, en adjuvant ou comme traitement palliatif.

2.1 La chimiothérapie :

La chimiothérapie utilise des médicaments pour cibler et détruire les cellules cancéreuses. Elle est souvent utilisée en complément d'autres traitements, tels que la chirurgie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie et elle peut être également associée à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées. La chimiothérapie conventionnelle est administrée par voie injectable ou par voie orale généralement toutes les 3 semaines : on parle de J1 pour le premier jour du cycle d'administration et J21 (21ème jour) pour la première administration du cycle suivant soit trois semaines plus tard. Les protocoles de traitements prévoient un nombre de cycles, en général six cycles d'affilée sont organisés. Le nombre de cycle dépend du protocole décidé de traitement et de la ou les molécule(s) administrées. Les molécules de chimiothérapie peuvent être administrées de façon séquentielle, l'une après l'autre ou de façon concomitante lorsque les molécules ont un effet synergique en association.

2.1.1 Les objectifs de la chimiothérapie :

Les objectifs dépendent du stade de la maladie. Ainsi, elle peut être utilisée pour augmenter les chances de guérison, diminuer le risque de récurrence du cancer, soulager les symptômes du cancer ou aider les personnes atteintes à vivre plus longtemps avec une meilleure qualité de vie (124).

❖ La chimiothérapie adjuvante

L'enjeu des traitements adjuvants est double : il s'agit à la fois d'éradiquer la maladie locorégionale par la radiothérapie et la chirurgie afin de prévenir la récurrence locale, mais aussi et surtout d'éradiquer la maladie systémique et d'empêcher la rechute métastatique dont décèdent les patientes. La maladie micrométastatique apparaît très tôt dans l'histoire naturelle

de la tumeur, comme le prouvent les techniques récentes de détection des cellules tumorales circulantes (125). L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'éradication de la maladie micrométastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.

❖ **La chimiothérapie néoadjuvante :**

La chimiothérapie néoadjuvante permet d'augmenter le taux de la conservation mammaire, également d'agir sur la maladie micrométastatique de façon à prévenir la rechute et prolonger la survie globale. Dans les années 1970, ses indications étaient restreintes aux tumeurs localement avancées et inflammatoires. Cette chimiothérapie d'induction s'est étendue aux cancers dits opérables, afin de permettre une chirurgie conservatrice plus fréquente. Elle permet également d'évaluer en temps réel la réponse au traitement néoadjuvant (évaluation *in vivo* de la réponse thérapeutique), ayant un intérêt pronostique et permettant l'étude des facteurs prédictifs de réponse à une thérapeutique néoadjuvante. Ainsi, pour les cancers du sein localisés stade II, III triple négatifs ou HER2 positif, la chimiothérapie néoadjuvante est devenue un standard thérapeutique dont l'optique d'avoir une réponse histologique complète (absence des cellules cancéreuses résiduelles dans le sein et dans les ganglions lymphatiques régionaux), corrélée à une meilleure survie globale (SG) et survie sans événement (126).

❖ **La chimiothérapie palliative:**

Elle s'adresse aux formes métastatiques ou avancées non éligibles aux traitements curatifs. Ses objectifs sont : l'amélioration de la qualité de vie, le soulagement des symptômes, la prolongation de la survie globale, et de la survie sans progression tout en étant le moins nocif possible. Elle ne peut être administrée qu'à des malades cancéreux ayant un excellent index de performance, et est maintenue jusqu'à la progression de la maladie.

La chimiothérapie métronomique peut être une alternative à la chimiothérapie conventionnelle, elle consiste en l'administration fréquente, voire quotidienne, des produits chimiothérapeutiques à des doses nettement inférieures à la dose maximale tolérée, sans pause prolongée. Elle demeure une option de traitement très intéressante en particulier chez les patientes ne nécessitant pas une réponse tumorale rapide ou fragiles (127).

2.1.2 Les mécanismes d'action des cytotoxiques :

Le principal mécanisme des agents cytotoxiques est de causer des dommages à l'ADN et de perturber la réplication de l'ADN dans les cellules qui se prolifèrent. Les agents de chimiothérapie utilisés dans le cancer du sein diffèrent par leurs mécanismes d'actions.

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à des différentes classes médicamenteuses :

- Interférence avec le métabolisme des acides nucléiques et des enzymes impliquées dans leurs synthèses (anti-métabolites).
- Dommage et perturbation de la réplication de l'ADN (alkylants, anthracyclines).
- Perturbation de la division cellulaire (poisons de fuseau mitotique).

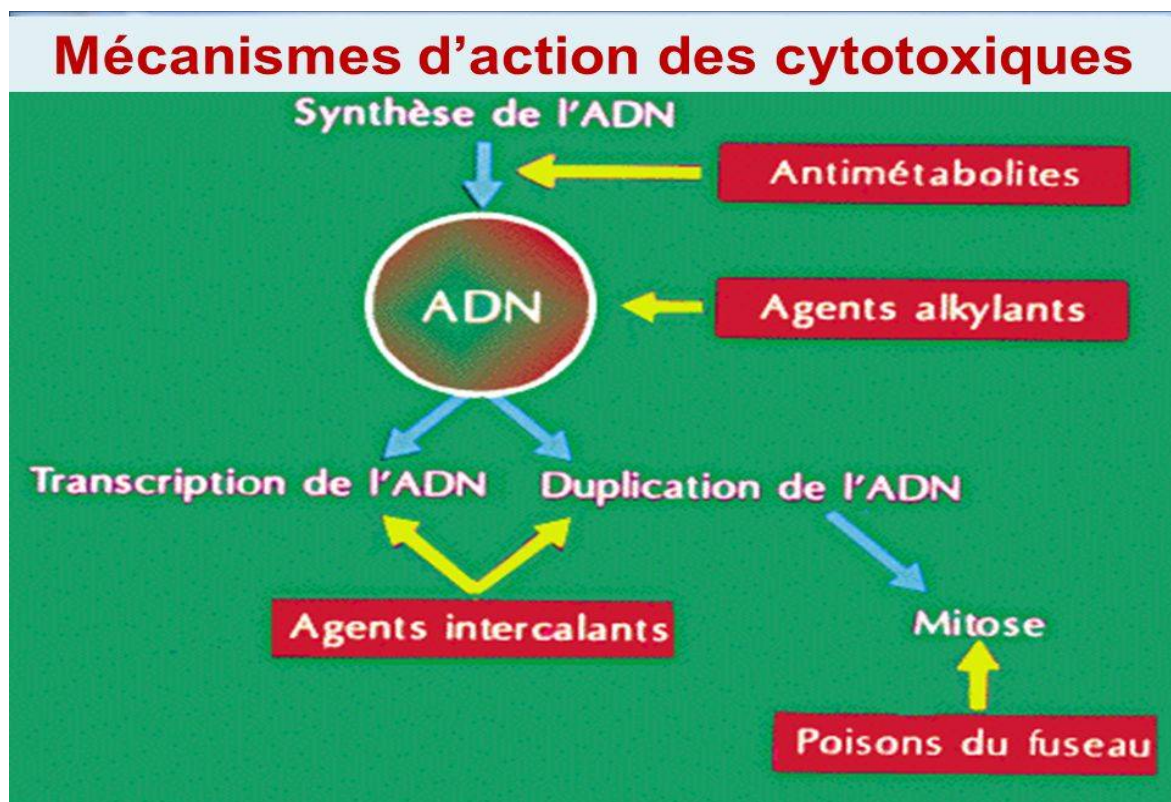


Figure 22: les mécanismes d'action des différents cytotoxiques (128).

2.1.3 Les drogues actives :

2.1.3.1 Les agents alkylants :

2.1.3.1.1 Les moutardes azotées :

- **Cyclophosphamide : ENDOXAN ***

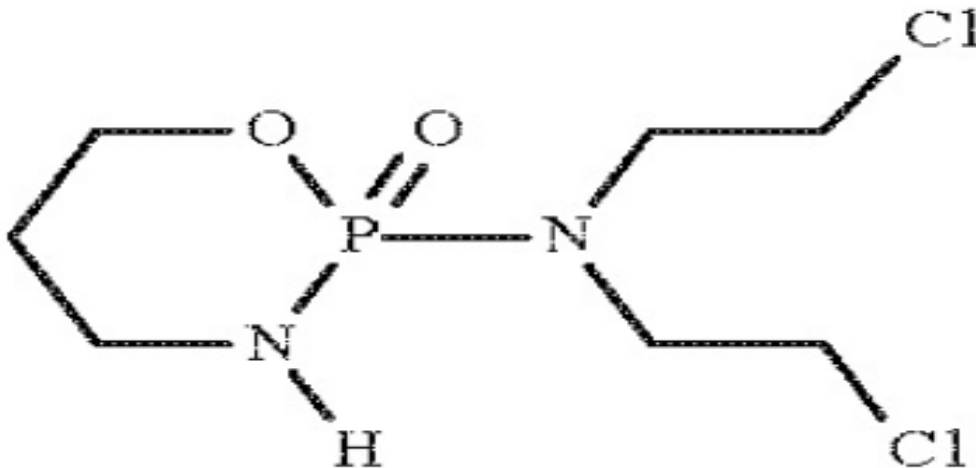


Figure 23: La structure chimique du cyclophosphamide (129) .

Le cyclophosphamide appartient à la famille des moutardes azotées qui exerce ses effets par l'alkylation de l'ADN (130). La majorité des effets antinéoplasiques du cyclophosphamide sont dus à la moutarde phosphoramidate formée lors du métabolisme du médicament par des enzymes hépatiques comme le cytochrome P-450. Les enzymes hépatiques transforment d'abord le cyclophosphamide en hydroxycyclophosphamide, puis le métabolise ensuite en aldophosphamide et puis en acroléine qui est toxique. L'acroléine n'a pas d'activité antitumorale mais est le principal agent responsable de la manifestation de la cystite hémorragique (131).

Le cyclophosphamide faisait partie du protocole historique de chimiothérapie CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile), standard historique des années 1970 avec une réponse objective de 50%, une durée de réponse de 6-9 mois et une survie globale de 15-18 mois. Au vu des avancées majeures dans la prise en charge du cancer du sein, ce protocole n'est plus utilisé au stade métastatique. En situation adjuvante, comparé à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire, le protocole CMF était à l'origine d'une réduction du risque de rechute de 24 % (± 3 %) et de décès de 14 % (± 4 %) (132). Détrôné par l'arrivée des anthracyclines et des taxanes dans les stades précoces, son utilisation semble se limiter à certaines formes lumineales sans envahissement ganglionnaire.

Actuellement, le cyclophosphamide fait partie des combinaisons à base d'anthracyclines (AC 60, EC 100) ou des taxanes (TC, TAC) ou seul sous forme metronomique par voie orale à une dose de 50 mg une fois par jour en continu.

Les effets indésirables courants signalés dans plusieurs études et essais cliniques impliquant l'utilisation du cyclophosphamide comprennent la cystite hémorragique, l'aménorrhée, l'alopecie et des épisodes de nausées et de vomissements (133). Le cyclophosphamide peut provoquer une myélosuppression entraînant le développement d'une septicémie et d'un choc septique. Il existe également des rapports de cardiotoxicité, de toxicité pulmonaire et des tumeurs malignes secondaires dans certains cas d'utilisation du cyclophosphamide. Comme il peut également affecter les processus d'ovogenèse et de spermatogenèse, entraînant une stérilité chez les deux sexes. La stérilité peut se manifester par une aménorrhée chez la femme et une atrophie testiculaire chez l'homme.

Comme pour tout médicament, l'utilisation du cyclophosphamide n'est pas recommandée chez les patientes présentant des allergies ou des réactions d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses métabolites et chez les femmes enceintes ou qui allaitent car l'utilisation de ce médicament a été associée à une toxicité embry-fœtale. Il est fortement recommandé aux patientes recevant un traitement par cyclophosphamide d'éviter toute grossesse pendant le traitement et d'utiliser des mesures contraceptives (134).

2.1.3.1.2 Les organoplatines :

❖ Les sels de platine :

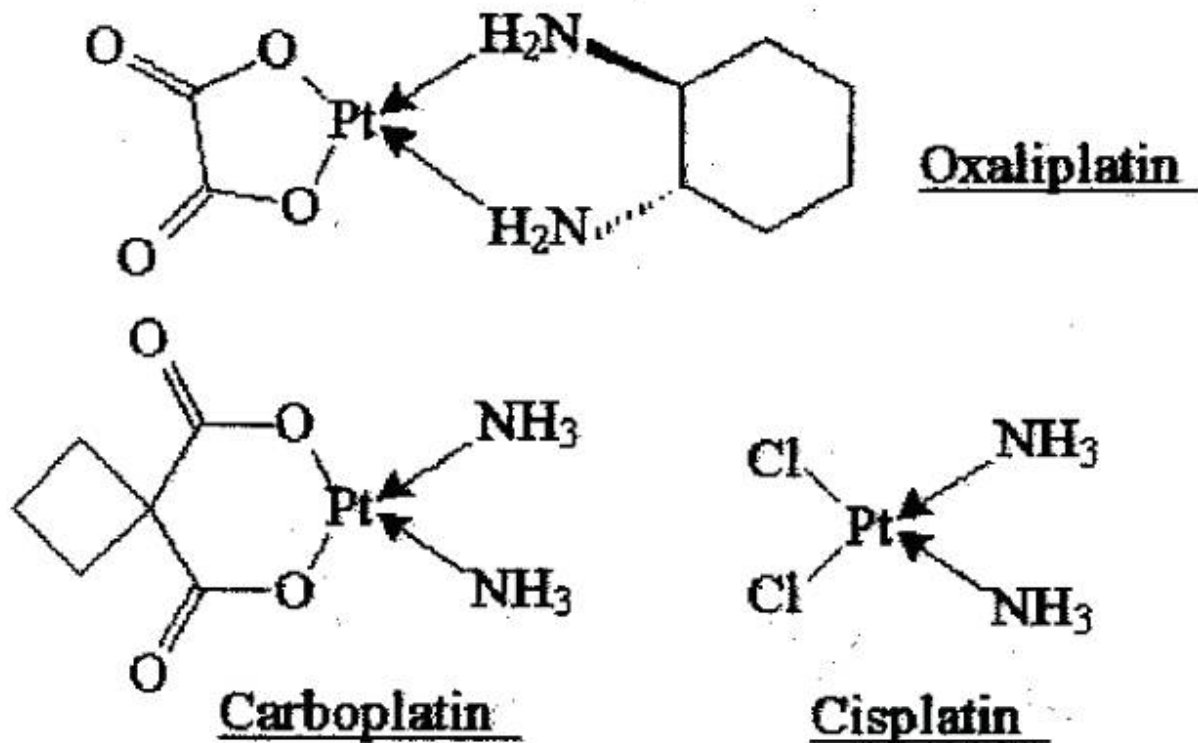


Figure 24: les structures chimiques des sels de platine (135).

Le premier sel de platine à avoir été découvert est le cisplatine : sa première synthèse date de 1844. Son action cytotoxique a été découverte accidentellement par Rosenberg qui a observé une inhibition de la division cellulaire sur *Escherichia Coli* au contact d'une électrode de platine. Cette découverte lui a suggéré une possible action anti tumorale des composés à base de platine. L'efficacité de ces sels de platine dans les cancers humains n'a été démontrée que dans les années 1970. Sur 3 000 dérivés du platine testés comme anti tumoraux seulement 30 sont parvenus à l'étape d'étude clinique. Actuellement 3 sels de platine sont couramment utilisés : le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine. Ce sont des agents anti néoplasiques de

la famille des alkylants qui forment un complexe avec les bases puriques de l'ADN. Ils modifient ainsi la conformation de la double hélice d'ADN. Ils forment des liaisons covalentes avec l'ADN (pont intra ou inter brins) empêchant le processus de la réplication et de la transcription (136) . Ces lésions induisent des cassures simples ou doubles du brin de l'ADN conduisant à l'apoptose de la cellule (137).

Les toxicités les plus fréquentes de ces molécules sont digestives (nausées, vomissements), hématologiques (myélosuppression), neurologiques (neuropathies périphériques), rénales et otologiques (perte auditive et acouphène) (138) . Le carboplatine est moins néphrotoxique que le cisplatine et il présente moins de toxicités digestives. Néanmoins, la myélosuppression est plus importante (139).

Dans le cancer du sein, les sels de platine (cisplatine et carboplatine) ont été évalués dans de nombreux essais cliniques, que soit au stade précoce ou avancé, en monothérapie ou associés à d'autres molécules.

La place du Carboplatine en néoadjuvant reste très débattue : plusieurs études ont montré une augmentation de la réponse pathologique complète (pCR) dans les schémas avec le carboplatine mais les données en termes de bénéfice en survie globale et en survie sans événement restent contradictoires (140).

Le bénéfice du carboplatine se heurte à une toxicité hématologique très importante. De même, le schéma de prescription optimale du carboplatine n'est pas connu. En pratique, l'ajout du carboplatine en situation néoadjuvante est discuté en absence de réponse à la séquence anthracycline-cyclophosphamide. Actuellement, le carboplatine fait partie du traitement néoadjuvant des tumeurs triples négatives associant le pembrolizumab à la chimiothérapie approuvée par la FDA dans cette indication (141).

En situation métastatique, des études antérieures de 2005 menées chez des patientes avec un cancer du sein avancé non sélectionné rapportaient une activité antitumorale significative des sels de platine en monothérapie, notamment dans les groupes RH - et peu prétraités. Chez les patientes naïves de traitement ces études permettaient d'obtenir un taux de réponse de 50% pour le cisplatine et 32% pour le carboplatine versus 10% chez les patientes prétraitées (137).

D'autres études comparatives plus récentes ont suggéré l'efficacité de ces molécules dans les cancers du sein avancés. Une méta-analyse de 2016 regroupant 23 essais était en faveur de l'utilisation des sels de platine, malgré certaines limites des études examinées : avec un bénéfice en survie globale, en survie sans progression, en taux de réponse objective, et avec une tolérance acceptable (142).

Les sels de platine ont été testés comme option thérapeutique pour les tumeurs mutées BRCA et triple négatives. Ceci a abouti à des résultats prometteurs observés chez les porteurs des mutations BRCA1, traités par cisplatine, en situation néoadjuvante et métastatique (143). Les patientes atteintes de cancer du sein métastatique ou porteurs d'une mutation BRCA ont été randomisées en 2 groupes de traitement : carboplatine versus docétaxel ; dans un sous-groupe des patientes atteintes d'un cancer du sein germlinal muté par BRCA1/2, le carboplatine a montré un taux de réponse objective deux fois plus élevé que le docétaxel (68 % contre 33 %).

Par conséquent, les recommandations actuelles dans le cancer du sein avancé Suggèrent l'utilisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine dans ces dernières indications (144).

- ✓ Pour les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, dans les recommandations actuelles, les sels de platine devraient être utilisés dans l'arsenal thérapeutique.
- ✓ Pour les patientes atteintes de cancer du sein métastatique avec des mutations de BRCA, chez les patientes préalablement traitées par une anthracycline avec ou sans taxanes, un schéma par les sels de platine est l'option préférentielle de la chimiothérapie.

2.1.3.2 Les agents intercalants :

Les inhibiteurs de la topoisomérase II :

❖ Les anthracyclines :

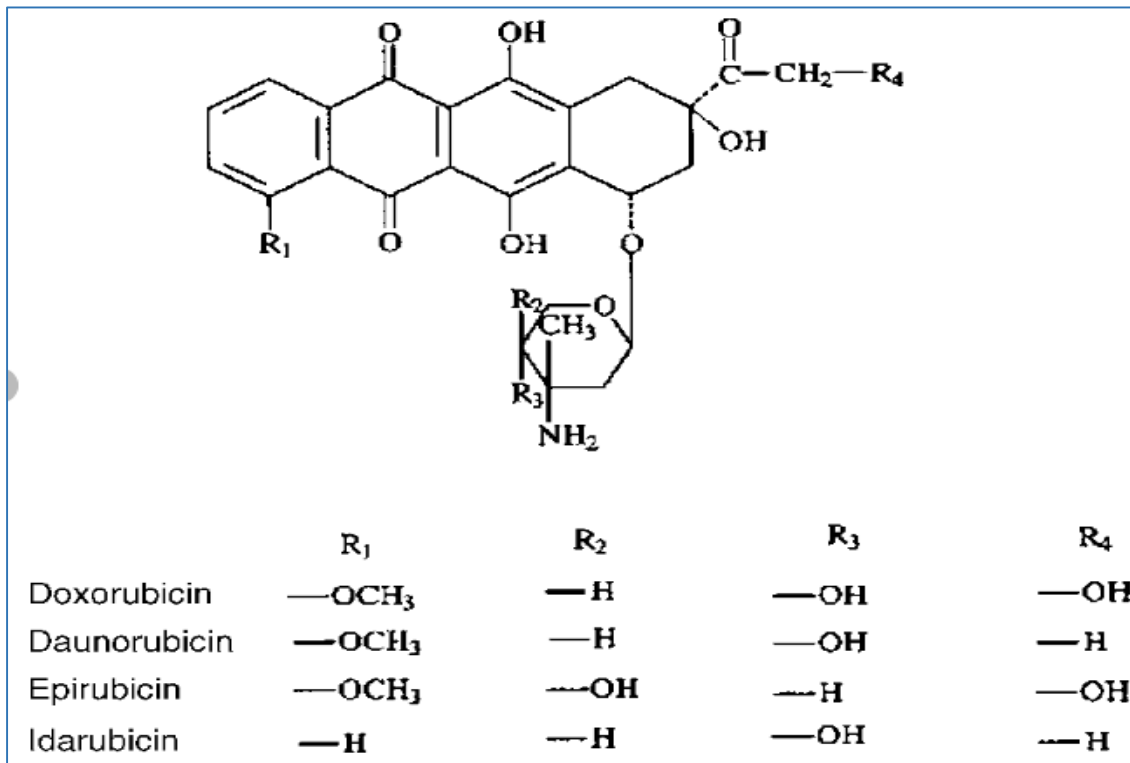


Figure 25: la structure chimique des anthracyclines (145).

Ce sont des médicaments extraits de Streptomyces qui induisent une cassure définitive du double brin d'ADN. L'épirubicine et la doxorubicine sont les médicaments les plus couramment utilisés dans les cancers du sein. Il est prouvé que les anthracyclines fonctionnent mieux que d'autres médicaments de chimiothérapie (146) . Elles sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité aux anthracyclines, des maladies hépatiques sévères et des pathologies cardiaques telles que les troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque ou la dysfonction ventriculaire. Les principaux effets indésirables des anthracyclines sont des mucites, des troubles digestifs, des effets hématologiques, des troubles cardiaques , alopecie(147).

En situation adjuvante, les anthracyclines ont été évaluées dans divers essais prospectifs randomisés. Les différents régimes à base d'anthracycline ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % et de décès de 16 % par rapport au CMF. L'étude NSABP a comparé, dans deux essais (NSABP B-15 et NSABP B-23), le protocole CMF et les régimes de chimiothérapie à base d'anthracycline : ces essais ont montré que quatre cycles d'AC étaient équivalents à six cycles de CMF en termes de survie globale et de survie sans récurrence (148) (149). Une méta-analyse et d'autres essais randomisés ont montré que six cycles d'un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline étaient supérieurs à six cycles de CMF (150).

En situation néoadjuvante, l'étude la plus importante a randomisé 1523 patientes avec un cancer du sein opérable d'emblée entre une chimiothérapie pré ou postopératoire de type AC 60. Le taux de réponse objective était de 80 %, dont 36 % de réponse complète dans le bras préopératoire. La réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante permettait un *down staging* ganglionnaire de 37 % par rapport au groupe postopératoire et un taux de chirurgie conservatrice de 67 % versus 60 % en faveur du bras préopératoire. Les résultats de cette étude et son actualisation à neuf ans n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de survie globale et de survie sans rechute entre les deux bras (151).

Dans les stades précoces HER2 négatif, un schéma de dose dense est devenu l'option préféré chez les patientes à haut risque, dans les différentes recommandations. Sur les données publiées, un schéma de dose dense a montré un bénéfice en termes de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancers du sein HER2 négative et devient une option valide en néoadjuvant et en adjuvant.

La doxorubicine liposomale pégylée (DLP ; CAELYX*) a été développée dans le but d'améliorer l'indice thérapeutique des anthracyclines et d'en diminuer la toxicité. Le capsulage de la DLP transforme la pharmacocinétique du médicament en entraînant une modification sensible du profil de toxicité comparé à la doxorubicine conventionnelle. Concernant la DLP, on constate une diminution des incidents graves par la réduction de l'exposition des tissus sains au médicament, et la possibilité d'augmenter le niveau de réponse par l'accumulation du médicament dans la tumeur.

La doxorubicine liposomale a montré un réel intérêt en cas de rechute après un traitement adjuvant ou néo-adjuvant par les anthracyclines conventionnelles. La DLP est aussi efficace que la doxorubicine conventionnelle, avec une moindre cardiotoxicité. Elle est moins alopeciante mais dotée de toxicités cutanéomuqueuses significativement plus marquées : syndrome main - pied, stomatites et mucites, souvent limitantes. Son utilisation doit parfois être restreinte à la monothérapie, et il peut être nécessaire de réduire son dosage (152).

Tableau 3 : les doses recommandées des anthracyclines dans le traitement du cancer du sein (153) :

	Epirubicine	Doxorubicine	Doxorubicine Liposomale pégylée
Nom de spécialité	FARMORUBICINE * EPIRUBICINE MYLAN*	D-RUBICIN* ADRIBLASTINE *	CAELYX*
La dose recommandée	60-90 mg/m ² IV cycles de 3 semaines. Dose cumulative maximale de 900 mg/m ² (154).	60-75mg/m ² IV à l'intervalle de 21 jours protocole conventionnel. 60mg/m ² IV à l'intervalles de 15 jours schéma dose dense. 20mg/m ² IV hebdomadaire. Dose cumulative maximale recommandée 450-500mg/m ² (155).	50mg/m ² IV à L'intervalle de 28 jours. Dose cumulative Maximale recommandée 2220 mg/m ²

2.1.3.3 Les Antimétabolites :

Ils bloquent et inhibent la synthèse de l'ADN.

2.1.3.3.1 Les Antagonistes pyrimidiques :

- Le 5 Fluorouracile (5 FU) :

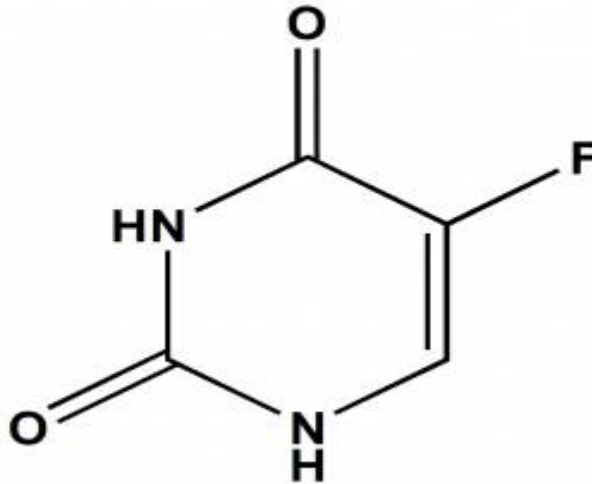


Figure 26: la structure chimique du 5 Fluorouracile (156).

Le 5 fluorouracile (5-FU) est un analogue de la pyrimidine qui inhibe la synthèse de l'ADN. Le 5-FU doit être converti en son nucléotide actif pour avoir une activité cytotoxique. Il est administré par voie IV (157). Il a de nombreux effets indésirables lorsqu'il est utilisé par voie systémique. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez les patients recevant un traitement systémique par le 5-FU est la diarrhée. Les autres effets indésirables courants sont les vomissements, les nausées et la déshydratation. Les effets indésirables plus préoccupants qui nécessitent une surveillance chez les patients recevant une chimiothérapie systémique par 5-FU comprennent la neutropénie, l'embolie pulmonaire, les troubles cardiaques, la thrombocytopénie et la leucopénie (158).

Actuellement, Le 5 FU ne figure plus dans les protocoles de la chimiothérapie du cancer du sein.

- La capécitabine : XEPINE* / XELODA*

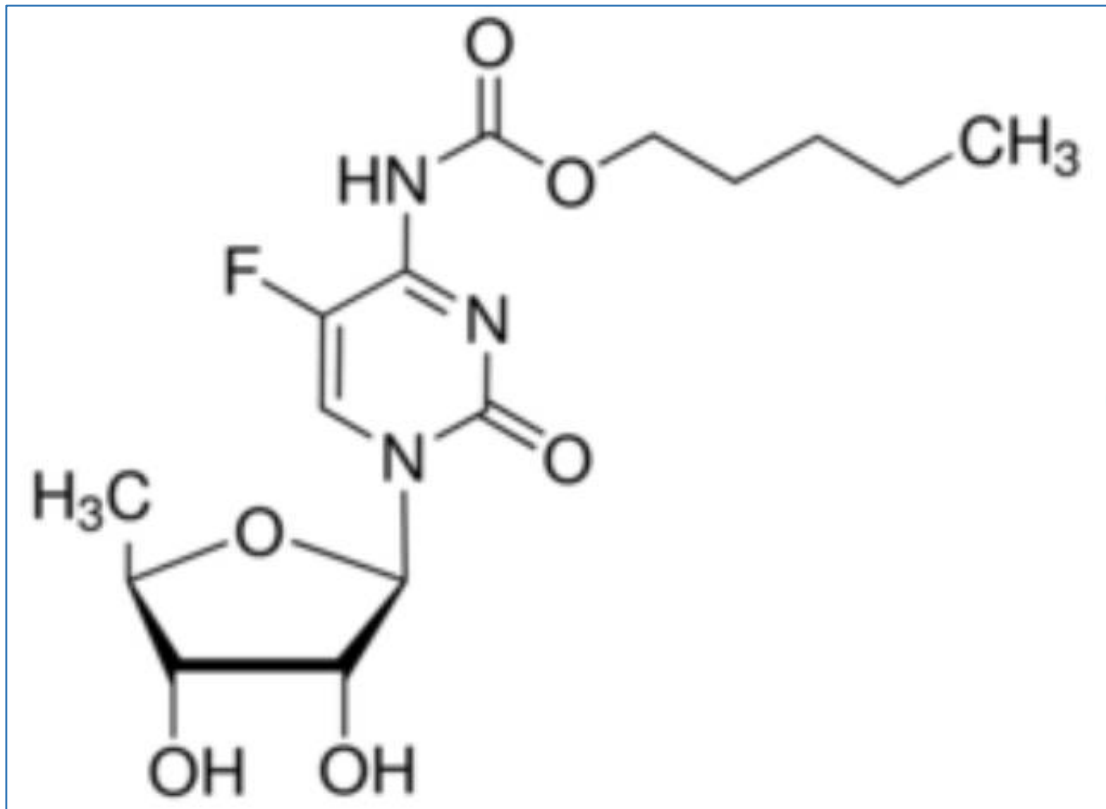


Figure 27: la structure chimique de la capecitabine (159).

La capécitabine est une prodrogue du 5 FU, administrée par voie orale, qui est indiquée aux États-Unis et en Europe, en association avec le docétaxel ou en monothérapie, pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique résistant aux anthracyclines et aux taxanes. La dose recommandée est de 1000-1250 mg/m² administrée deux fois par jour (équivalent à 2500 mg/m²/jour) pendant 14 jours suivis d'un repos de 7 jours. L'avantage majeur de ce produit est son administration orale permettant un traitement à domicile.

Elle est utilisée en 1^{ère} ligne chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 négatif prétraités par les anthracyclines et les taxanes en cas d'une maladie lentement évolutive sans menace vitale à court terme, mais également utilisée chez les patientes âgées trop fragiles pour recevoir une polychimiothérapie (144).

Des polychimiothérapies incluant la capecitabine peuvent être utilisés, ainsi, la capecitabine peut être utilisée en association avec les taxanes et la vinorelbine dans les formes menaçantes nécessitant une réponse rapide. Comme, elle peut être également utilisée en association avec le trastuzumab dans les tumeurs HER2 positifs

Les comprimés de capecitabine doivent être pris dans les 30 minutes suivant un repas (160). Elle est contre-indiquée chez les patientes présentant une hypersensibilité connue au fluorouracile et chez celles atteintes d'insuffisance rénale sévère (la clairance < 30 ml/min), la dose du médicament chez les patientes présentant un dysfonctionnement rénal modéré (Clairance : 30-50 ml/min) doit être de 75 % de la dose complète normale. Les patientes présentant un léger dysfonctionnement rénal (clairance > 50 ml/min) peuvent recevoir la dose complète, mais avec une surveillance étroite pendant le traitement (161). Elle est également contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère, de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopénie sévères.

Des effets indésirables ont été signalés par la plupart des patientes recevant de la capecitabine tels que le syndrome main pied qui est l'effet indésirable le plus fréquent, les troubles gastro-intestinaux qui peuvent inclure des nausées, des vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, stomatite, constipation et les troubles cardiaques.... (162).

- **La gemcitabine :**

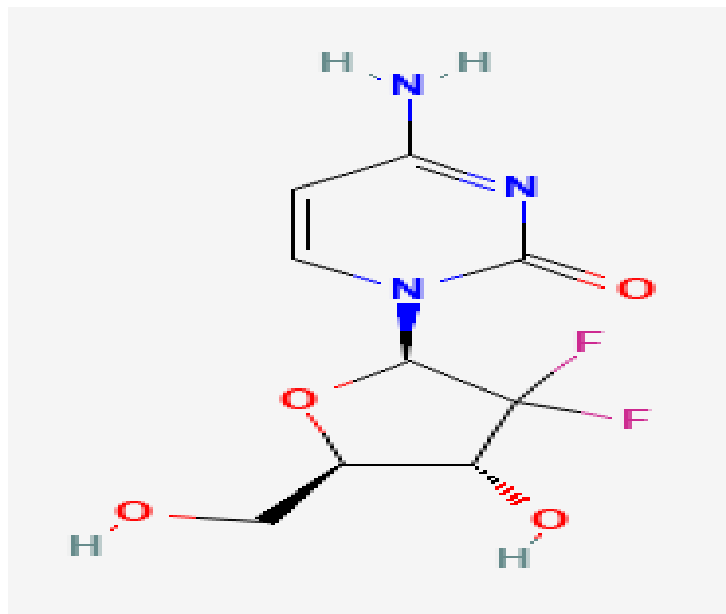


Figure 28: la structure chimique de la gemcitabine (163).

