

Royaume du Maroc المملكة المغربية

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION.....	11
HISTOIRE DU CANCER DU SEIN	14
1. Histoire international du cancer du sein	15
1.1. La Grèce antique et l'Egypte	15
1.2. Du 10e au 15e siècle	16
1.3. Du 16e au 18e siècle	16
1.4. 19e siècle	17
1.5. 20e siècle	18
1.6. Le dépistage de cancer du sein	20
2. Histoire national du cancer du sein	20
2.1. La Fondation Lalla Salma.....	20
2.2. Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca.....	23
2.3. Le plan national de prévention et de contrôle du cancer	25
EPIDEMIOLOGIE	27
1. Incidence et mortalité	28
1.1. Dans le monde	28
1.2. En Afrique du Nord	31
1.3. Au Maroc	32
2. FACTEURS DE RISQUES.....	33
2.1. Age	33
2.2. Le sexe	35
2.3. Facteurs hormonaux endogènes	36

2.4. Facteurs hormonaux exogènes	40
2.5. Maladies bénignes du sein	43
2.6. Facteurs génétiques et Familiaux	44
2.7. Facteurs environnementaux et mode de vie	45
DIAGNOSTIC	49
1. Dépistage.....	50
2. Diagnostic clinique.....	52
2.1. Délai de consultation	52
2.2. Symptomatologie révélatrice	52
2.3. Examen clinique	53
3. Diagnostic paraclinique	59
3.1. Radiologie	59
3.2. Prélèvements cyto-histologiques	62
4. Bilan d'extension et métastases	65
CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES.....	69
1. Type histologique.....	70
2. Taille tumorale histologique	70
3. Envahissement ganglionnaire.....	71
4. Grade histopronostique	72
5. Emboles vasculaires	73
6. Les récepteurs hormonaux :	73
7. La surexpression du gène Her2.....	75
8. Ki67	79
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2+	80
1. Objectifs du traitement	81
2. Moyens thérapeutiques	81

2.1. Chimiothérapie	81
2.2. Thérapies anti-HER2	85
2.3. Hormonothérapie	98
2.4. Chirurgie	104
3. Indications :	111
SURVIE GLOBALE	114
PARTIE PRATIQUE	116
I. Objectifs de l'étude	117
II. Matériels et méthodes	117
1. Type de l'étude	117
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	117
3. Les paramètres étudiés	118
4. Saisie et analyse des données	123
RESULTATS	124
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	125
1. Fréquence du cancer du sein HER2+	125
2. Age	125
3. Origine des malades	126
4. Comorbidités	126
5. Antécédents gynéco-obstétricaux	127
6. Antécédents familiaux	129
II. DONNEES CLINIQUES	130
1. Signes cliniques révélateurs	130
2. Types de métastases	131
3. Indice de performance OMS	131
III. DONNEES PARACLINIQUES	132

1. Bilan d'extension.....	132
2. Sites métastatiques.....	133
IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	134
1. Etude histologique.....	134
2. Etude immuno-histochimique.....	136
V. ATTITUDE THERAPEUTIQUE.....	138
1. Traitement administré	138
2. Traitement hormonal de maintenance.....	140
VI. EVALUATION	142
1. Survie sans progression.....	142
2. Toxicité.....	142
DISCUSSION	143
I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN	144
1. INCIDENCE	144
2. AGE.....	145
II. LES METASTASES	147
1. RECHUTES PRECOCES.....	147
2. METASTASES DE NOVO	149
III. EVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT	151
1. SURVIE SANS PROGRESSION.....	151
2. TOXICITE	153
IV. HORMONOTHERAPIE DE MAINTENANCE POUR LES PATIENTES (RH+)	156
CONCLUSION	158
RESUME	160
REFERENCES.....	164

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
AC60	: Adriamycine + Cyclophosphamide
ADCC	: Cytotoxicité Cellulaire Anticorps-Dépendante
ADN	: Acide Désoxyrubonucléique
BRCA 1	: Breast Cancer gene 1
BRCA 2	: Breast Cancer gene 2
CA15-3	: Cancer Antigen 15-3
CCI	: Carcinome Canalaire Infiltrant.
CI	: Intervalle de Confiance
CLI	: Carcinome Lobulaire Infiltrant.
CO	: Contraception Orale
CSM	: Cancer du Sein Métastatique.
CTH	: Chimiothérapie
DMT	: Dose Maximale Tolérée
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ESMO	: European Society of Medical Oncology
FISH	: hybridation in situ par fluorescence.
GEFPICS	: Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques Immunohistochimies dans le Cancer du Sein
HER2	: human epidermal growth factor receptor2.
HR	: Hazard Ratio
HT	: Hormonothérapie
IA	: Inhibiteur aromatase
IHC	: Immunohistochimie.
IMC	: Indice de Masse Corporelle

INO	: Institut National d'Oncologie
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
Ki67	: Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67)
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odds Ratio
pCR	: Pathological Complete Reponse
PHT	: Pertuzumab-Trastuzumab-Docétaxel
PHP	: Pertuzumab-Trastuzumab-Paclitaxel
pTNM	: Pathological Tumor Node Metastasis
RCP	: Concertation Pluridisciplinaire
RCRC	: Registre des Cancers de la Région de Casablanca
RE	: Récepteur Oestrogéniques.
RECRAB	: Registre Des Cancers de Rabat
RH	: Récepteurs Hormonaux.
RP	: Récepteurs Progestéroniques.
RR	: Risque Relatif
SBR	: Scraff-Bloom et Richardson.
SG	: Survie Globale.
SSP	: Survie Sans Progression.
TAM	: Tamoxifène
TAP	: Thoraco-Abdomino-Pelvien.
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positons
THM	: Traitement Hormonal de la Ménopause

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence et mortalité pour les 10 cancers fréquents chez la femme dans le monde

Figure 2 : incidences du cancer du sein chez la femme dans les pays du monde 2018

Figure 3 : Mortalité du cancer du sein chez la femme dans les pays du monde 2018

Figure 4 : incidence et taux de mortalité du cancer du sein chez la femme par région dans le monde

Figure 5 : Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin

Figure 6 : Fréquence du cancer du sein chez la femme

Figure 7 : Incidence du cancer du sein chez les femmes par groupe d'âge

Figure 8 : Répartition des cas du cancer du sein selon l'âge et le sexe

Figure 9 : Taux spécifique de l'incidence du cancer du sein par sexe

Figure 10 : Distribution cumulative de l'âge (A) à la ménarche et de l'âge (B) à la ménopause naturelle

Figure 11 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon GEFPICS

Figure 12 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEFPICS

Figure 13 : Analyse intermédiaire de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier dans l'essai CLEOPATRA

Figure 14 : Taux de pCR et de pCR total locorégional dans les trois groupes de traitement dans l'étude randomisée Néo-ALTTO

Figure 15 : Algorithme de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+

Figure 16: Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.

Figure 17 : Répartition des patientes selon l'origine géographique

Figure 18: Répartition selon le statut hormonal

Figure 19: Répartition selon les signes cliniques révélateurs

Figure 20: Répartition des patientes selon le type de métastases

Figure 21: Bilan d'extension réalisé dans notre série

Figure 22: Répartition des métastases en fonction du siège

Figure 23: Répartition selon le type histologique

Figure 24: Répartition des patients selon le grade SBR

Figure 25 : Résultats de la recherche des récepteurs hormonaux chez nos patientes

Figure 26: Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux (RH)

Figure 27 : Répartition selon la surexpression de l'HER2

Figure 28: Répartition des patientes selon le protocole thérapeutique administré

Figure 29: Répartition selon le nombre des cures administrés

Figure 30: Pourcentage des patientes RH+ ayant reçu un traitement hormonal de maintenance

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Incidence du cancer du sein chez la femme à partir de certains registres de population en Afrique du Nord

Tableau II : Risque relatif de cancer du sein lié à l'utilisation de contraceptifs oraux

Tableau III: Répartition des patients selon l'âge de la ménarche

Tableau IV: Répartition des patientes selon la parité

Tableau V: Répartition selon la prise de la pilule contraceptive.

Tableau VI: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Tableau VII: Répartition en fonction des intervalles de rechutes

Tableau VIII: Répartition selon le nombre de site métastatique

Tableau IX : Les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre série

Tableau X: Répartition selon le traitement hormonal administré pour les patientes RH+

Tableau XI: Répartition des patientes selon la toxicité thérapeutique

Tableau XII: Comparaison de la surexpression d'HER2 selon différentes séries de la littérature

Tableau XIII: L'âge moyen de notre série comparé à ceux de la littérature.

Tableau XIV: Le délai médian de rechutes métastatiques de notre série comparé à celui des autres séries

Tableau XV: Le taux des de métastases de novo dans notre série comparé avec les différentes série de la littérature

Tableau XVI : La moyenne de la SSP de notre étude comparé avec les autres études

Tableau XVII: Le pourcentage des effets indésirables fréquents dans notre étude comparé aux autres études

INTRODUCTION

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme aussi bien au Maroc qu'à l'échelle mondiale. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer féminin. Son incidence augmente régulièrement, ce qui en fait un grand problème de santé publique partout dans le monde.

Selon les dernières statistiques du Globocan 2018, le cancer du sein représente 24,2% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins dans le monde, avec environ 2,1 millions de nouveaux cas pour une mortalité de 626 679 décès [1].

Au Maroc, le cancer du sein occupe la première place chez la femme (36,9%) avec 10136 nouveaux cas et 3518 décès estimés en 2018, par rapport aux statistiques de 2008 (5396 nouveaux cas et 2 804 décès par cancer du sein) [2] [3].

Environ un tiers des femmes atteintes d'un cancer du sein vont développer une maladie métastatique [4], bien que la plupart auraient initialement répondu à une thérapie endocrinienne ou à la chimiothérapie. Par conséquent, la survie moyenne des patientes est estimée entre 2 et 4 ans au moment du diagnostic des métastases [5,6].

Le cancer du sein métastatique d'emblée est reconnu comme étant une maladie incurable, et dont la prise en charge est palliative. Le but des traitements administrés est alors de contrôler la croissance tumorale pour réduire les symptômes en induisant le moins de toxicités possibles, ceci dans le but d'augmenter la survie en préservant une bonne qualité de vie [7].

Environ 15 à 20 % des cancers du sein présentent une surexpression de la protéine HER 2 et/ou une amplification du gène HER2 [8,9] qui est surexprimé dans 22 % des cancers non avancés, 35 % des cancers localement avancés et métastatiques et dans 40 % des cancers inflammatoires [10].

Dans le cancer du sein, le statut HER-2 est un marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif [11]. La positivité du statut HER-2 est en effet, associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale.

L'avènement de la thérapie ciblée a complètement modifié cette notion et la courbe de survie des malades HER2 positif traités par Trastuzumab rejoint la courbe de survie des malades HER2 négatif. Cet anticorps (Ac) monoclonal humanisé a complètement révolutionné le pronostic du cancer du sein que ce soit en situation métastatique, adjuvante ou néoadjuvante. Cependant, des résistances peuvent apparaître le plus souvent, dont les mécanismes potentiels sont multiples. De nouvelles thérapies anti-HER2 ont ainsi été développées telles que le lapatinib, double inhibiteur de tyrosine-kinase EGFR/HER2 ; De façon plus récente, le pertuzumab et le T-DM1 [12].

En effet, le pertuzumab est indiqué en association au docétaxel et au trastuzumab dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2-positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. [13]

L'objectif principal de ce travail rétrospectif est d'évaluer l'intérêt de la double association pertuzumab à la bithérapie de référence (trastuzumab+chimiothérapie), chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2-positif et son impact sur la survie globale, au sein du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Moulay Ismail de Meknès.

HISTOIRE DU CANCER DU SEIN

1. Histoire international du cancer du sein

Le cancer du sein a été connu à l'humanité depuis des époques antiques. On lui a mentionné dans presque chaque période de l'histoire enregistrée. À cause des symptômes visibles particulièrement aux stades avancés, les morceaux qui progressent aux tumeurs ont été enregistrés par des médecins des périodes tôt. C'est plus ainsi parce que, à la différence d'autres cancers internes, les gonflements des seins tendent à se manifester en tant que tumeurs visibles.

Plus tôt, cependant, c'était une question de tabou et le gêne qui a signifié le dépistage et le diagnostic était rare. La mention des cancers du sein en littérature au-delà des tourillons et des livres médicaux était rare. La participation de plus de femmes et de mettre en évidence activement la maladie dans l'ouvert est un phénomène récent qui est environ trois ou quatre décennies. Pendant les années 1990 le symbole du cancer du sein – la bande rose – a mis en évidence une révolution contre ce cancer. [14]

1.1. La Grèce antique et l'Egypte

Les Egyptiens antiques étaient les premiers pour noter la maladie, il y a plus de 3.500 ans (3000 à 2500 av. J.-C). La condition a été décrite assez exactement en papyrus d'Edwin Smith et de George Ebers. Une des descriptions se rapporte à des tumeurs renflantes du sein qui n'a aucun remède. [14]

460 av. J.-C, Hippocrate, le médecin grec et le père du médicament occidental, décrit le cancer du sein comme maladie humorale. Il a postulé que le fuselage s'est composé de quatre humeurs – sang, flegme, bile jaune, et bile noire. Il a proposé que le cancer ait été provoqué par l'excès de bile noire. Dans l'apparence de cancer du sein du noir trop, on voit des tumeurs dures qui éclatent en avant si laissé non traiter pour fournir un liquide noir. Utilise le terme karkinoma, devenu carcinome

(cancer), un mot grec pour le « crabe, » parce que les tumeurs ont semblé avoir des tentacules, comme les pattes d'un crabe, et décrit les stades du cancer du sein sans indiquer de traitement. [14 ,15]

Ensuite en 168 av. J.-C, Galen a décrit le cancer aussi bien. Il a également proposé la bile noire excessive mais, à la différence de Hippocrate, il a postulé que quelques tumeurs étaient plus dangereuses que d'autres et qu'il s'agit d'une maladie systémique [15]. Il a proposé des médicaments comme l'opium, l'huile de ricin, la réglisse, le soufre, les onguents..., et pour le traitement médical des cancers du sein [14], Il a recours aux interventions chirurgicales pour retirer les tumeurs du sein et laisse les incisions saigner pour évacuer la bile noire.

De 476 à 1500 : Les premiers chrétiens croient que la maladie est d'origine divine et que seuls la foi et les miracles la peuvent guérir. [15]

1.2. Du 10e au 15e siècle :

Les médecins islamiques Ibn Sina (Avicenne) et Abu Al-Qasim Al-Zahrawi (Albucasis) relancent la médecine grecque et rédigent d'importants traités médicaux. Ils procèdent à des interventions chirurgicales limitées pour lutter contre le cancer du sein. Leurs idées seront éventuellement répandues en Europe. [15]

1.3. Du 16e au 18e siècle :

« The Enlightenment brings advances in the understanding of anatomy and disease ». La période des Lumières voit une progression de la compréhension de l'anatomie et des maladies. Le lait concentré, les traumatismes, le type de personnalité, l'exposition à l'air et les infections figurent parmi les causes présumées du cancer. Les opérations deviennent plus courantes. Le chirurgien écossais John Hunter propose une stadification de la maladie. Si la tumeur peut être déplacée, il n'y a « aucune raison de ne pas l'enlever », affirme-t-il. Cependant,

puisque tout se déroule sans anesthésie, les chirurgiens de l'époque doivent pratiquer leurs interventions rapidement et habilement. [15]

Marco Aurelio Severini décrit les différentes tumeurs bénignes et malignes du sein avec leur diagnostic différentiel. Il fut le premier à illustrer ses descriptions avec des dessins. Il fit également des descriptions claires de fibroadénome et conseillait d'enlever les tumeurs bénignes car elles risquaient de dégénérer. Dans son ouvrage « Synopseos Chirurgicae » toutes les variétés de gonflement sont appelées alors abcès. [16]

A la suite du décès d'Anne d'Autriche, mère de Louis XIV, d'un cancer du sein, ce médecin décrira en détail, les tumeurs du sein. [16]

1.4. 19e siècle :

La croyance voulant que les humeurs (le sang, le flegme, la bile jaune et la bile noire) soient les causes du cancer disparaît grâce aux nouvelles connaissances au sujet des cellules cancéreuses. Le rôle du sang et de la lymphe dans la propagation des métastases devient connu.