La gemcitabine est un analogue de la pyrimidine, elle est structurellement similaire à la cytarabine, mais son spectre d'activité antitumorale est plus large en raison de sa pharmacologie cellulaire et de son mécanisme d'action. La gemcitabine semble empêcher la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S, ce qui arrête la synthèse de l'ADN et conduit finalement à l'activation d'apoptose (164). Elle a été utilisée dans une grande variété des tumeurs malignes, à la fois en monothérapie et en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. Bien que la gemcitabine soit un médicament relativement bien toléré lorsqu'elle est utilisée en monothérapie, son profil de toxicité peut varier de manière significative en fonction du schéma d'administration. En utilisant la perfusion standard de 30 minutes, les anémies de grade 3 et 4 surviennent respectivement dans 9,9 et 1,6% des cas. Les neutropénies de grade 3 et 4 surviennent respectivement dans 11,5 et 2,9% des cas. Parmi les toxicités non hématologiques ; l'œdème, la toxicité cutanée, la fièvre et la toxicité pulmonaire sont fréquemment signalés (165).

La gemcitabine fait partie aujourd'hui des médicaments anticancéreux actifs et utilisés dans le cancer du sein en situation métastatique. Grâce à son profil de tolérance favorable, elle peut être associée facilement à d'autres agents anticancéreux tels que les sels de platine, le trastuzumab, la vinorelbine et les taxanes.

2.1.3.3.2 Les antagonistes foliques :

- **Le méthotrexate :**

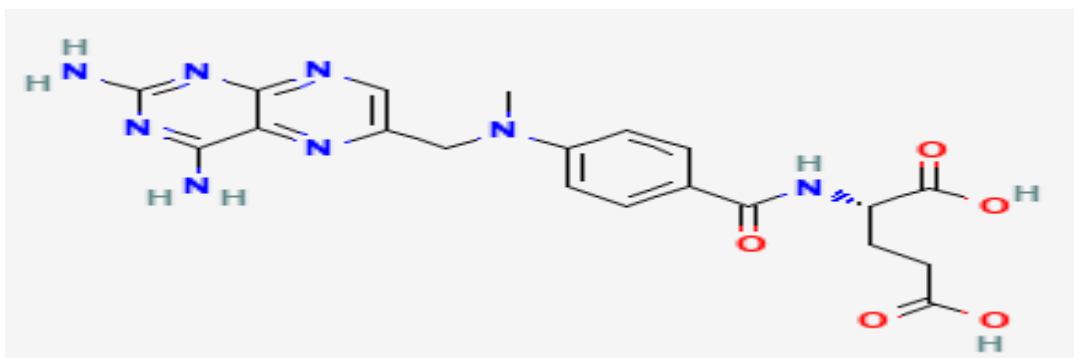


Figure 29: la structure chimique du méthotrexate (166).

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite qui est souvent utilisé en chimiothérapie. Il est utilisé seul ou en association pour traiter le cancer du sein à un stade précoce et avancé. Les effets indésirables les plus courants sont les manifestations gastro-intestinales telles que nausées, vomissements, ulcères des muqueuses et anorexie. Ces effets sont observés chez la plupart des patientes et sont facilement pris en charge (167). Le principal effet indésirable du méthotrexate est l'hépatotoxicité. En cas de traitement de longue durée, une échographie et une biopsie du foie sont nécessaires pour déterminer le niveau des lésions hépatiques. L'alopécie, la fatigue, la fièvre, l'augmentation du risque d'infection, les saignements gastro-intestinaux, la pancréatite, la pneumopathie interstitielle et l'insuffisance rénale sont d'autres effets secondaires potentiellement mortels (168).

L'utilisation du méthotrexate est contre-indiquée chez les patientes présentant des réactions d'hypersensibilité à ce médicament. Les femmes enceintes ou allaitantes doivent éviter d'utiliser le méthotrexate en raison du risque élevé de tératogénicité et d'excrétion dans le lait maternel. La prudence est nécessaire pour son utilisation chez les patients présentant des troubles sanguins préexistants, tels qu'une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie importante (169).

2.1.3.4 Les poisons de fuseau ou les anti-microtubules :

2.1.3.4.1 Les taxanes :

Les taxanes sont des antimétabolites qui agissent en se liant aux tubulines/microtubules qui ont un rôle clé dans la division cellulaire. La liaison des taxanes à la β -tubuline favorise l'assemblage des microtubules, cette fixation les stabilise et inhibe leur capacité de dépolymérisation, ce qui entraîne le blocage de la mitose cellulaire, conduisant à l'apoptose (170). Ils sont représentés par le paclitaxel, le docétaxel et le nab-paclitaxel.

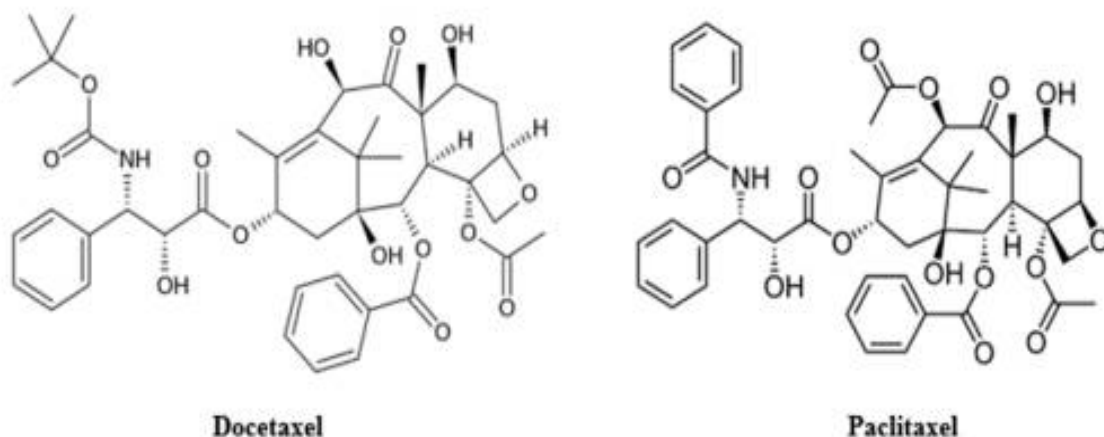


Figure 30: La structure chimique du docetaxel et du paclitaxel (171).

- **Paclitaxel :**

Le paclitaxel a été le premier médicament de la famille des taxanes à être découvert grâce à un partenariat entre l'institut nationale du cancer (NCI) et le ministère américain de l'agriculture (USDA). Une recherche approfondie des agents anticancéreux potentiels à partir des produits naturels a abouti à la découverte du paclitaxel dans l'extrait d'écorce de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) (172). Il est administré par voie intraveineuse. Les patients doivent être prémédiqués avec des corticostéroïdes, de la diphenhydramine et des antagonistes H2 avant la perfusion afin d'éviter l'anaphylaxie et les réactions d'hypersensibilité graves. Les effets indésirables les plus fréquents du paclitaxel sont l'alopécie, les nausées, les vomissements, la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, les réactions d'hypersensibilité, l'arthralgie, la myalgie et la faiblesse (173).

- **Docetaxel :**

Le docétaxel est un agent anticancéreux de deuxième génération de la famille des taxanes (174). C'est un Dérivé du Paclitaxel. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, les schémas posologiques possibles du docétaxel présentent une variabilité considérable. L'administration peut se faire en une seule fois ou sous forme des doses régulières administrées à des intervalles allant d'une fois par semaine à une fois toutes les cinq semaines (175).

Les effets indésirables fréquemment observés chez les patientes traitées par le docétaxel comprennent les réactions à la perfusion, la myélosuppression, la neutropénie fébrile, la fatigue, la diarrhée, l'alopecie, l'anémie, la dyspnée et les troubles digestifs (176).

Le développement des taxanes s'est révélé être un tournant majeur dans la prise en charge du cancer du sein avec l'arrivée du Paclitaxel et du Docetaxel. Le paclitaxel est la première molécule à avoir inauguré la nouvelle classe thérapeutique des taxanes et a été utilisé dans le cancer du sein métastatique avec le schéma classique à la dose de 175 mg/m² en monothérapie toutes les 3 semaines. Les taux de réponse intéressants observés chez ces patientes déjà traitées pour leur maladie métastatique en monothérapie ont incité très rapidement les équipes à évaluer parallèlement le Taxol* en première ligne de traitement en association et selon un schéma hebdomadaire. Des résultats semblables ont été obtenus avec le docetaxel à la dose de 100 mg/m²(177). Le choix entre docetaxel et paclitaxel reste toujours un débat ouvert.

L'efficacité des taxanes en monothérapie a naturellement conduit à développer des essais en combinaison avec les anthracyclines, médicaments de référence dans le cancer du sein, afin de tirer parti des mécanismes d'action différents et ainsi d'optimiser ces résultats. Les deux anthracyclines (epirubicine, doxorubicine) ont été associées avec les deux taxanes. Les taux de réponse sont élevés et permettent donc un contrôle tumoral plus rapide. Cependant, le bénéfice en survie est discutable et les toxicités cutanéomuqueuses et hématologiques sont importantes (178).

La combinaison taxanes et platines est parfois employée. Il convient de prendre en compte les médianes de survie du bras carboplatine + paclitaxel chez les patientes avec une mutation germinale de BRCA.

Chez les patientes préexposées aux anthracyclines, et dans l'optique d'une polychimiothérapie, les associations de type taxanes -anti-métabolites semblent améliorer les taux de réponse objectives, le temps jusqu'à progression (179) (180) et la survie médiane par rapport aux taxanes seules, au prix d'une majoration des toxicités. La combinaison docetaxel-gemcitabine présente un meilleur ratio bénéfice/risque.

En adjuvant, Il existe deux générations d'essais thérapeutiques à base des taxanes. Les premiers ont comparé une combinaison anthracycline- taxane (concomitante ou séquentielle) au standard à base d'anthracycline, les seconds ont posé la question de la meilleure molécule et du meilleur schéma d'administration. Les résultats des méta-analyses incluant ces études concluent au bénéfice quand l'ajout des taxanes à une association à base d'anthracyclines à la fois en terme de la survie sans rechute et en terme de la survie globale pour des patientes considérées à haut risque (N+) : réduction significative du risque de décès (15 %) et de rechute (15 à 20 %), avec une réduction du risque absolu de rechute à 5 ans de 5 % et des décès de 3 % (181). Ce gain est plus pertinent avec les schémas séquentiels avec moins de toxicités. Un schéma sans anthracyclines par 4 Docétaxel-Cyclophosphamide peut être une option chez les patientes âgées avec un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire.

L'introduction des taxanes dans la stratégie néoadjuvante a permis d'augmenter significativement les taux de réponse histologique, clinique et le taux de la conservation mammaire. Le paclitaxel hebdomadaire possède de meilleures caractéristiques thérapeutiques par rapport à son administration toutes les 3 semaines que ça soit en adjuvant ou en néoadjuvant. L'étude randomisée de Green et al (182) est considérée comme la première démonstration significative de la supériorité du schéma hebdomadaire sur le schéma conventionnel. Ce schéma semble profiter particulièrement aux tumeurs triples négatives. D'autres parts, les taxanes en monothérapie semblent moins efficaces que lorsqu'ils sont donnés dans un régime dose-dense ou séquentiel (183).

• **Nab-paclitaxel :**

Avec l'avènement de la nanotechnologie, une nouvelle formulation du paclitaxel lié à l'albumine de 130 nanomètres sans solvant (nab-paclitaxel) a été développée pour être utilisée sous forme de suspension colloïdale par voie intraveineuse. Sur la base des résultats de l'essai clinique phase III, le nab-paclitaxel a été approuvé aux Etats-Unis par la FDA en janvier 2005 et en Europe par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en janvier 2008 pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie d'association ou qui ont fait une rechute dans les 6 mois suivant un traitement adjuvant (184). L'action du nab-paclitaxel est améliorée par l'ajout de l'immunothérapie (Atezolizumab) en première ligne métastatique des cancers triples négatifs exprimant le PD-L1 (185).

**Tableau 4 : Les doses recommandées des taxanes
dans le traitement du cancer du sein (186) (187) :**

	Docetaxel	Paclitaxel	Nab-paclitaxel
La dose recommandée	<p><u>Stades localisés</u> TC : docetaxel 75mg/m² Cyclophosphamide 600mg/m² IV cycles de 3 semaines. TAC : docetaxel 75mg/m² Doxorubicine 50mg/m², Cyclophosphamide 600mg/m² IV cycles de 3 semaines x 6 cycles.</p> <p>Docetaxel monothérapie : 100 mg/m² cycles de 3 semaines.</p> <p><u>Stades métastatiques</u> Docetaxel : 60-100 mg/m² cycles de 3 semaines. Docetaxel : 75 mg/m² J1+ Capécitabine 950mg/m² x 2 par jour per os J1-J14 cycles de 3 semaines.</p>	<p><u>Stades localisés</u></p> <p><u>Paclitaxel dose dense</u> : - - 175 mg/m² IV à l'intervalle de 14J x 4 cycles -80mg /m² IV hebdomadaire x 12 semaines .</p> <p>Paclitaxel : 80mg /m² J1, J8, J15+ carboplatine AUC 5 ou 6 cycles de 3 semaines.</p> <p><u>Stades métastatiques</u> PC : Paclitaxel 100mg/m² J1, J8,J15+ carboplatine AUC 2 J1, J8,J15 cycles de 3 semaines. GT : Paclitaxel 175 mg/m² J1, Gencitabine 1250 mg/m² J1, J8 cycles de 3 semaines.</p>	<p>100-125mg/m² J1, J8,J15 Cycles de 28 jours.</p> <p>260 mg/m² cycles de 21 jours.</p>

2.1.3.4.2 Les vinca-alcaloïdes :

Les alcaloïdes de la pervenche, qui appartiennent à une classe d'agents anti-tubuline spécifiques de la phase M du cycle cellulaire, ont été l'un des premiers alcaloïdes végétaux à être développés pour être utilisés comme agents anticancéreux chez l'homme.

- **Vinorelbine :**

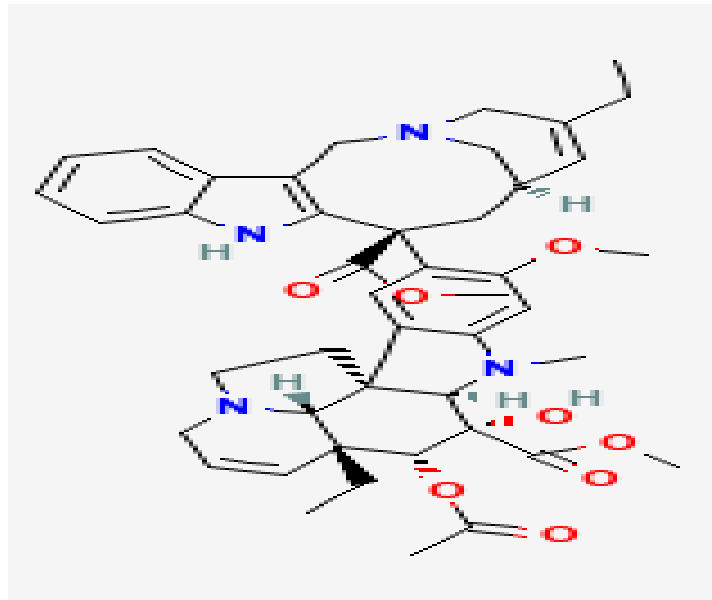


Figure 31: la structure chimique de la vinorelbine (188).

La vinorelbine est un alcaloïde de la pervenche semi-synthétique. Elle est approuvée pour l'utilisation dans le traitement du cancer du sein avancé et surtout utilisée chez les patientes qui n'ont pas répondu aux traitements par les anthracyclines et taxanes. Bien qu'ayant un mécanisme d'action commun sur la tubuline, le rationnel d'utilisation de la vinorelbine après les taxanes est que la résistance aux taxanes pourrait être liée à un excès de dépolymérisation de la tubuline potentiellement capable d'augmenter la sensibilité à la vinorelbine. C'est le seul alcaloïde de la pervenche actuellement utilisé dans le traitement du cancer du sein, est le plus souvent administrée sous la forme d'un comprimé. La dose standard de la NAVELBINE orale est de 60mg/m² une fois par semaine pour les trois premières puis la dose est majorée selon la tolérance à 80mg/m² une fois par semaine. Elle peut être administrée par voie intraveineuse selon les mêmes modalités à la dose de 25 à 30

mg/m². La vinorelbine présente un faible profil de toxicité et peut être utilisée en toute sécurité en association avec plusieurs autres médicaments (189). La combinaison dite « le tout oral » (CAPECITABINE + VINOURELBINE) peut être envisagée. De même, dans les tumeurs métastatiques avec surexpression de L'HER2, l'association Trastuzumab et Vinorelbine semble tout aussi efficace chez les patientes prétraitées par les taxanes.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient la neutropénie, une neuropathie périphérique, les troubles digestifs, une constipation, les myalgies (190).

2.1.3.4.3 Autres anti-microtubules :

- **Eribuline :**

L'éribuline est un analogue synthétique de l'halichondrine B, produit naturel extrait d'un organisme marin (*Halichondria okadai*), qui appartient à la classe des anti-microtubules. Il se fixe à la tubuline (sur un site différent de celui des taxanes), entraîne la séquestration de celle-ci au sein d'agrégats non fonctionnels et inhibe la dynamique des microtubules d'une manière assez spécifique par rapport aux autres anti-microtubules (191). La dose recommandée est de 1,4 mg/m² en bolus j1, j8 tous les 21 jours. L'efficacité de l'éribuline est démontrée dans l'étude de phase III randomisée « EMBRACE », qui comparait l'éribuline à une chimiothérapie laissée au libre choix de l'investigateur, chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique ayant reçu au moins deux lignes à la phase métastatique (192). Ainsi, l'éribuline fait partie des rares thérapies systémiques ayant été capables de démontrer un bénéfice en termes de survie globale à un stade avancé de la maladie avec une réduction du risque de décès de 19 %. Le rapport bénéfice/risque est favorable avec comme principaux effets indésirables l'asthénie et la neuropathie périphérique. L'éribuline pourra être prescrite dès la deuxième ligne métastatique à condition que les anthracyclines et les taxanes soient préalablement utilisés soit en adjuvant, soit à la phase métastatique.

- **Ixabépilone :**

L'ixabépilone est un analogue de l'épothilone B qui se lie à la tubuline, induisant sa polymérisation et la stabilisation des microtubules ainsi que l'arrêt du cycle cellulaire, et entraînant l'apoptose des cellules tumorales. Un essai de phase III comparant la capécitabine

et capécitabine + ixabépilone a montré une supériorité de l'ixabépilone chez des patientes traitées auparavant par taxanes et anthracyclines. Une analyse de sous-groupe planifiée a été réalisée sur 187 patientes présentant une tumeur triple négative. L'addition d'ixabépilone à la capécitabine a augmenté le taux de réponse objective (qui passe de 9 % à 27 %) et la survie sans progression (qui passe de 2,1 mois à 4,1 mois) (193).

2.1.4 Les traitements anticancéreux associés à la chimiothérapie :

En plus de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie, il existe des traitements plus récents et plus efficaces qui peuvent attaquer des cellules spécifiques du cancer du sein en préservant les cellules saines. Ce sont des traitements systémiques dirigés contre des cibles moléculaires de type protéine, récepteur ou gène qui jouent un rôle dans le développement et la prolifération tumorale. Actuellement, ces méthodes ciblées sont couramment utilisées en association avec la chimiothérapie (194).

Il existe plusieurs familles classées selon leurs cibles thérapeutiques et qui peuvent être utilisées pour traiter le cancer du sein :

2.1.4.1 Les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) :

➤ Bevacizumab : AVASTIN *

C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Ce facteur est une protéine qui a un rôle important dans l'angiogénèse. La liaison entre le VEGF et son récepteur (VEGRR) entraîne une prolifération des cellules endothéliales ainsi qu'une formation des nouveaux vaisseaux tumoraux. Par conséquent, l'administration du bevacizumab bloque l'interaction entre le VEGF et son récepteur, ce qui entraîne une inhibition de l'angiogénèse (195). Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique en première ligne, plusieurs essais ont montré le bénéfice de l'adjonction du Bevacizumab notamment aux taxanes par rapport aux taxanes seuls chez les patientes HER2 négatif. Dans une méta-analyse des 3 essais randomisés de la première ligne métastatique (AVADO, E2100 et RIBBON 1) : la survie sans progression est augmentée de 2,5 mois avec le Bevacizumab, mais sans aucun bénéfice en survie globale. A partir de ces données, il est actuellement indiqué exclusivement en 1^{ère} ligne métastatique en association avec le paclitaxel (196).

Les effets indésirables les plus courants sont l'hypertension, la protéinurie asymptomatique, les événements thromboemboliques, les troubles gastro-intestinaux, Insuffisance ovarienne, hyperglycémie, hypomagnésémie, perte de poids, thrombocytopénie, ecchymoses, arthralgie...(197).

2.1.4.2 Les inhibiteurs de HER 2 :

Environ 15 à 20 % des cancers du sein sont HER2 positifs (198). Sans traitement ciblé sur HER2, le cancer du sein HER2 positif se caractérise par une évolution agressive et un mauvais pronostic (199).

➤ Trastuzumab : HERCEPTIN*

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Le trastuzumab se lie à un domaine extracellulaire de ce récepteur et inhibe l'homodimérisation de HER2 en empêchant le processus de la division et du développement des cellules cancéreuses. Il représente le premier médicament anti-HER2 ciblé.

En situation métastatique, l'approbation du trastuzumab en première intention en association avec la chimiothérapie était basée sur une seule étude de phase 3 qui a randomisé les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positive métastatique à un régime d'anthracycline avec ou sans trastuzumab concomitant (200). On a constaté une amélioration significative du taux de réponse globale (50 % contre 32 %) et de la survie globale médiane (25,1 contre 20,3 mois), ainsi qu'un risque élevé inacceptable de cardiotoxicité lors de l'administration concomitante de trastuzumab et d'une anthracycline.

En situation adjuvante, les données concernant l'association d'une chimiothérapie à base d'anthracycline et de trastuzumab proviennent en grande partie de deux essais du North American Cooperative Group, initialement conçus comme des essais cliniques parallèles (201). Ces essais ont examiné le bénéfice de l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane. Dans les deux études randomisées, toutes les patientes ont reçu de la doxorubicine (60 mg/m²) et du cyclophosphamide (600 mg/m²) administrés toutes les trois semaines pendant quatre cycles. Pour le reste, le schéma spécifique d'éligibilité est basé sur les taxanes était le suivant :

▪ Dans l'essai NSABP B-31, les femmes ont reçu quatre cycles de paclitaxel en monothérapie administré toutes les trois semaines (175 mg/m^2) avec ou sans trastuzumab hebdomadaire (dose de charge initiale de 4 mg/kg , puis 2 mg/kg par semaine pendant un an).

▪ Dans l'essai N-9831, les femmes ont été traitées par l'un des trois schémas suivants : paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m^2) pendant 12 semaines, paclitaxel hebdomadaire suivi de trastuzumab séquentiel pendant 52 semaines, ou paclitaxel hebdomadaire avec trastuzumab simultané pendant 12 semaines suivi de trastuzumab seul pendant 40 semaines.

Avec un suivi médian de 3,9 ans, la chimiothérapie plus le trastuzumab adjuvant ont permis d'obtenir des taux significativement supérieurs de survie sans maladie (DFS : 86 contre 74%), et de survie globale (SG : 93 contre 86%) (202).

L'efficacité et la sécurité du trastuzumab associé à un régime sans anthracycline ont été testées dans le cadre de l'essai international de phase III BCIRG 006 (Breast Cancer International Research Group) dont 3222 femmes ont été randomisées dans l'un des trois bras : AC suivi de docetaxel (AC-T), AC suivi de docetaxel plus trastuzumab (AC-TH), ou docetaxel/carboplatine plus trastuzumab (TCH). Le critère d'évaluation principal était la DFS, et le critère d'évaluation secondaire était l'OS. Après 65 mois de suivi, les taux de DFS étaient de 75% pour AC-T, 84% pour AC-TH, et 81% pour le TCH. La survie globale était de 87% dans AC-T, 92% dans AC-TH et 91% dans le bras TCH. Par rapport à l'AC-TH, le TCH présentait une toxicité cardiaque faible (2 % dans le bras AC-TH vs 0,4 % dans le bras TCH). Les résultats de cet essai indiquent que le TCH est alternative raisonnable et efficace au régime à base d'anthracycline dans le cadre d'un traitement adjuvant (203).

Le schéma paclitaxel-trastuzumab (TH) pour les patientes avec une tumeur moins de 2 cm et pN0 (sans atteinte ganglionnaire) a apporté des taux de survie très élevés avec un nombre de cas de rechutes qui est faible. Dans une étude de phase II ayant inclus 410 patients (31 % avec des lésions T1b et 17 % avec des lésions T1a) traités par paclitaxel (80 mg/m^2) chaque semaine pendant 12 semaines plus trastuzumab pendant un an (204) (205), les résultats suivants ont été observés :

- Le taux de survie à trois ans sans maladie invasive était de 98,7%.
- Les résultats du suivi à plus long terme sont restés satisfaisants, avec DFS de 93 % et OS de 95 %
- La toxicité globale était minime, seuls 13 patients (3 %) ayant signalé au moins des neuropathies de grade 3, deux patients ayant signalé une dysfonction systolique ventriculaire gauche de grade 3.

Dans une méta-analyse portant sur 2 000 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positive, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie néoadjuvante a fait passer le taux de pCR de 23% à 40 %. De même, dans l'essai de phase II NOAH, les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et trastuzumab ont vu leur taux de pCR passer à 38 % contre 19 % avec la chimiothérapie néoadjuvante seule (206). Malgré l'efficacité du trastuzumab, le développement d'une résistance acquise au fil du temps suscite des préoccupations cliniques.

➤ **Pertuzumab : PERJETA***

Le Pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur le domaine extramembranaire du récepteur HER2 et empêchant la dimérisation du récepteur et donc son activation. Afin d'éradiquer la résistance, l'ajout de pertuzumab au trastuzumab a été étudié.

En situation métastatique, l'essai CLEOPATRA a testé le concept de double ciblage de HER2 par rapport à un ciblage unique avec l'ajout de pertuzumab à une chimiothérapie au trastuzumab et au docétaxel comme traitement de première ligne. L'association trastuzumab + pertuzumab + docétaxel a montré une amélioration en terme de réponse objective et de survie (SG : 56.5 mois vs 40.8 mois) par rapport au seul blocage de HER2 (docetaxel+trastuzumab) (207) faisaient d'elle un nouveau standard thérapeutique.

En situation néoadjuvante, le concept de double blocage a été évalué dans l'essai de phase 2 NeoSphere, les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé et inflammatoire ont présenté une pCR significativement améliorée dans le groupe recevant du pertuzumab, trastuzumab plus docétaxel (45,8%) par rapport aux trois autres groupes qui ont reçu du trastuzumab et docétaxel (29%, p=0,0141), du pertuzumab et trastuzumab (16.8 %), ou pertuzumab et docétaxel (24 %) (208). L'étude Tryphaena a été

publiée par la suite. Dans cette étude, les patientes étaient randomisées en 3 bras : un traitement séquentiel 3 cycles de FEC puis 3 cycles du docétaxel associé à une combinaison trastuzumab + pertuzumab concomitante à toute la chimiothérapie (bras A), un traitement séquentiel de 3 cycles de FEC puis 3 cycles du docétaxel associé à une combinaison trastuzumab + pertuzumab uniquement pendant le docétaxel (bras B), et l'association docétaxel + carboplatine + trastuzumab + pertuzumab (bras C) : 6 cycles toutes les 3 semaines avant la chirurgie. L'objectif principal de cette étude était donc d'étudier le profil de toxicité cardiaque. Le taux de réponse complète pathologique dans le sein est comparable entre les 3 bras. En ce qui concerne l'objectif principal, seulement 2 cas d'insuffisance ventriculaire gauche ≥ 3 ont été notés (uniquement dans le bras B) (209). L'étude TRAIN 2 n'est certes qu'une phase 2 randomisée, dont nous savons qu'elle ne montre pas, en situation néoadjuvante, de différence de taux de pCR entre un schéma comportant 9 cycles d'une combinaison paclitaxel, carboplatine, trastuzumab (PTC) + pertuzumab et un schéma comportant d'abord 3 cures de FEC avec les deux anticorps, puis 6 cures de PTC + pertuzumab. Les taux de pCR rapportés sont de 68 % et 67 %, respectivement. L'enseignement le plus significatif de cette étude est la différence de toxicité des deux schémas, l'ajout d'une anthracycline augmente le risque de la neutropénie fébrile et de la toxicité cardiaque. Les stratégies de double blocage avec la chimiothérapie néoadjuvante sans anthracyclines chez les patientes à haut risque restent une option pertinente (210).

En situation adjuvante, l'ajout du Pertuzumab au trastuzumab chez les patientes à haut risque de rechute, a induit une amélioration de la survie sans maladie invasive dans l'étude Aphinity. Après 45 mois de suivi, une réduction de risque de rechute est de 28% avec un bénéfice absolu de 4.6%. Sur ces données le Pertuzumab en association avec le Trastuzumab et la chimiothérapie a obtenu une approbation de la FDA, EMA et l'AMM marocaine en situation adjuvante dans les cancers du sein HER2 positifs à haut risque (atteinte ganglionnaire) et vient de rejoindre l'arsenal thérapeutique (211).

Le Lapatinib et le nératinib se fixent au domaine intracellulaire des protéines kinases des récepteurs EGFR (HER1) et HER2 ainsi ils inhibent la prolifération cellulaire. Ils passent la barrière hémato-méningée contrairement au trastuzumab. **Le tucatinib** exerce une inhibition sélective de la protéine kinase HER2.

➤ **Lapatinib : TYKERB***

Le lapatinib est un double inhibiteur de tyrosine kinase réversible qui cible et inhibe sélectivement HER2 et EGFR (HER1) avec une efficacité prouvée dans les essais cliniques. Il a été la première petite molécule active par voie orale utilisée dans le traitement anti-HER2. L'association du lapatinib et de la capecitabine s'est révélée plus efficace que la capecitabine seule chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positive et qui avaient déjà été traitées par au moins trastuzumab, anthracycline et taxane (212).

➤ **Neratinib :**

Le Neratinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a obtenu son approbation de la FDA et de l'AMM européenne en adjuvant prolongé après un an de Trastuzumab dans les cancers HER2+ à haut risque sur les données de l'étude phase III exteNET qui a montré un bénéfice absolu en DFS à 5 ans chez les patientes RH+ ayant démarré le Neratinib avant 1 an de l'arrêt du Trastuzumab. Dans ce sous-groupe, le Neratinib a été associé à une amélioration de la survie globale (OS) à 8 ans (bénéfice absolu, 2.1 %). Sur 354 patientes du groupe RH+ / ≤ 1 an qui ont reçu un traitement néoadjuvant, 295 avaient une maladie résiduelle ; les résultats ont montré des bénéfices absolus de 7.4 % à 5 ans en DFS et de 9.1 % à 8 ans en SG. Il y a eu moins de rechutes cérébrales avec le Neratinib (213). En situation métastatique, l'association Neratinib plus Capécitabine a été comparée au Lapatinib plus Capécitabine en troisième ligne où au-delà montrant un bénéfice marginal en PFS sans différence significative en SG (214). Par conséquent, l'association Neratinib - Capécitabine n'est pas recommandée en pratique clinique (144).

➤ **Tucatinib :**

En situation métastatique, le double blocage avec Tucatinib et Trastuzumab + Capécitabine avait montré un bénéfice en SG médiane de 4 mois par rapport au Trastuzumab plus Capécitabine chez des patientes préalablement traitées par Trastuzumab, Pertuzumab et T-DM1, y compris celles avec des métastases cérébrales, au détriment d'une toxicité plus élevée (diarrhée). Cette association qui a eu l'approbation de la FDA peut être considérée comme une option thérapeutique dans ce cadre (traitement de 3^{ème} ligne) (215).

➤ **Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) :**

Le T-DM1 est un anticorps monoclonal conjugué : composé de trastuzumab et de l'agent cytotoxique emtansine (DM1) qui est un dérivé de la maytansine et un inhibiteur de microtubules (216). Le trastuzumab est lié de façon covalente au DM1. L'association de cet agent cytotoxique au trastuzumab permet de sélectionner les cellules dans lesquelles il se libère : son action s'exerce sur les cellules surexprimant le récepteur HER2.

En situation métastatique, après échec du trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, des données suggèrent que le T-DM1 est très efficace comme traitement de 2^{ème} ligne. D'après les données de l'étude EMILIA (217), qui a comparé le T-DM1 à la capécitabine et au lapatinib. Le T-DM1 a montré une augmentation significative de la survie sans progression et de la survie globale (30,9 vs 25,1 mois). Dans une autre étude de phase 3 TH3RESA (218), le T-DM1 a également montré une amélioration de la survie sans progression et de la Survie Globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positive qui ont reçu deux lignes de traitement anti-HER2, dont le trastuzumab et le lapatinib. Le T-DM1 a amélioré la survie globale finale par rapport au traitement choisi par le médecin, avec une survie globale médiane de 22,7 mois contre 15,8 mois.

Pour les patientes qui présentent une maladie résiduelle après le traitement néoadjuvant, l'ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) semble être le meilleur traitement de rattrapage (219). Dans un essai ouvert randomisé portant sur 1486 femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce et présentent une maladie invasive résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante contenant des taxanes (avec ou sans anthracyclines) et du trastuzumab, le traitement adjuvant avec 14 cycles de T-DM1 par rapport au trastuzumab a amélioré la survie sans maladie invasive à trois ans (88 % contre 77 %) (220). Ainsi, le risque de récurrence à distance était sensiblement plus faible avec le T-DM1 qu'avec le trastuzumab.

➤ **Trastuzumab deruxtecan :**

C'est un anticorps monoclonal conjugué avec un inhibiteur de la topoisomérase I. Il a obtenu l'approbation de la FDA après avoir démontré une activité importante dans une étude de phase II chez des patientes avec un cancer du sein avancé HER2+ lourdement prétraitées (médiane des lignes thérapeutiques : 6). Elle constitue donc une option de traitement dans ce contexte (traitement de 3^{ème} ligne).

➤ **Autres anticorps conjugués :**

Les anticorps conjugués font partie des progrès significatifs réalisés dans le développement des médicaments anticancéreux permettant l'amélioration des indices thérapeutiques. Ils sont conçus pour délivrer de manière sélective, une puissante cytotoxicité à l'intérieur des cellules tumorales exprimant l'antigène de surface cible. Ils sont composés d'un ou plusieurs agents cytotoxiques connectés à un anticorps monoclonal par une liaison covalente stable. Ainsi, les anticorps conjugués ayant fait preuve d'efficacité dans les cancers du sein surexprimant l'HER2 (TDM 1, trastuzumab deruxtecan), le sacituzumab govitecan vient d'intégrer l'arsenal thérapeutique des cancers du sein métastatique triple négatifs. C'est un conjugué d'anticorps monoclonal ciblant la protéine Trop-2 et d'un inhibiteur de topoisomérase approuvé par la FDA en 2021 pour le traitement du cancer du sein métastatique triple négatif au-delà de la 2^{ème} ligne de traitement. L'efficacité et la tolérance de cette molécule ont été testées dans l'étude de phase III randomisée ASCENT. Dans cette étude 529 patients, ayant reçu au moins deux lignes de traitement, ont été randomisés entre sacituzumab govitecan, 10 mg/kg à J1, J8 /21 jours ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur. L'objectif principal a été atteint avec une amélioration de la PFS de 1.7 vs 4.8 mois et de la survie globale (11.8 vs 6.9 mois).

2.1.4.3 Les inhibiteurs des points de contrôles immunitaires ou inhibiteurs de checkpoints PD-1/PD-L1 :

Le développement des immunothérapies connaît un essor sans précédent dans de nombreux types tumoraux : le cancer du sein en fait partie. L'enjeu de l'immunothérapie est de réactiver ou de renforcer l'immunité anticancéreuse, afin de contrôler le développement tumoral, en ciblant entre autres ces checkpoints. Alors que les cancers du sein ne font pas

partie des tumeurs solides les plus immunogènes, certains cancers du sein triple négatifs sont riches en lymphocytes infiltrant la tumeur, expriment PD-L1 (environ 40 %) ou bien ont une charge mutationnelle tumorale élevée, ouvrant la voie aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.

➤ **Atezolizumab : TECENTRIQ***

C'est le premier anticorps monoclonal qui a obtenu son approbation de la FDA dans le traitement du cancer du sein sur les données de l'étude IMpassion 131 (185). Dans cette étude de phase 3, 902 patientes avec des cancers du sein triples négatifs en première ligne de traitement ont été randomisées entre Atezolizumab + Nabpaclitaxel contre placebo + Nabpaclitaxel. La survie sans progression était significative (7,2 contre 5,5 mois) mais sans bénéfice en survie globale. Dans une population avec une expression de PD-L1 $\geq 1\%$, le bénéfice était plus important pour la survie sans progression et la survie globale (25 contre 15.5 mois). A partir du mois Aout 2021, le laboratoire a demandé le retrait de la FDA pour l'atezolizumab dans le traitement de cancer du sein triple négatif, il n'est plus recommandé.

➤ **Pembrolizumab : KEYTRUDA***

C'est le 2^{ème} anticorps monoclonal qui a obtenu son approbation de la FDA sur les données de Keynote-355. Dans cette étude de phase III randomisée, l'ajout du Pembrolizumab (200 mg/ 3 semaines) à une chimiothérapie (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabine plus carboplatine) a entraîné une amélioration significative de la PFS (9,7 contre 5,6 mois) chez les patientes en première ligne métastatique avec un score PD-L1 (CPS ≥ 10) (221). L'association Pembrolizumab + chimiothérapie en néoadjuvant puis une poursuite du Pembrolizumab en adjuvant a entraîné une amélioration significative de la pCR et de la survie sans événement à distance dans le cancer du sein triple négatif de stades II et III. Il vient d'obtenir l'approbation de la FDA.

2.1.5 Les indications de la chimiothérapie :

2.1.5.1 La chimiothérapie des formes localisées :

Dans les anciennes études, une chimiothérapie néo-adjuvante apporte le même bénéfice à long terme en survie qu'une chimiothérapie adjuvante (222). Les données des deux méta-analyses : Cortazar et Spring (223) ont montré une bonne corrélation entre la réponse complète pathologique (pCR) et la survie globale (SG) et la survie sans événement (SSE) (224). Cette corrélation concerne uniquement les sous types moléculaires : HER2 + et triple négatif.

❖ Le cancer du sein triple négatif :

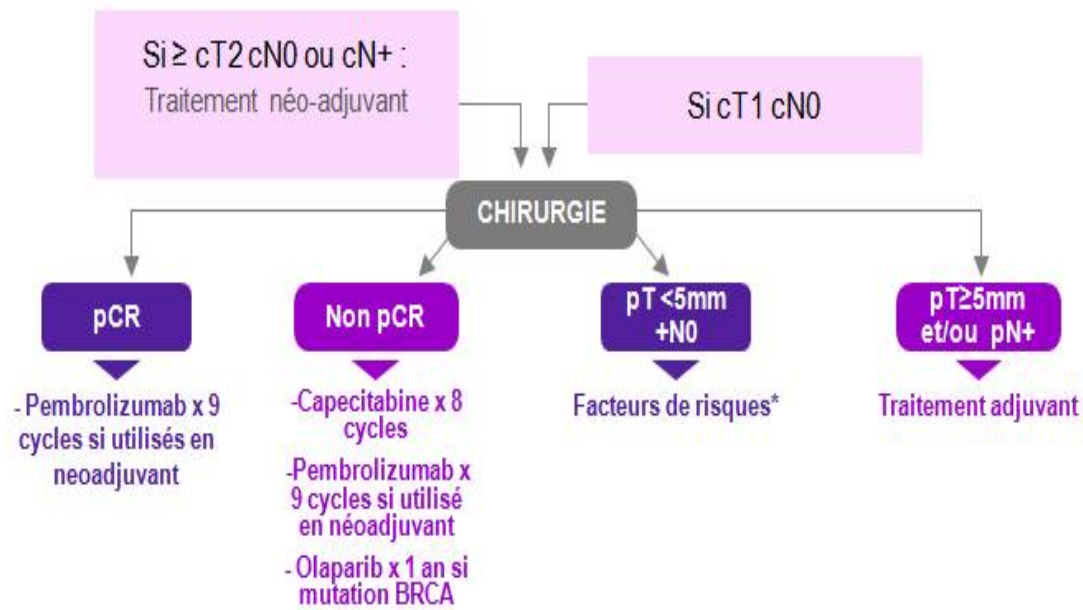
Dans le cancer du sein triple négatif, la différence de survie entre les patientes pCR et non pCR est la plus importante. L'objectif principal est donc d'augmenter la pCR afin d'améliorer la survie. Le traitement néoadjuvant à la chirurgie s'impose chez les patientes à haut risque (stade II, III).

Les thérapies contenant des anthracyclines et des taxanes sont le schéma thérapeutique standard utilisé aujourd'hui (225). La place du Carboplatine en néoadjuvant reste très débattue.

L'association Pembrolizumab + chimiothérapie a entraîné une amélioration significative de la pCR et de la survie sans événement à distance dans le cancer du sein triple négatif de stade II et III et devienne un nouveau standard thérapeutique. Dans ce cas, la poursuite du Pembrolizumab en adjuvant est indiquée.

Après chirurgie, la présence d'un résidu tumoral post néo-adjuvant est un facteur de mauvais pronostic et impose le recours à un traitement de rattrapage par la capecitabine.

Les stades I doivent être opérés d'emblées. Hormis certaines sous-types histologiques favorable, la chimiothérapie adjuvante est souvent indiquée ($pT \geq 5\text{mm}$ et/ou envahissement ganglionnaire. Le schéma dose dense doit être privilégié.



*facteurs de risques : âge ≤ 35 ans, SBR III

Figure 32: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein non métastatique triple négatif (226).

Les protocoles de référence :

En néoadjuvant :

AC 60+ Paclitaxel : doxorubicine à 60 mg/m² + cyclophosphamide à 600 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles suivis de paclitaxel 80 mg/m² par semaine pendant 12 cycles

Schéma dose dense : Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² tous les 14 jours pendant 4 cycles + Paclitaxel 80 mg/m² chaque semaine pendant 12 semaines.

EC 100+ Docetaxel : Epirubicine à 100 mg/m² plus cyclophosphamide 500 mg/m² pendant 4 cycles suivis de 3 à 4 cycles de Docetaxel 100mg/m² toutes les 3 semaines.

En adjuvant :

4 AC (Doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²) toutes les 3 semaines + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause.

Schéma dose dense : Doxorubicine 60 mg/ m^2 + Cyclophosphamide 600 mg/ m^2 tous les 14 jours pendant 4 cycles + Paclitaxel 80 mg/ m^2 chaque semaine pendant 12 semaines.

EC 100+ Docetaxel : Epirubicine à 100 mg/ m^2 plus cyclophosphamide 500 mg/ m^2 pendant 4 cycles suivis de 3 à 4 cycles de Docetaxel 100mg/ m^2 toutes les 3 semaines.

4-6TC : Docétaxel 75 mg/ m^2 plus cyclophosphamide 600 mg/ m^2 toutes les trois semaines pendant 4 à 6 cycles.

En absence de pCR :

Capecitabine : 1 000 à 1 250 mg/ m^2 deux fois par jour pendant 14 jours puis 7 jours de repos pendant 6 mois (227) .

❖ **Le cancer du sein HER2 positive :**

Dans les stades II et III, le double blocage par pertuzumab et trastuzumab est le traitement standard en néoadjuvant. Le pertuzumab + trastuzumab doivent être administrés en concomitant à la chimiothérapie. Le premier cycle se fera au moment du début des taxanes. Ces deux anticorps monoclonaux ne doivent pas être administrés en concomitant avec les anthracyclines.

- En cas de pCR : le trastuzumab +/- le pertuzumab (groupe à haut risque avec atteinte ganglionnaire initiale) doivent être poursuivis après la chirurgie pour compléter la durée totale de 18 cycles.
- En cas d'absence de pCR : le T-DM1 est devenu le nouveau traitement standard dans cette situation.

Les stades I doivent être opérés d'emblées, une désescalade thérapeutique est recommandée dans les groupes de bon pronostic : ainsi pour les patientes avec une tumeur de moins de 2 cm et pN0, un schéma associant 12 Paclitaxel hebdomadaires + Trastuzumab est suffisant. En cas d'envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire, le double blocage + chimiothérapie s'impose.

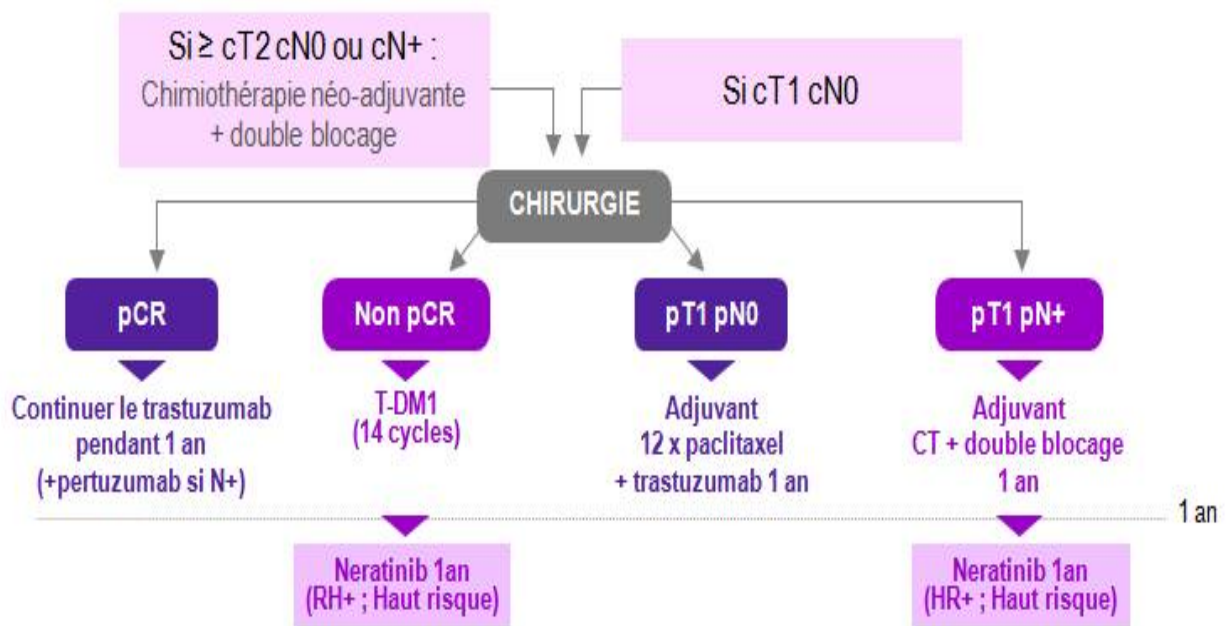


Figure 33: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein non métastatique HER2+ (226).

Les protocoles de références :

En néoadjuvant :

AC 60 + docetaxel + trastuzumab :

Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² + Docetaxel 100 mg/m² tous les 21 jours pendant 4 cycles. Avec : Trastuzumab 4 mg/kg la 1^{ère} semaine ; Suivi de : 2 mg/kg chaque semaine pendant 11 semaines ; Suivi de : 6 mg/kg tous les 21 jours pour compléter 1 an de traitement par trastuzumab (228) .

AC 60 suivi de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab :

Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²+Docetaxel 75-100mg /m² tous les 21 jours pendant 4 cycles.

Suivi de :Pertuzumab 840 mg jour 1 suivi de 420 mg

Trastuzumab 8 mg/kg jour 1 suivi de 6 mg/kg

(Cycle tous les 21 jours pour compléter 1 an du traitement) (229).

AC 60+ Paclitaxel+ trastuzumab + pertuzumab :

Doxorubicine 60mg/ m^2 + cyclophosphamide 600mg/ m^2 tous les 21 jours pendant 4 cycles +12 paclitaxel (80mg/ m^2) hebdomadaire + Trastuzumab 8mg/kg le 1^{er} cycle puis 6mg/kg chaque 3 semaines + Pertuzumab 840 mg le 1^{er} cycle puis 420 mg pendant 4 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de paclitaxel. Le trastuzumab +/- le Pertuzumab sera poursuivi en post-opératoire pour compléter un an (soit 18 cycles).

EC 100 + Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab :

Epirubicine 100mg/ m^2 + cyclophosphamide 500mg/ m^2 pendant 3 à 4 cycles, suivis de 3 à 4 cycles de Docetaxel 100mg/ m^2 tous les 21 jours + trastuzumab 8mg/kg le 1^{er} cycle puis 6mg/kg chaque 3 semaines + pertuzumab 840 mg (1^{er} cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pendant 3 à 4 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de docetaxel. Le trastuzumab +/- le Pertuzumab sera poursuivi en post-opératoire pour compléter un an (soit 18 cycles).

TCH :

6 cures de Docetaxel 75 mg/ m^2 + Carboplatine AUC 6 + Trastuzumab + Pertuzumab puis Trastuzumab +/- Pertuzumab pour compléter un an de traitement (230).

En adjuvant :

EC 100 + Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab :

Epirubicine 100mg/ m^2 + cyclophosphamide 500mg/ m^2 pendant 3 à 4 cycles, suivis de 3 à 4 cycles de Docetaxel 100mg/ m^2 tous les 21 jours + trastuzumab 8mg/kg le 1^{er} cycle puis 6mg/kg chaque 3 semaines +/- pertuzumab 840 mg (1^{er} cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pendant 18 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de docetaxel.

AC 60+ Paclitaxel+ trastuzumab + pertuzumab :

Doxorubicine 60mg/ m^2 + cyclophosphamide 600mg/ m^2 tous les 21 jours pendant 4 cycles +12 paclitaxel (80mg/ m^2) hebdomadaire + Trastuzumab 8mg/kg le 1^{er} cycle puis 6mg/kg chaque 3 semaines +/- Pertuzumab 840 mg le 1^{er} cycle puis 420 mg pendant 18 cycles débutés avec le 1^{er} cycle du paclitaxel.

Schéma Tolaney :

12 Paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m²) + Trastuzumab pendant un an.

Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab :

Paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaire pendant 12 semaines + Trastuzumab 8 mg/kg jour 1 suivi de 6 mg/kg + Pertuzumab 840 mg jour 1 suivi de 420 mg tous les 21 jours pendant 4 cycles (231).

En absence de pCR :

Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): 3,6 mg/kg jour 1 tous les 21 jours pendant 18 cycles (232).

❖ Le cancer du sein RH+/HER2- :

Les indications d'une chimiothérapie néoadjuvante sont les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires (T4 et/ou N2-3), les tumeurs T2-T3 et N0-N1 en vue d'une conservation mammaire et relevant d'une indication certaine de chimiothérapie (N+ prouvé ou prolifération élevée). En cas de persistance d'un résidu tumoral, un traitement post néoadjuvant par capecitabine pendant six mois s'impose. Les autres formes doivent être opérés d'emblée. La chimiothérapie adjuvante est indiquée en fonction de l'âge, du statut ménopausique, des facteurs histo-pronostiques conventionnels et des scores de récurrences génomiques. Ainsi, deux études randomisées ont confirmé la place de l'oncotype Dx dans la désescalade thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé RE+/HER2 négatif N0 (quelque soit le statut ménopausique) et N1 en post-ménopause (233). La plateforme gratuite anglaise « Predict UK » renseigne sur le pronostic des cancers du sein en prenant en considération les données biologiques usuelles. Elle est de plus en plus utilisée. Les signatures génomiques sont indiquées dans les tumeurs à haut risque clinique (grade 3 et T \geq 1cm, grade 2 et T \geq 2cm, grade 1 et T \geq 3 cm ou pN1 en post ménopause) (234).

La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les tumeurs \geq pN2, les tumeurs pN1 en préménopause, et les tumeurs pT1-pT2-pT3 N0 à haut risque clinique dont le score de récurrence est \geq 26 quelque soit le statut ménopausique ou entre 16 et 25 pour les femmes pré ménopausées (235).

Le schéma dose dense fait mieux que le schéma conventionnel y compris dans les tumeurs RE+/HER2 négatif. Un schéma sans anthracyclines peut être une option chez les patientes avec un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire.

2.1.5.2 La chimiothérapie des formes métastatiques :

Le traitement du cancer du sein métastatique (également appelé stade IV ou avancé) n'est pas considéré comme curatif. Son choix dépend de plusieurs critères tels que : l'âge, le statut RH et HER2, l'intervalle du temps libre par rapport au traitement précédent (néo/adjuvant), le niveau d'agressivité de la tumeur et la présence de l'envahissement viscéral. D'autres critères sont liés à la patiente : l'âge, le Statut ménopausique, le terrain et les comorbidités et la préférence de la patiente. Les objectifs du traitement par chimiothérapie sont plutôt de prolonger la survie, de soulager ou de prévenir les symptômes ou les complications liées à la tumeur et d'améliorer la qualité de vie.

❖ Le Cancer du sein avancé triple négatif :

Les outils d'aide décisionnels en première ligne sont représentés par le statut PD-L1, la présence d'une mutation germinale du BRCA, l'exposition préalable à une chimiothérapie adjuvante par anthracyclines ou taxanes, l'intervalle de la rechute et le besoin d'une réponse rapide. La prise en charge se fera essentiellement par chimiothérapie +/- Immunothérapie, Bevacizumab ou sels de platine. Les inhibiteurs de PARP représentent une nouvelle option chez les patientes avec une mutation du BRCA. De nombreux études et des méta-analyses ont montré un bénéfice en survie des bi-chimiothérapies par rapport aux mono-chimiothérapies mais avec une toxicité plus importante. La critique de ces études est l'absence de traitement croisé. Dans les études autorisant un traitement croisé dans le bras mono-chimiothérapie en cas de progression, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative en termes de survie. D'autres études ont montré que les associations séquentielles font aussi bien que les associations combinées avec un meilleur profil de tolérance (178). La plupart des guidelines recommandent un traitement par mono-chimiothérapie (144). Les combinaisons doivent être utilisées en cas de maladies rapidement progressives mettant en jeu le pronostic vital immédiat. En seconde ligne et au-delà, le traitement proposé dépend de la réponse à la ligne antérieure utilisée, après les anthracyclines et les taxanes, le choix s'oriente vers la

capécitabine ou l'eribuline. La mise à disposition récente du sacituzumab govitecan en fait l'option privilégiée dans cette situation à partir de la 3^{ème} ligne, d'autres options sont possibles comme la vinorelbine orale ou IV.

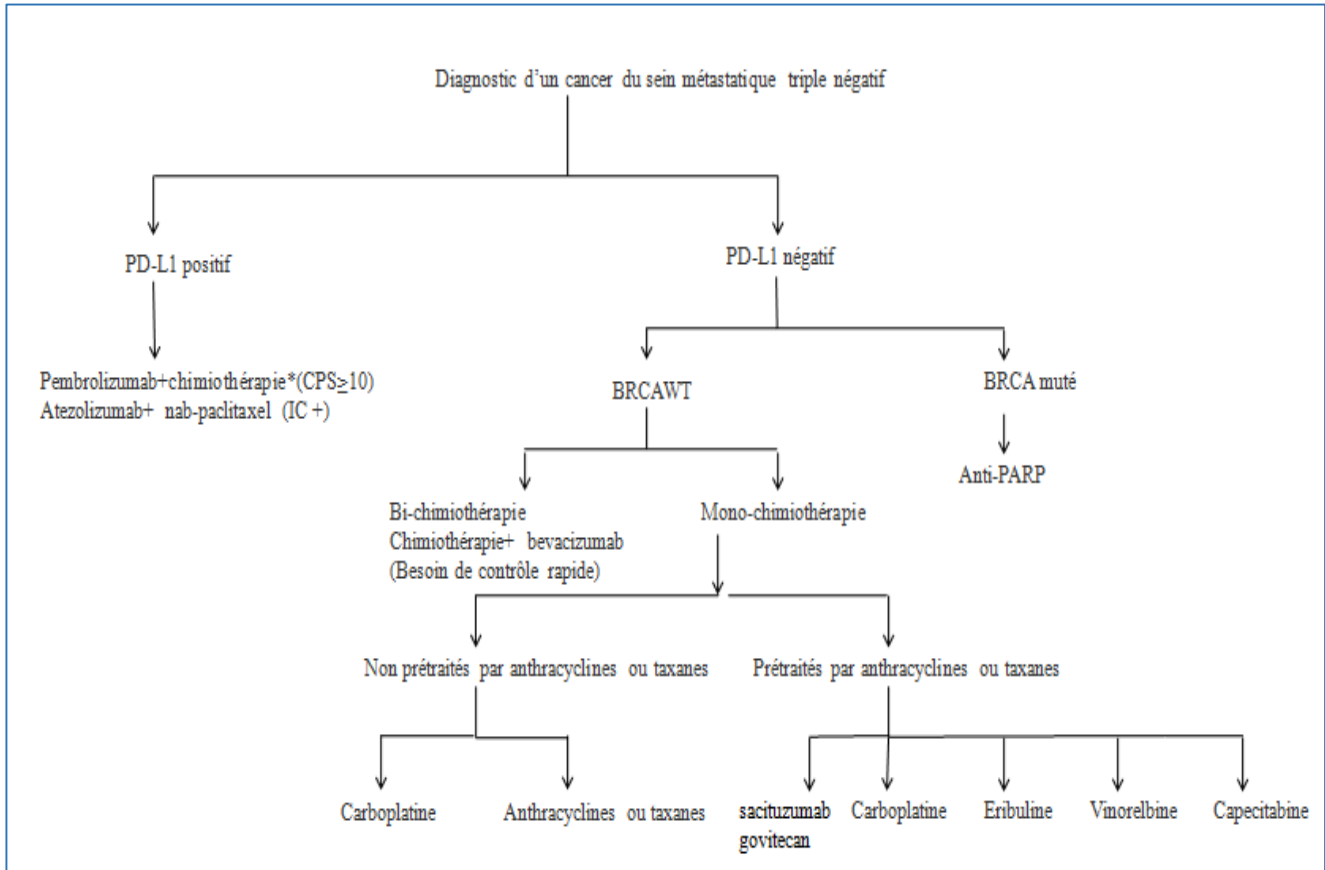


Figure 34: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé triple négatif (144).

Les protocoles de référence :

- ❖ Chez les patientes qui n'ont reçu ni taxanes, ni anthracycline :

AC60 : Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² tous les 21 jours.

EC100 : Epirubicine 100 mg/m² + Cyclophosphamide 500 mg/m² tous les 21 jours.

Paclitaxel 80mg/m² j1, j8et j15 + Bevacizumab 10mg/kg j1 et j15 chaque 28 jour.

❖ Chez les patientes prétraitées par les anthracyclines sans taxanes :

✓ Mono-chimiothérapie :

Docetaxel 75-100 mg/m² tous les 21 jours ou paclitaxel 80mg/m² chaque semaine.
Carboplatine AUC 5.

✓ Polychimiothérapie :

Paclitaxel 80mg/m² j1, j8et j15 + Bevacizumab 10mg/kg j1 et j15 chaque 28 jour.

❖ Chez les patientes qui ont déjà reçu les taxanes et les anthracyclines :

✓ Mono-chimiothérapie :

Vinorelbine soit 25mg/m² en IV, soit 60 mg/m² par voie orale chaque semaine.
Capécitabine 1000-1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours tous les 21 jours.
Gemcitabine 800-1200 mg/m² jours 1, 8 et 15 ; cycle de 28 jours.

Eribuline 1,4 mg/m² j1 et j8 ; cycle de 21 jours.

✓ Polychimiothérapie :

Capecitabine 1000-1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours + vinorelbine 25mg/m² j1 et j8 chaque 21 jour.

❖ **Le cancer du sein avancé HER2 positive :**

Les outils d'aide décisionnelle dépendent de l'exposition préalable aux anti-HER2 en phase précoce et de l'existence des métastases cérébrales. Le traitement majeur repose sur l'association des thérapies ciblant l'HER 2 avec la chimiothérapie. Si intervalle libre \geq 12 mois ou stade IV de novo, l'association trastuzumab + pertuzumab + taxane s'impose. Un intervalle libre $<$ 12 mois ou une de progression après trastuzumab + pertuzumab sont une indication préférentielle de traitement avec T-DM1. Le même traitement anti-HER2 peut être maintenu en cas de premier épisode de progression cérébrale unique éligible à traitement local. Dans les lignes ultérieures, plusieurs options sont valables, le traitement par tucatinib est à privilégier en cas de métastases cérébrales en progression après radiothérapie.

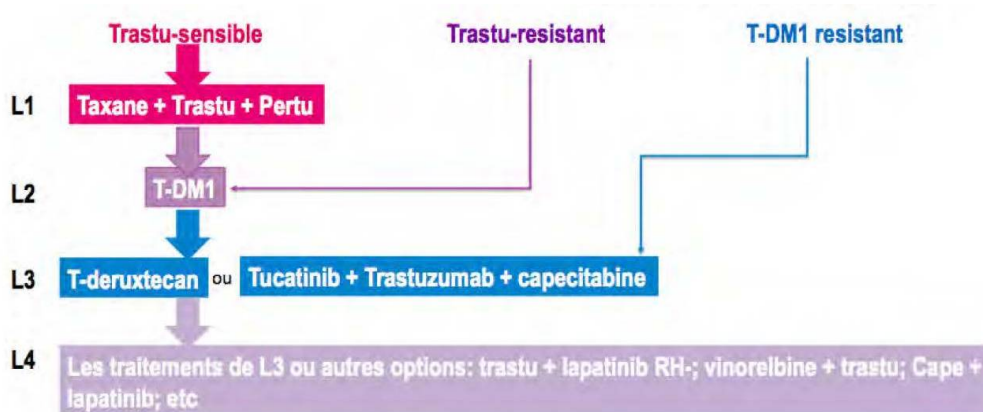


Figure 35: la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé HER+ (235).

❖ Traitement de 1^{ère} ligne :

Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel :

Pertuzumab 840 mg jour 1 suivi de 420mg + Trastuzumab 8 mg/kg jour 1 suivi de 6 mg/kg jour 1+ Docetaxel 75-100 mg/m² jour 1 tous les 21 jours (236).

Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel :

Pertuzumab 840 mg jour 1 suivi de 420 mg + Trastuzumab 8 mg/kg jour 1 suivi par 6mg/kg jour 1 tous les 21 jours + Paclitaxel 80 mg/m² chaque semaine en cycle tous les 21 jours (237) (238).

❖ Traitement de 2^{ème} ligne :

Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) :

3,6 mg/kg jour 1 Cyclique tous les 21 jours (239).

❖ Traitement de 3^{ème} ligne :

Lapatinib + capécitabine :

Lapatinib 1250 mg/jour en continu (j1-j21) + Capécitabine 1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours tous les 21 jours (240).

Trastuzumab + capécitabine :

Capécitabine 1000-1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours + Trastuzumab 8 mg/kg jour 1 suivi de 6 mg/kg tous les 21 jours (241).

Trastuzumab + lapatinib :

Lapatinib 1000 mg par jour pendant 21 jours + Trastuzumab 8 mg/kg jour 1 suivi de 6 mg/kg tous les 21 jours (242).

Trastuzumab + vinorelbine :

Vinorelbine 25 mg/m² IV jour 1 hebdomadaire / ou 20-35 mg/m² IV j1 et j8, cycle tous les 21 jours + Trastuzumab 8 mg/kg jour 1 suivi de 6 mg/kg tous les 21 jours (243) (244).

❖ **Le cancer du sein avancé RH + /HER2 - :**

Les chimiothérapies sont à utiliser, en cas de crise viscérale ou après épuisement de l'hormonosensibilité. La crise viscérale est définie comme une dysfonction sévère d'organes évaluée sur la clinique, les anomalies biologiques et la vitesse de progression de la maladie. Une crise viscérale n'est pas la simple présence des métastases viscérales mais implique une menace d'organe significative imposant le choix du traitement le plus rapidement efficace (144). L'utilisation d'une chimiothérapie de 1ère ligne peut être considérée, avant le relais par l'hormonothérapie, en cas d'atteinte métastatique associée à une altération marquée de l'état général, avec risque d'évolution fatale rapide. Les mono-chimiothérapies, moins toxiques, sont à privilégier. Le raisonnement menant au choix du traitement proposé est superposable à celui des cancers du sein triples négatifs. Les chimiothérapies ayant démontré leur intérêt dans les premières lignes de traitements sont : la capecitabine les taxanes, les anthracyclines (ces deux dernières, particulièrement en cas d'absence de rechute précoce après chimiothérapie adjuvante) et le carboplatine en cas de mutation de BRCA. Des données suggèrent ensuite l'intérêt de l'Eribuline et de la Navelbine (235).

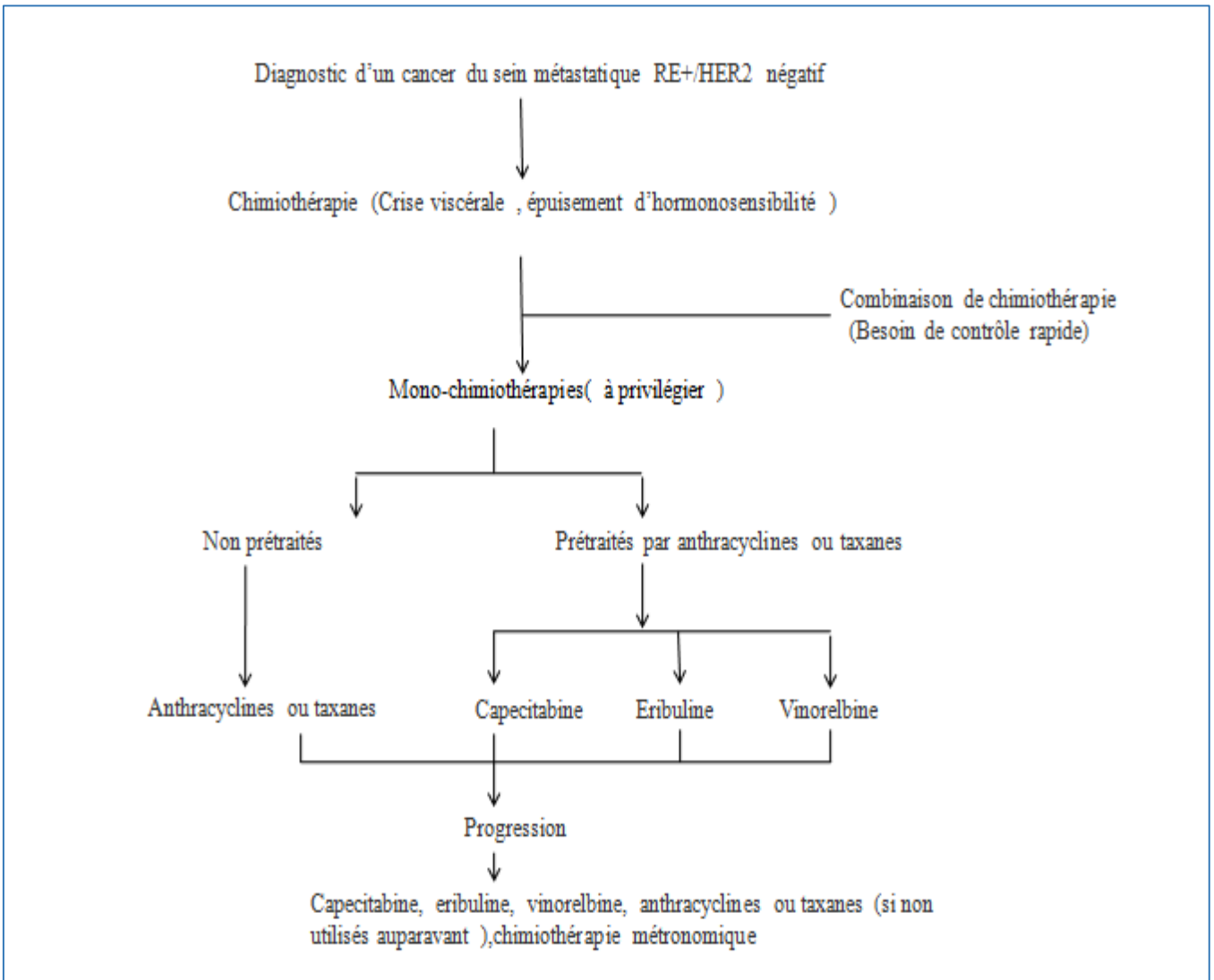


Figure 36: La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- (144).