Les interventions chirurgicales s'améliorent grâce au développement de l'anesthésie, de l'asepsie ainsi que des gants et des vêtements chirurgicaux. En 1894, le chirurgien américain William Halsted met au point la mastectomie radicale au cours de laquelle on prélève en un morceau la tumeur entière, les muscles pectoraux, les vaisseaux lymphatiques et les ganglions lymphatiques axillaires. Pour la première fois de l'histoire, le cancer du sein peut être traité et guéri de façon systématique. [15]

Le terme de métastase est employé pour la première fois en 1829, par Joseph Claude Récamier pour décrire les localisations secondaires cérébrales d'un cancer d'origine mammaire, observé chez une jeune femme de 28 ans. [16]

En 1896, le chirurgien britannique Thomas Beatson signale que l'ovariectomie réduit les tumeurs dans les cas de cancer du sein avancé. [15]

1.5. 20e siècle :

Début du 20e siècle : C'était la première utilisation de la radiothérapie pour réduire la taille des tumeurs. Néanmoins, Il faut bien savoir qu'au début du 20e siècle encore, le cancer ne représentait que 3 % de la mortalité, alors qu'elle est de 25 % aujourd'hui. [15,17]

En 1932 : Développement de la mastectomie radicale modifiée pour laisser en place les muscles du thorax. Puis l'apparition de la chimiothérapie dans les années 40.

Le médecin américain Robert Egan a mentionné le premier cas de cancer du sein détecté par une mammographie en 1962. Suivi de la description par le chercheur en oncologie américain Elwood Jensen, du récepteur d'œstrogène en 1967, ce qui mène au développement de médicaments qui bloquent l'œstrogène.

Cependant, les années 70 étaient marquées par la Publication du premier rapport sur la chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein par l'oncologue italien Gianni Bonadonna. Il utilise le cyclophosphamide, le méthotrexate et le fluorouracil (CMF). Des chercheurs d'Italie et d'ailleurs testent diverses combinaisons comprenant la radiothérapie, la chimiothérapie, le Tamoxifène associés à une tumorectomie et à l'exérèse du ganglion sentinelle (qui s'avèrent aussi efficaces que la mastectomie radicale). La médecine personnalisée, pour laquelle chaque opération et chaque traitement adjuvant est choisi en fonction du patient, vient de faire son apparition.

Puis l'approbation par Santé Canada de l'utilisation du Tamoxifène dans les cas de cancer métastatique en 1977.

Et en 1979, l'apparition de la première reconstruction mammaire autologue moderne. Auparavant, la reconstruction mammaire faisait appel à des implants. L'arrivée de la reconstruction autologue a permis de recréer des seins plus naturels au toucher, mais au prix de cicatrices plus grosses, d'une convalescence plus longue et d'une intervention chirurgicale plus risquée. [15]

En 1995, la découverte de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 qui augmentent le risque de cancer du sein. Associé à l'approbation de l'utilisation du Tamoxifène pour prévenir la récurrence du cancer du sein en 1998.

En 1999: L'approbation par Santé Canada du Herceptin, un médicament biologique révolutionnaire qui a amélioré de façon considérable les résultats de traitement chez les femmes ayant un cancer du sein surexprimant la HER2.

En 2000 : Classification des sous-types de cancer du sein (à récepteurs d'œstrogènes positifs, à récepteurs de progestérone positifs, surexprimant la HER2, triple négatif).

En 2007: L'apparition de nouveaux tests génétiques (Oncotype DX pour les cancers à récepteurs d'œstrogènes positifs et MammaPrint pour les métastases distantes).

En 2013 : Nouvelles normes de classification pour les sous-types de cancer du sein : luminal A, luminal B, surexprimant la HER2 et triple négatif.

Enfin, en 2018 : Le développement de plusieurs thérapies ciblées pour le cancer du sein métastatique qui offrent des options de traitement supplémentaires pour les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ou HR+. De meilleurs traitements pour lutter contre le cancer du sein triple négatif continuent d'être évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase finale. [15]

1.6. Le dépistage de cancer du sein :

Les premières grandes campagnes de dépistage ont été lancées à New York puis dans les pays scandinaves dans les années 1970. En France, il faudra attendre encore quelques années avant de voir la mise en place de ces campagnes dans des départements pilotes. Le dépistage organisé a été généralisé à l'ensemble du territoire à partir de 2004. Avec succès. En effet, aujourd'hui, en moyenne, les tumeurs dépistées mesurent 1,5 centimètre contre plus de 3 centimètres dans les années 1960. Avec, bien sûr, un taux de guérison plus important. [18]

2. Histoire national du cancer du sein

2.1. La Fondation Lalla Salma

Au Maroc, les cancers du sein et du col utérin constituent un véritable problème de santé publique, ils sont les plus fréquents car ils représentent environ 5 cancers sur 10 chez la femme. Ils sont diagnostiqués à des stades très tardifs ce qui retarde leur prise en charge thérapeutique et rend difficile leur guérison

Depuis sa création en 2005, la Fondation Lalla Salma de lutte contre le cancer œuvre, avec l'ensemble de ses partenaires, à faire de la lutte contre le cancer une priorité de santé publique au Maroc et dans la région.

La Fondation Lalla Salma s'est tracée pour objectif de mettre en place un dispositif national de lutte contre le cancer qui bénéficie des meilleures pratiques dans le domaine, en mettant en œuvre une stratégie adaptée aux spécificités du pays. Une démarche innovante et participative.

Créée à l'initiative de son Altesse Royale la Princesse Lalla Salma, la Fondation Lalla Salma de lutte contre le cancer œuvre depuis 2005 à améliorer la prise en charge des patients, à encourager les actions de prévention et à faire de la lutte

contre le cancer une priorité de santé publique au Maroc. La Fondation Lalla Salma s'engage également dans le domaine de la recherche scientifique, multipliant les partenariats au Maroc et à l'international.

La Fondation Lalla Salma de lutte contre le Cancer a adopté une démarche participative et multidimensionnelle pour cerner la problématique du cancer. La Fondation, reconnue d'utilité publique, ne se substitue en effet à aucun intervenant, public, privé ou associatif. Elle œuvre, aux côtés de tous ses partenaires, à la mise en place d'un dispositif national de lutte contre le cancer, s'inspirant pour cela des meilleures pratiques dans le domaine.

Mettant le bien-être et le confort du patient au cœur de toutes ses préoccupations, la Fondation se félicite aujourd'hui de l'implication quotidienne et énergique de l'ensemble de ses partenaires, institutionnels ou privés, pour relever le défi de la lutte contre le cancer au Maroc.

La lutte contre le cancer est devenue une priorité de santé publique dans le monde. Les pays en développement sont, malheureusement, les plus touchés par cette maladie. Dans ce contexte mondial, l'ALSC tente d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cancer, de les accompagner et de mettre en place les moyens nécessaires pour réduire la morbidité et le taux de mortalité. L'ALSC s'est tracée pour objectif de mettre en place un dispositif national de lutte contre le cancer qui bénéficie des meilleures pratiques dans le domaine, en mettant en œuvre une stratégie adaptée aux spécificités du pays. [19]

Les actions de l'ALSC sont construites pour que la lutte contre le cancer soit une priorité de santé publique au Maroc. Et ce par le biais d'une approche participative et multidimensionnelle. C'est en effet grâce aux efforts conjugués de tous, organismes publics et privés, institutionnels et particuliers, marocains et étrangers, et du partenariat efficient entre l'Association et le Ministère de la Santé,

que la lutte contre le cancer est aujourd'hui un chantier national s'inscrivant dans une démarche globale et intégrée.

Pour faire reculer le cancer, l'Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer emploie ses ressources, issues exclusivement de la générosité des donateurs et des partenaires, autour de six axes prioritaires : Prévention, Détection précoce, Hôpitaux, Accès aux médicaments, Solidarité, Compétence et Positionnement à l'international.

Les campagnes d'information et de sensibilisation constituent un des axes stratégiques prioritaires de l'Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Démystifier la maladie cancéreuse est un préalable fondamental pour l'organisation d'une stratégie de lutte contre le cancer dans le domaine de la prévention, la détection précoce et la mobilisation sociale. Afin de faire évoluer les comportements de la population par la communication et l'information sur la lutte contre le cancer, il s'agissait dans un premier temps de démystifier la maladie cancéreuse, casser les tabous, préjugés et idées reçues. Les campagnes de grandes envergures de l'ALSC ont concerné par la suite essentiellement l'information sur le dépistage du cancer du sein et la sensibilisation quant au diagnostic précoce et la lutte contre le cancer

- CAMPAGNE « TOUS CONTRE LE CANCER » : Date du 17 mai au 13 juin 2006, dans le but de changer la perception de la maladie au sein de la population, c'était la première campagne d'information et de sensibilisation sur le cancer, la prévention au cœur des priorités Faire de la lutte contre le cancer une cause nationale.
- « CAMPAGNE DE SENSIBILISATION ET D'INFORMATION SUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN » :

Date du 25 avril au 25 mai 2008 Cible le Grand public, et en particulier les femmes à partir de 45 ans, les professionnels de la santé publique et des organismes de prévoyance sociale pour l'objectif d'informer la population cible sur le dépistage précoce du cancer du sein et sensibiliser la population cible sur l'importance du diagnostic précoce et les chances de guérison, avec la création d'un logo, symbole de la campagne: un ruban rose avec pour signature : « Tous contre le cancer du sein », présent sur tous les supports.

- «CAMPAGNE DE SENSIBILISATION AU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN» :Date du 12 novembre au 30 décembre 2010 et qui a Ciblé le Grand public, en particulier les femmes à partir de 45 ans – Détecté tôt et bien traité, le cancer du sein peut être guéri– , afin de Sensibiliser la population générale et particulièrement la population féminine à l'importance de la détection précoce du cancer du sein et amener les femmes à participer à la campagne de détection précoce dans les structures du ministère de la Santé comprenant la gratuité des examens complémentaires (mammographie...).[19]

2.2. Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca

Le Registre répond à un besoin exprimé depuis une vingtaine d'années par la communauté médicale marocaine. Ce premier registre est donc un accomplissement considérable et une grande avancée dans la lutte contre le cancer au Maroc.

Le Registre des Cancers du Grand Casablanca (RCRC) constitue un document de référence majeur, il a permis en effet de disposer des données essentielles sur l'épidémiologie descriptive des cancers dans la région du Grand Casablanca. La population de cette région – 11% de la population totale du pays et 1/5 de la population urbaine totale du Maroc est un échantillon représentatif, permettant une extrapolation à toute la population du pays. [19]

Le Registre, par l'enregistrement exhaustif et continu de tous les cas de cancers diagnostiqués et traités chez les patients domiciliés à Casablanca en 2004, permet d'établir l'incidence réelle des cancers pour en évaluer l'impact sur la population, et de fournir des données statistiques fiables sur la morbidité liée au cancer.

La réalisation du Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) a vu la participation de l'ALSC, la direction régionale de Casablanca du Ministère de la Santé, le CHU Ibn Rochd, de la Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, du bureau de l'OMS au Maroc, du National Cancer Institute (USA), du Centre International de Recherche sur le Cancer, de l'Université d'Oxford, de l'équipe du Registre des cancers du nord de la Tunisie (RCNT) ainsi que les médecins des secteurs public et privé de la Région du Grand Casablanca.[19]

Les missions du registre apparaissent essentielles pour approfondir les connaissances et fournir des données utiles aux décisions de santé publique aussi bien à l'échelle nationale que régionale. [20] En tant que dispositif de surveillance, il contribue à la constitution de la base de données nationale sur le cancer. [20]

Plus de 20 types de cancers recensés Nasopharynx ou cavum, oesophage, estomac, colon, rectum, foie, vésicule et voies biliaires, pancréas, larynx, poumon, sein, col utérin, corps utérin, ovaires, prostate, vessie, rein, système nerveux central, thyroïde, hémopathies malignes (lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien, leucémie...), peau, cerveau, primitif...

Son Altesse Royale la Princesse Lalla Salma a présidé le 15 novembre 2007 la publication des résultats du premier Registre des Cancers du Grand Casablanca.

2.3. Le plan national de prévention et de contrôle du cancer :

Ainsi, sous l'impulsion de Son Altesse Royale La Princesse Lalla Salma, présidente de l'Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer (ALSC) et Ambassadrice de bonne volonté de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la promotion de la prévention et des soins du cancer, le Maroc s'est inscrit dans l'élan international et s'est mobilisé pour l'élaboration et la mise en œuvre d'un Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC), conformément à la stratégie mondiale. [21]

Fruit d'un partenariat stratégique entre l'ALSC et le Ministère de la Santé, la réalisation du Plan national a nécessité deux années de travail et de collaboration entre les différents acteurs de lutte contre le cancer avec la participation de plusieurs spécialistes nationaux et internationaux. La première phase du projet a consisté en l'analyse de la situation à travers une quinzaine d'études. Des ateliers ont été ensuite mis en place pour le développement de la stratégie spécifique des différents axes du plan : prévention, détection précoce, prise en charge diagnostique et thérapeutique, soins palliatifs, communication et législation. Des experts nationaux et internationaux, tous les départements et organismes impliqués dans la lutte contre le cancer ont contribué à la synthèse des ateliers, qui ont produit le PNPCC, composé de 78 mesures. [21]

L'objectif de ce plan est de réduire la morbidité et la mortalité imputables au cancer et d'améliorer la qualité de vie des malades et de leurs proches, dans un cadre global et intégré, basé sur la mobilisation sociale. Le PNPCC a comme caractéristique de vouloir assurer la mise en œuvre des droits des malades atteints de cancer, en proposant un programme basé sur l'impartialité, planifiant un service humain fondé sur l'équité.

Le PNPCCC a été officiellement lancé le 24 mars 2010 sous la présidence de SAR La Princesse Lalla Salma en présence du Premier ministre, des membres du gouvernement et du directeur régional de l'OMS pour la Région de la Méditerranée Orientale. [21]

Les résultats attendus de la mise en œuvre du PNPCCC pour la période 2010 – 2019 sont :

- Réduire de 30% la prévalence des risques comportementaux et environnementaux.
- Disposer d'un programme de dépistage déployé à l'échelle nationale
- Dépister au moins 50% des femmes représentant la population cible pour les cancers du sein
- Disposer d'infrastructures répondant aux normes internationales et des ressources humaines compétentes et motivées à travers tout le Royaume
- Prendre en charge 100% des patients
- Guérir au moins 50% des patients pris en charge
- Disposer d'un réseau de soins palliatifs à l'échelle nationale
- Accompagner 100% des patients nécessitant des soins palliatifs

EPIDEMIOLOGIE

1. Incidence et mortalité

1.1. Dans le monde :

Dans tous les pays du monde, quel que soit leur état de développement économique, le sein est la localisation la plus fréquente du cancer chez la femme.

[22]

En 2018 environ 2,1 millions de cas de cancer du sein chez la femme nouvellement diagnostiquée, représentant près d'un cas de cancer sur 4 chez les femmes. [23] (figure 1)

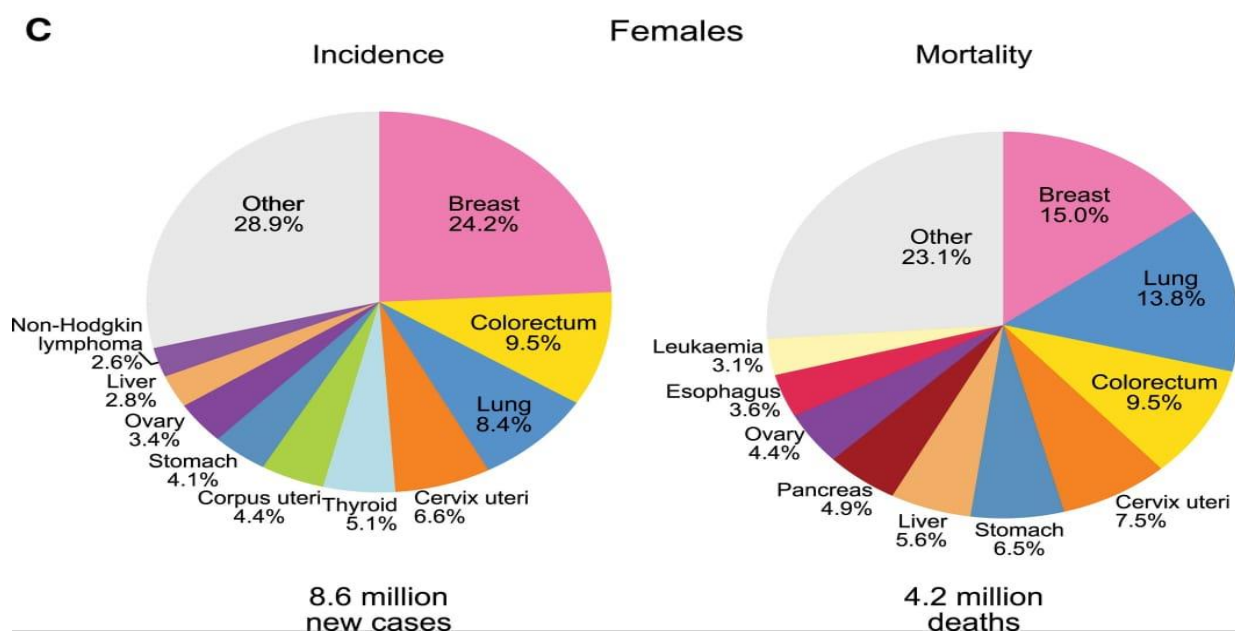


Figure 1 : Incidence et mortalité pour les 10 cancers fréquents chez la femme dans le monde

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans la grande majorité des pays et est aussi la principale cause de décès par cancer dans presque tous les pays (plus de 100 pays) avec en 2018, 626 679 décès par cancer du sein (figure. 2et 3) [23]

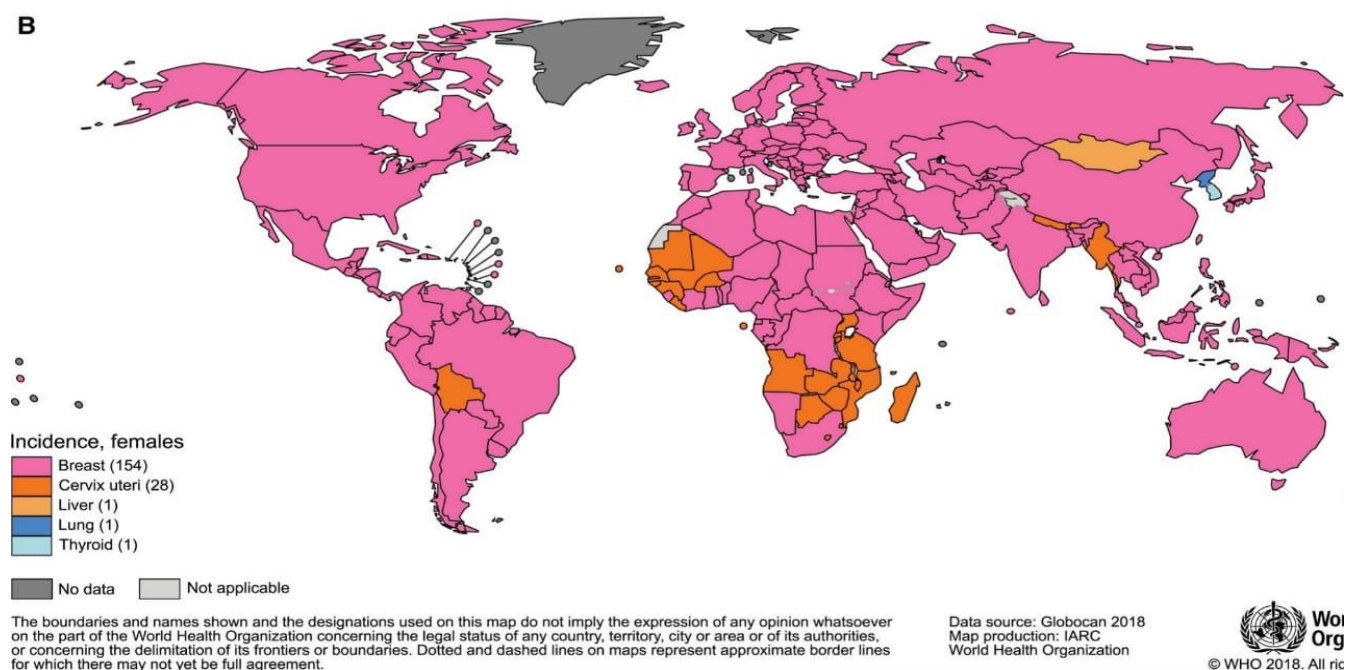


Figure 2 : incidences du cancer du sein chez la femme dans les pays du monde 2018

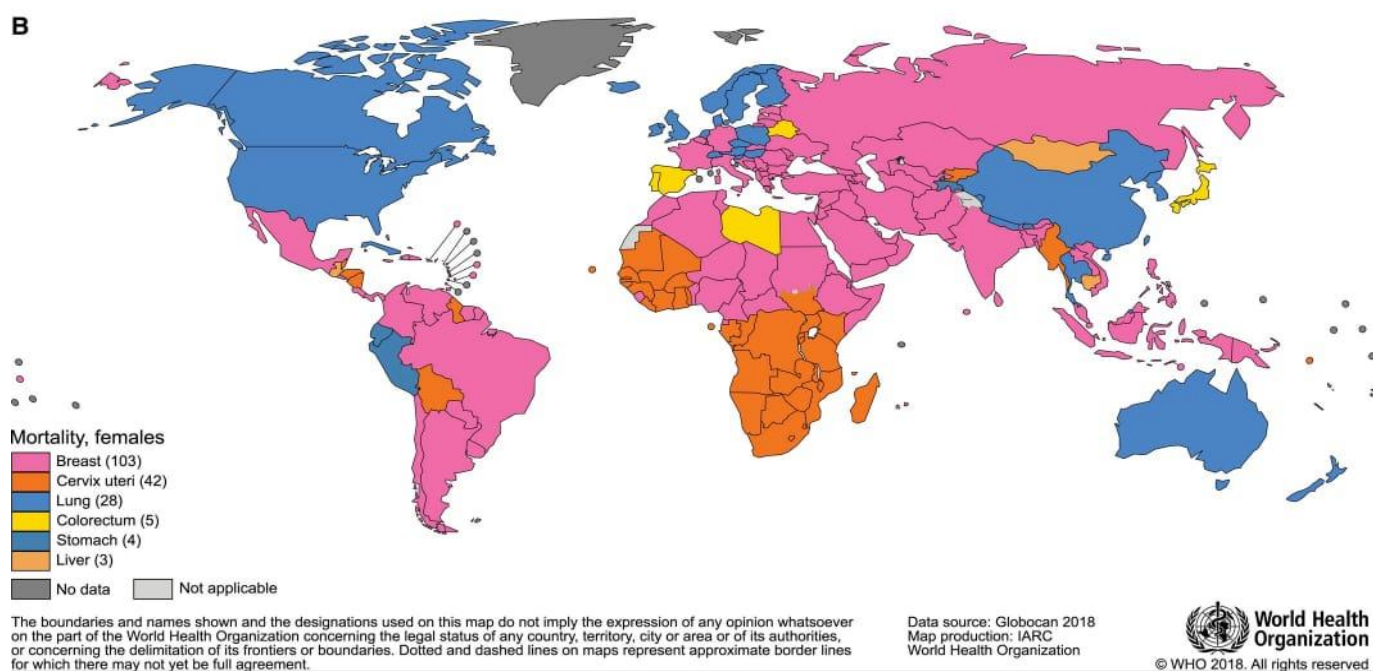


Figure 3 : Mortalité du cancer du sein chez la femme dans les pays du monde 2018

Les principales exceptions sont l'Australie / Nouvelle-Zélande, l'Europe du Nord, l'Amérique du Nord (où elle est précédée du cancer du poumon) et de nombreux pays d'Afrique subsaharienne (en raison des taux élevés de cancer du col de l'utérus).

Les taux d'incidence du cancer du sein sont les plus élevés en Australie / Nouvelle-Zélande, en Europe du Nord (par exemple, au Royaume-Uni, en Suède, en Finlande et au Danemark), en Europe occidentale (Belgique [avec les taux mondiaux les plus élevés], aux Pays-Bas et en France), en Europe du Sud (Italie), et en Amérique du Nord (figure.4).

En termes de mortalité, les taux de cancer du sein montrent moins de variabilité, la mortalité la plus élevée étant estimée en Mélanésie, où les Fidji ont les taux de mortalité les plus élevés au monde. [23]

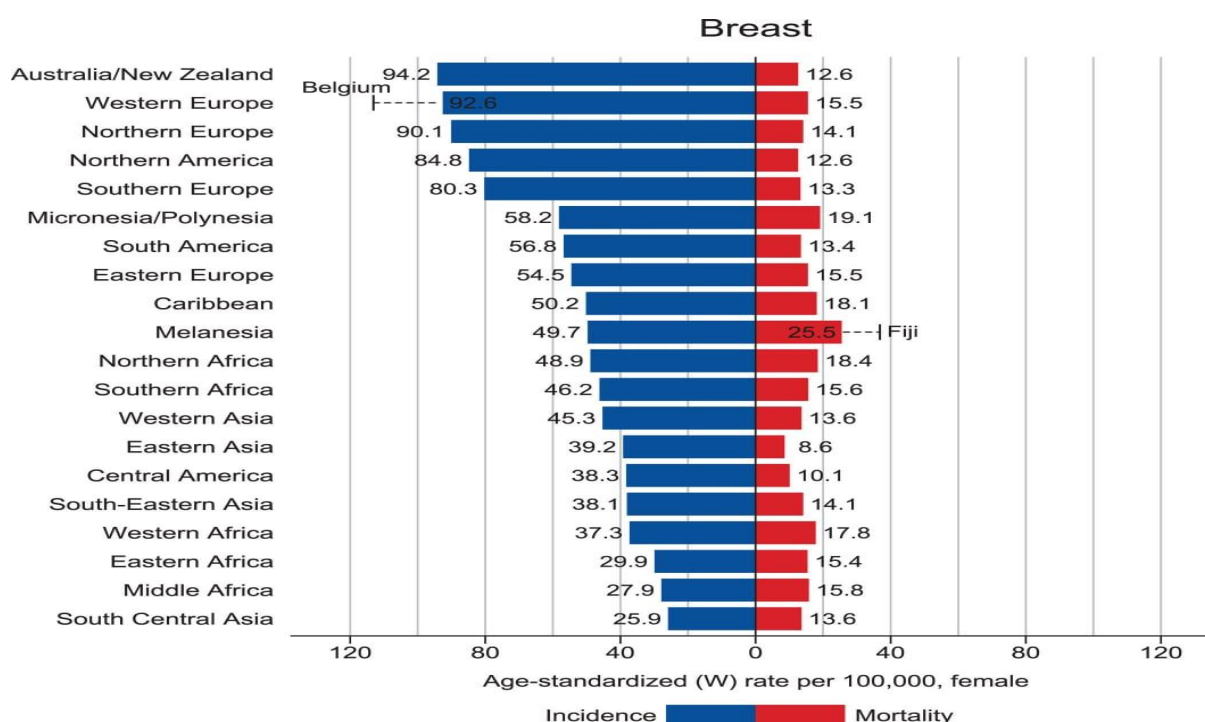


Figure4 : incidence et taux de mortalité du cancer du sein chez la femme par région dans le monde

La France se situait ainsi en 3ème position parmi les taux d'incidence les plus élevés de l'Europe estimé à plus de 48 600 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, cette incidence représentait 31,5 % des cancers féminins. La même année le nombre de décès était de l'ordre de 11 600 soit un taux de 15,7/100000 soit 19 % de la mortalité par cancer féminin (en 2017 l'estimation est de 13/100000) [22].

1.2. En Afrique du Nord

En Afrique, Le cancer du sein est le deuxième cancer féminin après celui du col. [24]

L'incidence du cancer du sein dans les pays d'Afrique du Nord est de 4 à 9 fois plus faible que celle enregistrée en France avec une incidence brute entre 16/100 000 à Benghazi (Libye) et 39/100 000 habitants à Rabat (Maroc). [25]

Tableau I : Incidence du cancer du sein chez la femme à partir de certains registres de population en Afrique du Nord

Country (total population in millions)	Registry area (population covered in millions)	Years covered	Crude incidence	Age standardised incidence rate (ASR) [confidence interval (CI)]	% of female cancers
Morocco (32.6)	Casablanca [12] (3.6)	2005–2007	37.5	36.4 [34.8–38.0]	34
	Rabat [13] (1.26)	2005	38.8	35.8 [29.5–42.1]	33
Algeria (37.9)	Sétif [9] (2.2)	2003–2007	20.5	29.8 [27.5–32.0]	30
	Annaba [10] (0.60)	2007–2009	35.2	34.1 [30.3–37.9]	47
Tunisia (10.7)	Sfax [18] (0.84)	2000–2002	25.2	28.0*	31
	North Tunisia [16] (4.8)	2004–2006	32.3	31.8 [30.7–33.3]	34
	Central Tunisia [8] (0.8)	1998–2002	25.2	29.8 [26.5–33.1]	31
Libya (5.6)	Benghazi [9] (1.6)	2003–2005	16.0	22.9 [20.4–25.4]	23
Egypt (83.7)	Gharbia Governorate [9] (5.0)	2003–2007	37.8	45.4 [43.9–46.9]	39
France (65.8)	11 districts [9] (6.7)	2003–2007	154	97.5 [96.4–98.6]	35
USA black (38.9)	18 states (SEER) [9] (7.0)	2003–2007	100	83.9 [82.8–85.0]	30
USA white (223.5)	18 states (SEER) [9] (37.5)	2003–2007	134	88.8 [88.4–89.2]	29

Dans les pays en voie de développement le cancer du sein est en forte croissance, du fait de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux. [26]

1.3. Au Maroc :

La localisation la plus fréquente du cancer chez le sexe féminin était le cancer du sein avec une proportion de 35,8% des cas enregistrés durant la période étudiée (2008–2012). Selon le REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA. [27]

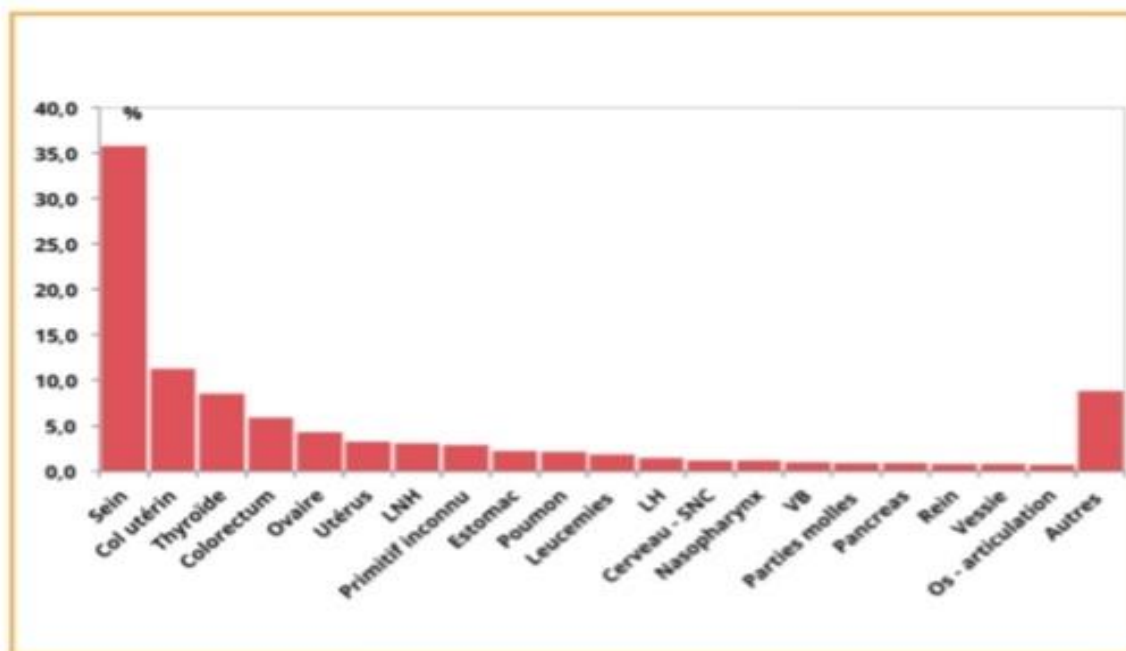


Figure 5 : Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin

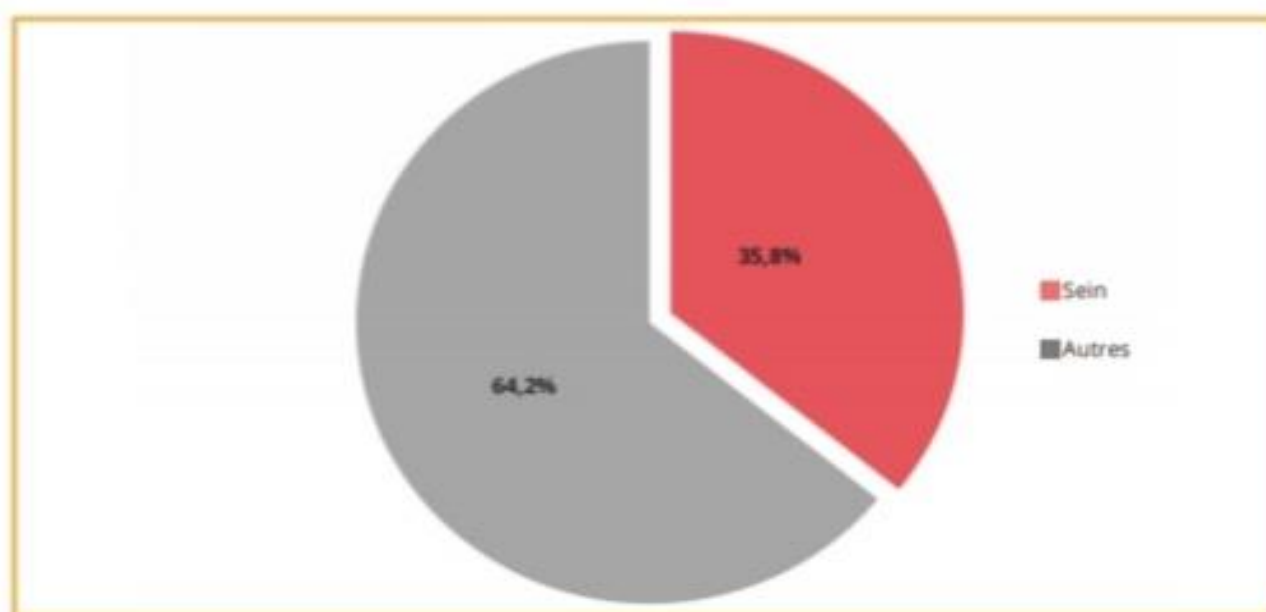


Figure 6 : Fréquence du cancer du sein chez la femme

2. FACTEURS DE RISQUES

2.1. Age :

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein.[28]

Le cancer du sein chez les femmes est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes âgées de 55 à 64 ans, et l'âge médian au moment du diagnostic est de 61 ans.