2.1.6 Les toxicités de la chimiothérapie :

2 types de toxicités : La toxicité aigüe et la toxicité chronique.

2.1.6.1 Les toxicités aigües :

Pour la plupart, sont assez communes d'un médicament à l'autre, par effet antiprolifératif. Elles durent de quelques heures à quelques jours. Elles comprennent :

➤ La toxicité gastro-intestinale :

- ❖ Les nausées et vomissements : sont des effets indésirables redoutés par les patientes qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse. Ils ont un impact majeur sur la qualité de vie. Ils sont conditionnés par le potentiel émétisant des molécules employées. Les protocoles hautement émétisant sont : les associations cyclophosphamide-anthracyclines et les chimiothérapies à base de platines.
- ❖ La diarrhée : une toxicité dose-limitante de plusieurs agents cytotoxiques, notamment la capecitabine.
- ❖ La constipation : se voit essentiellement avec les alcaloïdes de la pervenche (245).
- ❖ Mucite : la plus fréquente des complications orales chimio-induites, elle représente la toxicité dose limitante de plusieurs drogues (anthracyclines, taxanes, vinca-alcaloïdes, méthotrexate). Elle peut être gênante et entraver l'alimentation des patientes. Comme elle peut constituer une porte d'entrée pour divers germes pathogènes surtout en période d'aplasie (245).

➤ La toxicité hématologique :

- ❖ Anémie : par toxicité directe des chimiothérapies sur la lignée sanguine érythrocytaire, ou par insuffisance de la production de l'érythropoïétine.
- ❖ Neutropénie.
- ❖ Lymphopénie.
- ❖ Thrombopénie.

➤ **La toxicité cutanéophanérianne :**

- ❖ Alopecie : désigne une chute de cheveux partielle ou totale, souvent réversible. Les molécules les plus souvent responsables sont les anthracyclines, les sels de platines, cyclophosphamide et la vinorelbine.
- ❖ Onychopathie : essentiellement en rapport avec les taxanes.
- ❖ Syndrome main-pied : érythème palmo-plantaire douloureux, parfois associé à des dysesthésies suivi d'une desquamation, incitant parfois à diminuer la dose du traitement ou même à son arrêt définitif. Il se voit essentiellement avec la capécitabine, la doxorubicine liposomale pegylée et le docétaxel.
- ❖ L'extravasation : fuite accidentelle de la chimiothérapie perfusée dans le réseau vasculaire vers les tissus environnants. Elle provoque des réactions inflammatoires locales évoluant parfois vers une nécrose cutanée. Les drogues responsables sont les anthracyclines, les vinca-alcaloïdes et le cisplatine.
- ❖ Les réactions allergiques : sont peu spécifiques et peuvent se voir avec tous les produits. Les manifestations cliniques sont variables, elles peuvent être mineures à type de prurit ou d'urticaires, ou graves mettant en jeu le pronostic vital. Les agents connus susceptibles de réactions d'hypersensibilité sont les taxanes, la doxorubicine liposomale pegylée et l'ixabépilone (245).

2.1.6.2 Les toxicités chroniques :

Au contraire, pour la plupart, sont particulières à une famille thérapeutique. Elles durent de quelques mois à quelques années et comprennent (246) :

➤ **Les troubles cardiaques :**

- ❖ L'insuffisance cardiaque : touche 1,6 à 5% des patientes exposées aux anthracyclines. C'est une toxicité dose cumulative, irréversible, en rapport avec une nécrose myocardique.
- ❖ Les arythmies cardiaques : surtout les bradycardies qui se voient avec les taxanes.

- Les troubles gonadiques : surtout avec les agents alkylants :
 - ❖ Stérilité.
 - ❖ Aménorrhée.
- Les toxicités neurologiques :
 - ❖ Des neuropathies périphériques : les vinca-alcaloïdes, les sels de platine et les taxanes sont les principales familles toxiques pour le système nerveux périphérique.
 - ❖ Les plaintes cognitives : sont fréquentes chez les patientes traitées pour un cancer du sein par chimiothérapie (247).

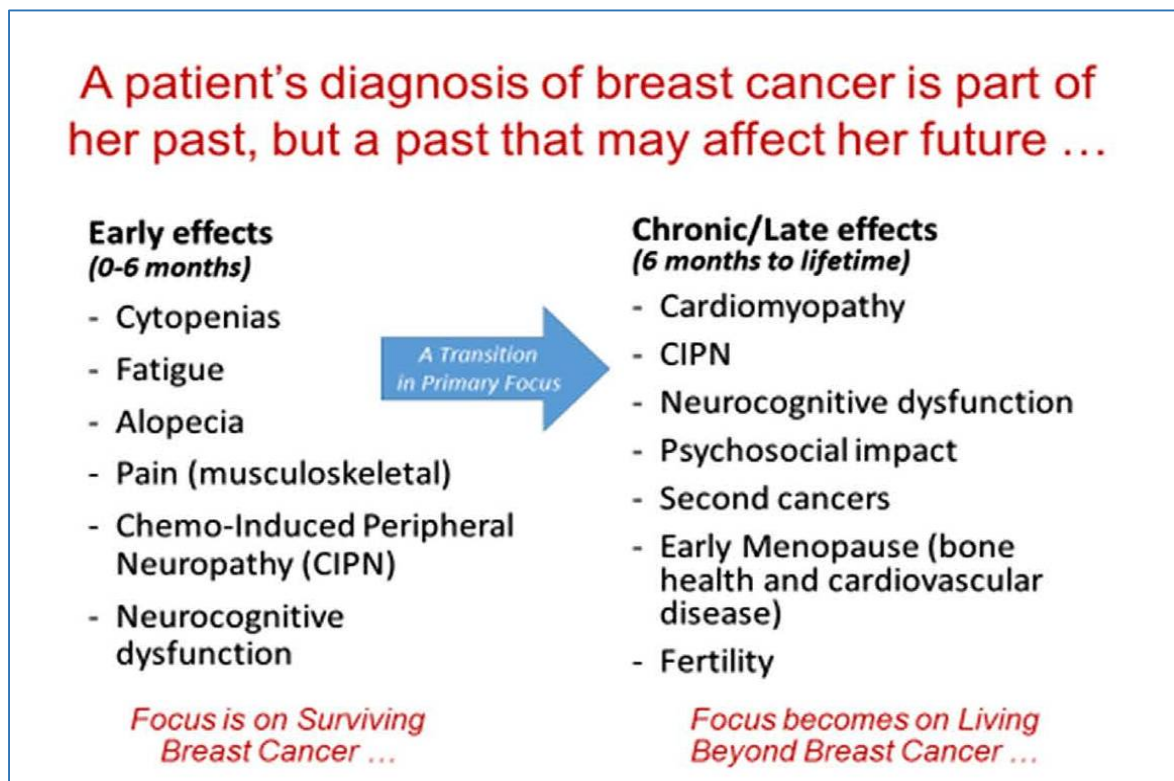


Figure 37: les toxicités précoces et tardives de la chimiothérapie (246).

2.1.7 Les règles pré-thérapeutiques :

Le bilan avant la mise en route d'une chimiothérapie comporte de façon systématique :

- L'examen clinique.
- L'anamnèse (comorbidités, antécédents médico-chirurgicaux, traitements concomitants).
- Le bilan biologique complet (la fonction rénale et hépatique, NFS, hémostase, ionogramme).
- L'échographie cardiaque pour l'évaluation de la FEVG si administration d'anthracyclines et/ou anti HER2 ou présence des antécédents cardiovasculaires avec indications d'irradiation.
- Le test HCG si doute de grossesse, les sérologies de l'hépatite B et C...
- Un dépistage systématique du déficit en DPD est indiqué avant toute administration de la capecitabine.
- La pose d'un dispositif intraveineux central est indispensable avant la mise en route d'une chimiothérapie intraveineuse.

2.2 L'hormonothérapie :

Le cancer du sein est une maladie souvent hormonodépendante. Les effets protecteurs de l'ovariectomie sont connus depuis longtemps. La majorité des cancers du sein exprime des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et parfois à la progestérone (RP). En se fixant sur ces récepteurs, les hormones féminines telles que la progestérone et l'œstrogène naturellement produites par l'organisme sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, favorisent la croissance des cellules mammaires. Les œstrogènes sont synthétisés par les ovaires chez la femme préménopausée. Après la ménopause, leurs biosynthèses sont assurées par aromatisation des androgènes surrénaliens. Les traitements hormonaux ont pour objectif de bloquer cette boucle de synthèse en exerçant un effet cytostatique : supprimer l'action des œstrogènes afin d'empêcher la division cellulaire et la croissance tumorale (248). Elle est recommandée aux femmes dont les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux positifs. Son objectif est de diminuer le risque de rechute locale ou d'une dissémination à distance, et ainsi d'augmenter la survie à long terme. Il existe deux types d'hormonothérapie :

- Le traitement systémique qui est un traitement médicamenteux qui agit sur toutes les cellules sensibles aux hormones.
- Le traitement non médicamenteux qui consiste à bloquer et stopper la production d'œstrogène par l'ovaire, soit par chirurgie (ovariectomie) ou par radiothérapie.

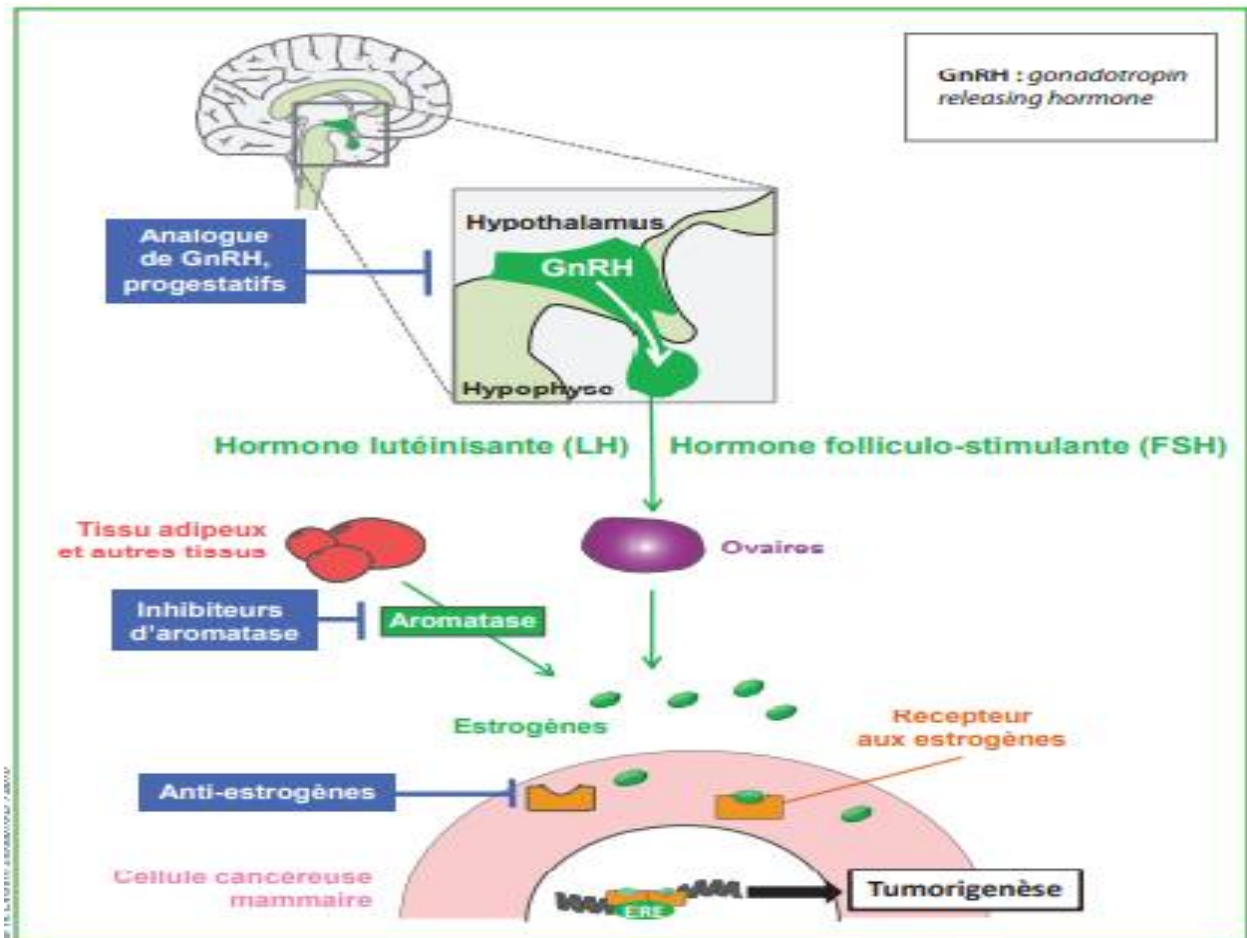


Figure 38: les cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein (249).

2.2.1 La classification médicamenteuse :

Il existe trois principaux types de médicaments. On distingue les anti-aromatases, les anti-oestrogènes et les agonistes de la LH-RH.

2.2.1.1 Les anti-oestrogènes :

Ce sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'oestrogène endogène synthétisé chez la femme en se liant aux récepteurs d'oestrogène. Ils ne suppriment pas la sécrétion des oestrogènes, mais ils prennent leurs places et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses. Parmi les anti-oestrogènes, on retrouve deux grandes classes, à savoir les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation) et les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) (250).

➤ Les SERM :

Les SERM (modulateurs sélectifs des récepteurs d'oestrogènes) représentent un groupe de médicaments de structure chimique non stéroïdienne qui exercent des effets agonistes et/ou antagonistes des oestrogènes selon le tissu cible. Il s'agit de dérivés triphényl-éthylènes : le tamoxifène, le torémifène (chlorotamoxifène), le citrate de clomifène et de dérivés benzothiophènes : le raloxifène et l'arzoxifène. Tous se lient de façon spécifique aux RE.

• Tamoxifène : NOLVADEX*

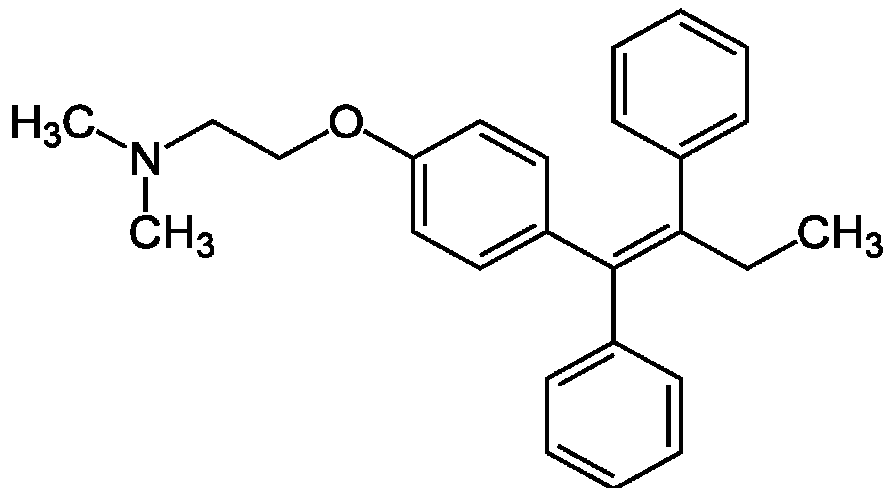


Figure 39: la structure chimique du tamoxifène (251).

Pendant plus de 30 ans, le tamoxifène était le chef de file de cette classe thérapeutique. Il agit comme les œstrogènes sur d'autres parties du corps telle que l'utérus. Cependant, il présente des propriétés anti-œstrogènes dans les tissus mammaires et entre en compétition avec les œstrogènes pour se lier aux récepteurs d'œstrogènes (252).

Sur le plan pharmacocinétique, le tamoxifène subit plusieurs transformations au niveau hépatique (hydroxylation, déméthylation et conjugaison) menant à divers métabolites. Parmi ces métabolites, le 4-hydroxytamoxifène, appelé aussi endoxifène qui a une affinité 100 fois supérieure au tamoxifène pour les récepteurs oestrogéniques. C'est donc un facteur déterminant de l'activité du tamoxifène, et sa production est dépendante de l'activité des isoenzymes du cytochrome P450 hépatique et majoritairement de celle du CYP 2D6.

Son efficacité a été prouvée dans les différentes situations aussi bien dans le traitement adjuvant, le traitement des formes métastatiques qu'à la prévention du cancer du sein chez les femmes présentant un risque élevé (253).

Les œstrogènes à fortes doses ont été utilisés dans le traitement des formes métastatiques. Dans une étude randomisée comparant le diéthylstilbestrol au tamoxifène, les résultats ont été comparables en termes de temps jusqu'à échec du traitement, de durée de réponse et de survie. Le tamoxifène est devenu le traitement de référence vu sa meilleure tolérance avant qu'il soit détrôné par l'avènement d'autres molécules plus actives (254).

La méta-analyse de l'EBCTCG a confirmé le bénéfice du tamoxifène en situation adjuvante sur plus de 10 000 femmes incluses dans des essais randomisés portant sur l'adjonction ou non de cette molécule. Le tamoxifène permet de réduire le risque de rechute de 38% et de décès par cancer du sein de 30%. Ce bénéfice n'apparaît que lorsque la tumeur exprime les récepteurs aux estrogènes. Le gain en survie était par ailleurs le même dans toutes les classes d'âge (moins de 45 ans ou de 55 à 70 ans). Le tamoxifène est donc efficace avant comme après la ménopause (255).

Il ressort également de cette méta-analyse que le bénéfice du tamoxifène existe quel que soit le niveau d'expression ou le dosage du récepteur. En outre, le bénéfice pour un traitement d'une durée de 5 ans est supérieur à celui d'une durée de 2 ans et semble réduire la récurrence non seulement au cours des 4 premières années, mais aussi au cours des années 5 à 9. Néanmoins, plus de la moitié des rechutes surviennent après 5 ans, ainsi que deux tiers des décès (255). Il était donc logique de proposer de poursuivre le tamoxifène au-delà de 5 ans. Les essais initiaux n'avaient pas mis en évidence de bénéfice à poursuivre le traitement par tamoxifène pendant plus de 5 ans. Des essais plus récents font état d'un bénéfice qui s'observe au-delà de 10 ans de traitement (256). Une méta-analyse regroupant 5 essais ne retrouve pas de bénéfice statistiquement significatif, ni en termes de réduction du risque de rechute, ni en termes de réduction de la mortalité (257). Cependant l'effet est plus marqué chez les patientes dont la tumeur présentait un envahissement ganglionnaire.

Le tamoxifène en situation néoadjuvante a été initialement utilisée au début des années 1980 comme option thérapeutique pour les femmes âgées qui ne pouvaient pas être traitées par la chimiothérapie ou par la chirurgie (258). Les premières études ont été conçues pour évaluer le rôle de la thérapie endocrinienne en tant que traitement primaire pour éviter la chirurgie (259), ce qui a permis d'obtenir un taux de réponse de 60 %. L'avènement des inhibiteurs de l'aromatase a remplacé le tamoxifène dans cette indication.

Le tamoxifène est disponible sous forme de comprimé dosé à 20 mg (260). Il exerce une action agoniste des œstrogènes au niveau d'autres tissus, c'est le cas du tissu vasculaire et osseux dans lesquels les œstrogènes sont connus par leurs effets protecteurs. Il améliore donc le profil lipidique et la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées. Ce traitement est également pourvoyeur d'effets secondaires sévères tels que des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou encore des cancers de l'utérus. Le tamoxifène amplifierait le risque thromboembolique essentiellement chez les femmes ménopausées ou encore chez les femmes qui présentent d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires. Les thromboses veineuses profondes peuvent être à l'origine d'une morbidité et d'une altération de la qualité de vie, comme elles constituent un facteur de risque important de l'embolie pulmonaire, qui peut être fatal (261). Le tamoxifène augmente également le risque de développer un cancer de l'utérus.

Ce risque évolue avec la durée de la prise du tamoxifène, notamment lorsque cette prise est supérieure à 5 ans. Cela concerne aussi bien les femmes non ménopausées que les femmes ménopausées. Un examen gynécologique avec une échographie pelvienne annuelle sont obligatoires dans le suivi des patientes qui reçoivent le tamoxifène en situation adjuvante (257). D'autres effets indésirables néfastes sont rapportés lors d'un traitement par anti-œstrogènes, notamment une augmentation des symptômes de la ménopause (surtout bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido,...), des rétentions hydrosodées, des nausées ou autres troubles digestifs, des atteintes hépatiques, des métrorragies, des éruptions cutanées, des troubles neuropsychiques (vertiges, céphalées, dépression, fatigue, ...), des hypercalcémies en cas de métastases osseuses, des troubles oculaires, des hypertriglycériidémies et de rares pneumopathies interstitielles (261).

➤ Les SERD :

Ils agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en s'y fixant avec une affinité comparable à celle de l'œstradiol et en accélèrent la dégradation. Le chef de file des SERD est le Fulvestrant.

• Fulvestrant : FASLODEX *

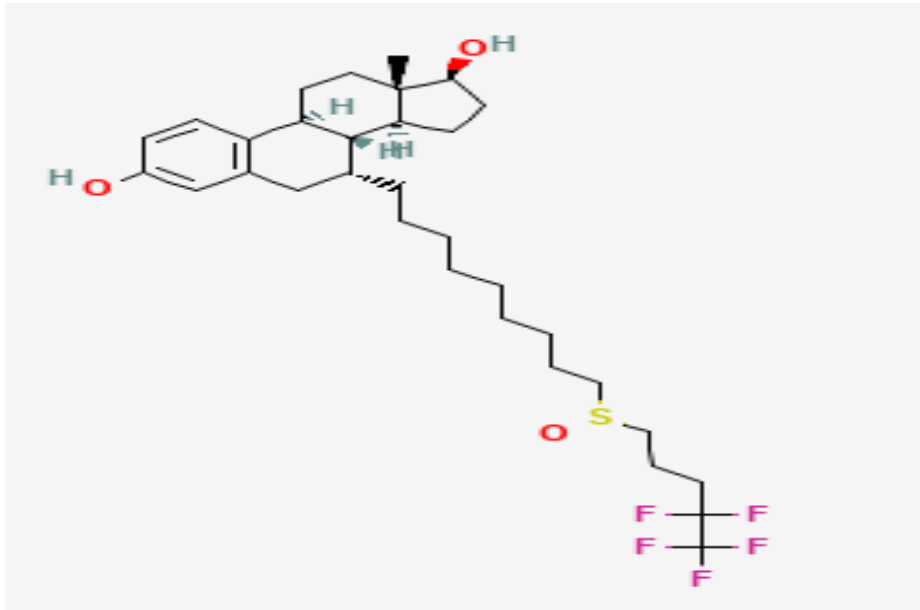


Figure 40: la structure chimique du fulvestrant (262).

Le fulvestrant est un médicament qui est indiqué dans la prise en charge du cancer du sein avancé. Il agit en se liant aux récepteurs d'œstrogènes, en les bloquant et en les dégradant, ce qui entraîne l'arrêt complet de la signalisation des œstrogènes par l'intermédiaire des récepteurs d'œstrogènes dans l'organisme (263).

Son bénéfice a été prouvé en situation métastatique chez les femmes ménopausées, initialement à la dose standard de 250 mg mensuels en injection intramusculaire. La question de l'optimisation de la dose est fondée sur la possibilité d'une augmentation de la saturation des récepteurs aux œstrogènes. L'étude CONFIRM a comparé un bras fulvestrant standard 250 mg/ mois au fulvestrant à haute dose 500 mg/mois (264). L'étude FALCON a montré une supériorité du fulvestrant par rapport à l'anastrozole dans une population de patientes jamais exposées à une hormonothérapie avec une amélioration significative de la survie sans progression. L'effet paraît encore plus important dans la population sans métastase viscérale (265).

Il est indiqué en monothérapie ou en association avec les inhibiteurs des CDK4/6 ou avec un agoniste de la LH-RH à la posologie de 500 mg une fois par mois, une dose supplémentaire de 500 mg devant être administrée deux semaines après la dose initiale. Il est

L'exémestane est un inhibiteur puissant stéroïdien irréversible de l'aromatase, qui bloque efficacement la synthèse des œstrogènes chez les femmes ménopausées et est utilisé dans le traitement du cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs, généralement après échec du tamoxifène (273). L'exémestane est administré à raison de 25 mg une fois par jour par voie orale pendant une période pouvant aller jusqu'à cinq ans (274).

- **Anastrozole : ARIMIDEX ***

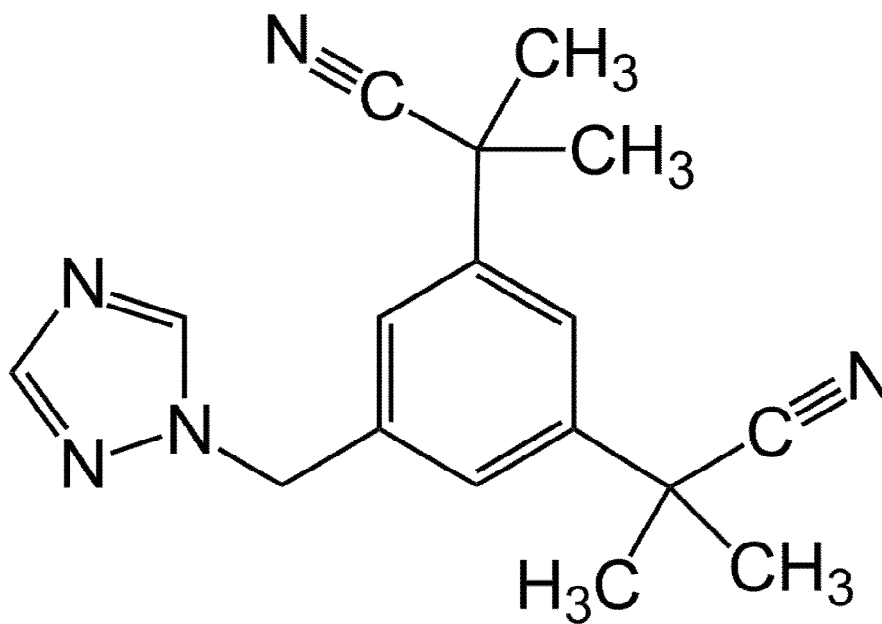


Figure 42: la structure chimique de l'anastrozole (275).

L'anastrozole est un inhibiteur non stéroïdien spécifique de l'aromatase qui a peu ou pas d'effet sur la synthèse des glucocorticoïdes ou des minéralocorticoïdes surrénaliens. L'utilisation de l'anastrozole chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein a été approuvée aux États-Unis en 1995. Il est généralement administré en doses orales uniques de 1 mg par jour (276).

- Létrozole : FEMARA *

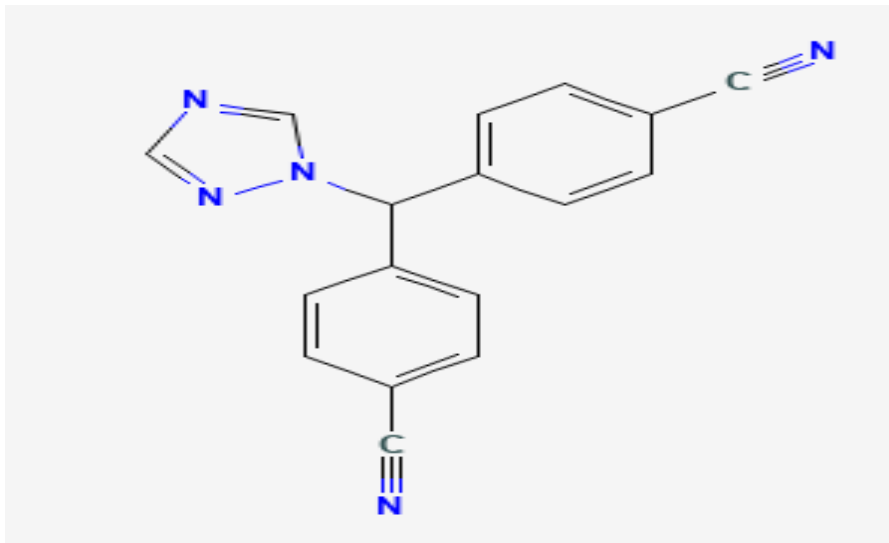


Figure 43: la structure chimique du létrozole (277).

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase largement utilisé dans le traitement du cancer du sein, généralement après résection chirurgicale. L'utilisation du létrozole chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs a été approuvée aux États-Unis en 1997. La dose recommandée est d'un comprimé de 2,5 mg par jour (278).

Les anti-aromatases de troisième génération ont été comparés au tamoxifène en première ligne métastatique, globalement, ils ont été jugés comme plus actifs en termes de contrôle de la maladie, avec un profil de tolérance acceptable ; ils sont donc considérés comme traitement de première intention chez les femmes ménopausées en situation métastatique.

L'association d'un inhibiteur de l'aromatase et du fulvestrant avait été évaluée en première ligne thérapeutique chez des patientes ménopausées dans l'étude de phase III SWOG 0226 (279), cette association améliorait de manière significative la survie globale et la survie sans progression par rapport à l'inhibiteur de l'aromatase seul. Ces résultats n'étaient pas confirmés dans une deuxième étude de même design (Etude FACT) (280). Une analyse par sous-groupe suggérait que le bénéfice de cette association est limité aux patientes non

préalablement traitées par une hormonothérapie en phase adjuvante. Ainsi, l'association d'un inhibiteur de l'aromatase et du fulvestrant est une option en première ligne pour un petit groupe de patientes sélectionnées.

L'efficacité prouvée des inhibiteurs de l'aromatase en situation métastatique chez la femme ménopausée a conduit au développement de cette classe thérapeutique en situation adjuvante. De nombreux essais ont porté sur l'utilisation des IA en comparaison du tamoxifène soit de manière séquentielle, soit d'emblée ou soit après 5 ans d'utilisation du tamoxifène. L'ensemble de ces essais a montré un bénéfice en survie sans récurrence par rapport au tamoxifène en faveur des IA (281).

L'hormonothérapie néoadjuvante a pour but de diminuer la taille d'une tumeur trop volumineuse pour permettre une chirurgie conservatrice. La réponse pathologique complète (pCR) est validée comme un marqueur de substitution de la chimiothérapie néoadjuvante. Cependant, le marqueur de prolifération ki67, la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, le récepteur d'œstrogène et l'indice pronostique endocrinien préopératoire (PEPI) sont utilisés comme marqueurs pour l'évaluation de la réponse à l'hormonothérapie néoadjuvante (282).

Les anti-aromatases de troisième génération, l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane, constituent actuellement le traitement standard du cancer du sein chez les femmes ménopausées dont les récepteurs hormonaux sont positifs (RH+) en cas de l'hormonothérapie néoadjuvante. Des essais cliniques ont démontré leurs supériorités sur le tamoxifène (283) (284). Une méta-analyse incluant un total de 1160 patientes a indiqué des résultats supérieurs concernant la réponse clinique, radiologique et le taux de la chirurgie conservatrice mammaire avec les anti-aromatases par rapport au tamoxifène. L'étude ACOSOG Z1031 (285) a comparé l'hormonothérapie néoadjuvante avec l'exémestane, le létrozole et l'anastrozole et a démontré que l'efficacité de ces trois agents est équivalente.

Chez les patientes préménopausées, un seul essai de phase III ; l'essai STAGE, qui a évalué l'efficacité de l'hormonothérapie néoadjuvante dans une population limitée à 98 patientes traitées par anastrozole + goséréline contre 99 traitées par tamoxifène + goséréline, avec des bons résultats en termes de taux de réponse clinique et de conservation du sein en confirmant à nouveau la supériorité des anti-aromatases (286).

Les inhibiteurs d'aromatase peuvent augmenter le nombre de fractures et diminuer la densité minérale osseuse. Ainsi, avant toute prescription, il faut évaluer pour chaque patiente son risque de fracture par un interrogatoire, un examen clinique, ainsi qu'une ostéodensitométrie de base. Le dosage de la vitamine D et du calcium à la recherche d'un déficit, peuvent aussi être réalisés. D'autres effets indésirables néfastes sont rapportés lors d'un traitement par les anti-aromatases, notamment une augmentation des symptômes de la ménopause (surtout les bouffées de chaleur, troubles trophiques vaginaux), des troubles digestifs (anorexie, nausées, diarrhées), des métrorragies, des asthénies, des sensations vertigineuses, ou des éruptions cutanées (287).