Moins de 5 % des cancers du sein surviennent chez les femmes de moins de 40 ans et, comme pour la plupart des cancers malins le risque augmente avec l'âge et la vitesse à laquelle elle augmente diminue après la ménopause. [29]

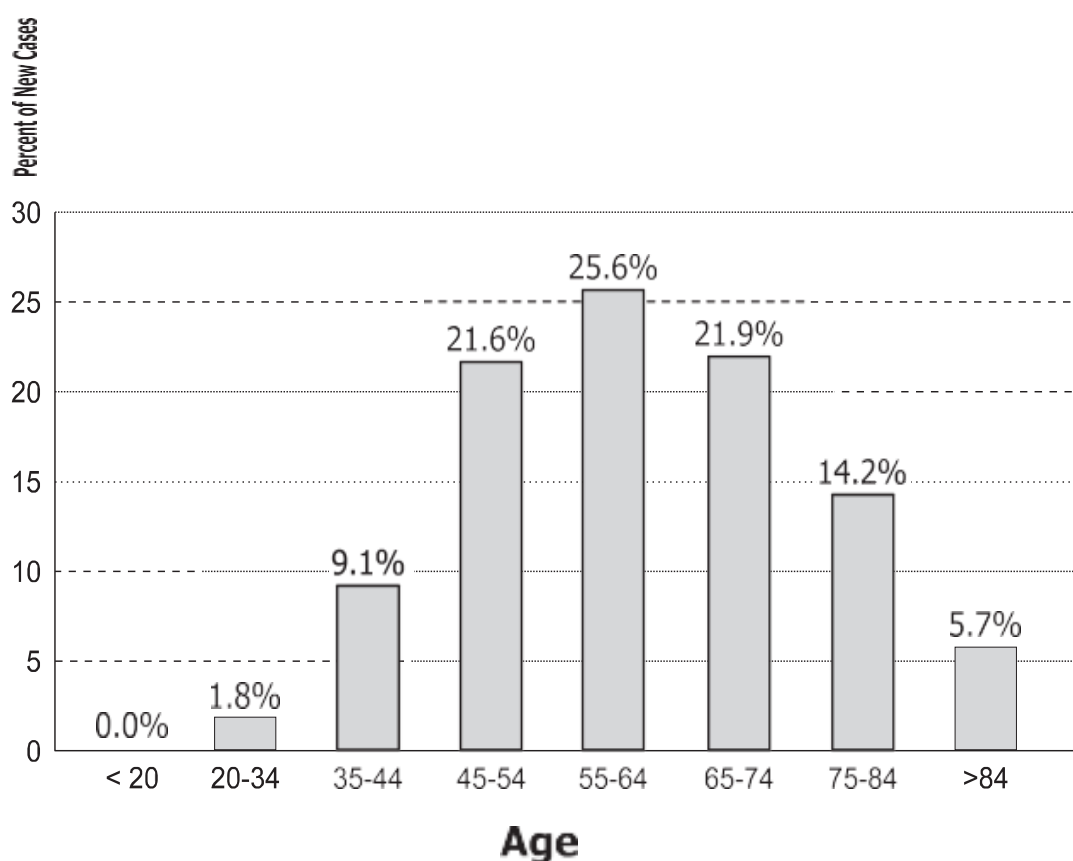


Figure 7 : Incidence du cancer du sein chez les femmes par groupe d'âge.

Selon le registre du cancer du grand Casablanca durant la période (2008–2012), La classe d'âge ayant enregistré le plus grand nombre de cas chez les femmes était représentée par celle comprise entre 45 et 49 ans suivie de la classe allant de 40 à 44 ans puis celle allant de 50 à 54 ans. Ainsi ces trois classes représentaient 50,5% de l'ensemble des cas de sexe féminin.

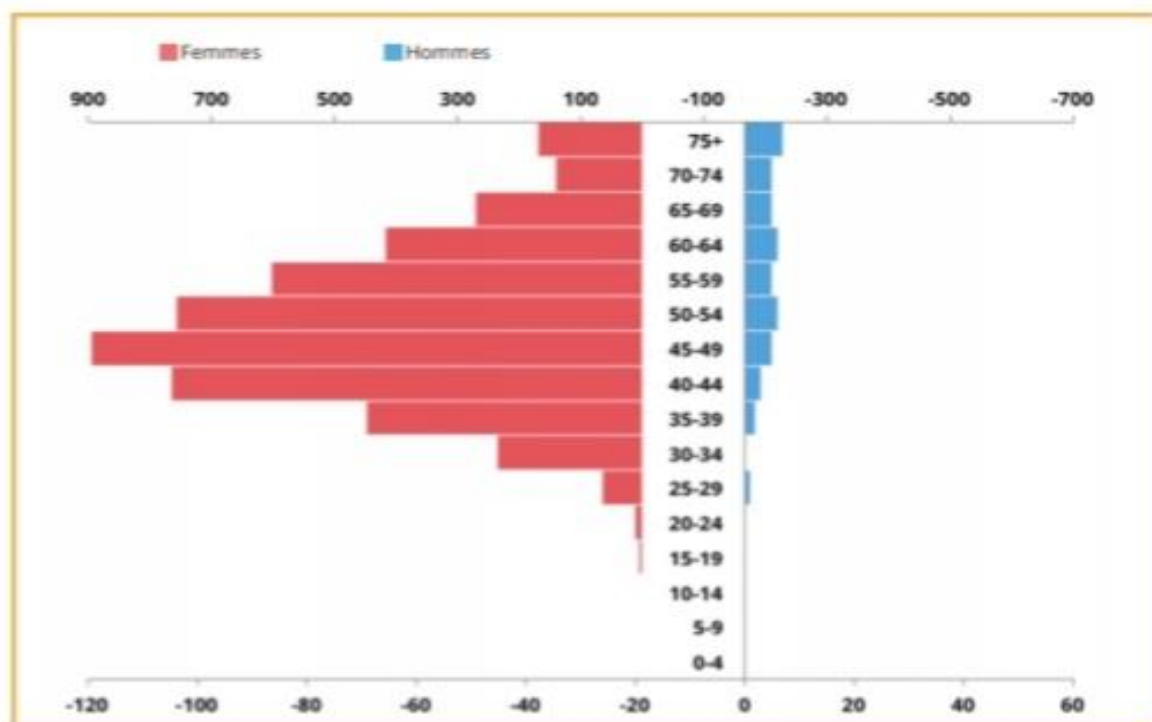


Figure 8 : Répartition des cas du cancer du sein selon l'âge et le sexe,

L'incidence du cancer du sein chez les femmes augmentait de manière continue avec l'âge. Un pic a été enregistré pour la classe d'âge de 55 – 59 ans atteignant 197,3 pour 100 000 femmes.

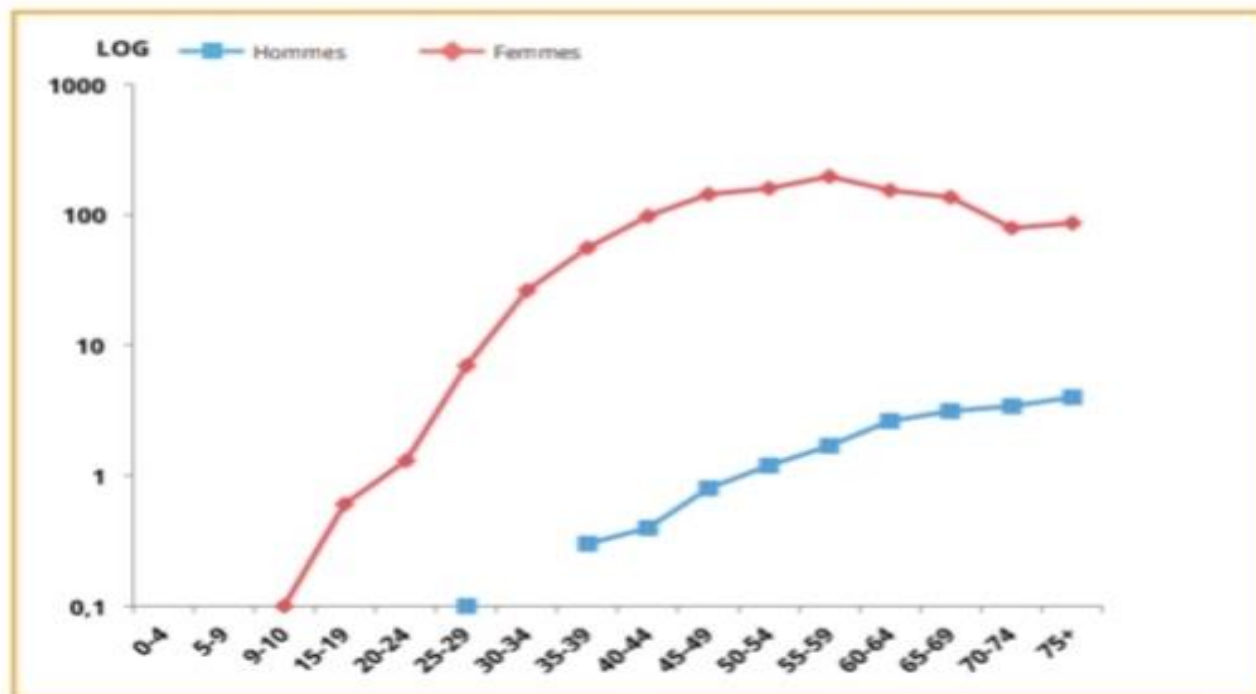


Figure 9 : Taux spécifique de l'incidence du cancer du sein par sexe [27]

2.2. Le sexe :

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. [30]

Au Maroc, La quasi-totalité des patients atteints du cancer du sein étaient de sexe féminin avec une proportion de 99,1% des cas. Le sexe masculin représentait moins de 1%, son incidence standardisée est estimée à 0,9 selon le RCRC, et représente 0,2 à 1,5 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'homme et 1 à 4 % des cancers du sein selon l'institut national d'oncologie (INO) de Rabat. [27 ,31]

2.3. Facteurs hormonaux endogènes :

a. L'âge de la ménarche et âge de la ménopause :

Selon une étude, il a été démontré que les femmes ayant des règles à l'âge de 14 ans ou plus étaient 24 % moins susceptibles de développer un cancer du sein avant 40 ans et 11 % moins susceptibles de développer un cancer du sein à 40 ans ou plus. [32]

Le cancer du sein montre un fort lien à l'âge précoce de la ménarche (moins de 12 ans), et les années supplémentaires pour l'âge à la ménarche ont diminué de 5% le risque de développer un cancer du sein. L'explication la plus convaincante de cette dernière reste l'imprégnation hormonale qui existe pendant la période d'activité des ovaires. Cette hypothèse est cohérente avec des niveaux élevés d'œstrogènes après la menstruation, qui sont observés chez les femmes qui ont eu leurs règles précocement. (Figure 10)

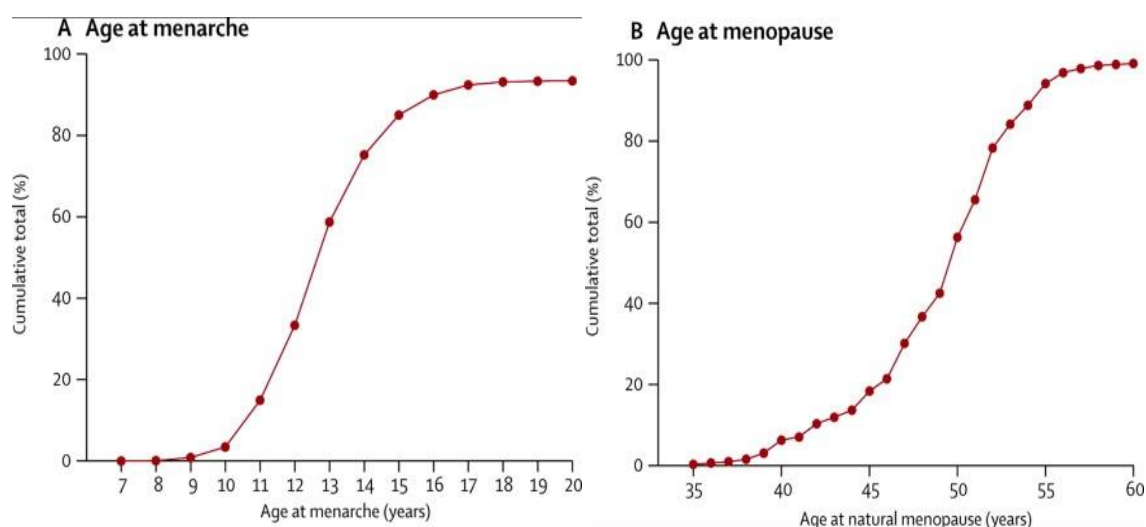


Figure 10 : Distribution cumulative de l'âge (A) à la ménarche et de l'âge (B) à la ménopause naturelle

L'âge tardif de la ménopause (plus de 55ans) [34] s'est également révélé fortement lié à la présence d'un cancer du sein mené par le groupe de collaboration sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein, qui suggère que la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein par une production prolongée d'hormones ovariennes. [33]

Une méta-analyse a permis de mettre en évidence que le risque de cancer du sein a augmenté d'un facteur de 1,050 pour chaque année plus jeune à la ménarche, et indépendamment d'une quantité moindre par un facteur 1,029, pour chaque année de plus à la ménopause. [34]

b. Âge de la 1^{ère} grossesse et parité :

La parité est l'un des facteurs les plus importants. En effet, après une augmentation transitoire du risque lié à la grossesse dans les cinq années qui suivent celle-ci, l'effet protecteur de la grossesse à long terme existe. Ce rôle protecteur augmente avec le nombre d'enfant et l'âge précoce de la première grossesse. [35]

Une méta-analyse a confirmé qu'une faible parité et un âge tardif à la première naissance sont des déterminants significatifs et indépendants du risque de cancer du sein.

La nulliparité était associée à une augmentation du risque de 30% par rapport aux femmes parées, et pour toutes les 2 naissances, le risque était réduit d'environ 16%.

Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque avec l'âge à la première naissance, les femmes qui accouchent après l'âge de 35 ans présentent un risque accru de 40% par rapport à celles qui ont une première naissance avant l'âge de 20 ans. [36]

c. L'allaitement :

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein a fait l'objet de plusieurs études et les résultats sont controversés. Les femmes qui ont allaité pendant au moins 25 mois au total ont un risque réduit de 33% par rapport à celles qui n'ont jamais allaité.

Le risque de cancer du sein est réduit de plus de 4% pour chaque période d'allaitement de 12 mois, et cette réduction du risque est plus élevée chez les jeunes femmes que chez les femmes plus âgées. Ainsi, l'effet protecteur de l'allaitement augmente avec la durée de l'allaitement.