2.2.1.3 Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH :

La LH-RH est une hormone naturelle synthétisée par l'hypothalamus qui va stimuler l'hypophyse pour sécréter LH (lutéonostimuline) qui va stimuler les ovaires pour sécréter les œstrogènes. L'administration des analogues LH-RH a pour but d'arrêter et stopper la production des œstrogènes par les ovaires chez la femme non ménopausée.

Quatre molécules ont obtenu une autorisation sur le marché (AMM) : goséréline (ZOLADEX*), triptoréline (DECAPEPTYL*), leuproréline et buséréline. Il est important de noter que la buséréline a été interrompue depuis 2016. La leuproréline et la goséréline sont indiquées dans le traitement du cancer du sein métastatique RH+. Le DECAPEPTYL* a obtenu récemment une AMM pour le traitement adjuvant du cancer du sein à stade précoce chez les femmes à haut risque de récurrence en association avec un anti-aromatase ou le tamoxifène (288).

- Goséréline : ZOLADEX*

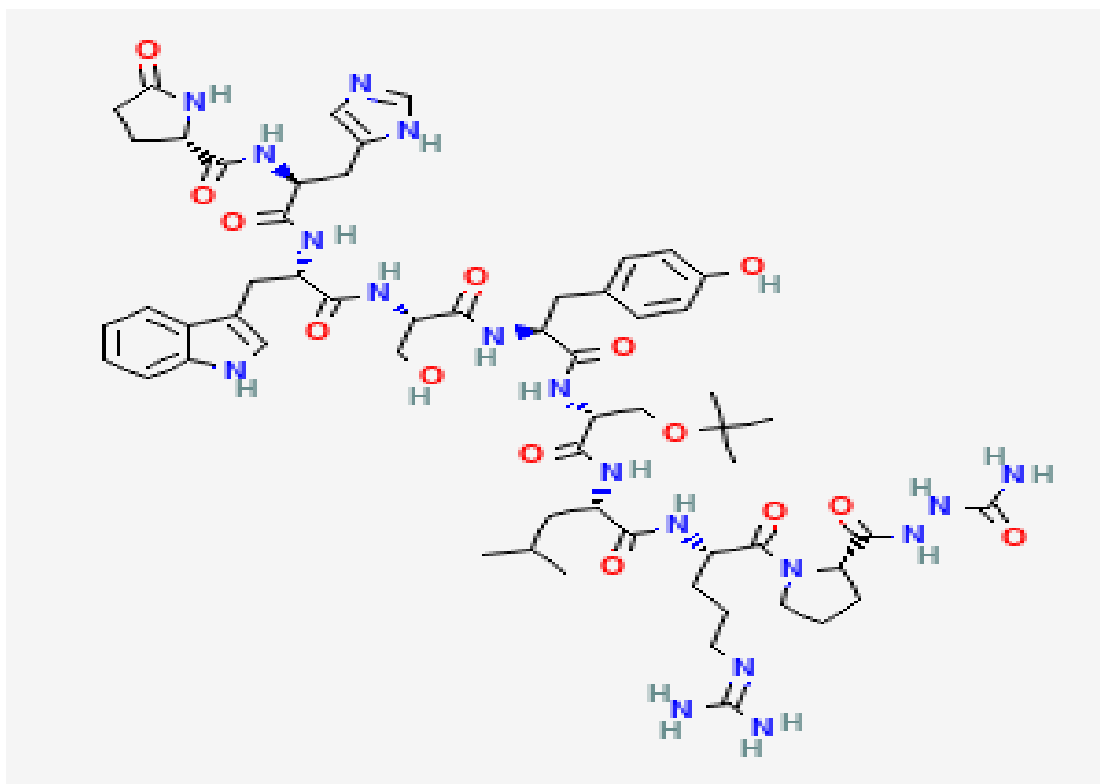


Figure 44: la structure chimique de la goséréline (289).

C'est un analogue décapeptidique synthétique de la LH-RH. Son utilisation a été approuvée aux États-Unis en 1989. Elle est indiquée dans le traitement adjuvant du cancer avancé de la prostate. Comme elle est également indiquée dans le traitement du cancer du sein avancé. La goséréline est disponible en solution pour une administration sous-cutanée sous forme d'implants toutes les 4 (3,6 mg) ou 12 (10,8 mg) semaines (290).

- Leuproréline :

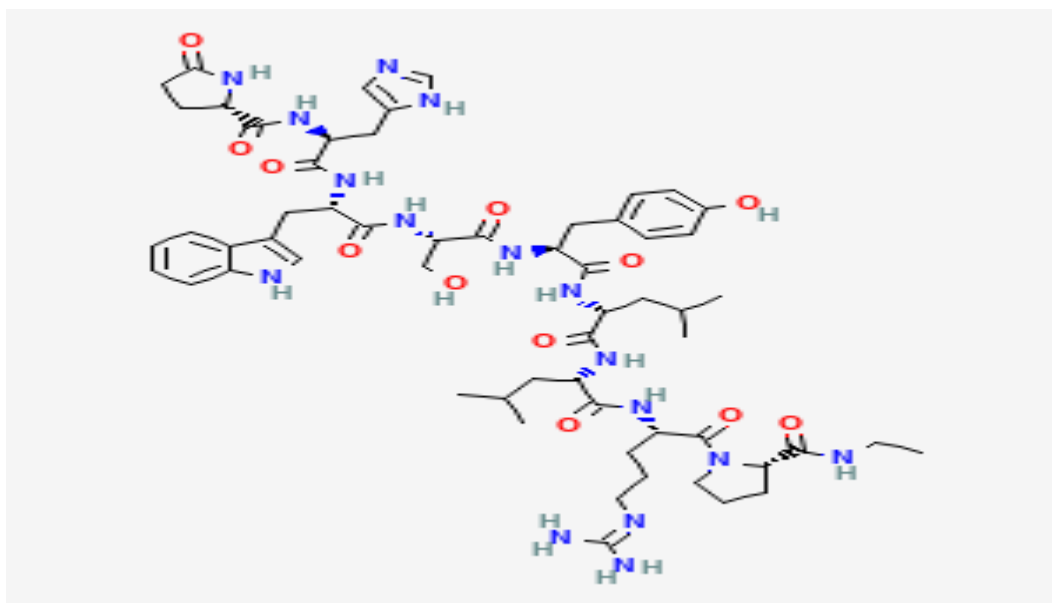


Figure 45: la structure chimique de la leuproréline (291).

La leuproréline est un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) approuvé par la FDA, utilisé pour le traitement de l'endométriose, le traitement de la puberté précoce centrale chez les enfants, le traitement du cancer du sein métastatique RH+ de la femme pré-ménopausée et du cancer avancé de la prostate (292) .

Les effets indésirables sont signalés comme étant différents chez les enfants et les adultes. En général, la leuproréline est bien tolérée chez les enfants, mais la plainte la plus fréquente est une douleur locale au site d'injection, qui survient dans 10 % des cas. Parmi les autres réactions courantes, citons le changement de poids, les troubles d'humeur, les éruptions cutanées, l'acné, les pertes vaginales, les hémorragies vaginales et la vaginite (293). Chez les adultes, les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur au point d'injection, les bouffées de chaleur, les maux de tête, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la fatigue, l'insomnie, les troubles de l'humeur, la vaginite, baisse de la libido... (294).

- Triptoréline : DECAPEPTYL*

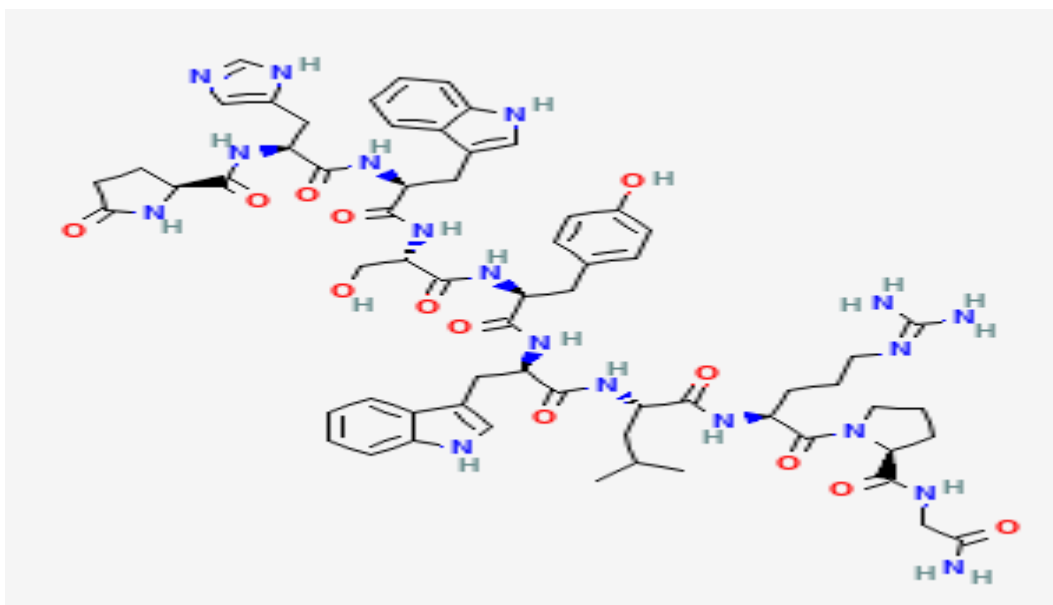


Figure 46: la structure chimique de la triptoréline (295) .

La triptoréline est un analogue décapeptidique de l'hormone de la libération des gonadotrophines (GnRH), son utilisation a été approuvée aux États-Unis en 2000. Elle est indiquée dans le traitement du cancer métastatique de la prostate, traitement de la puberté précoce centrale, traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra génitale et dans le traitement adjuvant du cancer du sein à stade précoce. Elle est administrée par voie intramusculaire toutes les 4 semaines (3,75 mg), 12 semaines (11,25 mg) ou 24 semaines (22,5 mg) (296).

Pour les femmes non ménopausées, une méta-analyse et certains essais suggèrent que pour la première ligne métastatique, l'association suppression ovarienne + tamoxifène est supérieure au tamoxifène seul (297). Bien qu'utilisée fréquemment en clinique, l'association suppression ovarienne + IA n'a pas été évaluée en situation métastatique, les essais randomisés avec le fulvestrant n'ont pas inclus des patientes non ménopausées.

À cause de leur impact réversible et transitoire, les analogues de LHRH ont supplanté les méthodes invasive ou définitive de la suppression ovarienne. Depuis qu'il a été démontré que leur efficacité était similaire en phase avancée métastatique. La méta-analyse d'Oxford montre que pratiquer la suppression ovarienne est bénéfique en réduisant le risque de mortalité et de récurrence lorsque celle-ci est utilisée en situation adjuvante. Or, ce bénéfice n'était pas retrouvé lorsque les patientes étaient traitées par chimiothérapie (255). D'autres combinaisons, associant les analogues de la LH-RH au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, ont été investiguées, avec des opinions divergentes quant au bénéfice clinique apporté par ces associations. Deux essais complémentaires SOFT et TEXT (298) (299) s'instaurent au cœur des controverses visant à mieux définir l'emploi de l'hormonothérapie pour les femmes pré-ménopausées avec un cancer RH+. Dans ces deux études, les patientes de mauvais pronostic, celles ayant reçu une chimiothérapie ou avec un âge ≤ 35 ans, tirent un bénéfice quant à l'ajout d'une suppression ovarienne à une hormonothérapie de type tamoxifène ou exemestane par rapport au tamoxifène seul. Il existait un petit bénéfice pour l'association exemestane + analogues LHRH par rapport à l'association tamoxifène +analogues LHRH, aussi bien en survie sans rechute à distance qu'en survie globale.

En raison de la puissance de leur effet anti-gonadotrope, les effets indésirables des analogues de LH-RH sont majeurs. Ils entraînent fréquemment des bouffées de chaleur, des troubles climatiques (diminution de la libido, sécheresse vaginale, asthénie, dépression), ainsi qu'une ostéoporose et une hypercholestérolémie. Parmi les autres réactions courantes citons la douleur au point d'injection, la diarrhée, les nausées, les vomissements, les céphalées, et l'insomnie (300) .

2.2.2 L'hormonorésistance :

Comme avec la majorité des thérapeutiques antinéoplasiques, il existe une résistance à l'hormonothérapie qui se développe plus ou moins rapidement après l'initiation à ce traitement. Ces mécanismes de résistance ont été largement étudiés et plusieurs processus potentiellement importants en pratique clinique ont été mis en évidence.

Les mécanismes génomiques : principalement en rapport avec la mutation des sous unités alpha des récepteurs aux œstrogènes (ESR1) fréquente après une exposition préalable aux anti-aromatases, l'importance pronostique et quantitative de ces mutations dans les situations d'hormonorésistances a été rapportées (301).

Les mécanismes non génomiques : avec implication d'autres voies d'activation cellulaires comme les voies d'activation des récepteurs à tyrosine kinase (surtout celle de l'HER2, EGFR ou de l'IGFR) et celle de la voie PI3K-AKT-mTOR ou bien encore une dérégulation du cycle cellulaire. Ces travaux ont conduit à la prescription des thérapies ciblant spécifiquement les voies impliquées dans cette résistance (302).

En pratique clinique selon les recommandations de l'ABC 5 (144), les patientes hormonosensibles correspondent aux patientes métastatiques d'emblée ou rechutant au-delà de douze mois de la fin de l'HT adjuvante. Concernant l'hormonorésistance, la résistance endocrinienne primaire est définie comme étant une rechute pendant les deux premières années d'un traitement adjuvant par hormonothérapie ou une progression de la maladie durant les six premiers mois d'hormonothérapie de première ligne au stade métastatique. La résistance secondaire est définie comme une rechute lors d'une hormonothérapie adjuvante apparue après les deux premières années, ou une rechute dans les douze mois après l'arrêt d'une hormonothérapie adjuvante ou une progression six mois après le début de l'hormonothérapie au stade métastatique. Ces définitions risquent d'être modifiées.

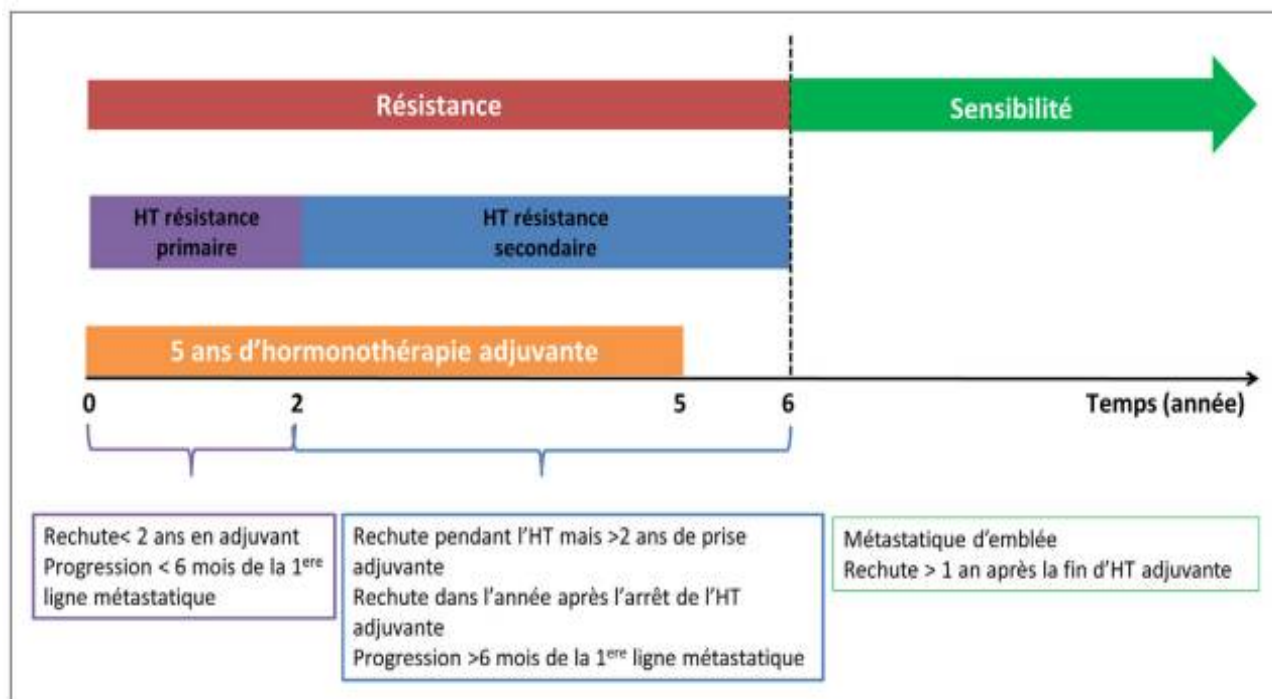


Figure 47: La définition de l'hormonosensibilité et l'hormonorésistance dans le cancer du sein (303).

2.2.3 Les traitements spécifiques associés à l'hormonothérapie :

2.2.3.1 Les anti HER2 :

Dans les cancers du sein métastatique « triple positif » (RP, RE et HER2+), l'association trastuzumab–hormonothérapie améliore la survie sans progression par rapport à l'hormonothérapie seule. La triple association trastuzumab + pertuzumab + IA a montré un intérêt supérieur par rapport au simple « doublet » trastuzumab + IA pour ces patientes. Elle pourra rendre service à certaines patientes non éligibles à une chimiothérapie ou en maintenance après un contrôle par l'association trastuzumab + pertuzumab + taxane.

2.2.3.2 Les inhibiteurs du cycle cellulaire (anti CDK4/6) :

Les trois inhibiteurs de CDK4/6 disponibles sont : le Palbociclib, le Ribociclib et l'Abemaciclib.

➤ **Palbociclib : IBRANCE***

C'est un agent inhibiteur sélectif, disponible par voie orale, de la CDK4 et de la CDK6 qui régulent la progression du cycle cellulaire. En effet, lorsqu'elles sont activées par l'expression des cyclines de type D, elles initient la phosphorylation de la protéine de rétinoblastome (pRb) avec libération des facteurs de transcription de la famille E2F. Les inhibiteurs de CDK4/6 empêchent la phosphorylation de pRb, ce qui conduit à un arrêt de la croissance par blocage du cycle cellulaire (304). Les effets indésirables les plus fréquents sont la neutropénie, leucopénie, alopecie, toxicité hépatique, diarrhée(303).

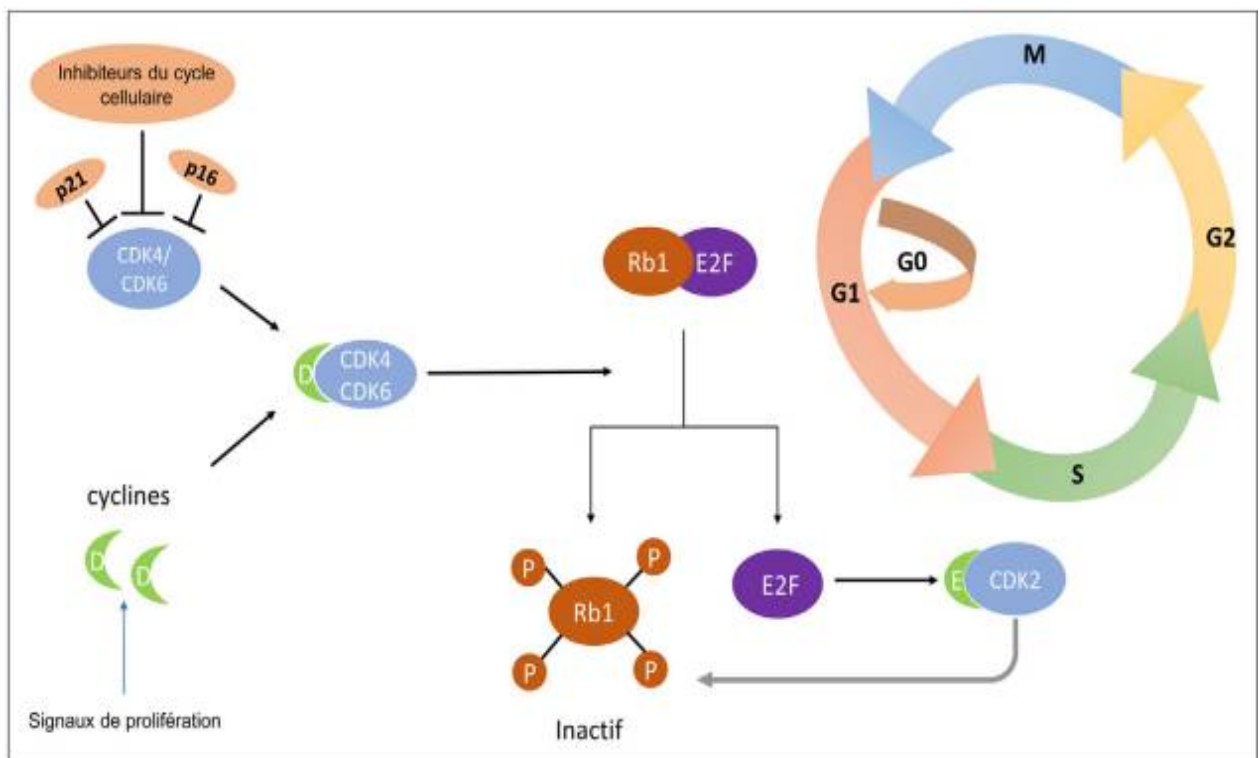


Figure 48: Le mécanisme d'action des inhibiteurs CDK4/6 (303).

Le palbociclib a été le premier inhibiteur des CDK4/6 qui a montré une amélioration significative de la survie sans progression et un bénéfice clinique lorsqu'il est ajouté au létrozole chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ hormonosensible suites aux résultats de l'essai clinique de phase II, PALOMA-1 (305) ce qui lui a valu une

approbation de la FDA américaine en février 2015 pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé à RH positifs et à récepteurs HER2 négatifs, en tant que traitement de première ligne en association avec le létrozole .Ces résultats ont été confirmés dans l'essai de phase III PALOMA-2 (306).

PALOMA-3 s'est adressée à des femmes en pré- ou post ménopause, atteintes d'un cancer du sein HR+ /HER2- en progression après une précédente ligne d'hormonothérapie pour le cancer du sein métastatique entre un traitement par fulvestrant + palbociclib et un traitement par fulvestrant + placebo (307). L'essai a atteint son objectif principal, ainsi dans la population globale, le palbociclib associé au fulvestrant améliore de manière significative la SSP.

➤ **Ribociclib : KISQALI***

C'est un inhibiteur des CDK4/6 de structure biochimique proche à celle du palbociclib. Il a été évalué dans plusieurs études cliniques en association à l'hormonothérapie dans le cadre du programme Monaleesa. L'étude MONALEESA-2 compare l'association ribociclib + létrozole à l'association placebo + létrozole chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonosensible (308). Ainsi, l'étude Monaleesa-3 compare l'association ribociclib + fulvestrant au fulvestrant + placebo en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne tandis que l'étude Monaleesa-7 évalue en 1^{ère} ligne l'intérêt du ribociclib associé à une hormonothérapie (un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou le tamoxifène ou la goséréline) (309) (310). Dans ces trois études ressort un bénéfice quant à l'ajout du ribociclib à une hormonothérapie à la fois en terme de survie sans progression qu'en survie globale avec un profil de tolérance acceptable. Les principales toxicités étaient : La neutropénie non fébrile, l'asthénie et l'alopécie.

➤ **Abemaciclib :**

C'est un inhibiteur de CDK4/6 pharmacologiquement un peu différente de celle du palbociclib et du ribociclib avec en particulier une inhibition plus puissante de CDK4. Deux études évaluent l'abemaciclib en situation métastatique. MONARCH 3 a montré une amélioration significative de la SSP lorsqu'il est ajouté au létrozole chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ hormonosensible (311). MONARCH-2 a

évaluée la combinaison abemaciclib + fulvestrant en comparaison avec placebo + fulvestrant chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+ /HER2- hormonorésistant. L'essai a atteint son objectif principal avec une amélioration de la survie globale et la SSP (312). La toxicité principale et inattendue a été la diarrhée. Paradoxalement la neutropénie semblait un peu moins marquée. L'abemaciclib est le seul anti-CDK4/6 qui a démontré un bénéfice en situation adjuvante chez les patientes à risque suite aux résultats de l'essai MONARCHE.

2.2.3.3 Les inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/MTOR :

Les inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine (mTor) :

➤ Evérolimus : AFINTOR *

C'est un analogue de la rapamycine qui est un macrolide naturel. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR. Comme la rapamycine, il se lie à FKBP12, et inhibe le complexe mTORC1 qui est un transducteur de signal en aval de la voie PI3K, qui est fréquemment activée dans les tumeurs malignes humaines. Il est indiqué dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, en association avec l'exémestane, après échec d'un traitement par létrozole ou anastrozole (313). Les effets indésirables les plus fréquents sont les stomatites, hyperglycémie, myélosuppression, hyperlipidémie (314). Il convient de noter que l'évérolimus a également été associé au tamoxifène, aux inhibiteurs d'aromatase non stéroïdiens ou au fulvestrant dans divers essais de phase II (315) (316).

Les inhibiteurs de la PIK3CA :

Les mutations activatrices du gène PIK3CA qui code la sous unité catalytique p110 α de la PI3Kinase sont fréquemment impliquées dans les phénomènes d'homonorésistance.

➤ Alpelisib :

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K α) de classe I. L'alpelisib en association avec le Fulvestrant est une nouvelle option chez les patientes ayant progressées sous hormonothérapie de 1^{ère} ligne. Les principales toxicités étaient : l'hyperglycémie, la diarrhée et les rashs cutanés. Cette molécule est indiquée uniquement en cas de mutation PIK3CA.

2.2.4 Les indications de l'hormonothérapie :

Cancer du sein RH+/HER2- :

2.2.4.1 En situation métastatique :

Les directives internationales recommandent l'hormonothérapie comme premier choix thérapeutique chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique luminal HER2 négative, RH positif et en cas d'absence de crise viscérale selon le profil d'hormonosensibilité. Une association contenant un inhibiteur de CDK4/6 doit être prescrit à la quasi-totalité des patientes en phase métastatique avec une tumeur luminale car cette association offre une augmentation significative de la survie globale et la survie sans progression. Un inhibiteur de CDK4/6 peut être associé avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant, en première ou deuxième ligne, et en cas de résistance primaire ou secondaire.

➤ Cancer hormono-sensible :

Les patientes avec un cancer du sein hormono-sensible doivent se voir proposer un traitement de première intention qui repose sur une association entre hormonothérapie (par inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant) et un inhibiteur de CDK4/6. Les 3 inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) ont démontré leurs intérêts en première ligne de traitement, menant à des améliorations similaires de la survie sans progression, les données de la survie globale ne sont connues que pour les études de première ligne du programme MONALEESA (MONALEESA -7, 2 et 3) avec un gain en survie globale du bras ribociclib dans les 3 études

Les anti-aromatases sont l'hormonothérapie de référence pour les cancers du sein RH+ HER2- métastatiques hormono-sensibles. Le fulvestrant n'a pas montré de supériorité sur les anti-aromatases (235).

Le comité d'experts reconnaît l'existence d'un petit groupe des patientes, avec une maladie métastatique de faible volume, et des critères de faible agressivité (long intervalle libre), qui peut être traité par une hormonothérapie seule. Il n'existe pas de biomarqueurs permettant d'identifier cette population.

➤ Cancer hormono-résistant :

Le fulvestrant est l'hormonothérapie de référence pour les cancers du sein RH+ HER2-hormono-résistants. L'association fulvestrant + inhibiteur de CDK4/6 doit être privilégiée en absence d'exposition préalable à cette thérapie ciblée. Les molécules ciblant la voie PIK3CA (évérolimus, alpélisib) ont un profil de tolérance et une efficacité apparemment moindre que les inhibiteurs de CDK4/6 et peuvent être prescrites à la progression de la maladie. Les inhibiteurs de PARP, chez les patientes présentant une mutation germinale BRCA, ne sont indiqués qu'après épuisement des lignes d'hormonothérapie (235).

Chez les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RH positif métastatique, il est recommandé de subir une ablation ovarienne ; cela peut être réalisé soit chimiquement à l'aide d'un agoniste de la GnRH, comme la goséréline mensuelle, soit chirurgicalement. Il est important de mentionner que l'ablation/suppression ovarienne doit être utilisée en même temps que d'autres thérapies anti-œstrogènes (317).

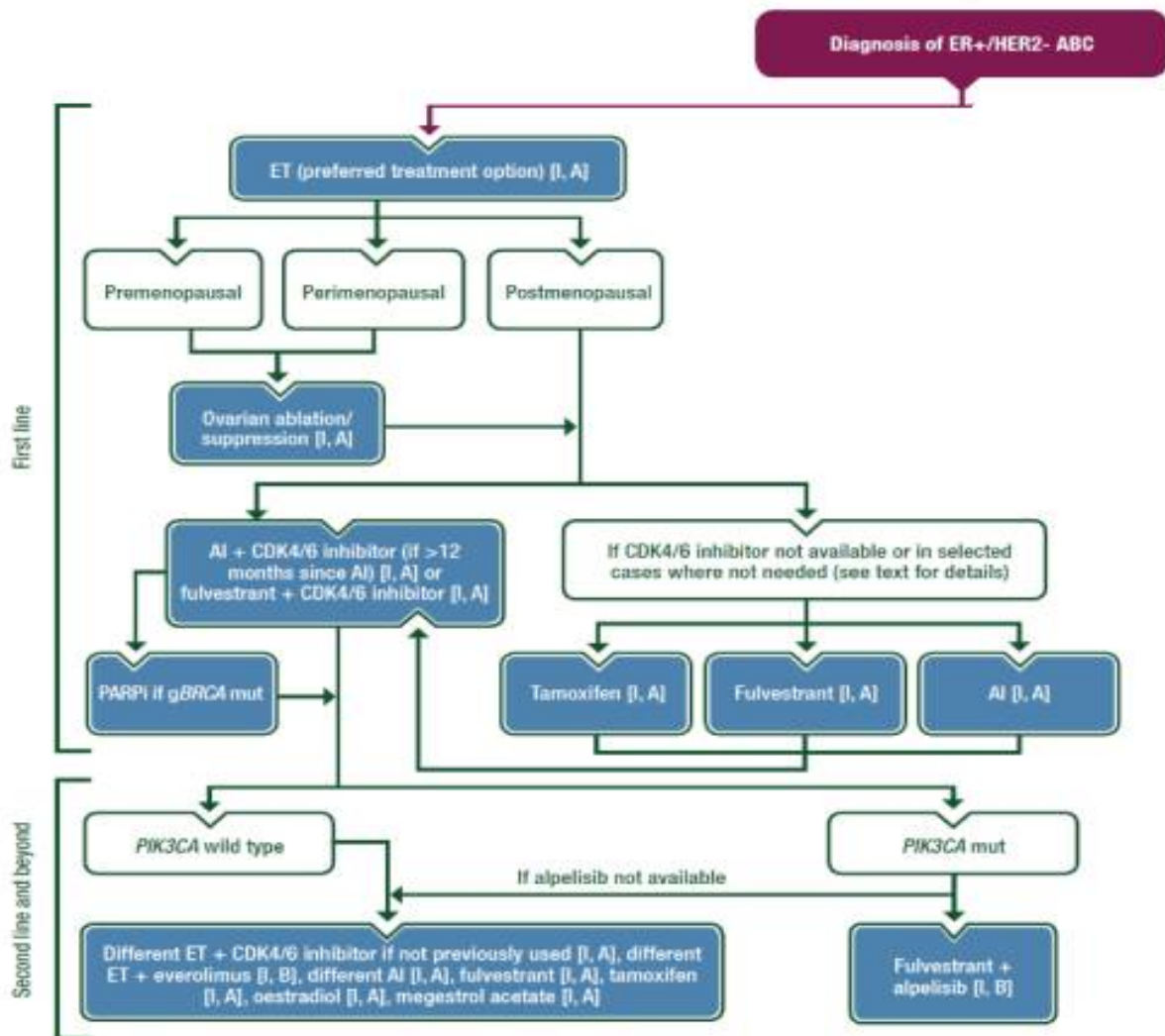


Figure 49: L'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique RE+/HER2- (144).

Les protocoles de référence :

Femmes non ménopausées :

Castration + Traitement similaire à la femme ménopausée.

Femmes ménopausées :

- Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Letrozole (2,5 mg par jour en continu).
- Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Letrozole (2,5 mg par jour en continu).
- Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours).
- Ribobociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours).
- Evérolimus (10 mg par jour en continu) + Anti-aromatases.
- Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours).
- Anti-aromatases : Letrozole (2,5 mg/j), Anastrozole (1mg/j) ou Exemestane (25 mg/j).
- Tamoxifène (20 mg/j) si CI aux anti-aromatases (235).

2.2.4.2 En situation adjuvante :

Patiente non ménopausée :

Référence actuelle : Tamoxifène 5 ans.

Pour les patientes présentant un risque élevé de rechute (après une chimiothérapie ou un âge ≤ 35 ans) : Une association de la suppression ovarienne avec l'exemestane ou le tamoxifène. L'association avec l'exemestane a montré une supériorité modérée par rapport au tamoxifène (en termes de SSR) mais pas de bénéfice en survie globale. La tolérance peut être limitante (298) (299).

La suppression de la fonction ovarienne peut être obtenue par des agonistes de la LHRH administrés tous les 28 jours (à préférer aux formes trimestrielles). Durée de l'association : 5 ans.

Patiente ménopausée :

Référence actuelle : Inhibiteurs de l'aromatase pour 5 ans.