Cette association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein peut s'expliquer par les mécanismes biologiques suivants:

- La lactation peut supprimer l'apparition et le développement du cancer du sein en réduisant les taux d'œstrogènes et en augmentant la production de prolactine, censés réduire l'exposition cumulative aux œstrogènes chez les femmes.
- D'un autre côté, il a été démontré que le taux d'œstrogène dans le sang des femmes allaitantes augmente progressivement à partir de la dernière naissance et se poursuit pendant plusieurs années avant d'atteindre le niveau enregistré chez les femmes nullipares.
- Le pH du lait maternel des femmes qui n'ont pas allaité est significativement élevé par rapport à celui des seins des femmes qui ont allaité. Pendant la lactation, le lait est acide. Les cellules épithéliales, en milieu alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie et une augmentation de l'activité mitotique.
- Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement doit être dû à son rôle dans le décalage de la restauration de l'ovulation. [33]

Une étude a montré que les femmes qui ont commencé à allaiter à un jeune âge (<22 ans) ont connu une forte réduction du risque. [37]

D'une manière générale une plus grande parité et des durées d'allaitement plus longues peuvent être efficaces pour réduire l'incidence du cancer du sein à tous les âges. [38]

Selon les données d'une étude qui suggèrent que toute lactation, quel que soit sa durée ou son moment, est associée à une légère réduction du risque de cancer du sein chez les femmes pares. [39]

Dans l'étude sur le cancer et les hormones stéroïdiennes, l'allaitement maternel pendant 25 mois ou plus a été associé à un OR de 0,67.

L'absence de détection d'une association dans certaines études peut être due à la faible prévalence de l'allaitement maternel prolongé, ainsi il est difficile dans les études occidentales d'évaluer l'influence des longues durées d'allaitement vécues par la majorité des femmes pares dans de nombreuses populations non occidentales.

En Chine, où plus de la moitié des femmes allaitent pendant au moins 3 ans, une réduction de 64% du risque a été constatée chez les femmes pré ménopausées qui ont allaité pendant au moins 10 ans par rapport aux femmes qui n'ont jamais allaité.

Une autre grande étude menée dans 10 pays, dont la majorité sont des sociétés non occidentales, a également trouvé une réduction statistiquement significative du risque de cancer du sein (OR = 0,72) chez les femmes avec une durée prolongée (73–107 mois) de l'allaitement. [40]

L'allaitement maternel pourrait représenter près des deux tiers de cette réduction estimée de l'incidence du cancer du sein.

Plus les femmes allaitent longtemps, plus elles sont protégées contre le cancer du sein. Cependant l'absence d'allaitement ou la courte durée de vie de l'allaitement, typique des femmes dans les pays développés, contribue largement à la forte incidence du cancer du sein dans ces pays. [41]

2.4. Facteurs hormonaux exogènes :

a. La contraception orale :

La prise d'une contraception orale entraîne une augmentation minime du risque chez des femmes jeunes après une utilisation prolongée.

Dans une méta-analyse, il apparaît que la prise d'une pilule combinée présente un risque relatif de survenue d'un cancer du sein de 1,24, ce risque diminuant dix ans après l'arrêt (RR : 1,01) [35]

Il n'y a pas de risque significativement accru d'avoir un cancer du sein diagnostiqué 10 ans ou plus après l'arrêt de l'agent contraceptif oral.

Les cancers diagnostiqués chez les femmes prenant la contraception orale sont moins susceptibles d'être avancés cliniquement que ceux diagnostiqués chez les femmes qui n'ont jamais utilisé ces agents, risque relatif de 0,88 (0,81–0,95). [42]

La durée d'utilisation, l'âge à la première utilisation, la dose et le type d'hormone contenus dans les contraceptifs semblent n'avoir aucun effet significatif sur le risque de cancer du sein.

Cependant, Les femmes qui commencent à utiliser la contraception orale avant l'âge de 20 ans semblent avoir un risque relatif plus élevé que les femmes qui commencent à l'utiliser à un âge plus avancé. [42] et chaque année d'utilisation avant l'âge de 20 ans conférait un risque significativement accru de cancer du sein à début précoce. [43]

Tableau II : Risque relatif de cancer du sein lié à l'utilisation de contraceptifs oraux**Relative risk of breast cancer in relation to use of oral contraceptives**

	Relative risk	95% CI
> 10 years after stopping	1	
Current user	1.24	0.96-1.05
1-5 years since stopping	1.16	1.08-1.23
5-9 years since stopping	1.07	1.02-1.13

La probabilité d'être porteur de la mutation BRCA1 / 2 était trois fois plus élevée chez les cas qui ont commencé à utiliser des CO avant l'âge de 20 ans par rapport aux cas qui ont commencé à 20 ans ou plus ou qui n'avaient jamais utilisé de CO.

Aucune association n'a été observée avec des antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré. [43]

De façon globale, la prise d'une contraception œstroprogestative est associée à un sur-risque de cancer du sein (en cours de prise), et à une réduction des risques de cancer de l'endomètre, de l'ovaire, d'hémopathies malignes, prolongée après l'arrêt, et une diminution du risque de cancer colorectal. [44]

Les femmes qui utilisaient actuellement ou récemment le système intra-utérin progestatif seul avaient également un risque plus élevé de cancer du sein que les femmes qui n'avaient jamais utilisé de contraceptifs hormonaux. [45]

b. Le traitement hormonal de la ménopause :

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont associés à un risque accru de cancer du sein. [46]

Le THS augmente la densité mammaire et réduit la sensibilité et la spécificité du dépistage du cancer du sein. Les cancers diagnostiqués chez les femmes prenant un THS ont tendance à être moins avancés sur le plan clinique que ceux

diagnostiqués chez les femmes qui n'ont pas utilisé de THS. Les preuves actuelles suggèrent que le THS n'augmente pas la mortalité par cancer du sein. [43]

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut augmenter le risque de cancer du sein dans certaines circonstances : produit utilisé (œstradiol et progestatif de synthèse), prise supérieure à sept ans. En effet, l'effet promoteur des stéroïdes sexuels pourrait passer par une augmentation de l'insulino-résistance induite par les progestatifs artificiels. [35]

La Nurses Health Study (NHS), a observé un risque élevé de cancer du sein invasif chez les femmes ménopausées qui prenaient actuellement des œstrogènes seuls ou à la fois des œstrogènes et des progestatifs. L'augmentation du risque était la plus prononcée chez les femmes de plus de 55 ans et était largement limitée aux femmes qui avaient utilisé un traitement hormonal pendant cinq ans ou plus. [47]

La méta-analyse du « Collaborative Group de 1997 » : Parmi les utilisatrices actuelles de THS ou celles qui ont cessé d'utiliser 1 à 4 ans auparavant, le risque relatif d'avoir un cancer du sein diagnostiqué a augmenté d'un facteur $1 \cdot 023$ pour chaque année d'utilisation; le risque relatif était de $1 \cdot 35$ pour les femmes qui avaient utilisé un THS pendant 5 ans ou plus, Cette augmentation est comparable à l'effet sur le cancer du sein du retard de la ménopause, car chez les non-utilisatrices de THS, le risque relatif de cancer du sein augmente d'un facteur $1 \cdot 028$ pour chaque année plus âgé à la ménopause. [48]

La méta-analyse d'Oxford a permis de conclure à un risque de cancer du sein invasif plus élevé chez les utilisatrices d'un THS que chez les non-utilisatrices ($RR = 1,14$). L'excès de risque de cancer du sein invasif augmentait avec la durée du traitement, diminuait à l'arrêt du traitement et disparaissait presque complètement 5 années après l'arrêt. Ainsi, lorsque la dernière utilisation se situait dans les 5 ans avant le diagnostic, le risque augmentait de 2,3 % par année d'utilisation.

Comparées aux non-utilisatrices, les utilisatrices de THS avaient moins souvent un cancer du sein métastatique d'emblée et avec moins souvent des ganglions axillaires envahis. L'étude séparée du risque de cancer localisé et du risque de cancer étendu montrait que l'excès de risque lié à l'utilisation récente d'un THS était limité aux tumeurs localisées.

Par ailleurs, cette méta-analyse montrait que l'augmentation du risque de cancer du sein pourrait être plus élevée avec l'association œstrogène-progestatif (RR : 0,7 à 1,63) qu'avec l'utilisation d'un œstrogène seul (RR : 0,70 à 1,94)

Cependant, en ce qui concerne les associations œstrogène-progestatif, l'augmentation du risque de cancer du sein semble plus marquée pour les tumeurs lobulaires que pour les autres types histologiques. [49]

2.5. Maladies bénignes du sein :

Les maladies bénignes du sein établissent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie.

Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein [50]. Tandis qu'une forte relation a été signalée entre l'hyperplasie atypique et le risque de cancer du sein . [51]

Concernant les femmes qui avaient subi une biopsie pour une pathologie mammaire bénigne, nous avons observé une multiplication par quatre du risque chez les femmes présentant des changements de biopsie d'hyperplasie atypique (hyperplasie canalaire atypique et hyperplasie lobulaire atypique) soit (RR = 3,7) et un risque deux fois plus élevé chez les femmes présentant des changements prolifératifs sans atypie soit (RR= 1,6). Le risque relatif était plus important chez les femmes pré ménopausées (risque d'atypie= 5,9).

L'hyperplasie atypique peut être considérée comme une lésion précurseur du cancer du sein. Cependant, nous avons peu de compréhension des facteurs associés à la progression de cette lésion vers une maladie invasive. [51]

Parmi Les femmes ayant une maladie bénigne de sein, Celles qui avaient des antécédents familiaux de cancer du sein (parent au premier degré) ont un risque multiplié par neuf. [52]

Les femmes qui ont eu un cancer du sein courent un risque plus élevé de développer à nouveau la maladie, surtout si l'âge initial au moment du diagnostic était inférieur à 40 ans. [53]

2.6. Facteurs génétiques et Familiaux :

Il a été rapporté que des antécédents familiaux de cancer du sein sont fortement associés au cancer du sein avec un risque de deux à trois fois plus élevé, et quatre à six fois si deux parents au premier degré développent la maladie. [33, 52]

On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15 % des patientes, mais la transmission d'un gène muté n'est identifiée que chez environ la moitié de ces cas familiaux. [22]

En présence de gène muté le risque est très fortement augmenté. En présence d'une mutation d'un gène BRCA (BRCA1 et BRCA2 situés respectivement sur les bras longs des chromosomes 17 et 13), le risque d'avoir un cancer du sein sur l'ensemble de la vie est de 55 à 80%. [22 ,52]

Par ailleurs, l'identification Des mutations héréditaires dans deux autres gènes, p53 et PTEN, sont associées à des syndromes familiaux (Li-Fraumeni et Cowden respectivement) ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue du cancer du sein chez les membres des familles concernées. [52,54]

Les femmes diagnostiquées avant l'âge de 40 ans sont plus susceptibles d'avoir des antécédents familiaux de cancer du sein (chez des parents au premier ou au deuxième degré) et sont plus susceptibles que les femmes plus âgées d'avoir des mutations BRCA 1 et / ou 2. [32]

De même, les patientes atteintes d'un cancer du sein bilatéral, celles qui développent une combinaison de cancer du sein et d'un autre cancer épithélial et si elle a un parent au premier degré (mère, sœur ou fille) qui a développé la maladie avant l'âge de 50 ans sont plus susceptibles d'être porteuses d'une mutation génétique qui les a prédisposées à développer un cancer du sein .[52]

Cependant, tout antécédent familial chez un parent au premier degré augmentait de 46% le risque cumulé de cancer du sein avant l'âge de 70 ans. [55]

2.7. Facteurs environnementaux et mode de vie :

a. Exposition aux radiations :

L'exposition aux rayonnements ionisants est un facteur de risque reconnu du cancer du sein, Le temps de latence observé pour l'apparition du risque varie entre cinq ans et dix à 13 ans après la première exposition. [56]

Ce risque est d'autant plus augmenté chez les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiations ionisantes.

Le rôle néfaste des radiations semble surtout important lorsque l'irradiation a été effectuée dans l'enfance et l'adolescence, alors qu'ensuite le sur-risque diminue avec l'âge pour devenir non-significatif après 30 ans. [57]

b. Obésité :

Le risque relatif de cancer du sein augmente proportionnellement avec le degré d'excès pondéral passant de 1 pour un IMC inférieur à 25 à 1,34 en cas de surpoids, 1,63 en cas d'obésité, 1,70 en cas d'obésité sévère et 2,12 en cas d'obésité massive. [58]

La surcharge pondérale semble jouer un rôle différent en fonction du statut ménopausique ; en effet, elle diminue le risque avant la ménopause, mais l'augmente au-delà. Les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 ont un sur-risque de 31 %. [35, 58]

A partir de 18 ans, on estime qu'une prise de poids supérieure à 10 kg augmente le risque de cancer du sein après la ménopause de 18 %, et une prise de poids de plus de 25 kg de 45%. [35]

Néanmoins, d'autres auteurs ne retrouvent pas de lien entre l'obésité et le cancer du sein, comme l'étude suisse qui suggère que le risque ne concerne pas les régions ne souffrant pas d'épidémie d'obésité. [59]

c. Tabac et Alcool :

Une étude a montré que par rapport aux femmes qui n'avaient jamais fumé, ni été exposées au tabac passif, les fumeuses (anciennes et actuelles) avaient un risque augmenté de 15 %. Pour les femmes exposées au tabac passif, le risque était accru de 11 %. [60]

Sur la base des informations actuellement disponibles, il est prouvé que le fait de fumer avant la ménopause augmente le risque de cancer du sein. Un risque plus élevé a été observé chez les femmes qui ont commencé la cigarette entre 16 et 26 ans, ou avant une première grossesse, augmente le risque de cancer du sein de 22 %. Fumer plus de 15 cigarettes par jour l'accroît de 27 %, pendant plus de 30 ans de 21 %. [60]

Au contraire, certaines études montrent que les femmes qui ont commencé à fumer après la ménopause ont eu une diminution significative du risque de cancer du sein, probablement en raison de l'effet anti-oestrogénique du tabac.

Généralement, le tabagisme actif et passif peut être associé à un risque accru de cancer du sein, en particulier à un risque pré ménopausique. [61]

Pour l'alcool, les auteurs rapportent 30 % d'augmentation du risque en cas de consommation d'alcool. [35] Certaines études ont établi une relation dose-dépendante, tandis que d'autres ont trouvé une association avec la consommation moyenne cumulée d'alcool sur de longues périodes. Plus précisément, la consommation de 5-9,9 g/jour a été associée à une augmentation du risque allant jusqu'à 10 %. D'autres ont trouvé une association avec la consommation excessive d'alcool. Ainsi, la majorité des cancers du sein liés à la consommation d'alcool sont du sous-type ER+. [53]

d. L'alimentation :

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les produits laitiers, les légumes et les fruits, les vitamines, les fibres, la viande et les phyto-œstrogènes ont fait l'objet de nombreuses études, cependant, leur rôle est encore mal connu et les résultats des études sont discordants.[62]

Une consommation importante des glucides, de graisses saturées et animales, la viande rouge, fait majorer le risque du cancer du sein surtout en pré ménopause. [63]

Par ailleurs, Le risque de cancer du sein sera réduit par une consommation importante de fruits et légumes verts. Les phyto-oestrogènes ou de certaines vitamines et oligo-éléments (vitamine A, C, B9, bêta-carotène...) Ainsi, l'apport d'antioxydants contenus en grande quantité dans les produits végétaux auraient un rôle protecteur [64] vis-à-vis du risque de cancer du sein en préménopause, et en postménopause chez les femmes pratiquant peu d'activité physique. [65]

Des études basées sur les effets de la vitamine D ont trouvé que les apports alimentaires et la supplémentation en vitamine D à raison d'une dose supérieure à 400 UI/jour avec l'exposition solaire sont associés à une diminution du risque du cancer du sein. [66,67]

e. L'activité physique

De nombreuses études ont montré une association entre la prévention de cancer du sein et l'activité physique, La majorité de ces études rapportent une réduction du risque allant de 20 à 70—80 % chez les sujets ayant l'Activité Physique la plus importante. [68]

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein par contre, une activité physique régulière sera responsable d'une diminution de 20 à 30% du ce risque. [35]

En particulier, une activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) peut diminuer le risque de cancer du sein d'environ 35 %, chez les femmes ménopausées. [62]

f. Le travail la nuit :

Le travail de nuit, selon une revue de la littérature, est corrélé à une perturbation du rythme circadien et à une chute du taux de mélatonine, est associé à une augmentation modérée du risque de cancer du sein (RR entre 1,09 et 1,48) surtout chez les femmes ayant travaillé plus de 20 ans. [69]

DIAGNOSTIC

1. Dépistage

La précocité du diagnostic améliore le pronostic des cancers du sein. En effet, la synthèse des essais conduit à une estimation de la réduction du risque de décès par cancer du sein de 20 % dans la population invitée au dépistage et d'environ 30 % dans la population ayant effectivement participé au dépistage [70].

Un diagnostic précoce conduit à un traitement simple et non mutilant [71]. La nécessité d'assurer un diagnostic au stade précoce justifie alors les initiatives des campagnes de dépistage clinique visant à encourager la pratique de l'auto-examen des seins. Cependant, le diagnostic clinique par l'auto-examen des seins est souvent tardif car, le plus souvent pour qu'une tumeur soit palpable par la patiente elle-même, son diamètre doit se situer aux environs de 2 cm [72]. Comme il existe une relation directe entre le volume tumoral, le risque d'atteinte ganglionnaire et la survie, on comprend l'importance du diagnostic précoce autorisé par les mammographies de dépistage qui sont susceptibles de mettre en évidence des images anormales même s'il n'existe aucune anomalie clinique lors de l'examen [71]. Pour la femme jeune, le dépistage systématique n'est préconisé que pour les femmes à très haut risque génétique notamment celles avec une histoire familiale de cancer du sein [73].

Chez ces patientes, l'échographie est réalisée de façon annuelle jusqu'à 30 ans, associée éventuellement à une IRM. Chez les patientes plus âgées, l'échographie est couplée à la mammographie [74]. Il est donc fondamental d'organiser des campagnes de dépistage, car de cette démarche dépendra de la diminution ou non du risque de décès. Ce dépistage, pour l'instant et vu notre contexte, est loin d'être à la portée de toute la population féminine.

En France, le dépistage de masse organisé consiste en une invitation des femmes de 50 à 74 ans à faire une mammographie tous les deux ans. Il persiste par ailleurs un dépistage individuel (sans deuxième lecture, sans évaluation) débutant à 40 ans [75].

Au Maroc, un programme national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) a été implanté en mars 2010. Ce programme a retenu parmi ses priorités la détection précoce du cancer du sein. Ses buts sont de promouvoir, organiser, gérer et mener à bien une action de dépistage auprès de la population féminine dans la tranche d'âge de 45 à 69 ans révolus. Par ailleurs, tout nouveau cas de cancer du sein doit être discuté dans une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) où se trouvent réunis au minimum trois médecins de spécialités différentes notamment : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médical, anatomopathologiste et radiologue. Cette RCP permet de décider en commun la meilleure stratégie adaptée à chaque patiente. Elle est aujourd'hui considérée non seulement comme le lieu de la discussion diagnostique et thérapeutique mais aussi comme un vecteur d'échanges de grande valeur pédagogique entre les professionnels, permettant également d'effectuer une analyse du bénéfice risque et de la qualité de vie pour la patiente, dont elle sera informée lors de la remise de son programme personnalisé de soins.

2. Diagnostic clinique

2.1. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques constatés par la patiente et la date de la première consultation diffère d'un cas à l'autre et d'un pays à l'autre.

En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires, sans toutefois épargner les pays développés où le retard serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi qu'une fréquence élevée des autres affections bénignes du sein. [76]

Le retard du diagnostic est défini par un délai de consultation de plus de 3 mois de la date de l'apparition des premiers symptômes à la date de la première consultation [77]. Il existe une relation étroite entre le délai diagnostic et le stade de la maladie ainsi que la survie : un délai d'évolution des symptômes dépassant les 3 mois est souvent associé à un stade avancé et à une survie moindre. Ceci suggère qu'un diagnostic précoce offre une meilleure chance de guérison [78].

Au Maroc, le cancer du sein est caractérisé par son diagnostic relativement tardif dans la majorité des cas, avec des tumeurs assez volumineuses et d'emblée un pourcentage élevé d'extension métastatique. [79]

Le délai entre la première consultation et le diagnostic est supérieur à 3 mois dans 52% des cas et supérieur à 6 mois dans 27% des cas. La durée de suivi des patients atteints de cancer est inférieure à 2 ans dans 74% des cas.

2.2. Symptomatologie révélatrice

Le cancer du sein est dans la majorité des cas, diagnostiqué par la découverte d'un nodule du sein chez 60 à 80% des patientes.

Le cancer du sein peut aussi se manifester par d'autres signes cliniques soit par une mastodynie, un écoulement mammelonnaire, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rougeur au niveau du sein ou une rétraction du mamelon [80].

Et si dans 90% des cas, le cancer du sein est découvert par la patiente elle-même (Par l'autopalpation), il peut aussi être décelé par le médecin à l'occasion d'un examen systématique (10%). [81]

Comme il peut être découvert à l'occasion d'une métastase qui peut être au niveau du : ganglion, péritoine, rétropéritoine, tractus digestif, estomac, méninges, moelle osseuse ou gynécologique (utérus, ovaires) qui sont les plus fréquentes. Le deuxième site métastatique est l'os, la peau occupe la troisième place (nodules de perméation). Tandis que l'atteinte du foie et du système nerveux central, plèvre et poumon est plus rare. [81]

Le cancer du sein peut être également découvert lors d'un dépistage orienté, la grande majorité des sociétés savantes et des autorités de santé publique considère actuellement que la balance bénéfices-risques est en faveur du dépistage. [81]

2.3. Examen clinique

Un examen clinique des seins bien fait selon des manœuvres bien connues, malgré le développement quantitatif et qualitatif des moyens d'imagerie, garde tout son intérêt pour orienter la stratégie diagnostique, évaluer le pronostic et guider l'arbre décisionnel thérapeutique d'un cancer du sein. [81]

L'examen du sein passe en deux temps essentiels : l'inspection et la palpation

L'inspection est le premier temps de l'examen qui doit se faire dans des conditions bien précises (si la patiente a ses menstruations, il est préférable de faire l'examen physique pendant la première phase du cycle).

L'exploration permet d'apprécier le volume des seins, leur symétrie, de chercher une saillie tumorale ou une modification des contours du sein. Au niveau de la peau, on peut mettre en évidence des signes inflammatoires, nodules de perméation, une infiltration cutanée, une ulcération, un bourgeonnement, une simple ou une massive dépression cutanée en regard de la tumeur, des ecchymoses, une modification de la circulation veineuse superficielle avec apparition d'une circulation veineuse collatérale et une saillie de volumineuses adénopathies axillaires ou sus-claviculaires. La région aréolo-mamelonnaire doit faire l'objet d'un examen attentif en cherchant certains éléments de la pathologie maligne du mamelon et l'aréole : forme, pigmentation, rougeur, eczéma, lésions de grattage, ombilication ou rétraction du mamelon et écoulement mamelonnaire.

Puis, la **palpation** du sein et des aires ganglionnaires (axillaires et sus claviculaires), qui doit être douce, précise, méthodique, comparative des deux seins, et effectuée selon des techniques recommandées. Elle doit être guidée éventuellement par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection. La palpation permet également d'apprécier les caractéristiques de la tumeur, son siège, sa taille, ses limites, sa consistance, sa forme, sa focalité, sa fixité et l'existence d'une extension au plan superficiel ou profond par des manœuvres bien connues. [81]

a. Siège de la tumeur

Le cancer du sein est en général unilatéral et se localise un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas).

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein. [82]

b. Taille de la tumeur

La taille tumorale est un facteur pronostique important et se trouve en corrélation directe avec le taux de survie [83]. Les patientes ayant des tumeurs plus petites ont alors une meilleure survie. Pour les lésions infraclinique, la taille tumorale est estimée à l'étude radiologique et microscopique du cancer.

La taille de la tumeur du sein à une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie. [83]

Expérimentalement, on trouve une relation entre la taille de la tumeur mammaire et la survenue des métastases. En effet, il existe une taille critique du cancer primitif à partir de laquelle s'effectue la dissémination. [82]

c. Les limites de la tumeur

Elles sont typiquement irrégulières pour une tumeur maligne. Cet aspect typique n'est pas constant, certains cancers de haut grade et les carcinomes colloïdes, médullaires ou papillaires peuvent avoir des limites très nettes. [81]

d. La consistance

Elle est le meilleur indicateur de la nature lésionnelle d'une tumeur : Une tumeur dure, saillante, anguleuse évoque souvent un cancer. [81]

e. La forme

La forme d'une tumeur maligne est souvent anguleuse, mais il existe des carcinomes de forme arrondie ou ovalaire (cancers colloïdes, médullaires, galactophoriques de croissance rapide, intrakystiques). Des tumeurs rares peuvent également se traduire par une tuméfaction ronde : sarcomes du sein, localisations intramammaires des lymphomes ou localisations métastatiques, en particulier des mélanomes malins. [81]

f. La focalité

La découverte d'une lésion tumorale dans un quadrant ne doit pas faire négliger l'exploration des autres quadrants et du sein controlatéral.

La multifocalité est définie comme la présence de localisations invasives ou in situ dans le même quadrant du sein. La multicentricité est définie par la présence dans le sein de tumeurs dans des quadrants différents. [82]

Plusieurs études ont montré une corrélation positive entre la multifocalité et la présence de métastases axillaires. Ce sur-risque persiste quelle que soit la taille tumorale. Il est intéressant de noter que chez les patientes avec carcinome du sein infiltrant multifocal présentant des foyers invasifs de petite taille, il existe un sur-risque d'envahissement des ganglions axillaires d'environ 20 % par rapport à celles présentant un cancer invasif unifocal de même taille. [84]

Multifocalité et multicentricité sont des obstacles aux traitements conservateurs et sont, avec l'insuffisance de résection chirurgicale, à l'origine des récurrences intramammaires. [82]

g. La fixité

La fixité s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutanés et profonds par la manœuvre de Tillaux (abduction contrariée du bras) qui permet de reconnaître les tumeurs adhérent au muscle pectoral. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation.

Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité. [85]

h. Sein controlatéral

La survenue d'un cancer dans le sein controlatéral est une constatation fréquente dans le suivi des cancers du sein.

Cette éventualité est favorisée par le jeune âge de la patiente, la présence d'antécédents familiaux, la multifocalité de la tumeur primitive, son type histologique (cancer lobulaire) ou l'association avec du carcinome in situ.

Quand une femme a eu un cancer du sein, son risque de faire un cancer dans le sein controlatéral est cinq à six fois plus important que l'incidence de cette pathologie chez une femme normale; le sein controlatéral est donc à risque comme le sont les femmes qui ont des facteurs favorisant de survenue de cancers. [86]

i. Etat ganglionnaire

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, après chaque examen du sein.

La présence d'une atteinte ganglionnaire constitue le deuxième facteur pronostique par ordre d'importance, de façon globale et dans chaque stade T.

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

Le pronostic varie en effet selon qu'il existe ou non un envahissement ganglionnaire et même selon le degré de cet envahissement : en absence d'adénopathie palpée (N0), le taux de survie sans rechute à 5 ans est de 80%, il est de 65% en cas de ganglions palpables mais mobiles N1 et de 40% si les adénopathies sont fixées N2. [88 ,89]

j. L'examen somatique

Il faut toujours compléter par un examen somatique y compris l'examen gynécologique pour rechercher d'éventuelles localisations secondaires ou d'autres cancers, et doit être basé sur une échelle de performance pour évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par les patientes atteintes de cancer du sein.

La survenue de métastases est l'événement majeur de l'histoire naturelle des cancers du sein, car en l'état actuel de la thérapeutique, les traitements des métastases sont à visée palliative, et bien que d'importantes rémissions puissent être obtenues, le pronostic vital est toujours engagé. [82]

Les métastases synchrones (cancer du sein métastatique d'emblée) décelables au primotraitement sont les plus rares.

Cependant, les métastases métachrones d'apparition différée se développent à partir d'îlots cellulaires existant au moment du diagnostic, trop petits pour être décelés par les moyens actuels du bilan préthérapeutique. [82]

3. Diagnostic paraclinique

3.1. Radiologie

L'exploration radiologique est indispensable pour orienter le diagnostic, mais elle est parfois décevante par son manque de spécificité. Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en est les piliers. Les autres techniques (IRM, TDM, TEP-TDM, mammo-scintigraphie ...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence. Toutefois, L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératif à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement. [90]

3.1.1.Mammographie

Le diagnostic radiologique est essentiellement basé sur la mammographie dont la sensibilité est de l'ordre de 80% [91]. C'est la technique la plus efficace pour le dépistage systématique du cancer du sein.

Toute mammographie comprend systématiquement un cliché de face et d'oblique externe de chaque sein. En fonction des anomalies détectées sur ces clichés, on réalisera des clichés complémentaires : profil interne ou externe (indispensable pour localiser une anomalie), cliché externe, incidence tangentielle, cliché localise (indispensable pour préciser les contours d'une lésion, pour trancher entre image construite et anomalie), cliché agrandi (indispensable pour l'analyse précise du nombre et de la forme des microcalcifications). [92]

L'opacité stellaire est la traduction mammographique la plus classique du cancer du sein. Les microcalcifications peuvent être associées à une opacité tumorale ou, à l'inverse, isolées. Elles sont alors le seul marqueur radiologique d'un cancer infra clinique. Moins de 20% des microcalcifications sont d'origine maligne. [91]

Les images mammographiques sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR [93].

Cependant, la densité mammaire élevée chez la femme jeune rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral. [94]

Par ailleurs, il est reconnu que la mammographie numérique a des performances diagnostiques équivalentes à la mammographie analogique, voire supérieures chez les femmes de moins de 50 ans, en péri-ménopause et en cas de seins denses [95].

3.1.2. Echographie mammaire

L'échographie mammaire a un rôle fondamental dans la différenciation des masses solides ou liquides et un rôle d'appoint très utile dans le diagnostic des tumeurs, en particulier dans les seins denses ou quand une localisation est difficilement accessible à l'examen mammographie. L'échographie est particulièrement indiquée chez la femme jeune avant l'âge de 35 ans. Elle peut montrer certaines anomalies non détectées par les rayons X. [91]

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales (à grand axe vertical). [96]

Les limites de l'échographie mammaire sont le taux de faux positifs à l'origine de biopsies inutiles (3.6%), ainsi que le caractère opérateur dépendant. [97]

Ainsi, L'échographie reste un bon complément à la mammographie alors que les nouvelles modalités d'imagerie du sein n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité.

3.1.3. IRM mammaire

L'imagerie par résonance magnétique est la technique la plus sensible en imagerie mammaire, notamment dans le bilan d'extension des cancers du sein localement avancés et dans le bilan d'une suspicion de récurrence après tumorectomie , elle pourrait être également indiquée pour la surveillance systématique des seins denses des femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein, en association avec la mammographie et l'échographie mammaire, ou en complément d'un bilan conventionnel ne permettant pas de conclure et ne doit pas se substituer à une indication de biopsie d'une lésion ACR 4 ou 5.

L'IRM peut également être utile dans l'exploration des prothèses en silicone [98] et dans l'évaluation de la réponse à un traitement néo-adjuvant. [99 ,100]

Et en raison de sa faible spécificité, l'IRM n'est pas recommandée pour le dépistage du cancer du sein ni pour caractériser une lésion détectée par l'imagerie standard (mammographie, échographie)

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui tend à limiter ses indications.

3.1.4. Tomographie par émission de positons (TEP-TDM)

La tomographie par émission de positons n'a certainement pas de place pour la stadification initiale des tumeurs du sein de petite taille et sans atteinte ganglionnaire. La TEP a une sensibilité nettement inférieure à la technique du ganglion sentinelle pour rechercher un envahissement des ganglions lymphatiques axillaires.

De plus, la prévalence des métastases à distance est faible pour les petites tumeurs primitives et la TEP risquerait d'être faussement positive. [101] La situation est bien différente en cas de cancer du sein plus volumineux et donc associé à un risque plus élevé d'envahissement ganglionnaire et de métastases à distance.

3.2. Prélèvements cyto-histologiques

Les prélèvements réalisés pour l'examen anatomopathologique sont de deux types : cytologique ou histologiques

- **La Cytologie** : Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un prélèvement obtenu par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. Cette cytoponction permet une analyse cellulaire de la lésion, sa facilité et son moindre coût ont longtemps fait d'elle l'examen demandé en première intention [102]. Le pourcentage des lésions palpables malignes identifiées par cytologie est proche de 90%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic avec un taux de faux négatifs à l'ordre de 5%, quant aux faux positifs, ils sont de l'ordre de 0.3% [103]. Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique. [104,105]

Toutefois, l'examen cytologique ne permet pas d'affirmer le caractère in-situ ou infiltrant d'une prolifération maligne [102]. Cependant, la ponction des ganglions satellites (axillaires, sus claviculaires) apporte une information supplémentaire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique lorsqu'elle met en évidence la présence d'une métastase ganglionnaire.

- **L'Histologie** : La certitude diagnostic du cancer du sein est apportée par l'examen histologique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. [102] Différentes techniques de prélèvements peuvent être utilisées.