Options :

Séquentiel inhibiteurs de l'aromatase 2,5 ans puis Tamoxifène 2,5 ans Tamoxifène si CI ou intolérance aux IA (235).

Après 5 ans :

Si N+ ou N- à haut risque (T2/T3, haut grade ou haut risque génomique et hormonosensibilité élevée) : proposer une prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans, en expliquant les bénéfices attendus .De manière générale, adapter la durée et la tolérance.

Après 5 ans du Tamoxifène :

- Si ménopausée : proposer un anti-aromatase pour 5 ans
- Poursuivre le tamoxifène est valide.
- Si non ménopausée : poursuite du Tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum

Après 5 ans d'anti-aromatase:

- poursuite IA envisageable jusqu'à 7-8 ans de traitement, maximum 10 ans, selon le contexte et la tolérance.

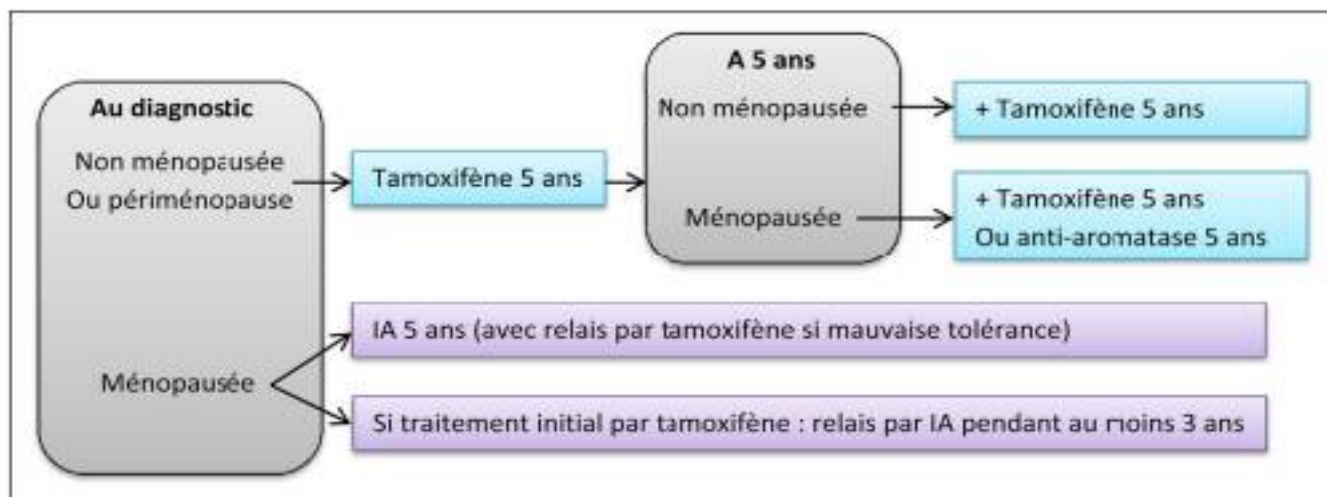


Figure 50: Les recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein (318).

Les protocoles de références :

Femmes non ménopausées :

- Tamoxifène.
- Analogue de la LH-RH + Tamoxifène.
- Analogue de la LH-RH + anti-aromatases

Femmes ménopausées :

- Anti-aromatases : Letrozole, Anastrozole ou Exemestane.
- Tamoxifène si CI aux anti-aromatases.

Le dossier doit être discuté en RCP après 5 ans d'hormonothérapie afin de voir le bénéfice/ risque d'une prolongation de l'hormonothérapie soit par :

- 5 ans de Tamoxifène
- 5 ans par des Anti-aromatases.

2.2.4.3 En situation néo-adjuvante :

Cette hormonothérapie sera réservée à des patientes plutôt âgées (au minimum ménopausées), avec des tumeurs peu proliférantes, RH fortement positifs, ne relevant pas d'emblée d'un traitement chirurgical (mastectomie ou chirurgie conservatrice) (258).

3^{ème} partie :
L'éducation thérapeutique
des patientes atteintes
de cancer du sein :

L'éducation thérapeutique est une démarche des soins interactives et systémiques qui devrait permettre aux patientes de maintenir et d'acquérir les capacités et les compétences qui les aident à vivre leur maladie de manière optimale. Elle comprend des activités organisées d'information, de sensibilisation, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant le traitement, la maladie, les soins et les comportements de santé et de maladie de la patiente. Ceci a pour but d'aider la patiente et sa famille de comprendre la maladie et le traitement, de vivre plus sainement, d'améliorer et maintenir leur qualité de vie (319).

Au début, l'éducation thérapeutique a été développée pour les maladies chroniques en particulier, le diabète et l'asthme. En 1980 et principalement aux états unis, l'ETP a diffusé dans d'autres disciplines comme la cancérologie. Grâce à l'expérience américaine, d'autres pays ont appliqués le même principe. La plupart des programmes d'ETP des patientes atteintes du cancer a été élaborée et évaluée par des équipes anglo-saxonnes. Elle est légalisée en France dans le cadre de son inscription dans l'article 84 de la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patientes, à la santé et aux territoires (HPST) (320) . La 1^{ère} étape de l'ETP est l'élaboration du diagnostic éducatif qui permet d'évaluer les connaissances initiales de la patiente, d'identifier ses besoins et ses attentes à l'aide d'un questionnaire (321). L'étape suivante consiste à négocier avec la patiente les compétences qu'elle doit développer. La 3^{ème} étape consiste à planifier et à réaliser des séances individuelles ou collectives d'ETP par des professionnels de santé (pharmacien, médecin, diététicien...), dont les thèmes sont : le programme éducatif sur la pathologie, sur l'observance et la gestion du traitement et le programme éducatif hygiéno-diététique. Enfin, une évaluation de l'impact du programme et des compétences acquises par la patiente est réalisée.

Les programmes d'éducation thérapeutique en cancérologie sont focalisés sur le traitement de la douleur, la gestion des effets indésirables, l'observance du traitement, la prise en charge nutritionnelle et l'accompagnement psychologique. L'ensemble constitue les soins de support.

1. LES SOINS DE SUPPORT :

Les soins de support sont des soins qui aident les patientes atteintes du cancer, leurs soignants et leurs familles à faire face à la maladie (322). Ils visent à améliorer la qualité de vie de la patiente et de son entourage, à réduire les effets indésirables liés aux traitements et à assurer l'observance thérapeutique. Ils constituent une partie importante dans le traitement du cancer du sein (323).

1.1 La prise en charge de la douleur :

Elle est définie selon l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) : « une expérience émotionnelle et sensorielle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes évoquant une telle lésion » (324). La douleur cancéreuse est multifactorielle. Elle peut être due au cancer et aux traitements (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie...). Environ 20 à 50 % des patientes atteintes du cancer du sein se plaignent de la douleur, un chiffre qui atteint 90 % chez les patientes en phase métastatique ou terminale (325) (326). Malgré sa subjectivité, la douleur peut être évaluée à l'aide des différents outils tels que l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique de 0 à 10, l'échelle des visages(327) afin d'établir un diagnostic correct et de proposer un traitement antalgique adapté au degré de la douleur.

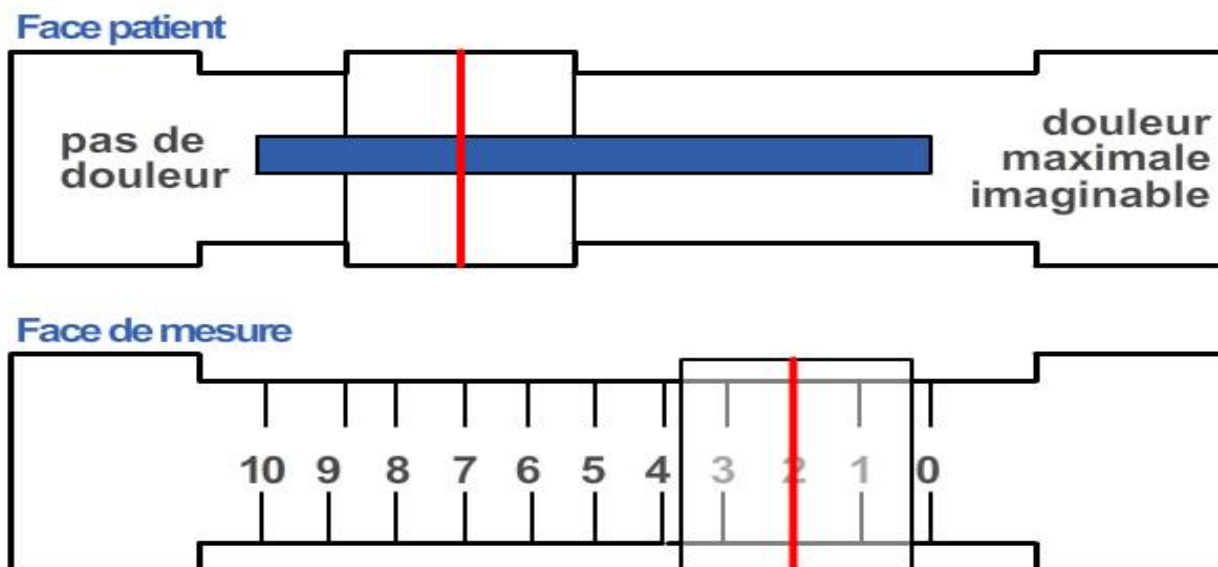


Figure 51: l'échelle visuelle analogique (328).



Figure 52: l'échelle numérique (329).

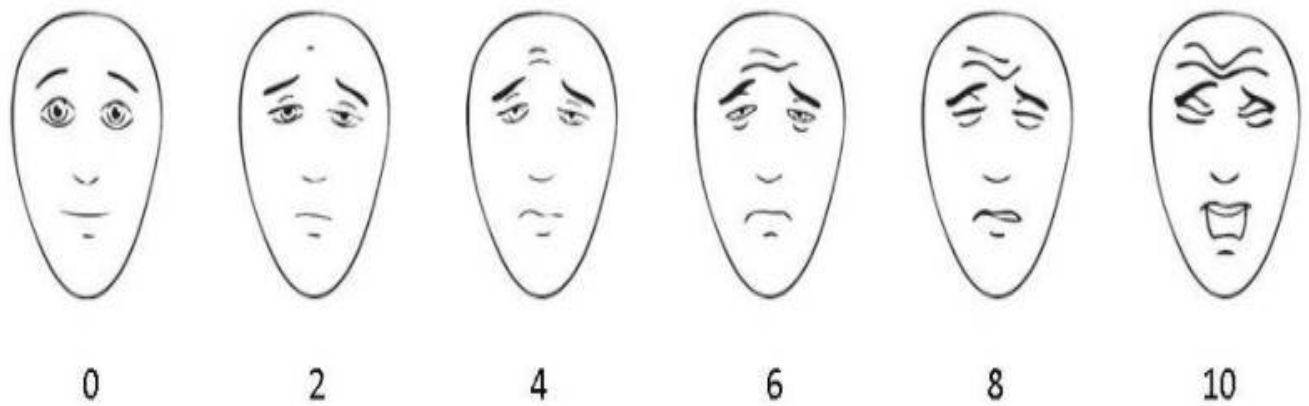


Figure 53: L'échelle des visages (330).

La douleur a deux mécanismes physiopathologiques prédominants : nociceptif et neuropathique (331).

1.1.1 La douleur nociceptive :

C'est le résultat d'une lésion des structures somatiques et viscérales, et de l'activation des voies de la douleur par une stimulation des nocicepteurs. Ce type de douleur est sensible aux antalgiques.

Selon l'OMS (332), la pharmacothérapie constitue le principal traitement de la douleur nociceptive. Les analgésiques sont utilisés selon 5 principes :

- Prescription par voie orale.
- Prescription à intervalles réguliers
- Prescription personnalisée
- Prescription avec un constant souci du détail
- Prescription en respectant les 3 paliers de l'OMS :

Selon l'échelle analgésique de l'OMS, le traitement de la douleur cancéreuse doit suivre un ordre séquentiel. Il est initié par des analgésiques non opioïdes. Si une analgésie adéquate n'est pas obtenue, il faut ajouter des opioïdes faibles. Si la douleur n'est toujours pas correctement contrôlée, des opioïdes forts peuvent être administrés.

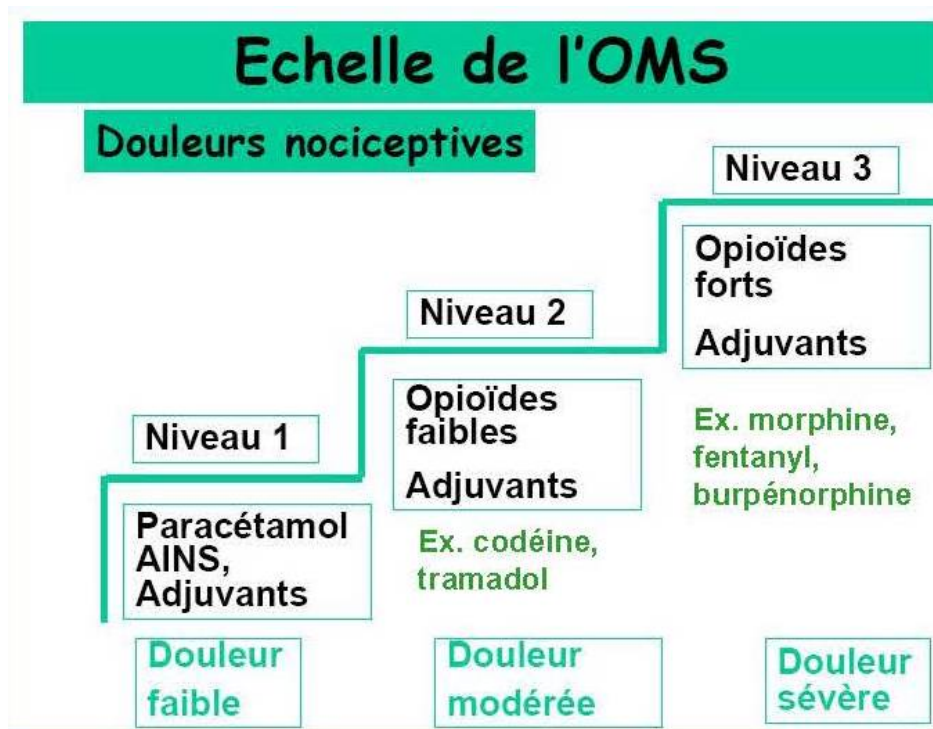


Figure 54: La classification des analgésiques selon l'OMS (333).

Palier 1 : les antalgiques non opioïdes :

Ce palier est constitué de plusieurs molécules qui sont : le paracétamol, les AINS, le néfopam et l'acide acétylsalicylique.

Palier 2 : les antalgiques opioïdes faibles :

Ce palier est représenté par 2 molécules : la codéine et le tramadol.

Palier 3 : les antalgiques opioïdes forts :

Parmi les opioïdes forts, la morphine est le plus couramment utilisé. Les formulations orales sont disponibles sous forme de morphine à libération immédiate (SEVREDOL*) et de

sulfate de morphine à libération prolongée (MOSCONTIN *). L'effet analgésique maximal est obtenu en 1,5 à 2 heures pour les préparations à libération immédiate et en 3 à 4 heures pour les préparations à libération prolongée.

L'initiation d'un traitement opioïde s'appuie sur le principe de la titration qui est une méthode d'ajustement des posologies de la morphine pour s'adapter aux besoins du patient en limitant les effets indésirables. Habituellement, on commence le traitement opioïde avec les formulations à libération immédiate afin de soulager la douleur de manière adéquate sans effets secondaires intolérables (334). Une fois l'efficacité est obtenue, la dose cumulée sera alors transformée à une forme à libération prolongée en 2 prises par jour espacée de 12 heures avec une association des interdoses des formes à libération immédiate de 1/6 à 1/10 de la dose quotidienne.

La rotation des opioïdes est une méthode qui consiste à changer la voie d'administration ou à substituer un opioïde par un autre. Elle se fait en cas d'analgésie inadéquate ou d'effets secondaires intolérables et incontrôlables.

Un autre opioïde fort est : Le fentanyl transdermique (DUROGESIC *) qui est utilisé pour gérer les patients souffrant des douleurs cancéreuses stables et ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale (335). Les patchs sont disponibles avec un taux d'administration de 25, 50, 75 et 100 µg/jour, et doivent être changés après toutes les 72 h.

Les effets indésirables les plus fréquents des opioïdes sont :

- La constipation
- Les nausées et vomissements
- Rétention urinaire
- Sédation
- Le prurit
- La dépression respiratoire
- Tolérance et dépendance physique et psychique (336).

1.1.2 La douleur neuropathique :

La douleur neuropathique est définie comme : une douleur causée par une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel (337). Elle est fréquente dans le cancer, résultant d'une atteinte directe du système nerveux par une tumeur primaire ou des métastases, ou par un traitement anticancéreux, comme la chimiothérapie (338). La prise en charge médicamenteuse comprend les opioïdes, les non-opioïdes et les analgésiques adjuvants, seuls ou en association. Les médicaments adjuvants sont ceux qui sont utilisés pour une indication primaire autre que la douleur, mais qui ont des propriétés analgésiques dans certaines circonstances. Ces agents sont souvent utilisés en première intention dans le traitement de la douleur neuropathique tels que les antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine et amitriptyline), les antiépileptiques (carbamazépine, prégabaline et gabapentine), les anesthésiques locaux (lidocaïne), et les neuroleptiques (halopéridol, chlorpromazine, levomepromazine) (339).

1.2 La gestion des effets indésirables :

1.2.1 La fatigue :

La fatigue est un symptôme courant signalé par les patientes atteintes d'un cancer du sein et un symptôme universel chez les patientes qui subissent une chimiothérapie ou une radiothérapie (340). Des essais randomisés ont montré que l'exercice physique ainsi que la nutrition et l'hydratation ont un rôle important dans la réduction de la fatigue et l'amélioration de la qualité de vie.

1.2.2 Les nausées et vomissements :

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie sont fréquents et peuvent conduire à la malnutrition, à la déshydratation et à une déplétion volumique importante. Les antiémétiques essentiels prescrits pour réduire le risque des nausées et des vomissements sont :

Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 : L'ondansétron a été le premier antagoniste 5-HT3 approuvé par la FDA américaine en 1991. Les premiers essais ont montré que l'ondansétron était un antiémétique efficace pour les patients recevant des régimes à base de platines (341).

Les antagonistes des récepteurs NK1 : L'aprépitant a été approuvé par la FDA en 2003 à des doses de 125 mg par voie orale le premier jour et de 80 mg par voie orale les jours 2 et 3 pour la prévention des nausées et des vomissements chez les patients recevant une chimiothérapie (342).

Les corticostéroïdes : L'efficacité des corticostéroïdes dans le traitement des nausées et des vomissements a été démontrée pour la première fois dans les années 1980, et ils sont maintenant considérés comme un pilier des régimes antiémétiques pour la prévention des vomissements aigus et tardifs (343).

Les antagonistes des récepteurs de la dopamine : Avant l'approbation des antagonistes des récepteurs 5-HT3, les antagonistes des récepteurs de la dopamine étaient les principaux antiémétiques utilisés pour traiter les nausées et les vomissements (344).

1.2.3 La diarrhée :

La diarrhée est un effet indésirable fréquent de la chimiothérapie surtout avec le 5FU. Le lopéramide peut être utilisé avec prudence comme traitement de première intention chez les patients souffrant de diarrhée non infectieuse (345).

1.2.4 La constipation :

Les émoullients fécaux, les laxatifs et le lactulose doivent être envisagés pour la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes chez les patientes atteintes de cancer. Ainsi, des règles hygiéno-diététiques doivent être respectées telles que : la consommation des aliments riches en fibres (céréales, fruits, légumes...), une bonne hydratation et une activité physique régulière....

1.2.5 La mucosite et la stomatite :

La mucosite désigne une inflammation de la muqueuse buccale. L'extension de la mucosite dans les tissus buccaux, tels que les lèvres, les dents et les tissus parodontaux, est appelée stomatite. L'inflammation peut s'étendre à l'ensemble du tractus gastro-intestinal et se manifeste sous la forme de l'œsophagite, gastrite, entérite et colite. La mucosite est souvent observée après une chimiothérapie (5FU, cyclophosphamide, méthotrexate, les taxanes, capécitabine...), ou après une radiothérapie. La prise en charge de la mucosite doit inclure l'utilisation des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium, le brossage des dents, l'hydratation, l'utilisation des glaçons, la diminution de la consommation des aliments trop chauds, des aliments très irritant comme ; les épices, le tabac et les produits astringents.

1.2.6 La toxicité hématologique :

La toxicité hématologique est un effet indésirable fréquent chez les patientes qui reçoivent la chimiothérapie. Une surveillance adéquate et régulière inclut une numération sanguine complète (NFS), l'état clinique et des examens physiques qui sont importants dans la prévention des complications telles que la neutropénie, la thrombocytopenie et l'anémie.

- L'anémie est l'effet indésirable le plus fréquent, son incidence augmente avec le nombre des cycles de chimiothérapie. Sa prise en charge repose sur une transfusion des globules rouges en cas d'anémie symptomatique à un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl ou sur une administration des facteurs stimulants d'érythropoïèse ou sur une supplémentation en fer (346).

- La neutropénie reste la principale toxicité limitant la dose de la chimiothérapie anticancéreuse. La neutropénie fébrile est la cause la plus fréquente de décès chez les patientes atteintes du cancer à la suite d'une chimiothérapie. Le risque d'infection augmente significativement en dessous de 1 000 neutrophiles par microlitre. Le premier signe d'infection dans la neutropénie est généralement la fièvre dont la T° est supérieure à 38°C ou à 38.50 °C. La fièvre dans la neutropénie doit toujours être considérée comme une infection menaçant le pronostic vital, qui doit être traitée dans la 1ère heure avec des antibiotiques de manière standardisée (347).

• La prophylaxie de la neutropénie repose sur l’administration des facteurs stimulants des colonies des granulocytes (G-CSF) tels que le filgrastim (NEUPOGEN*, NIVESTIM*) qui vont accélérer la régénération du nombre des cellules granulocytaires protectrices après une chimiothérapie myélosuppressive. De nombreux essais cliniques ont établi l'utilité clinique d'un traitement prophylactique par G-CSF après une chimiothérapie. Il a été démontré de manière convaincante que le taux de la neutropénie fébrile et de mortalité peut être réduit de manière significative par l'utilisation du G-CSF (348). Les directives de l'ASCO, de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), de l'ESMO et du NCCN recommandent une prophylaxie primaire par G-CSF si le risque de la neutropénie fébrile est supérieur à 20 % (349). Si le risque est de 10 à 20%, la prophylaxie par G-CSF n'est indiquée qu'en cas des facteurs de risque supplémentaires tels que l'âge ≥ 65 %, une anémie, la présence des comorbidités cardiovasculaires, hépatiques ou rénales ..., les G-CSF ne sont pas recommandés, si le risque est inférieur à 10 %.

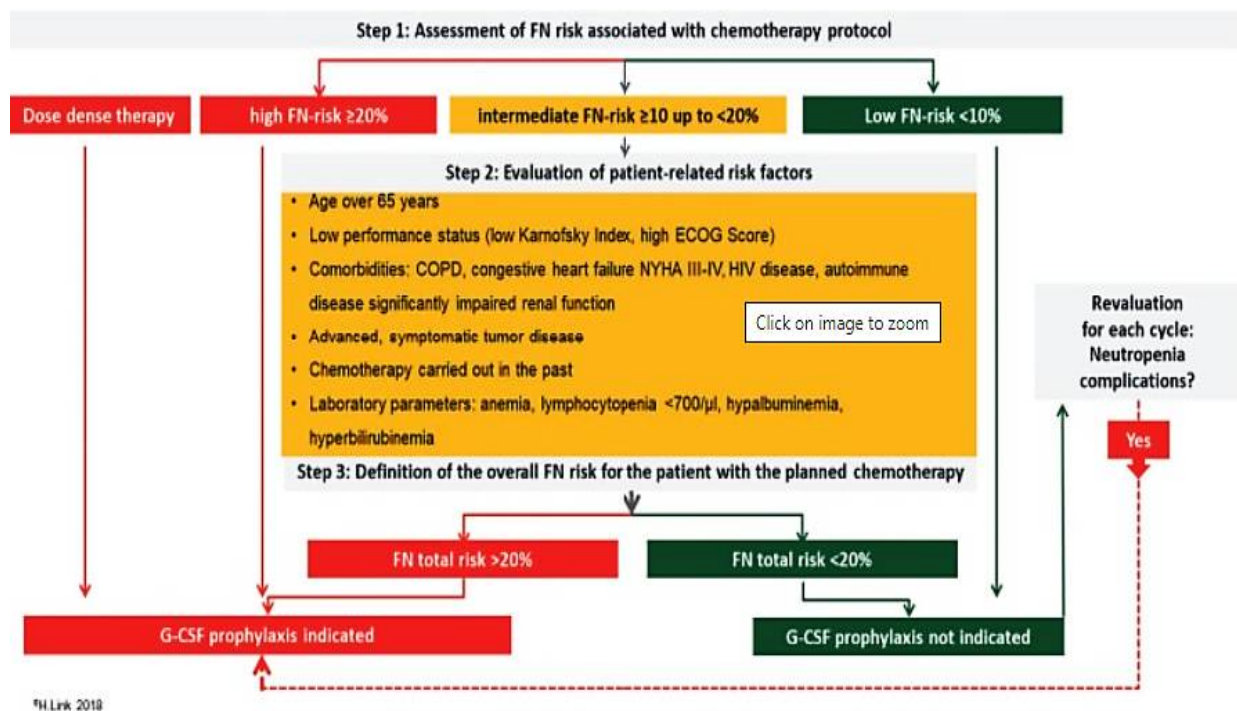


Figure 55: L’analyse du risque de la neutropénie fébrile avant chaque cycle de la chimiothérapie (350).

•La thrombopénie est une diminution du taux des plaquettes (inférieur à $150\,000/\text{mm}^3$). Une transfusion des plaquettes doit être effectuée en cas des thrombopénies graves (un taux des plaquettes $< 30\,000/\text{mm}^3$) ou des signes hémorragiques.

1.2.7 Le syndrome main pied :

Le syndrome main-pied est une toxicité cutanée qui est le plus souvent liée aux médicaments cytotoxiques (surtout 5FU, capécitabine, docétaxel et doxorubicine liposomale pégylée). Il survient généralement 2 à 12 jours après l'administration de la chimiothérapie. Les symptômes initiaux sont une dysesthésie palmo-plantaire et des picotements, qui peuvent évoluer en quelques jours vers une douleur brûlante et un érythème symétrique bien défini avec un gonflement œdémateux. Dans les cas graves, des cloques, une desquamation et une ulcération ultérieure peuvent apparaître. Il disparaît généralement en quelques semaines après l'arrêt du médicament responsable (351).



Figure 56: le syndrome main pied (352).

Avant le traitement par un agent chimio-thérapeutique susceptible de provoquer un syndrome main-pied, les patientes doivent être informées des mesures préventives qui comprennent la réduction de la friction cutanée par le port des vêtements et des chaussures amples et souples , l'utilisation des émoullients et des crèmes pour hydrater la peau, le refroidissement à l'aide des blocs de glaces, l'immersion dans l'eau glacée pendant l'administration du traitement, éviter l'exposition au soleil et l'utilisation des bijoux serrés, les bandages et les pansements adhésifs (353).

1.2.8 L'alopecie :

Elle désigne l'absence partielle ou totale des cheveux dans toutes les zones de croissance normale du corps. La perte des cheveux est généralement réversible, elle peut être un effet indésirable très pénible pour les patientes soumises à une chimiothérapie adjuvante et conduit parfois les patientes à refuser le traitement, elle peut constituer un problème psychologique majeur. Sa prise en charge repose sur l'utilisation des perruques, turbans, chapeaux qui peuvent masquer la perte des cheveux et le refroidissement du cuir chevelu ; qui est une méthode efficace pour minimiser l'alopecie induite par la chimiothérapie. La réduction de la température du cuir chevelu diminue la pénétration du médicament dans le follicule pileux par vasoconstriction, cela réduit l'absorption cellulaire du médicament et le degré de chute des cheveux. Le refroidissement est appliqué par un bonnet de gel ou un système de refroidissement avant, pendant et après la perfusion de la chimiothérapie, l'efficacité varie en fonction de la dose, de l'agent utilisé, de la durée du refroidissement, de l'âge et du type des cheveux (354).



A : avant le traitement
B : après 1 mois de traitement.

Figure 57: Alopecie causée après 1 mois du traitement par chimiothérapie (355) .

1.2.9 La toxicité cardiaque :

Les anthracyclines, en particulier la doxorubicine, provoquent une toxicité cardiaque dans le cadre aigüe, subaigüe et chronique. Des dysrythmies, une insuffisance cardiaque, une dysfonction ventriculaire gauche, une péricardite, une myocardite et une mort subite ont été signalées dans les 24 heures suivant l'administration du médicament. Le trastuzumab présente également une toxicité cardiaque importante (345).

La prévention de la cardiotoxicité par les anthracyclines repose sur l'utilisation des formulations liposomales ainsi que la limitation de la dose cumulative totale des anthracyclines administrées et l'utilisation des médicaments cardioprotecteurs tels que le dexrazoxane, le carvedilol, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'autres. Dans le cas du trastuzumab, une étude (PRADA) a montré que les B bloquants et les ARA 2 ont un rôle dans la prévention de la toxicité cardiaque (356).

D'après les recommandations de la société américaine et européenne d'imagerie cardiovasculaire, une évaluation préalable des patientes qui vont recevoir une chimiothérapie cardiotoxique, comprend un examen physique, une mesure de la FEVG, un ECG et un dosage de la troponine (357).

1.2.10 Les troubles sexuels :

L'impact des traitements contre le cancer du sein est de plus en plus reconnu. Des changements délétères de la fonction sexuelle ont été diagnostiqués chez 50 à 70% des femmes atteintes du cancer du sein. Ils peuvent inclure une baisse de la libido, une atrophie vaginale et une douleur lors du rapport sexuel (358). L'atrophie vulvo-vaginale se produit chez de nombreuses patientes recevant un traitement endocrinien, en particulier celles traitées par les anti-aromatases. Les interventions pharmacologiques et psychosociales peuvent aider à gérer les changements post-traitement de la fonction sexuelle. La psychoéducation est la première et la plus importante intervention à envisager. Parfois, il s'agit de la seule intervention nécessaire pour aider les patientes à résoudre ou à mieux tolérer leurs symptômes (359). Dans un essai de 6 semaines d'intervention psycho-éducative chez des survivantes du cancer du sein, les personnes randomisées dans le groupe d'intervention ont rapporté des améliorations dans l'ajustement de leur relation et de leur communication, ainsi qu'une augmentation de leur niveau de satisfaction (360).

Ainsi, Le traitement systématique des dysfonctionnements sexuels est aussi important, l'utilisation des lubrifiants vaginaux (à base d'eau et polycarbophile) est le traitement de première intention pour traiter les symptômes génito-urinaires chez les patientes atteintes du cancer du sein recevant un traitement endocrinien adjuvant. En outre, l'utilisation d'une œstrogénothérapie locale qui comprend les comprimés intravaginaux, les inserts, les crèmes et les anneaux a également entraîné des améliorations de la muqueuse vaginale, actuellement, il n'existe aucune preuve formelle d'un risque accru de récurrence du cancer du sein avec l'œstrogénothérapie locale (361).

1.2.11 Les bouffées de chaleur :

Les bouffées de chaleur et les sueurs sont signalées chez environ 40 à 60 % des femmes recevant des anti-aromatases ou du tamoxifène, elles sont difficiles à gérer. Tout d'abord, il faut éviter les facteurs déclenchant comme le tabac, le stress, la caféine, les environnements chauds et l'obésité (362). Cependant, des mesures supplémentaires sont généralement nécessaires pour le traitement des bouffées de chaleur. Les thérapies hormonales sont efficaces, mais leurs utilisations chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein ou qui reçoivent une hormonothérapie sont contre-indiquées

Des recherches approfondies ont été menées pour identifier des médicaments non hormonaux. Les agents les plus couramment étudiés et utilisés sont les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, l'agent le plus étudié est la venlafaxine, qui s'est avérée, dans le cadre de plusieurs essais randomisés, une réduction des bouffées de chaleur allant jusqu'à 60 %. D'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, dont la duloxétine, l'escitalopram, la paroxétine et la sertraline ont montré des résultats positifs dans la gestion des bouffées de chaleur chez les survivantes du cancer du sein

Mais, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 et pourraient potentiellement réduire la biodisponibilité du tamoxifène (363). En outre, d'autres molécules telles que la prégabaline et la gabapentine ont une efficacité pour traiter les bouffées de chaleur. Ainsi, la clonidine est un antihypertenseur agoniste des récepteurs α adrénergiques qui a montré une réduction de 40 % des bouffées de chaleur, mais, ses effets indésirables limitent sa tolérabilité, c'est pour cela elle n'est pas utilisée en première intention (364).

1.2.12 L'ostéoporose :

C'est un trouble osseux dans lequel l'équilibre entre la résorption et la formation osseuse est perturbé, entraînant une augmentation de la résorption osseuse qui diminue la densité minérale osseuse (365). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéoporose comme une "maladie systémique progressive du squelette caractérisé par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture osseuse, ce qui entraîne une augmentation de la fragilité osseuse et de la susceptibilité aux fractures" (366).

Les thérapies utilisées dans le traitement du cancer du sein peuvent entraîner la perte osseuse et augmenter les risques de l'ostéoporose, notamment les agonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH), les inhibiteurs de l'aromatase et certains agents de la chimiothérapie

La prise en charge de l'ostéoporose repose tout d'abord sur la limitation de la consommation d'alcool, l'arrêt du tabac et l'exercice physique (367). Ainsi, une supplémentation en calcium et en vitamine D ; si les apports alimentaires sont insuffisants, une supplémentation en calcium est recommandée (1000 mg/jour) ainsi qu'une supplémentation en vitamine D (800-1000 UI/jour).