- Macrobiopsie et microbiopsie percutanée

La macrobiopsie : s'utilise sous guidage échographique, stéréotaxique et même sous IRM lorsqu'une lésion découverte par IRM n'a pas de traduction sur le bilan standard et nécessite une biopsie, les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes. Un nombre de 12 prélèvements en moyenne serait souhaitable selon les données de la littérature [106]. Les principales indications sont des foyers de calcifications, une opacité mammographique, une distorsion architecturale ou une asymétrie de densité sans traduction échographique.

Pour la microbiopsie : Les prélèvements sont effectués sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique, les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6 prélèvements sont nécessaires. La sensibilité de ce type de prélèvement est de 92 à 100% et la spécificité de 95 à 100%. En revanche l'échantillon peut s'avérer insuffisant pour le diagnostic de foyers de microcalcifications. On estime le taux de faux négatifs entre 2 et 5% [107].

- L'examen extemporané :

Est une technique anatomo-pathologique comprenant un examen macroscopique et un examen microscopique. Il se déroule dans des conditions particulières per-opératoires en raison de la nécessité d'un diagnostic immédiat, la réponse rapide est destinée à modifier le déroulement de l'intervention et donc à adapter le geste chirurgical. Cette réponse préliminaire doit être confirmée par une étude définitive du reste de la pièce opératoire [108].

L'indication principale de l'examen extemporané est de fournir un diagnostic histologique rapide de la tumeur, afin de réaliser un curage axillaire en cas de nature néoplasique et élargir éventuellement le geste mammaire [109].

- Biopsie chirurgicale

Le repérage se fait à l'aide d'un harpon métallique mis en place par le radiologue après repérage échographique ou mammographique. Il peut s'agir d'une biopsie stéréotaxique ambulatoire sous anesthésie locale ou d'une biopsie diagnostique sous anesthésie générale permettant l'exérèse en monobloc de la lésion. Parfois uniquement à la palpation lorsque cela est possible, c'est-à-dire en cas de lésion suffisamment superficielle [110].

4. Bilan d'extension et métastases

Chez les patientes nouvellement diagnostiquées, on estime entre 4% et 6% le taux de patientes métastatiques d'emblée [111]. Les métastases d'un cancer du sein sont plus fréquentes dans les grosses tumeurs, dans les tumeurs de grade III, et chez les femmes jeunes. Cependant, il existe un certain nombre de critères biologiques intrinsèques à la tumeur expliquant la survenue possible de métastases même dans des cancers du sein invasif de taille infracentimétrique. Les métastases de cancer du sein siègent de façon préférentielle au niveau de l'os, du foie, du poumon et du cerveau.

Les cancers du sein présentent classiquement des métastases dans environ 15 à 20 % des cas, au moment du diagnostic et, chez environ 60 % des patientes au moment de l'autopsie. Les métastases cérébrales sont en augmentation chez les patientes sous Herceptin® car cette chimiothérapie ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Un certain nombre de métastases plus rares sont classiques dans les cancers du sein. Il s'agit, d'une part, des métastases ovariennes, près d'un tiers des métastases ovariennes sont d'origine mammaire, et d'autre part des métastases choroïdiennes. Les métastases aux autres organes tels que le rein, la rate ou l'utérus, sont relativement rares. [112] L'évaluation précise de l'atteinte et de l'extension de la maladie dans le cancer du sein a une importance cruciale dans le choix de la prise en charge la plus pertinente. La réalisation et l'interprétation des bilans d'extension a donc une place primordiale dans la prise de décision thérapeutique de la maladie. Cette évaluation a cependant un coût et sa prescription doit être adaptée à chaque patiente en fonction de son risque métastatique. [111]

Des recommandations, françaises et internationales, sont assez similaires, reposant sur des consensus et modulées en fonction de l'extension clinique. La faible prévalence de métastases chez les patientes porteuses d'une tumeur T1-T2 ne justifie pas de bilan d'extension systématique en dehors de signes cliniques d'appel. L'IRM cérébrale, un temps envisagé chez les patientes asymptomatiques atteintes d'une tumeur HER2- enrichie, n'est pas justifiée dans le cadre du bilan initial. Chez les patientes pour lesquelles les options thérapeutiques se résument à un traitement hormonal, le bilan d'extension ne sera pas réalisé, car il ne changerait pas le protocole thérapeutique. [112]

À l'étape préchirurgicale, ce bilan est recommandé dans 3 cas :

- Devant une tumeur trop volumineuse pour permettre un traitement chirurgical conservateur : afin d'éviter une mastectomie chez une patiente déjà métastatique ou avant traitement médical néoadjuvant, puisque ce traitement est conduit différemment en cas de maladie métastatique chez une patiente asymptomatique (figures 3 et 4).
- Dans la prise en charge d'une rechute locale (le risque de positivité du bilan est alors élevé).
- Devant un signe d'appel évocateur d'une localisation à distance. Du fait de sa faible valeur prédictive positive, nous pensons que la présence d'une adénomégalie sans confirmation histologique n'est pas, en soi, un facteur justifiant la réalisation d'un bilan d'extension. [113]

Quand un traitement conservateur est envisagé, ce bilan est réalisé après le geste chirurgical selon le résultat anatomopathologique ganglionnaire, la positivité du bilan d'extension étant fortement corrélée à l'atteinte ganglionnaire : une atteinte métastatique est observée dans moins de 1 % des cas en l'absence d'atteinte ganglionnaire, dans 2 % en cas d'atteinte de 1 à 3 ganglions, et dans 8 % en cas

d'atteinte axillaire de 4 ganglions ou plus. De ce fait, la majorité des recommandations réservent la réalisation d'un bilan d'extension aux cas d'atteinte ganglionnaire supérieure ou égale à 4, certaines proposant néanmoins d'effectuer une scintigraphie osseuse dès qu'une atteinte ganglionnaire est observée. Dans tous les cas, il est nécessaire de préciser à la patiente les raisons de la prescription de ce bilan et, bien sûr, d'expliquer le résultat des examens qui auront été réalisés.

En pratique, Deux méthodes sont habituellement utilisées pour réaliser le bilan d'extension, sans preuve de la supériorité de l'une d'elles :

- Triplet radiographie du thorax-échographie abdominale-scintigraphie osseuse;
- Couple TDM thoracoabdominale-scintigraphie osseuse.

La TEP-TDM au 18FDG seule est aujourd'hui une troisième option, la sensibilité plus élevée de cet examen peut en compliquer l'interprétation.

D'une manière générale, La réalisation d'un bilan d'extension ne doit pas être systématique lors de la prise en charge d'un cancer du sein en l'absence de symptomatologie suspecte. Ce bilan doit être réservé, avant l'opération, aux lésions non accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée ou, en cas de chirurgie première, selon l'atteinte ganglionnaire axillaire. [113]

Le marqueur tumoral CA 15-3 est un antigène circulant, dont la spécificité est limitée car il est augmenté dans d'autres pathologies bénignes. Sa valeur seuil est de 25 à 30 UI /ml [114,115]. Le marqueur tumoral CA 15-3 n'a pas de valeur diagnostique. Toutefois, une valeur supérieure à 100 UI/ml est en faveur d'une maladie métastatique. L'intérêt du dosage dans la surveillance d'un cancer du sein traité est controversé puisqu'il n'est élevé que dans 30 à 50% des cas de récurrence locale.

En situation métastatique, il peut être un des éléments d'évaluation de

l'efficacité du traitement s'il est positif et son élévation continue au cours du traitement signe, dans la plupart des cas, un échappement thérapeutique. [115]

En effet, sa sensibilité est variable en fonction du site métastatique. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux. Viennent ensuite les métastases osseuses et pulmonaires. Cependant, sa sensibilité est médiocre pour les métastases cérébrales. [116]

CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

1. Type histologique

Les tumeurs épithéliales infiltrantes représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein, les deux types histologiques les plus fréquents sont le cancer canalaire infiltrant type NOS et le cancer lobulaire infiltrant. Dans la littérature, le pourcentage de carcinome type NOS varie entre 80% et 92,3%.

En contrepartie, le CLI ne représente que 15% des carcinomes infiltrant du sein et survient à un âge légèrement plus élevé par rapport à celui du carcinome type NOS.

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie. La valeur pronostique du type histologique peut être classée en quatre groupes : excellent, bon, mauvais et très mauvais pronostique. [117]

Cependant, il est admis que certaines formes particulières (médullaire typique, mucineux, tubuleux) sont de meilleur pronostic [118]. A noter aussi que plus une tumeur est indifférenciée, plus elle est agressive.

2. Taille tumorale histologique

La taille tumorale est l'un des marqueurs prédictifs le plus puissant du comportement d'un carcinome mammaire. L'évaluation précise de la taille tumorale est nécessaire pour stratifier correctement les patientes, en particulier depuis l'avènement du dépistage et l'augmentation du taux de patientes avec des cancers pT1. [119]

La taille histologique correspond au plus grand diamètre de la tumeur mesurée macroscopiquement ou microscopiquement grâce à un double décimètre.

Le stade tumoral qui se base sur la classification pTNM, prend en considération la taille histologique de la tumeur (pT). Il s'agit d'un facteur pronostique important surtout pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire (N-). [119]

On oppose dans ce cas les tumeurs de moins de 1 cm dont le pronostic est excellent que les tumeurs de plus de 1 cm. Cependant, quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale [106]. En effet, la survie à 10 ans est de 75% pour les tumeurs de taille $< 2\text{cm}$ et passe à 41% lorsque la taille tumorale est $> 6\text{cm}$. [120]

3. Envahissement ganglionnaire

Selon la littérature, l'envahissement ganglionnaire histologique est le facteur pronostique le plus important, ainsi la présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes atteintes de cancer du sein. L'envahissement des ganglions axillaires s'évalue par l'analyse microscopique des ganglions sentinelles et des ganglions du curage axillaire.

La taille des métastases ganglionnaires permet de les classer en cellules tumorales isolées, micrométastases et macrométastases.

L'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive. En cas de tumeur de moins de 1 cm de diamètre, la fréquence de l'atteinte ganglionnaire n'excède pas 10 à 15% et l'envahissement concerne en règle générale un seul ganglion et jusqu'à trois exceptionnellement [121].

Le pronostic varie en effet selon qu'il existe ou non un envahissement ganglionnaire et même selon le degré de cet envahissement : en absence d'adénopathie palpée (N0), le taux de survie sans rechute à 5 ans est de 80%, il est de 65% en cas de ganglions palpables mais mobiles N1 et de 40% si les adénopathies sont fixées N2 [89,122].

4. Grade histopronostique

Le système de grading utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis (Annexe), son intérêt pronostique est retrouvé par de nombreux auteurs.

Le grade histo-pronostic SBR permet d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative [123], en se basant sur le degré de différenciation de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique (taux de mitoses).

En fonction de ces critères, les lésions classées en grade I sont de pronostic favorable, en grade II de pronostic intermédiaire et en grade III de pronostic défavorable. Chez la femme jeune, la littérature rapporte une plus grande fréquence des grades SBR II et III [124,125]

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade; plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale. [126]

5. Emboles vasculaires

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, et leur présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [127].

La présence de cellules tumorales au niveau des lymphatiques du derme est parfois associée à un cancer cliniquement inflammatoire et constitue alors un facteur de pronostic péjoratif [128]. Les embolies vasculaires constituent également un facteur de risque de récurrence locale [129].

6. Les récepteurs hormonaux :

Les tumeurs du sein dont les récepteurs hormonaux sont positifs (RH+) sont dites « lumineuses », et sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-).

Environ 70% des tumeurs représentent des récepteurs d'œstrogènes positifs, et environ 50% expriment des récepteurs de progestérone positifs [130].

Dans la littérature, la positivité des récepteurs à l'œstrogène (RE) et surtout à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [131]. Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, l'expression nucléaire simultanée des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs.

Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RE et RP) peuvent être recherchés sur des fragments congelés de tumeur transmise à l'état frais par des méthodes biochimiques (Dosage par radio ligand ou par enzyme-immunométrie) et sur des coupes histologiques de tumeurs fixées par (immunohistochimie). [132,133]

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard, le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées. [119]

L'intensité de noyaux marqués est appréciée par immunohistochimie en utilisant le score d'Allred obtenu en ajoutant la note de l'intensité du marquage (0 à 3) à celle du pourcentage de cellules marquées (1 à 5). On outre, Les récepteurs hormonaux sont des facteurs prédictifs important dans la réponse à l'hormonothérapie [132].

7. La surexpression du gène Her2

HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance epidermal growth factor receptor (EGFR). HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance epidermal growth factor receptor (EGFR). HER2 ne possède pas de site de liaison propre pour les facteurs de croissance, mais il est le partenaire privilégié d'hétérodimérisation des autres récepteurs de la même famille (HER1, HER3, HER4) lorsque ceux-ci sont activés. HER2 possède des sites tyrosine kinase au niveau de son domaine intracytoplasmique qui sont activés par phosphorylation lors de la formation d'hétérodimères HER2/HER1, HER2/HER3, HER2/HER4. L'activation de HER2 entraîne une activation des voies de signalisation intracytoplasmiques, PI3K favorisant la survie et MAPK favorisant la prolifération cellulaire. Dans 10 à 15 % des cancers du sein, le gène codant pour HER2 situé sur le chromosome 17 en 17q21-22 est amplifié. Cette amplification se traduit par une surexpression de la protéine HER2 et a un effet oncogénique

Le gène HER-2 est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein. [119] Dans les cancers du sein métastatiques, la prévalence de l'amplification du gène HER-2 est plus élevée et se situe autour de 30 %. L'amplification du gène HER-2 conduit à la surexpression du récepteur transmembranaire HER-2, la surexpression étant la présence anormalement élevée de la protéine HER-2 à la surface des cellules tumorales. L'amplification et la surexpression du gène HER-2 définissent un statut HER-2 positif.

Dans le cancer du sein, le statut HER-2 est un marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif [134]. La positivité du statut HER-2 est, en effet, associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale. L'avènement de la thérapie ciblée a complètement modifié cette notion et la courbe

de survie des malades HER2 positif traitées par Trastuzumab rejoint la courbe de survie des malades HER2 négatif.

L'avènement des thérapies ciblées anti-HER2 a rendu indispensable l'identification des tumeurs surexprimant le récepteur HER2 ou présentant une amplification de ce gène par l'utilisation d'un test diagnostique reproductible. [119]

Les deux techniques les plus évaluées sont la recherche de la surexpression de la protéine par immuno-histo-chimie (IHC) qui permet d'évaluer le pourcentage des cellules tumorales marquées et l'intensité de ce marquage, ou la recherche de l'amplification du gène par l'utilisation de l'hybridation in situ – fluorescence in situ hybridization (FISH)– qui permet d'évaluer le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses. Ces deux techniques étant adaptées à une utilisation en routine sur échantillons tumoraux frais ou archivés, inclus en paraffine.

L'IHC est le plus souvent, considérée comme la première option pour l'évaluation du statut HER2. Un cas est dit positif s'il présente un marquage membranaire complet, intense dans plus de 30 % des cellules tumorales invasives. Dans environ 60–65 % des cas une patiente présentera un test négatif (0 ou 1+), dans 15–20 % des cas un test positif (3+) et dans 20–25 % des cas un test ambigu (2+).

Un cas 2+ doit impérativement être contrôlé par une technique d'hybridation in situ, afin de préciser s'il présente ou non une amplification. Seuls les cas amplifiés pourront être traités par Herceptine ou lapatinib. [119]

Le Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) a proposé des algorithmes (figures 11 et 12) pour le diagnostic des tumeurs HER2-positives [135].