Ensuite, l'ostéoporose est traitée par plusieurs médicaments en se basant sur différentes caractéristiques, telles que le sexe, le degré de risque de fracture et autres facteurs. L'AACE/ACE recommande qu'un traitement pharmacologique soit initié pour : 1) les patients présentant une ostéopénie ou une faible masse osseuse et des antécédents de fracture au niveau de la hanche ou de la colonne vertébrale, 2) les patients présentant un score T < -2,5 au niveau de la colonne lombaire, du col du fémur, de la hanche totale ou du radius, ou 3) les patients présentant un score T entre -1,0 et -2,5 si la probabilité à 10 ans selon FRAX d'une fracture ostéoporotique majeure est supérieure à 20 % ou d'une fracture de la hanche est supérieure à 3 % (368).

Les bisphosphonates ont été établis depuis longtemps dans le traitement de l'ostéoporose et des maladies osseuses malignes. Ils sont considérés comme le traitement pharmacologique de première intention. Il existe des différents types de bisphosphonates qui sont approuvés et

appliqués par voie orale ou intraveineuse tels que l'acide alendronique, le risédronate, l'ibandronate, l'acide zolédronique, le nérédronate....Plusieurs essais ont montré leurs utilités en adjuvant pour la prévention et le traitement de la perte osseuse chez les femmes préménopausées et post-ménopausées (369).Cependant, les bisphosphonates adjuvants ne préviennent pas seulement la perte osseuse, mais pourraient aussi prévenir les métastases osseuses.

En outre, le dénosumab est le premier agent biologique disponible pour le traitement de l'ostéoporose. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe le RANKL pour diminuer la résorption osseuse. Le RANKL est une protéine transmembranaire nécessaire à la formation, à la fonction et à la survie des ostéoclastes (370).Il est utilisé comme traitement de première intention pour les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture, ou ayant des antécédents de fractures ostéoporotiques ou pour des patientes qui ont échoué ou sont intolérantes aux autres traitements disponibles contre l'ostéoporose.

1.3 La nutrition :

La prise en charge du cancer repose sur l'adoption des bonnes hygiènes alimentaires pendant et après les traitements. Les interventions nutritionnelles varient en fonction des antécédents médicaux des patientes, du type et du stade du cancer, ainsi de la réponse au traitement. Une bonne nutrition peut alléger la charge des symptômes et améliorer la santé tout au long du cancer

L'adoption d'un mode de vie sain comprend :

- La limitation de surpoids.
- La limitation de la consommation de l'alcool.
- La consommation des fruits et des légumes :

Les fruits et légumes contiennent de nombreux composants ayant des actions anti-inflammatoires et détoxifiantes qui sont connus par leurs effets favorables sur les processus inflammatoires et métaboliques, ainsi que sur la fonction endothéliale (371). La consommation des fruits et légumes est associée à une réduction du risque de cancer du sein (372).

- La réduction de la consommation des viandes rouges au maximum d'environ trois portions par semaine.
- La limitation de la consommation des graisses.
- La limitation de la consommation des glucides :

De nombreux facteurs alimentaires peuvent affecter l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1(IGF-1) circulants. La quantité des glucides consommés, exprimées sous forme d'indice glycémique (IG) et de charge glycémique (CG), sont les déterminants les plus importants des niveaux de glucose postprandial et d'insuline circulante. Un régime à indice glycémique élevé augmente les taux de glucose sérique postprandial et d'insuline, ce qui entraîne une synthèse de l'IGF-1, qui stimule à son tour la prolifération cellulaire (373). Des preuves issues d'études de cohorte et de méta-analyses ont montré une association significative entre un régime alimentaire riche en glucides et le risque de cancer du sein (374).

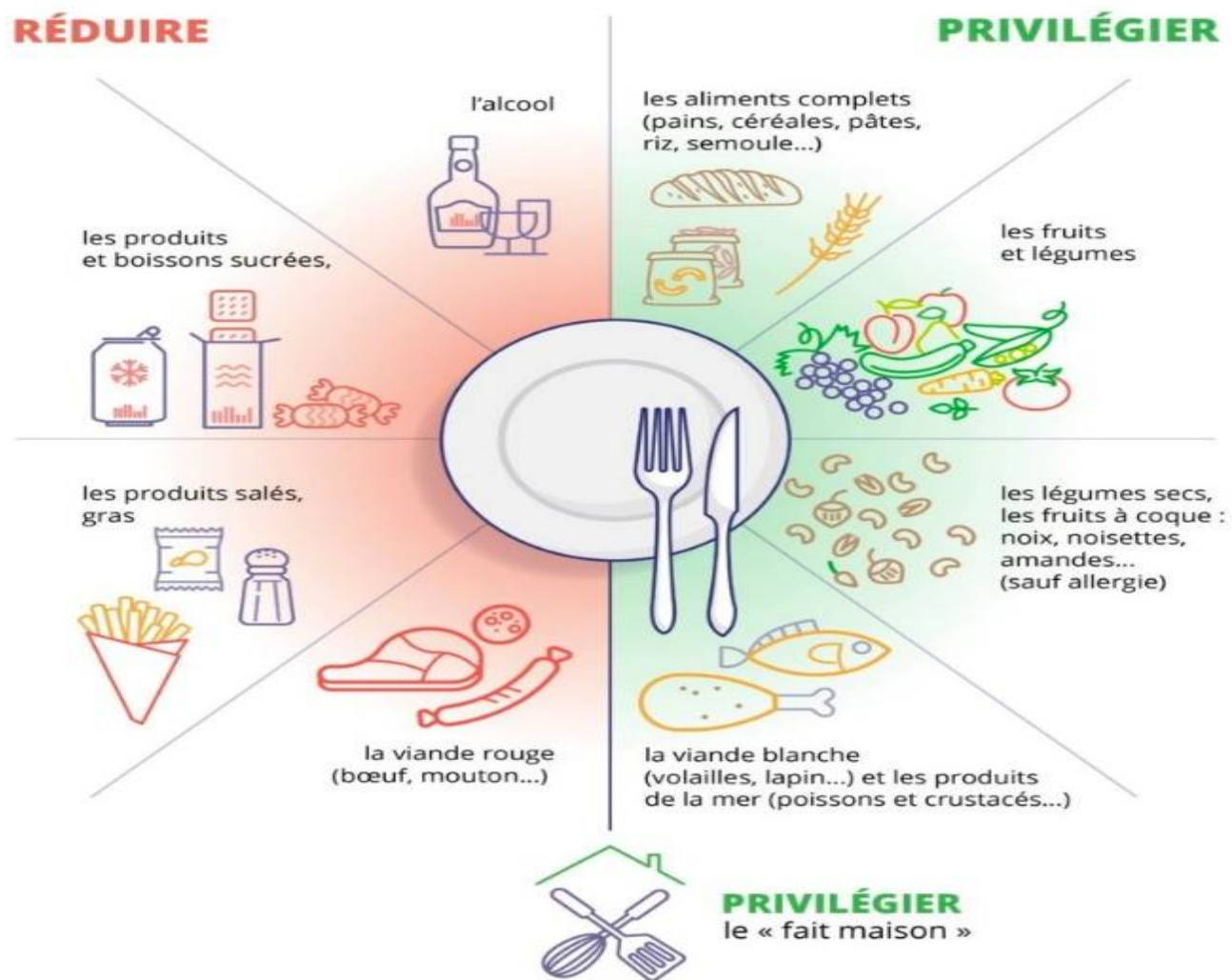


Figure 58: Les aliments à consommer et à éviter chez les patientes atteintes du cancer du sein (375).

1.4 Le soutien psychologique :

La psycho-oncologie est une approche de traitement interdisciplinaire, qui est centrée sur la patiente, dont le but est la prévention, l'évaluation et la prise en charge psychosociale des patientes atteintes de cancer du sein et de leurs familles. Les interventions psycho-oncologiques tendent à soutenir le vécu de la maladie par l'amélioration de la qualité de vie, traitant les réactions du stress psychique des patientes et de leurs entourages.

Les patientes atteintes du cancer se trouvent confrontées à plusieurs étapes traumatisantes tout au long de sa maladie ou à un moment précis tels que lors de l'annonce ou d'une rechute. L'accompagnement psychologique est nécessaire à chaque étape. Ainsi, il est largement prouvé que les patients cancéreux souffrent d'une détresse psychosociale non seulement dans les premiers stades suivant le diagnostic, mais aussi pendant toute la durée de la maladie. La détresse psychosociale comprend de nombreux problèmes émotionnels, cognitifs, sociaux et fonctionnels qui ont été documentés dans de nombreuses études (376).

2. LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN :

Le pharmacien d'officine est devenu un réel acteur dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. Il aide la patiente à la compréhension de sa maladie et de son traitement, à la bonne dispensation de l'ensemble des médicaments, à l'optimisation de l'observance et la gestion des effets indésirables.

Il peut notamment :

- ❖ Aider à la compréhension de la pathologie et du traitement.
- ❖ Accompagner et soutenir la patiente tout au long de sa prise en charge :

Les patientes atteintes de cancer du sein ont besoin d'être comprises, écoutées et respectées, elles veulent des informations précises et claires sur la pathologie et sur le traitement et elles ne veulent être ni surprotégées ni brutalisées. Le pharmacien d'officine doit apporter un soutien psychologique à la patiente et à son entourage, il doit être disponible pour rassurer les patientes. Sa disponibilité et son accessibilité lui confère une position privilégiée pour l'écoute, l'accueil et l'information des malades. Il est important de privilégier l'écoute de la patiente en posant des questions ouvertes qui vont l'aider à exprimer ses angoisses (377).

- ❖ Expliquer à la patiente le mode d'administration des médicaments, contrôler les posologies et vérifier les moments de prise par rapport aux repas pour avoir une meilleure observance.
- ❖ S'interroger sur la tolérance individuelle au traitement afin de prévenir tout effet indésirable qui pourrait amener la patiente à le suspendre.
- ❖ La gestion des effets indésirables : elle a été déjà signalée dans la partie des soins de support.
- ❖ Conseiller la patiente à éviter l'automédication.
- ❖ Aider à la prévention et à la gestion convenable des interactions médicamenteuses :

Plusieurs interactions médicamenteuses existent entre les anticancéreux et les thérapeutiques classiques :

- Les vaccins vivants atténués sont déconseillés (le vaccin contre la fièvre jaune est contre indiqué) : ils peuvent entraîner un risque de maladie généralisée éventuellement mortelle.
 - Tacrolimus, sirolimus et ciclosporine : immunodépression excessive qui peut majorer le risque de lympho-prolifération.
 - Les AVK : Lors des affections tumorales, le risque thrombotique est augmenté, à cela s'ajoute des interactions entre les anticoagulants oraux et les anticancéreux. Le contrôle de l'INR est important.
 - Les platines avec les médicaments néphrotoxiques tels que les AINS, les aminosides, sulfamides... peuvent entraîner une majoration de la néphrotoxicité, alors une surveillance de la fonction rénale est importante.
 - L'administration concomitante des inducteurs enzymatiques à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie (tels que la phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital...) ou des inhibiteurs enzymatiques (les macrolides, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ...) ; peut entraîner une perte d'efficacité du cytotoxique par une augmentation de son métabolisme hépatique ou une majoration de la toxicité (378).
- ❖ Expliquer à la patiente les règles hygiéno-diététiques afin d'améliorer sa qualité de vie :
- Eviter l'obésité.
 - Exercice physique modéré.
 - Eviter le stress.
 - Alimentation saine et équilibrée.
 - Eviter le tabac et l'alcool.
 - Pratiquer le yoga, la musicothérapie et la méditation.

Conclusion

:

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et de plus, il s'agit d'une maladie hétérogène, avec des différents types et stades de développement du cancer du sein. Une meilleure compréhension de la biologie du cancer, permet d'améliorer le développement des thérapies du cancer du sein.

Les traitements systémiques du cancer du sein ont réalisé les plus grands progrès en matière d'amélioration de la survie au cours de ces dernières années. Malheureusement, de nombreuses femmes connaissent encore une récurrence de la maladie ou des métastases de la tumeur primaire après son traitement au stade précoce. Une meilleure compréhension de la biologie sous-jacente de la nature hétérogène du cancer du sein a déjà permis de développer des traitements ciblés afin de réduire le taux de récurrence et le taux de mortalité causés par les cancers du sein.

Les patientes atteintes de cancer du sein éprouvent des problèmes physiques, psychologiques et sociaux importants en raison de la maladie et de son traitement d'où le rôle du pharmacien est important, il participe dans l'éducation thérapeutique de la patiente en lui expliquant sa maladie, son traitement, en lui soutenant et accompagnant par sa disponibilité, son écoute et son soutien.



Résumés

RESUME :

Titre : la place de la chimiothérapie et l'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer du sein.

Auteur : OUELJI Najlae

Directeur de thèse : Pr. EL JAOUDI Rachid.

Mots-clés : Cancer du sein – Chimiothérapie – Hormonothérapie – Education thérapeutique.

Le cancer du sein reste un problème majeur de santé publique de par sa fréquence. On constate une amélioration de son pronostic grâce à l'amélioration des outils thérapeutiques et grâce au dépistage précoce.

Le cancer du sein à un stade précoce est considéré comme potentiellement curable. La thérapie a considérablement progressé au cours de ces dernières années, avec une réduction de l'intensité de la thérapie, tant pour la thérapie locorégionale que systémique. Les concepts thérapeutiques suivent une intention curative et doivent être décidés dans un cadre multidisciplinaire, en tenant compte du sous-type moléculaire et de la tumeur locorégionale. La chirurgie conventionnelle primaire n'est plus le choix optimal pour toutes les patientes. Dans les cas de cancer du sein précoce triple négatif et HER2 positif, le traitement néoadjuvant est devenu une option couramment utilisée. En fonction du sous-type de la tumeur, les piliers thérapeutiques comprennent l'hormonothérapie, le ciblage anti-HER2 et la chimiothérapie. Dans le cas du cancer du sein métastatique, les objectifs du traitement sont la prolongation de la survie et le maintien de la qualité de vie.

ABSTRACT

Title : the place of chemotherapy and endocrine therapy in the management of breast cancer.

Author : OUELJI Najlae

Advisor : EL JAOUDI Rachid

Keywords : Breast cancer – Chemotherapy – endocrine therapy – Therapeutic education.

Breast cancer remains a major public health problem due to its frequency. The prognosis of breast cancer has improved thanks to better therapeutic tools and early detection.

Early breast cancer is considered potentially curable. Therapy has progressed substantially over the past years with a reduction in therapy intensity, both for locoregional and systemic therapy. Therapy concepts follow a curative intent and need to be decided in a multidisciplinary setting, taking molecular subtype and locoregional tumour load into account. Primary conventional surgery is not the optimal choice for all patients any more. In triple-negative and HER2-positive early breast cancer, neoadjuvant therapy has become a commonly used option. Depending on clinical tumour subtype, therapeutic backbones include endocrine therapy, anti-HER2 targeting, and chemotherapy. In metastatic breast cancer, therapy goals are prolongation of survival and maintaining quality of life.

ملخص

العنوان: مكانة العلاج الكيميائي والهرموني في علاج سرطان الثدي

المؤلف: نجلاء ولجي

الأستاذ المشرف ذ. رشيد الجاودي :

الكلمات الأساسية : سرطان الثدي؛ العلاج الكيماوي؛ العلاج الهرموني؛ التربية العلاجية

إن سرطان الثدي لا يزال يشكل معضلة كبرى بالنسبة للصحة العامة بسبب تواتره، وتشخيص هذا المرض قد عرف تحسنا بفضل تطور أدوات العلاج والفحص المبكر.

يعد سرطان الثدي في مراحله المبكرة مرضا قابلا للشفاء. وخلال السنوات الأخيرة أصبح العلاج ممكنا، حيث انخفضت تكاليف العلاج سواء الجزئي او النظامي تليه النية العلاجية التي يجب ان تحدد في اطار متعدد التخصصات مع مراعاة النوع الفرعي الجزئي والورم المحلي. لم تعد الجراحة التقليدية الخيار الامثل لكل المرضى ، وفي حالات سرطان الثدي المبكر الثلاثي السالب و HER2 الايجابي اصبح علاج المواليد خيارا شائعا. وتبعاً للورم فإن الدعائم العلاجية تشمل العلاج الهرموني واستهداف مضادات HER2 و العلاج الكيميائي. أما بالنسبة لسرطان الثدي المنتشر في مرحلته الرابعة فإن اهداف العلاج تتلخص في اطالة البقاء على قيد الحياة وتحسينها.



***Références
Bibliographiques***

1. Guide_de_detection_precoce_des_cancers_du_sein_et_du_col_de_luteirus.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Guide_de_detection_pre% C3% B Ccoce_des_cancers_du_sein_et_du_col_de_lute% C3% BCrus.pdf
2. Houdebine, S., Doutriaux, I., Geffroy, D., Labbe, C., Nenciu, D., Meingan, P., & Ricaud, M. (2014). Dépistage du cancer du sein. *Médecine Nucléaire*, 38(5), 283–292. doi:10.1016/j.mednuc.2014.07.008.
3. Reilly, R. (2007). Breast Cancer. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–9. doi:10.1016/b978-008055232-3.60809-8.
4. Futura. Cancer du sein [Internet]. Futura. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-cancer-sein-9270/ksein.pdf> [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/wp-content/uploads/ksein.pdf>
5. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50(1). doi:10.1186/s40659-017-0140-9.
6. Jagannathan N, Sharma U. Breast tissue metabolism by magnetic resonance spectroscopy. *Metabolites*. 2017;7:25–30.
7. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
8. Ellis, H., & Mahadevan, V. (2013). Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (Oxford)*, 31(1), 11–14. doi:10.1016/j.mpsur.2012.10.018.
9. Chopier, J., Jalaguier-Coudray, A., & Thomassin-Naggara, I. (2014). Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques. *Feuillets de Radiologie*, 54(4), 211–228. doi:10.1016/j.frad.2014.06.007.
10. PANDYA, S., & MOORE, R. G. (2011). Breast Development and Anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54(1), 91–95. doi:10.1097/grf.0b013e318207ffe9.

12. Pitot, H. C., & Dragan, Y. P. (1991). Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *The FASEB Journal*, 5(9), 2280–2286. doi:10.1096/fasebj.5.9.1860619.
13. Cours [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_8/site/html/1.html
14. View Image [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: https://www.cancerjournal.net/viewimage.asp?img=JCanResTher_2014_10_4_846_139264_f1.jpg
15. Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., & Wallig, M. A. (2010). Manifestations of Toxic Cell Injury. *Fundamentals of Toxicologic Pathology*, 9–42. doi:10.1016/b978-0-12-370469-6.00002-7.
16. Tubiana, M. (2008). Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies*, 331(2), 114–125. doi:10.1016/j.crvi.2007.03.003.
17. Botelho, M. C. (2018). Carcinogenesis. Reference Module in Biomedical Sciences. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.11150-x.
18. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Cancer Today, (powered by globocan 2018) IARC Cancer base. *Breast Cancer* 2018;15.
19. Breast cancer [Internet]. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
20. Sancho-Garnier, H., & Colonna, M. (2019). Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*. doi:10.1016/j.lpm.2019.09.022.
21. El Mahi, T., Messoudi, W., Diaz Sanchiz, M., Saadani, G., Zidouh, A., Nejjari, C., & Tachfouti, N. (2018). Cost-effectiveness analysis of a screening program for breast cancer in Morocco. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66, S160. doi:10.1016/j.respe.2018.03.110.
22. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017. 80 p. Disponible à partir de l'URL: <http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spfinternet-recherche/INV368>.

23. Duggan C, Coronado G, Martinez J, et al. Cervical cancer screening and adherence to followup among Hispanic women study protocol: a randomized controlled trial to increase the uptake of cervical cancer screening in Hispanic women. *BMC Cancer*. 2012;12(1):170.
24. Pathak DR, Speizer FE, Willet WC, Rosner B, Lipnick RJ. Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *Int J Cancer* 1986;37:21–5.
25. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: Exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005;92(1):167–75.
26. A.R.C.. Combined Estrogen-Progestogen contraceptives. *Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans*, 100A. 2012;p. 283–317.
27. Cordina-Duverger, E., & Guénel, P. (2016). Épidémiologie des cancers du sein. *Cancer Du Sein*, 5–10. doi:10.1016/b978-2-294-74449-5.00001-0.
28. Weiderpass, E., Meo, M., & Vainio, H. (2011). Risk Factors for Breast Cancer, Including Occupational Exposures. *Safety and Health at Work*, 2(1), 1–8. doi:10.5491/shaw.2011.2.1.1.
29. Washbrook, E. (2006). Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine*, 3(1), 8–14. doi:10.1383/wohm.2006.3.1.8.
30. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S. Incidence of female Breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat-res* 1994;138(2):209–23.
31. Mammographie : une technique pour réduire la douleur [Internet]. 2018 [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/mammographie-une-technique-pour-reduire-la-douleur/>
32. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, et al; Breast Cancer Surveillance Consortium. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):493–502.
33. Barba, D., León-Sosa, A., Lugo, P., Suquillo, D., Torres, F., Surre, F., ... Caicedo, A. (2021). Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 157, 103174. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103174.

34. Hooley, R.J.; Scoutt, L.M.; Philpotts, L.E. Breast ultrasonography: State of the art. *Radiology* 2013, 268, 642–659.
35. Sotiriou C, Powles TJ, Dowsett M, Jazaeri AA, Feldman AL, Assersohn L, Gadisetti C, Libutti SK, Liu ET. Gene expression profiles derived from fine needle aspiration correlate with response to systemic chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002;4(3):3–7.
36. Elvecrog EL, Lechner MC, Nelson MT. Nonpalpable breast lesions: correlation of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results. *Radiology.* 1993;188(2):453–5.
37. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed. *Radiology.* 1994;192(3):793–5.
38. Damera A, Evans A, Cornford E, Wilson A, Burrell H, James J, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Brit J Cancer.* 2003;89:1310.
39. Krag D, Weaver D, Alex J, Fairbank J. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335–40.
40. Lyman G, Temin S, Edge S, Newman L, Turner R, Weaver D, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32:1365–83.
41. Nakhlis F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin.* 2003;83:821–39.
42. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H, Furuya K, Ikegame K, Watanabe H. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2017;20:1–6.
43. Somiari R, Sullivan A, Russell S, Somiari S, Hu H, Jordan R, George A, Katenhusen R, Buchowiecka A, Arciero C, Brzeski H. High-throughput proteomic analysis of human infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Proteomics.* 2003;3(10):1863–73.
44. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6:149–52.

45. Anuradha D, Lakshmi A. Mucinous carcinoma of breast with neuroendocrine differentiation: a rare case report with review of literature. *Int J Res Med Sci.* 2017;2:1751–4.
46. MacGrogan, G. (2016). Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce. *Cancer Du Sein*, 35–48. doi:10.1016/b978-2-294-74449-5.00005-8.
47. Merrill A, White A, Howard-McNatt M. Paget’s disease of the breast: an institutional review and surgical management. *Am Surg.* 2017;83:96–8.
48. Wolff AC, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997–4013.
49. Morris GJ, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2007;110(4):876–84.
50. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429–34.
51. Assessment of breast cancer grading using the Nottingham combined histological grading system [<http://www.nottingham.ac.uk/~mrzarg/nott.htm>].
52. ELSTON, C. W., & ELLIS, I. O. (1991). 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*, 19(5), 403–410. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.
53. MacGrogan, G. (2016). Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce. *Cancer Du Sein*, 35–48. doi:10.1016/b978-2-294-74449-5.00005-8.
54. WebPathology [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <http://webpathology.com>
55. De MI Bonichon F, Durand M, et al. Obvious peritumoral emboli : an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998 ; 34(1) : 58–65.
56. Kabel, A. M. (2017). Tumor markers of breast cancer: New prospectives. *Journal of Oncological Sciences*, 3(1), 5–11. doi:10.1016/j.jons.2017.01.001.

57. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014 ; 16(3) : R65.
58. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133830. Batra SK, ed.
59. Wu SG, He ZY, Zhou J, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. *Breast*. 2014;23(1):88e93.
60. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol*. 2008;19(4):675e681.
61. Geng B, Liang M-M, Ye X-B, Zhao W-Y. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):232e236.
62. Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Organ specific tumor markers: what's new? *Indian J Clin Biochem*. 2012;27(2):110e120.
63. Graham LJ, Shupe MP, Schneble EJ, et al. Current approaches and challenges in monitoring treatment responses in breast cancer. *J Cancer*. 2014;5(1):58e68.
64. Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C, Piccart M. Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? *Cancer Treat Rev*. 2014;40(9):1089–1095.
65. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106. doi:10.1016/j.gendis.2018.05.001.
66. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005 ; 24(29) : 4660–71 7.
67. C. Sotiriou et al., Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis, *J. Natl. Cancer Inst*. 98 (4) (2006) 262–272.

68. Lal, S., McCart Reed, A. E., de Luca, X. M., & Simpson, P. T. (2017). Molecular signatures in breast cancer. *Methods*, 131, 135–146. doi:10.1016/j.ymeth.2017.06.032.
69. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 347:1999e2009.
70. Coleman, W. B., & Anders, C. K. (2017). Discerning Clinical Responses in Breast Cancer Based On Molecular Signatures. *The American Journal of Pathology*, 187(10), 2199–2207. doi:10.1016/j.ajpath.2017.08.002.
71. Penault-Llorca, F., & Dauplat, M.-H. (2011). Les signatures moléculaires des cancers du sein : le point de vue du pathologiste. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2011(428), 43–47. doi:10.1016/s1773-035x(11)70860-7.
72. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelda P, Freibauer C, Muller V, Janicke F, Schmidt M, Kolbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M; EP Investigators: A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2- negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011, 17:6012e6020.
73. Scanner thoraco-abdomino-pelvien [Internet]. Institut de Cancérologie Privé. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <http://institutcancerologieprive.fr/scanner-thoraco-abdomino-pelvien-tap/>
74. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18–2-fluoro-2-deoxyd-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol*. 2004;22:4357–68.
75. La tomographie par émission de positons – tomodensitométrie (TEP-TDM) - Examens [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Examens/TEP-TDM-et-cancer>

76. La scintigraphie osseuse - Examens [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Examens/Scintigraphie-osseuse-et-cancer>
77. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
78. Neumayer, L., & Viscusi, R. K. (2018). Assessment and Designation of Breast Cancer Stage. *The Breast*, 531–552.e6. doi:10.1016/b978-0-323-35955-9.00037-4.
79. Milosevic, M., Jankovic, D., Milenkovic, A., & Stojanov, D. (2018). Early diagnosis and detection of breast cancer. *Technology and Health Care*, 1–31. doi:10.3233/thc-181277.
80. Bednarek A, Sahin A, Brenner A, Johnston D, Aldaz C. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the in situ breast carcinoma stage. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):11–6.
81. Moran M, Schnitt S, Giuliano A, Harris J, Khan S, Horton J. Society of surgical oncology–American society for radiation oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2014;88:553–64.
82. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, Maublanc M. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990;66:119–29.
83. Neuman H, Morrogh M, Gonen M. Stage IV breast cancer in the Era of targeted therapy, Does surgery of the primary tumor matter. *Cancer*. 2015;116:1226–33.
84. Davies, E. L. (2012). Breast cancer. *Medicine*, 40(1), 5–9. doi:10.1016/j.mpmed.2011.09.010.
85. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer : the next generation. *Cell* 2011 ; 144(5) : 646–74.
86. [sci-hub.se/10.1016/B978-2-294-73488-5.00005-6](https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00005-6).
87. Institut national du cancer (INCa). Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999–2008. Coll. États des lieux et des connaissances. INCa ; novembre 2012.

88. Circulaire DHOS/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
89. National Cancer Institute. NCI dictionary of cancer terms. <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=45800>. Accessed May 22, 2014.
90. Govender P. An approach to the management of locally advanced breast cancer: part 1. *S Afr Med J*. 2014;104:384.
91. Thompson AM, Moulder-Thompson SL. Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Oncol*, 2012;23 Suppl 10: x231-6.
92. What's the difference: Adjuvant and neoadjuvant therapies [Internet]. Cancer Treatment Centers of America. 2019 [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cancercenter.com/community/blog/2019/01/whats-the-difference-adjuvant-and-neoadjuvant-therapies>
93. Surgical Treatment of Breast Cancer: Practice Essentials, Lumpectomy, Mastectomy. 10 août 2021 [cité 18 déc 2021]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1276001-overview>
94. Institut national du cancer (INCa) : <http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/chirurgiedu-cancer>.
95. Conservatrice ou non conservatrice ? - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Conservatrice-ou-non-conservatrice>
96. Doridot, V., Nos, C., Aucouturier, J. ., Sigal-Zafrani, B., Fourquet, A., & Clough, K. . (2004). Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 8(1), 21–28. doi:10.1016/j.canrad.2003.10.008.
97. Fitzal F, Mittlboeck M, Trischler H, Krois W, Nehrer G, Deutinger M, et al. Breast conserving therapy for centrally located breast cancer. *Ann Surg*. 2008;247:470–6. [PubMed] [Google Scholar].
98. Morrow M, Strom EA, Basstt LW, Derahaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cacer J Clin*. 2002;52:277–300. [PubMed] [Google Scholar].

99. Jordan RM, Oxenberg J. Breast Cancer Conservation Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547708/>
100. Traitement conservateur du sein | Tumorectomie | Institut du Sein PARIS [Internet]. L'institut du sein paris. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.idsein.fr/cancer-et-reconstruction/traitements/chirurgie/traitement-conservateur/>
101. Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1963;158:37-46.
102. Goethals A, Rose J. Mastectomy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538212/>
103. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol*. 2004 Apr;5(2):153-60. [PubMed].
104. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>
105. Sebban DE. Ablation du sein | Modalités de la Mastectomie | Cancer du sein [Internet]. Docteur Sebban. 2018 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/traitement-cancer-sein/la-mastectomie/>
106. Axillary surgery [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.breastcancerfoundation.org.nz/breast-cancer/treatment-options/surgery/axillary-surgery>
107. Lymph Node Surgery for Breast Cancer | American Cancer Society [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/lymph-node-surgery-for-breast-cancer.html>
108. Waltho D, Rockwell G. Post-breast surgery pain syndrome: establishing a consensus for the definition of post-mastectomy pain syndrome to provide a standardized clinical and research approach - a review of the literature and discussion. *Can J Surg*. 2016;59(5):342-350.
109. Dunne M, Keenan K. CE: late and long-term sequelae of breast cancer treatment. *Am J Nurs*. 2016;116(6):36-45.

110. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-515.
111. Zou L, Liu FH, Shen PP, et al. The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer.* 2018;25(3):309- 314.
112. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):611-635.
113. Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
114. Radiation Therapy Options for Breast Cancer Treatment [Internet]. Verywell Health. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.verywellhealth.com/breast-cancer-radiation-methods-430554>
115. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456–61.
116. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 × 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010;46:95–101.
117. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy : long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2268–75.
118. Majeed H, Gupta V. Adverse Effects Of Radiation Therapy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 24 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>
119. Proton therapy for breast cancer: What it is, uses, and procedure [Internet]. 2019 [cité 24 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/325756>

120. Brachytherapy (internal radiation) for breast cancer: Types and techniques [Internet]. Breastcancer.org. 2021 [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.breastcancer.org/treatment/radiation/internal>
121. Skowronek J, Wawrzyniak-Hojczyk M, Ambrochowicz K. Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (APBI) – review of treatment methods. *Journal of contemporary brachytherapy*. 2012;
122. Side effects of radiation for breast cancer: What to know [Internet]. 2018 [cité 24 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323268>
123. Shapiro, C. L., & Recht, A. (2001). Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 344(26), 1997–2008. doi:10.1056/nejm200106283442607.
124. Chemotherapy for Breast Cancer | Breast Cancer Treatment [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>
125. Alix-Panabieres, C., Riethdorf, S., & Pantel, K. (2008). Circulating Tumor Cells and Bone Marrow Micrometastasis. *Clinical Cancer Research*, 14(16), 5013–5021. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-5125.
126. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., ... von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, 384(9938), 164–172. doi:10.1016/s0140-6736(13)62422-8.
127. Gaumier, A., Hamizi, S., You, B., & Freyer, G. (2010). La chimiothérapie métronomique du cancer du sein métastatique: à propos d'un cas. *Oncologie*, 12(7), 436–439. doi:10.1007/s10269-010-1912-9.
128. Lind, M. J. (2011). Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine*, 39(12), 711–716. doi:10.1016/j.mpmed.2011.09.009.
129. Humans IWG on the E of CR to. CYCLOPHOSPHAMIDE [Internet]. Pharmaceuticals. International Agency for Research on Cancer; 2012 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304336/>

130. Mills KA, Chess-Williams R, McDermott C. Novel insights into the mechanism of cyclophosphamide-induced bladder toxicity: chloroacetaldehyde's contribution to urothelial dysfunction in vitro. *Arch Toxicol.* 2019 Nov;93(11):3291-3303.
131. Colvin OM. An overview of cyclophosphamide development and clinical applications. *Curr Pharm Des.* 1999 Aug;5(8):555-60.
132. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930–42.
133. Dan D, Fischer R, Adler S, Förger F, Villiger PM. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14030.
134. Martin F, Lauwerys B, Lefèbvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 1997;6(3):254-7.
135. Couraud, S., Planus, C., Rioufol, C., & Mornex, F. (2008). Hypersensibilité aux sels de platine. *Revue de Pneumologie Clinique*, 64(1), 20–26. doi:10.1016/j.pneumo.2008.06.004.
136. Noll, D. M., Mason, T. M., & Miller, P. S. (2006). Formation and Repair of Interstrand Cross-Links in DNA. *Chemical Reviews*, 106(2), 277–301. doi:10.1021/cr040478b.
137. Decatris, M. ., Sundar, S., & O'Byrne, K. . (2004). Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer Treatment Reviews*, 30(1), 53–81. doi:10.1016/s0305-7372(03)00139-7.
138. Dilruba, S., & Kalayda, G. V. (2016). Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 77(6), 1103–1124. doi:10.1007/s00280-016-2976-z.
139. Sikov, W. M. (2015). Assessing the Role of Platinum Agents in Aggressive Breast Cancers. *Current Oncology Reports*, 17(2). doi:10.1007/s11912-014-0428-7.
140. Poggio, F., Bruzzone, M., Ceppi, M., Pondé, N. F., La Valle, G., Del Mastro, L., ... Lambertini, M. (2018). Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdy127.
141. Sikov, W. M., Berry, D. A., Perou, C. M., Singh, B., Cirrincione, C. T., Tolaney, S. M., ... Winer, E. P. (2015). Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to

- Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 33(1), 13–21. doi:10.1200/jco.2014.57.0572.
142. Petrelli, F., Barni, S., Bregni, G., de Braud, F., & Di Cosimo, S. (2016). Platinum salts in advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, 160(3), 425–437. doi:10.1007/s10549-016-4025-3.
143. Byrski, T., Gronwald, J., Huzarski, T., Grzybowska, E., Budryk, M., Stawicka, M., ... Narod, S. (2010). Pathologic Complete Response Rates in Young Women With BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(3), 375–379. doi:10.1200/jco.2008.20.7019.
144. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., ... Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)†. *Annals of Oncology*. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010.
145. Fig. 1 Chemical structure of clinically available anthracyclines [Internet]. ResearchGate. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-clinically-available-anthracyclines_fig1_236254159
146. Oshaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002;20:2812–23.
147. Venkatesh P, Kasi A. Anthracyclines. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538187/>
148. Fisher, B., Brown, A. M., Dimitrov, N. V., Poisson, R., Redmond, C., Margolese, R. G., ... Kardinal, C. G. (1990). Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *Journal of Clinical Oncology*, 8(9), 1483–1496. doi:10.1200/jco.1990.8.9.1483.

149. Fisher, B., Anderson, S., Tan-Chiu, E., Wolmark, N., Wickerham, D. L., Fisher, E. R., ... Farrar, W. B. (2001). Tamoxifen and Chemotherapy for Axillary Node-Negative, Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *Journal of Clinical Oncology*, 19(4), 931–942. doi:10.1200/jco.2001.19.4.93.
150. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. (2005). *The Lancet*, 365(9472), 1687–1717. doi:10.1016/s0140-6736(05)66544-0.
151. Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J., & Fisher, B. (2001). Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monographs*, 2001(30), 96–102. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469 url to share this paper: sci-hub.st/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
152. O'Brien, M. E. R. (2004). Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil™) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 15(3), 440–449. doi:10.1093/annonc/mdh097.
153. Rayner, D. M., & Cutts, S. M. (2014). Anthracyclines. A Worldwide Yearly Survey of New Data in Adverse Drug Reactions, 683–694. doi:10.1016/b978-0-444-63407-8.00045-9.
154. Teva parenteral medicines I. Epirubicin hydrochloride injection, solution. 2013. [04.04.14]. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=f91fc962-7c70-46a9-81fe-b98e93a2028a#section-2.1>.
155. Laboratories B. Adriamycin (doxorubicin) injection, solution. 2012. [04.04.14]. Available from: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5594d16e-72bf-4354-925e-c7591737ff1c#i4i_dosage_admin_id_8d50d6f1-1a19-4e3f-b74d-740fc0509ed1.
156. PubChem. Fluorouracil [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3385>
157. Nagar, S. (2010). Pharmacokinetics of Anti-Cancer Drugs Used in Breast Cancer Chemotherapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 124–132. doi:10.1007/978-1-4419-6306-2_16.

158. Kadoyama K, Miki I, Tamura T, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci.* 2012;9(1):33-9.
159. PubChem. Capecitabine [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60953>
160. Wagstaff, A. J., Ibbotson, T., & Goa, K. L. (2003). Capecitabine. *Drugs*, 63(2), 217–236. doi:10.2165/00003495-200363020-00009.
161. Saif MW, Tejani MA. Safety of capecitabine use in patients with liver dysfunction. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5:730–732.
162. Mikhail, S. E., Sun, J. F., & Marshall, J. L. (2010). Safety of capecitabine: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 9(5), 831–841. doi:10.1517/14740338.2010.511610 url to share this paper: sci-hub.se/10.1517/14740338.2010.511610.
163. PubChem. Gemcitabine [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60750>
164. Montano R, Khan N, Hou H, Seigne J, Ernstoff MS, Lewis LD, Eastman A. Cell cycle perturbation induced by gemcitabine in human tumor cells in cell culture, xenografts and bladder cancer patients: implications for clinical trial designs combining gemcitabine with a Chk1 inhibitor. *Oncotarget* 2017;8:67754–68.
165. Toschi, L., Finocchiaro, G., Bartolini, S., Gioia, V., & Cappuzzo, F. (2005). Role of gemcitabine in cancer therapy. *Future Oncology*, 1(1), 7–17. doi:10.1517/14796694.1.1.7.
166. PubChem. Methotrexate [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126941>
167. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 27;(8):CD006618.
168. Gohar A. Response to « Reply to Gohar on “Lungs, methotrexate and psoriasis”, a comment on “Fatal, incidental, idiopathic pulmonary fibrosis in a patient receiving long-term low-dose methotrexate for psoriasis” ». *Clin Exp Dermatol.* 2019 Dec;44(8):948.

169. Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci.* 2017 Aug;354(2):172-181.
170. Jordan, M.A.; Wilson, L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4, 253–265. [CrossRef].
171. A. Razak, S. A., Mohd Gazzali, A., Fisol, F. A., M. Abdulbaqi, I., Parumasivam, T., Mohtar, N., & A. Wahab, H. (2021). Advances in Nanocarriers for Effective Delivery of Docetaxel in the Treatment of Lung Cancer: An Overview. *Cancers*, 13(3), 400. doi:10.3390/cancers13030400.
172. Maloney, S. M., Hoover, C. A., Morejon-Lasso, L. V., & Prospero, J. R. (2020). Mechanisms of Taxane Resistance. *Cancers*, 12(11), 3323. doi:10.3390/cancers12113323.
173. Farrar MC, Jacobs TF. Paclitaxel. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917/>
174. Du Q, Jiang G, Li S, Liu Y, Huang Z. Docetaxel increases the risk of severe infections in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncoscience.* 2018 Jul;5(7-8):220-238.
175. Parikh M, Pan CX, Beckett LA, Li Y, Robles DA, Aujla PK, Lara PN. Pembrolizumab Combined With Either Docetaxel or Gemcitabine in Patients With Advanced or Metastatic Platinum-Refractory Urothelial Cancer: Results From a Phase I Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Dec;16(6):421-428.e1.
176. Kim SB, Sayeed A, Villalon AH, Shen ZZ, Shah MA, Hou MF, Nguyen Ba D. Docetaxel-based adjuvant therapy for breast cancer patients in Asia-Pacific region: Results from 5 years follow-up on Asia-Pacific Breast Initiative-I. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016 Jun;12(2):125-32.
177. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). (2014). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*, 383(9935), 2127–2135. doi:10.1016/s0140-6736(14)60488-8.
178. Piccart-Gebhart, M. J., Burzykowski, T., Buyse, M., Sledge, G., Carmichael, J., Lück, H.-J., ... Therasse, P. (2008). Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line

- Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12), 1980–1986. doi:10.1200/jco.2007.10.8399.
179. O’Shaughnessy, J., Miles, D., Vukelja, S., Moiseyenko, V., Ayoub, J.-P., Cervantes, G., ... Leonard, R. (2002). Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *Journal of Clinical Oncology*, 20(12), 2812–2823. doi:10.1200/jco.2002.09.002.
180. Albain, K. S., Nag, S. M., Calderillo-Ruiz, G., Jordaan, J. P., Llombart, A. C., Pluzanska, A., ... O’Shaughnessy, J. (2008). Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 26(24), 3950–3957. doi:10.1200/jco.2007.11.9362.
181. De Laurentiis, M., Canello, G., D’Agostino, D., Giuliano, M., Giordano, A., Montagna, E., ... De Placido, S. (2008). Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(1), 44–53. doi:10.1200/jco.2007.11.3787.
182. Sparano, J. A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E. A., Saphner, T., ... Davidson, N. E. (2008). Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(16), 1663–1671. doi:10.1056/nejmoa0707056.
183. Bishop, J. F., Dewar, J., Toner, G. C., Smith, J., Tattersall, M. H. N., Olver, I. N., ... Canetta, R. (1999). Initial Paclitaxel Improves Outcome Compared With CMFP Combination Chemotherapy as Front-Line Therapy in Untreated Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17(8), 2355–2355. doi:10.1200/jco.1999.17.8.2355.
184. Vishnu, P., & Roy, V. (2011). Safety and Efficacy of nab-Paclitaxel in the Treatment of Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 5, BCBCR.S5857. doi:10.4137/bcbr.s5857 url to share this paper: sci-hub.se/10.4137/BCBCR.S5857.
185. Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., ... Emens, L. A. (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa1809615.
186. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of

- intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
187. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
188. PubChem. Vinorelbine [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311497>
189. M. Mano, Vinorelbine in the management of breast cancer: new perspectives, revived role in the era of targeted therapy, *Cancer Treat. Rev.* 32 (2006) 106–118.
190. Higa, G. M. (2010). The microtubule as a breast cancer target. *Breast Cancer*, 18(2), 103–119. doi:10.1007/s12282-010-0224-7.
191. Jordan, M. A. (2005). The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Molecular Cancer Therapeutics*, 4(7), 1086–1095. doi:10.1158/1535-7163.mct-04-0345.
192. Cortes, J., O'Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J. L., Vahdat, L. T., Petrakova, K., ... Twelves, C. (2011). Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*, 377(9769), 914–923. doi:10.1016/s0140-6736(11)60070-6.
193. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *JCO*. 20 nov 2007;25(33):5210-7.
194. Quelles sont les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein ? [Internet]. ISHH. 2020 [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: <https://ishh.fr/cancer-du-sein/les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-du-sein/>
195. Montanino A, Manzo A, Carillio G, Palumbo G, Esposito G, Sforza V, Costanzo R, Sandomenico C, Botti G, Piccirillo MC, Cascetta P, Pascarella G, La Manna C, Normanno N, Morabito A. Angiogenesis Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:655316.
196. Robert, N. J., Diéras, V., Glaspy, J., Brufsky, A. M., Bondarenko, I., Lipatov, O. N., ... O'Shaughnessy, J. (2011). RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,

- Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10), 1252–1260. doi:10.1200/jco.2010.28.0982.
197. Gerriets V, Kasi A. Bevacizumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482126/>
198. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:63–9.
199. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–82.
200. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L *N Engl J Med*. 2001 Mar 15; 344(11):783-92.
201. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673.
202. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29:3366.
203. Jelovac, D., & Wolff, A. C. (2012). The Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 13(2), 230–239. doi:10.1007/s11864-012-0186-4.
204. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:134.
205. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:1868.

206. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e667]. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640–647. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
207. Swain S, Kim S, Cortes J, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer *N Engl J Med* 2015 ; 372:724-734.
208. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25–32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
209. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Hegg, R., ... Cortés, J. (2013). 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). *Annals of Oncology*, 24(9), 2278–2284. doi:10.1093/annonc/mdt182.
210. Van Ramshorst, M. S., van der Voort, A., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Dezentjé, V. O., ... Sonke, G. S. (2018). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. doi:10.1016/s1470-2045(18)30570-9.
211. Von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., ... Baselga, J. (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 122–131. doi:10.1056/nejmoa1703643.
212. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D *N Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355(26):2733-43.
213. Chan, A., Delaloge, S., Holmes, F. A., Moy, B., Iwata, H., Harvey, V. J., ... Martin, M. (2016). Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive

- breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(3), 367–377. doi:10.1016/s1470-2045(15)00551-3.
214. Saura, C., Oliveira, M., Feng, Y.-H., Dai, M.-S., Chen, S.-W., ... Hurvitz, S. A. (2020). Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of Clinical Oncology*, JCO.20.00147. doi:10.1200/jco.20.00147.
215. Murthy, R. K., Loi, S., Okines, A., Paplomata, E., Hamilton, E., Hurvitz, S. A., ... Winer, E. P. (2020). Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 597–609. doi:10.1056/nejmoa1914609.
216. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617.
217. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop IE, Blackwell K, Hoersch S, Xu J, Green M, Gianni L *Lancet Oncol*. 2017 Jun; 18(6):732-742.
218. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H *Lancet Oncol*. 2017 Jun; 18(6):743-754.
219. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39:685.
220. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol* 2021; 32:1005.
221. Cortes, J., Cescon, D. W., Rugo, H. S., Nowecki, Z., Im, S.-A., Yusof, M. M., ... Holgado, E. (2020). Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer

- (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*, 396(10265), 1817–1828. doi:10.1016/s0140-6736(20)32531-9.
222. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2 févr 2005;97(3):188-94.
223. Spring, L. M., Fell, G., Arfe, A., Sharma, C., Greenup, R. A., Reynolds, K. L., ... Bardia, A. (2020). Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clinical Cancer Research*, clincanres.3492.2019. doi:10.1158/1078-0432.ccr-19-3492.
224. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–72.
225. Loibl, S., Denkert, C., & von Minckwitz, G. (2015). Neoadjuvant treatment of breast cancer – Clinical and research perspective. *The Breast*, 24, S73–S77. doi:10.1016/j.breast.2015.07.018.
226. Thomssen, C., Balic, M., Harbeck, N., & Gnant, M. (2021). St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care*, 16(2), 135–143. doi:10.1159/000516114.
227. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.
228. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node- negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-141.
229. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open- label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
230. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
231. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy,

- safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768-2772.
232. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:2375-2385.
233. Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., ... Sledge, G. W. (2018). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 111–121. doi:10.1056/nejmoa1804710.
234. Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., ... Piccart, M. (2016). 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 717–729. doi:10.1056/nejmoa1602253.
235. referentiel-senorif-2021-2022.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>
236. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
237. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2- overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2012;72:Abstract P5-18-20.
238. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965-3971.
239. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
240. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
241. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing

- metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
242. Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130.
243. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
244. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
245. Hack, C., Voiß, P., Lange, S., Paul, A., Conrad, S., Dobos, G., ... Kümmel, S. (2015). Local and Systemic Therapies for Breast Cancer Patients: Reducing Short-term Symptoms with the Methods of Integrative Medicine. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 75(07), 675–682. doi:10.1055/s-0035-1557748.
246. Tao, J. J., Visvanathan, K., & Wolff, A. C. (2015). Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *The Breast*, 24, S149–S153. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035.
247. Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N., & Meyers, C. A. (2004). The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*, 100(11), 2292–2299. doi:10.1002/cncr.20272.
248. Institut national du cancer (INCa) : <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/differentstypes-dhormonotherapie>.
249. Clere, N., & Faure, S. (2018). L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(578), 8–11. doi:10.1016/j.actpha.2018.05.006.
250. De Cremoux, P. (2011). Hormonothérapie des cancers du sein. *Bulletin Du Cancer*, 98(11), 1311–1319. doi:10.1684/bdc.2011.1466.
251. PubChem. Tamoxifen [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2733526>

252. Mehta S, Dhandapani K, De Sevilla L, Webb R, Mahesh V. Tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator, reduces ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the ovariectomized female rat. *Neuroendocrinology*. 2003;77:44–50.
253. Jordan V. New insights into the metabolism of tamoxifen and its role in the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids*. 2007;72:829–42.
254. Ingle, J. N., Ahmann, D. L., Green, S. J., Edmonson, J. H., Bisel, H. F., Kvols, L. K., ... Frytak, S. (1981). Randomized Clinical Trial of Diethylstilbestrol versus Tamoxifen in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 304(1), 16–21. doi:10.1056/nejm198101013040104.
255. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
256. Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., ... Peto, R. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*, 381(9869), 805–816. doi:10.1016/s0140-6736(12)61963-1.
257. Al-Mubarak, M., Tibau, A., Templeton, A. J., Cescon, D. W., Ocana, A., Seruga, B., & Amir, E. (2014). Extended Adjuvant Tamoxifen for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(2), e88238. doi:10.1371/journal.pone.0088238.
258. Preece P, Wood R, Mackie C, et al. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J*. 1982;284:869–70.
259. Gazet J, Markopoulos C, Ford H, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet*. 1988;1:679–81.
260. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2255-69.

261. Yang G, Newshean S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther.* 2013 Sep;139(3):392-404.
262. PubChem. Fulvestrant [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104741>
263. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncol Ther.* 2017;5(1):17-29.
264. Leo, A. D., Jerusalem, G., Petruzelka, L., Torres, R., Bondarenko, I. N., Khasanov, R., ... Martin, M. (2013). Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 106(1), djt337–djt337. doi:10.1093/jnci/djt337.
265. Robertson, J. F. R., Bondarenko, I. M., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasci, L., Manikhas, A., ... Ellis, M. J. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10063), 2997–3005. doi:10.1016/s0140-6736(16)32389-3.
266. Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs.* 2011 Feb 12;71(3):363-80.
267. Bross PF, Cohen MH, Williams GA, Pazdur R. FDA drug approval summaries: fulvestrant. *Oncologist.* 2002;7(6):477-80.
268. Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002 Feb;11(2):303-8.
269. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology (Bethesda).* 2016 Jul;31(4):258-69.
270. Nabholz JM. Long-term safety of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Feb;4(1):189-204.
271. Winer E, Hudis C, Burstein H, Wolf A, Pritchard K, Ingle J, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005;23:619–29.

272. PubChem. Exemestane [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60198>
273. Untch, M. (2008). Exemestane in early breast cancer: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 4, 1295–1304. doi:10.2147/tcrm.s4007.
274. Exemestane. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548926/>
275. PubChem. Anastrozole [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2187>
276. Anastrozole. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548189/>
277. PubChem. Letrozole [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3902>
278. Letrozole. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548381/>
279. Mehta, R. S., Barlow, W. E., Albain, K. S., Vandenberg, T. A., Dakhil, S. R., Tirumali, N. R., ... Hortobagyi, G. N. (2019). Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(13), 1226–1234. doi:10.1056/nejmoa1811714.
280. Bergh, J., Jönsson, P.-E., Lidbrink, E. K., Trudeau, M., Eiermann, W., Brattström, D., ... Henriksson, R. (2012). FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared With Anastrozole Alone As First-Line Therapy for Patients With Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(16), 1919–1925. doi:10.1200/jco.2011.38.1095.

281. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–52.
282. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017 Apr;35(10):1061–9.
283. Reinert T, Barrios C. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7:304–20.
284. (EBCTCG)† EBCTCG. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level metaanalysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341–52.
285. Ellis M, Suman V, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor–rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011;29:2342–9.
286. Masuda, N.; Sagara, Y.; Kinoshita, T.; Iwata, H.; Nakamura, S.; Yanagita, Y.; Nishimura, R.; Iwase, H.; Kamigaki, S.; Takei, H.; et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 345–352.
287. Bell, S. G., Dalton, L., McNeish, B. L., Fang, F., Henry, N. L., Kidwell, K. M., & McLean, K. (2020). Aromatase inhibitor use, side effects and discontinuation rates in gynecologic oncology patients. *Gynecologic Oncology.* doi:10.1016/j.ygyno.2020.08.015.
288. Dagueuet, E., Jmour, O., Vallard, A., Guy, J.-B., Jacquin, J.-P., Méry, B., & Magné, N. (2019). Analogues de la LH-RH dans le traitement hormonal adjuvant dans les cancers du sein localisés de la femme pré-ménopausée: la fin d'une controverse pour de nouvelles recommandations ? *Bulletin Du Cancer.* doi:10.1016/j.bulcan.2019.01.012.
289. PubChem. Goserelin [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311128>

290. Goserelin. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548740/>
291. PubChem. Leuprorelin [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/657181>
292. Wilson AC, Meethal SV, Bowen RL, Atwood CS. Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Nov;16(11):1851-63.
293. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e752-62.
294. Schmid P, Untch M, Kossé V, Bondar G, Vassiljev L, Tarutinov V, Lehmann U, Maubach L, Meurer J, Wallwiener D, Possinger K. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2509-15.
295. PubChem. Triptorelin [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25074470>
296. Triptorelin. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548756/>
297. Cheung, K. L., Agrawal, A., Folkerd, E., Dowsett, M., Robertson, J. F. R., & Winterbottom, L. (2010). Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *European Journal of Cancer*, 46(16), 2936–2942. doi:10.1016/j.ejca.2010.08.005.

298. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al, for the TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–18.
299. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al, for the SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–46.
300. Goel, S., Sharma, R., Hamilton, A., & Beith, J. (2009). LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd004562.pub4.
301. Dustin, D., Gu, G., & Fuqua, S. A. W. (2019). ESR1 mutations in breast cancer. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.32345.
302. Heudel, P., Vilquin, P., Tredan, O., Ray-Coquard, I., Guastalla, J.-P., Treilleux, I., & Bachelot, T. (2012). Mechanisms of resistance to endocrine therapies for breast cancer. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 9(2). doi:10.1515/hmbci-2011-0001.
303. Coussy, F., Deluche, E., Pistilli, B., Ladoire, S., Ferrero, J.-M., & Cottu, P. (2021). Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. *Bulletin Du Cancer*, 108(9), 843–854. doi:10.1016/j.bulcan.2021.04.007.
304. Serra, F., Lapidari, P., Quaquarini, E., Tagliaferri, B., Sottotetti, F., & Palumbo, R. (2019). Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. *Drugs in Context*, 8, 1–16. doi:10.7573/dic.212579.
305. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ *N Engl J Med*. 2016 Nov 17; 375(20):1925-1936.
306. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ *Lancet Oncol*. 2015 Jan; 16(1):25-35.

307. O’Leary, B., Cutts, R. J., Liu, Y., Hrebien, S., Huang, X., Fenwick, K., ... Turner, N. C. (2018). The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discovery*, CD–18–0264. doi:10.1158/2159-8290.cd-18-0264.
308. Hortobagyi, G. N. (2018). Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research*, 20(1). doi:10.1186/s13058-018-1050-7.
309. Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Jerusalem, G., De Laurentiis, M., Im, S., ... Fasching, P. A. (2021). Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Annals of Oncology*, 32(8), 1015–1024. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.353.
310. Harbeck, N., Franke, F., Villanueva-Vazquez, R., Lu, Y.-S., Tripathy, D., Chow, L., ... Bardia, A. (2020). Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 175883592094306. doi:10.1177/1758835920943065.
311. Goetz, M. P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J., ... Di Leo, A. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(32), 3638–3646. doi:10.1200/jco.2017.75.6155.
312. Sledge, G. W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., ... Llombart-Cussac, A. (2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 35(25), 2875–2884. doi:10.1200/jco.2017.73.7585.
313. Hasskarl, J. (2018). Everolimus. *Small Molecules in Oncology*, 101–123. doi:10.1007/978-3-319-91442-8_8.
314. Paplomata, E., Zelnak, A., & O’Regan, R. (2013). Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 140(3), 453–462. doi:10.1007/s10549-013-2630-y.

315. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eymard JC, Debled M, Spaëth D, Legouffe E, Allouache D, El Kouri C, Pujade-Lauraine E *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1; 30(22):2718-24.
316. A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure. Massarweh S, Romond E, Black EP, Van Meter E, Shelton B, Kadamyian-Melkumian V, Stevens M, Elledge R *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jan; 143(2):325-32.
317. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15; 19(2):343-53.
318. Saltel-Fulero, A., Donnadiou, A., Leman-Detours, S., & Cottu, P. (2016). Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. *Bulletin Du Cancer*, 103(1), 104–112. doi:10.1016/j.bulcan.2015.10.011.
319. Prevost, V., Clarisse, B., Heutte, N., Leconte, A., Bisson, C., Bignon, R., ... Delorme, C. (2018). Construction et évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le domaine de la douleur liée au cancer. *Bulletin Du Cancer*. doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.012.
320. Loi HPST. Loi no 2009-879 du 21 juillet 2009 – <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>. [Accès au site le 20/12/2017].
321. Sandrin-Berthon B. Diagnostic éducatif ou bilan éducatif partagé? *Med Mal Metab* 2010;4:38–43.
322. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Guidance on Cancer Services: Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer: The Manual. London: NICE; 2004.

323. Loibl, S., & Lederer, B. (2014). The Importance of Supportive Care in Breast Cancer Patients. *Breast Care*, 9(4), 230–231. doi:10.1159/000366526.
324. Treede R-D. The International Association for the Study of Pain definition of pain : As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *PAIN Rep.* 2018;3:1.
325. Preoperative Breast Pain Predicts Persistent Breast Pain and Disability After Breast Cancer Surgery. Langford DJ, Schmidt B, Levine JD, Abrams G, Elboim C, Esserman L, Hamolsky D, Mastick J, Paul SM, Cooper B, Kober K, Dodd M, Dunn L, Aouizerat B, Miaskowski C J *Pain Symptom Manage.* 2015 Jun; 49(6):981-94.
326. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ J *Pain Symptom Manage.* 2016 Jun; 51(6):1070-1090.e9.
327. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B *Pain.* 2001 Aug; 93(2):173-183.
328. Échelle visuelle analogique [Internet]. Médecin Anesthésiste Réanimateur Algérie Constantine. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <http://bouarroudj.net/echelle-visuelle-analogique/>
329. Rosas, S., Paço, M., Lemos, C., & Pinho, T. (2017). Comparaison entre l'Échelle Visuelle Analogue et l'Échelle d'Évaluation Numérique dans la perception de l'esthétique et de la douleur. *International Orthodontics*, 15(4), 543–560. doi:10.1016/j.ortho.2017.09.028.
330. FPS-R (Faces Pain Scale – Revised) : l'échelle des visages – Pediadol [Internet]. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://pediadol.org/fps-r-faces-pain-scale-revised-echelle-des-visages/>
331. Classification of cancer pain syndromes. Caraceni A, Weinstein SM *Oncology (Williston Park).* 2001 Dec; 15(12):1627-40, 1642; discussion 1642-3, 1646-7.
332. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996. WHO. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability.
333. Penet, É., Javerliat, M., & Terrier, G. (2011). Prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 7(27), 18–30. doi:10.1016/s1769-7344(11)70374-2.

334. Hospice Education Institute. Morphine. [accessed on September 28, 2012]. Available from: <http://www.hospiceworld.org/book/morphine.htm> .
335. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. Muijsers RB, Wagstaff AJ *Drugs*. 2001; 61(15):2289-307.
336. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D, American Pain Society. *J Pain*. 2003 Jun; 4(5):231-56.
337. A new definition of neuropathic pain. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD *Pain*. 2011 Oct; 152(10):2204-2205.
338. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD, IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. *Pain*. 2019 Jan; 160(1):38-44.
339. Edwards, H., Mulvey, M., & Bennett, M. (2019). Cancer-Related Neuropathic Pain. *Cancers*, 11(3), 373. doi:10.3390/cancers11030373.
340. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Cancer Related Fatigue. Version 1 2012. Available from: www.nccn.org.
341. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N, Pujade-Lauraine E, Paule B, Paes D, Bons J *N Engl J Med*. 1990 Mar 22; 322(12):816-21.
342. Emend (aprepitant) capsules [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2006. www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf?WT.mc_id=N02N3 Accessed June 21, 2012.
343. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH, American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1; 29(31):4189-98.
344. Rao KV, Faso A. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Optimizing Prevention and Management. *Am Health Drug Benefits*. juill 2012;5(4):232-40.

345. Livshits, Z., Rao, R. B., & Smith, S. W. (2014). An Approach to Chemotherapy-Associated Toxicity. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(1), 167–203. doi:10.1016/j.emc.2013.09.002.
346. Créquit, P., Duchemann, B., Canellas, A., Fallet, V., Wislez, M., Cadranet, J., & Lavolé, A. (2018). Évaluation, prévention et gestion des toxicités de la chimiothérapie, des anti-angiogéniques et de l'immunothérapie. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 10(3), 398–407. doi:10.1016/s1877-1203(18)30037-5.
347. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, Karthaus M, Link H, Mahlberg R, Neumann S, Ostermann H, Penack O, Ruhnke M, Sandherr M, Schiel X, Vehreschild JJ, Weissinger F, Maschmeyer G *Ann Hematol.* 2017 Nov; 96(11):1775-1792.
348. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO *N Engl J Med.* 2013 Mar 21; 368(12):1131-9.
349. Supportive Treatments for Patients with Cancer. Jordan K, Feyer P, Höller U, Link H, Wörmann B, Jahn F *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Jul 10; 114(27-28):481-487.
350. Link, H. (2019). Hematopoietic Growth Factors in the Management of Anemia and Febrile Neutropenia. *Breast Care*. doi:10.1159/000497408.
351. Qiao, J., & Fang, H. (2012). Hand-foot syndrome related to chemotherapy. *Canadian Medical Association Journal*, 184(15), E818–E818. doi:10.1503/cmaj.111309.
352. Hand-Foot Syndrome or Palmar-Plantar Erythodysesthesia [Internet]. OC Foot and Ankle Clinic. 2020 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://ocfootandankleclinic.com/2020/11/19/hand-foot-syndrome-or-palmar-plantar-erythodysesthesia/>
353. Miller, K. K., Gorcey, L., & McLellan, B. N. (2014). Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 787–794. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.019.

354. Zdenkowski, N., Tesson, S., Lombard, J., Lovell, M., Hayes, S., Francis, P. A., ... Boyle, F. M. (2016). Supportive care of women with breast cancer: key concerns and practical solutions. *The Medical Journal of Australia*, 205(10), 471–475. doi:10.5694/mja16.00947.
355. Chon, S. Y., Champion, R. W., Geddes, E. R., & Rashid, R. M. (2012). Chemotherapy-induced alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(1), e37–e47. doi:10.1016/j.jaad.2011.02.026.
356. Potier, A., Ederhy, S., Ancedy, Y., Etienney, A., Soulat-Dufour, L., Chauvet, M., ... Cohen, A. (2016). Stratégie de dépistage précoce de la toxicité cardiaque secondaire aux anthracyclines et thérapies moléculaires ciblées. *Bulletin Du Cancer*, 103(7-8), 667–673. doi:10.1016/j.bulcan.2016.05.004.
357. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27: 911–39.
358. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, et al. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* 2013;20:1043–8.
359. Aubin S, Perez S. The clinician’s toolbox: assessing the sexual impacts of cancer on adolescents and young adults with cancer (AYAC). *Sex Med* 2015;3:198–212.
360. Rowland JH, Meyerowitz BE, Crespi CM, et al. Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:99–111.
361. Franzoi, M. A., Agostinetti, E., Perachino, M., Del Mastro, L., de Azambuja, E., Vaz-Luis, I., ... Lambertini, M. (2021). Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *The Lancet Oncology*, 22(7), e303–e313. doi:10.1016/s1470-2045(20)30666-5.
362. Hot flashes & breast cancer survivors, menopause relief. The North American Menopause Society, NAMS. [Consulté le 20 février 2020. Disponible sur : <http://www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/menopause-symptoms-and-treatments/breast-cancer-survivors-hot-flashtreatments>], copyright 2020.

363. Loprinzi CL, Wolf SL, Barton DL, Laack NN. Symptom management in premenopausal patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 993–1001.
364. Henry, N. L. (2014). Endocrine Therapy Toxicity: Management Options. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (34), e25–e30. doi:10.14694/edbook_am.2014.34.e25.
365. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, Van K, Hyun D P T. 2018 Feb; 43(2):92-104.
366. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin BE, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC Jr, Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Khaltav N *Osteoporos Int*. 1999; 10(4):259-64.
367. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY, Zillikens MC, Glüer CC, de Villiers T, Baber R, Roodman GD, Cooper C, Langdahl B, Palacios S, Kanis J, Al-Daghri N, Nogues X, Eriksen EF, Kurth A, Rizzoli R, Coleman RE *J Bone Oncol*. 2017 Jun; 7():1-12.
368. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB *Endocr Pract*. 2016 Sep 2; 22(Suppl 4):1-42.
369. Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 734–42.
370. Prolia (denosumab) prescribing information. Thousand Oaks, California: Amgen, Inc; 2017.
371. Consumption of vegetables and fruits and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. He J, Gu Y, Zhang S *Sci Rep*. 2017 Apr 4; 7(1):599.

372. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S *Int J Epidemiol*. 2017 Jun 1; 46(3):1029-1056.
373. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. Rose DP, Vona-Davis L *Endocr Relat Cancer*. 2012 Dec; 19(6):R225-4.
374. Relation between Breast Cancer and High Glycemic Index or Glycemic Load: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Autier P, Boyle P *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(1):152-9.
375. BiX4GPS. Alimentation et cancer – GPS CANCER [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://gpscancer.fr/alimentation-et-cancer/>
376. Ben Ammar Sghari, M., & Hammami, S. (2017). Prise en charge psychologique des patients cancéreux. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 175(3), 241–246. doi:10.1016/j.amp.2016.04.013.
377. Grellier, A., & Beaujard, M. (2020). Cancer du sein, l'équipe officinale mobilisée auprès des patientes. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 8–9. doi:10.1016/j.actpha.2020.06.006.
378. Faure, S. (2010). Anticancéreux cytotoxiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 49(497), 51–54. doi:10.1016/s0515-3700(10)70730-8.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 60

سنة : 2022

مكانة العلاج الكيميائي والهرموني في علاج سرطان الثدي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة نجلاء ولجي

المزودة في 24 شتنبر 1997 بوزان

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : سرطان الثدي؛ العلاج الكيميائي؛ العلاج الهرموني؛
التربية العلاجية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
مشرف	السيد رشيد الجاودي أستاذ في علم السموم
عضو	السيد جواد الحارتي أستاذ في علم الكيمياء العلاجية
عضوة	السيدة ياسمينة تدلاوي أستاذة في الصيدلة السريرية
عضو مشارك	السيد شكري المهادي أستاذ مساعد في طب الأورام