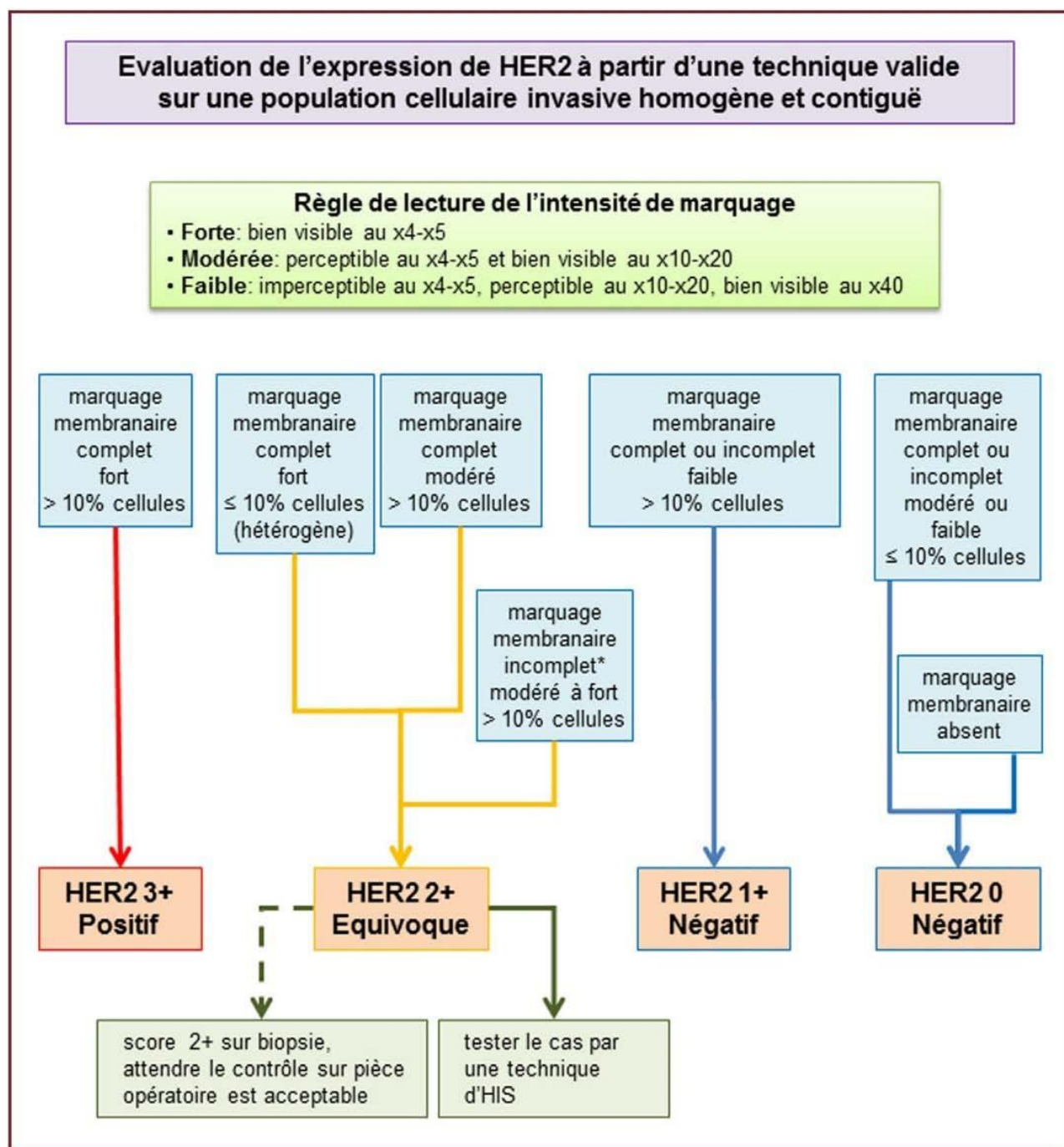


Figure 11 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon GEFPICS [135]

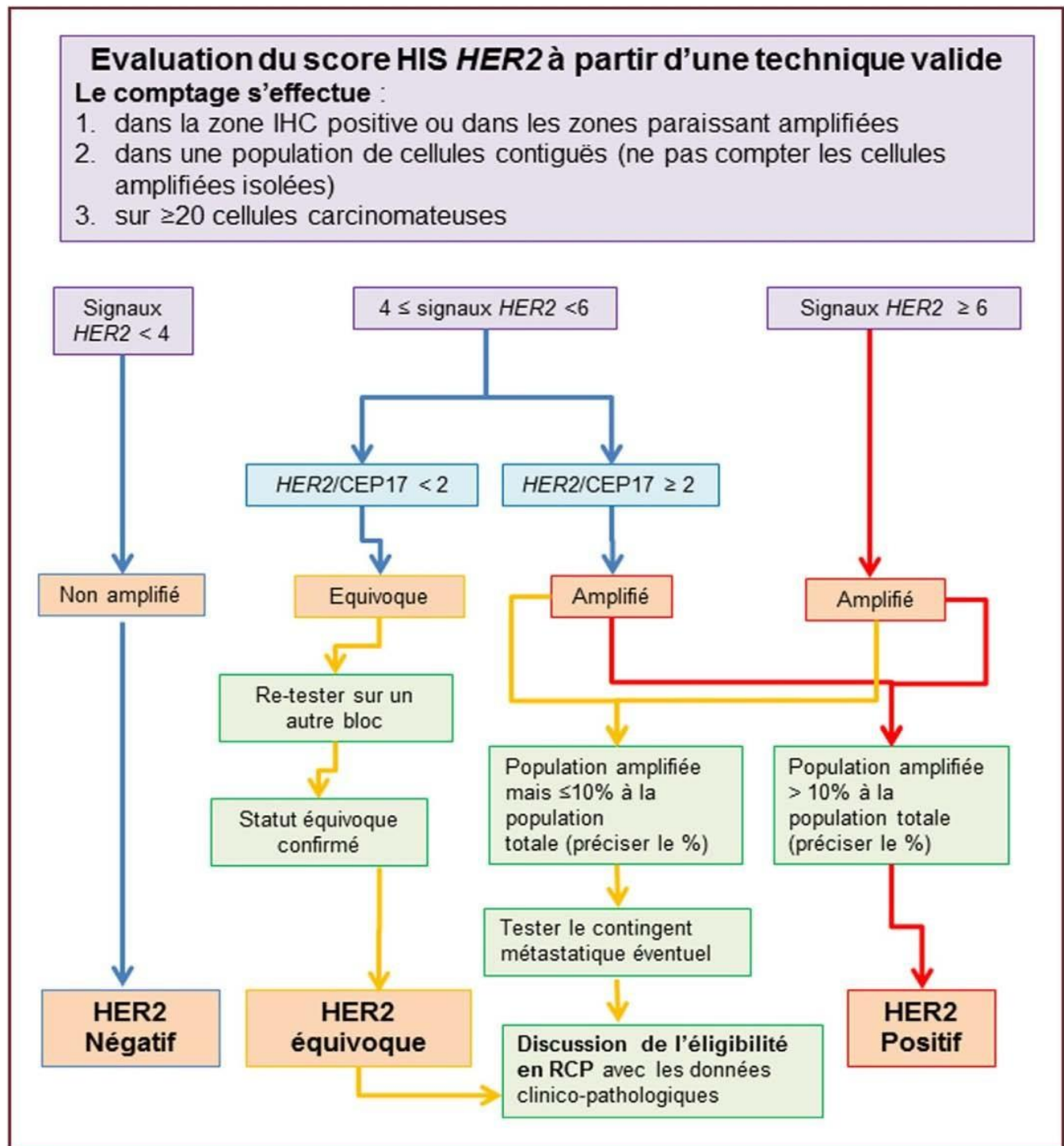


Figure 12 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEPICs [135]

En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire associé à une amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif [136,137].

Enfin la surexpression de Her2 est associée à des fréquences plus élevées de métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales. [138]

8. Ki67

Il s'agit d'un anticorps spécifique d'un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération (cellules en phase G1, S, M, G2) et absent des cellules quiescentes. Une corrélation entre le Ki67 et la phase S est forte.

Il est détecté en immunohistochimie et immunofluorescence. L'index de marquage par le Ki67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki67. Un index Ki67 élevé indique que les cellules cancéreuses se divisent rapidement, On parle d'un index de prolifération (IP) élevé devant un ki67 supérieur à 20%, intermédiaire pour un IP compris entre 10% et 20%, et faible si l'IP est inférieure à 10%.

En effet, le Ki67 est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic. [139,140, 141]

PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE DU
CANCER DU SEIN
METASTATIQUE HER2+

1. Objectifs du traitement :

- Eradiquer la tumeur ou les métastases
- Réduire le risque de rechute.
- Augmenter la survie sans progression et la survie globale.
- Obtenir le contrôle de la maladie avec le moins de complications possibles

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Chimiothérapie

Durant la prise en charge des cancers du sein métastatique, la chimiothérapie est un des traitements principaux. La durée de celle-ci peut varier en fonction de l'efficacité et de la tolérance de la patiente au traitement. Ces médicaments sont utilisés seuls ou en association. On retrouve les anthracyclines, la capécitabine, le cyclophosphamide, le docétaxel, la gemcitabine, le paclitaxel et la vinorelbine [142].

2.1.1. Les anthracyclines :

Les anthracyclines possèdent un double mode d'action. Elles agissent comme agents intercalants et également comme inhibiteurs de la topo-isomérase II, ce qui a pour effet de provoquer dans l'enchaînement des bases d'ADN des erreurs puis des coupures qui ne sont pas réparées par la topo-isomérase. [143] sont des inhibiteurs de topo-isomérases. Les plus courantes sont La doxorubicine (Adrilamycine®) et l'épirubicine (Farmorubicine®) et ils disposent d'une AMM dans le cancer du sein. Différents effets indésirables peuvent survenir, les plus fréquents sont les nausées et vomissements, l'alopécie réversible, les diarrhées et les mucites, la neutropénie, une cardiotoxicité (qui se traduit par une insuffisance cardiaque dans l'année qui suit le début du traitement ou plus d'un an après le traitement). C'est pourquoi elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou de dysfonctionnement ventriculaire. L'épirubicine pourrait induire chez 4 % des patients

des leucémies le plus souvent myéloblastiques, dose-dépendantes 24 à 30 mois après le traitement. [144].

2.1.2. Les taxanes :

Les Taxanes sont des alcaloïdes de l'if. Ils appartiennent au groupe des poisons du fuseau Les principales molécules utilisées dans les protocoles sont le docétaxel (Taxotere®) et le paclitaxel (Taxol®).

Le paclitaxel possède une AMM [144] pour traiter un cancer du sein localement avancé ou métastatique, en association soit avec une anthracycline, soit avec le trastuzumab (si forte expression HER2 et contre-indication à l'anthracycline). Tandis que le docétaxel dispose d'une AMM [144] Pour traiter un cancer métastatique surexprimant HER2, associé au trastuzumab et au pertuzumab en l'absence de traitement antérieur.

Les effets indésirables des taxanes sont exceptionnels par leur fréquence et/ou leur gravité. On retrouve les réactions d'hypersensibilité, qui peuvent survenir dans les dix minutes suivant les premières perfusions. Il y aura donc une contre-indication définitive des taxanes lorsque ces réactions sont importantes [144]. La myélosuppression peut aussi être présente, en particulier la neutropénie généralement brève et réversible. Une alopécie complète réversible, une neuropathie périphérique à prédominance sensorielle, ainsi que des arthralgies fréquentes peuvent aussi survenir avec le paclitaxel. Concernant le docétaxel, on retrouve souvent des troubles cutanés (éruption maculopapuleuse, érythémateuse et prurigineuse), contrôlés par une prémédication corticoïde. Une desquamation des mains et des pieds, une onychodystrophie et une rétention hydrique (œdèmes, prise de poids) peuvent aussi apparaître [145].

2.1.3. Les antimétabolites :

Concernant les antimétabolites, notamment les antipyrimidiques, ces molécules inhibent la synthèse des acides nucléiques. Leur chef de file est le 5fluoro-uracile (5-FU), il est essentiel dans de nombreux protocoles de chimiothérapie utilisés dans le cancer du sein. Il possède une AMM dans les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes.

La capécitabine (Xeloda®) est une prodrogue du 5-FU [144]. Elle possède une indication dans les tumeurs mammaires localement avancées ou métastatiques :

- Soit en monothérapie après échec d'un traitement antérieur par taxane et par chimiothérapie basée sur une anthracycline,
- Soit en association avec le docétaxel après échec d'une 1^{re} ligne de chimiothérapie ayant comportée une anthracycline. La gemcitabine est indiquée en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique chez les patientes en rechute après une chimiothérapie première (néoadjuvante) ou postopératoire (adjuvante) ayant comportée une anthracycline [146].

Les effets indésirables sont nombreux. Il y a une toxicité hématologique prédominante sur les leucocytes et les polynucléaires neutrophiles qui atteignent son maximum au 10^{ème} jour du cycle. Elle est réversible. On retrouve aussi des nausées et vomissements, ils sont fréquents et immédiats. 7 à 10 jours après le traitement, des mucites peuvent survenir. La photosensibilisation est un effet indésirable fréquent, il peut se présenter par un simple érythème ou bien un rash maculopapulaire érythémateux. La cardiotoxicité survient généralement après la 3^{ème} ou la 5^{ème} perfusion de 5-FU, elle se manifeste par des douleurs angineuses et le traitement doit donc être stoppé [144].

La capécitabine possède une toxicité similaire à celle du 5-FU. Mais les diarrhées et le syndrome main-pied sont plus fréquents. On retrouve aussi de très rares cas (moins de 1 cas/10 000) de syndrome de Stevens-Johnson, ou de nécrolyses épidermiques toxiques (NET). Les professionnels de santé doivent prévenir les patients sur la survenue possible de ces réactions cutanées et leur expliquer qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin si ces différents symptômes apparaissent. Ce médicament doit être impérativement arrêté lorsqu'une réaction cutanée sévère apparaît pendant le traitement [147]. La gemcitabine étant très radiosensibilisante, un intervalle d'au moins 4 semaines devra être nécessaire pour une irradiation à visée thérapeutique. On retrouve aussi d'autres effets indésirables comme une asthénie, un syndrome grippal ainsi qu'une cytolysse hépatique.

2.1.4. Les agents alkylants :

Le cyclophosphamide (Endoxan®) appartient au groupe des moutardes azotées. Celui-ci possède une AMM dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires [144].

Concernant les effets indésirables, on retrouve une myélosuppression et plus particulièrement pour les neutrophiles. Généralement la récupération est rapide : soit un délai de 21 à 28 jours. Il y a aussi une toxicité digestive engendrant des ulcérations buccales, des complications gastro-intestinales, et des nausées et vomissements dose-dépendants, habituellement retardés jusqu'à 8 heures après la prise de cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide possède une toxicité vésicale pouvant aller jusqu'à l'hémorragie massive. En prévention, en cas de forte dose, il peut y avoir une administration de Mesna, le maintien d'une diurèse abondante et d'une vidange régulière de la vessie. L'alopecie est systématique à forte dose, c'est un effet

indésirable fréquent. De plus, le cyclophosphamide entraîne fréquemment une ménopause et il est tératogène [144].

2.1.5. Les poisons du fuseau :

La vinorelbine fait partie des alcaloïdes de la pervenche ou vinca-alcaloïdes. Elle possède une AMM dans le traitement du cancer du sein métastaté [144].

Ces médicaments sont très irritants pour les parois vasculaires. Une chambre à cathéter implantable est donc recommandée. La vinorelbine doit être prise à la fin d'un repas, sans mâcher les capsules. Un traitement prophylactique antiémétique est souvent associé. On retrouve des effets indésirables comme un ralentissement du transit intestinal, une alopécie, une rétention d'urine, une hyper ou une hypotension artérielle mais aussi une neutropénie. Celle-ci est la toxicité limitante de la vinorelbine : elle survient le plus souvent 7 à 11 jours après le traitement et diminue entre le 14ème et le 21ème jour [144].

2.2. Thérapies anti-HER2

En oncologie, les thérapies ciblées sont des médicaments qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement de la tumeur. Ces médicaments sont donc théoriquement sans effet sur les cellules saines. De ce fait, ils engendrent moins d'effets indésirables que les chimiothérapies anti tumorales classiques [148]

Les thérapies ciblées connaissent un véritable essor depuis ces 10 dernières années et actuellement dominées par le ciblage HER2.

2.2.1. Trastuzumab (Herceptin®) :

Le trastuzumab, est le premier anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 développé ciblant HER2 et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en adjuvant et néoadjuvant pour une durée totale de traitement d'un an, ainsi qu'en phase métastatique.

Le trastuzumab se lie au domaine juxta-membranaire, extracellulaire du récepteur HER2. Lors de la liaison, le trastuzumab empêche le récepteur dimérisé de transmettre un signal efficace, ce qui inhibe ou inverse certaines des conséquences phénotypiques de surexpression du récepteur HER2 citée précédemment : la prolifération cellulaire, la motilité, l'augmentation des niveaux du VEGF, et la résistance à l'hormonothérapie. La liaison du trastuzumab au récepteur HER2 contribue également à l'apoptose et potentialise les effets de la chimiothérapie. En plus de ses effets intracellulaires, le trastuzumab peut également avoir un effet extracellulaire dans la réponse immunitaire dépendante de l'anticorps. Cependant, il n'existe pas de données cliniques manifestes suggérant que ce mécanisme existe. Bien que les mécanismes biologiques précis de l'action du trastuzumab soient encore incertains, les observations cliniques sont par ailleurs très claires. Les résultats de cet anticorps se résument dans le changement du comportement de la cellule HER2- positif qui devient moins agressive et dans la transformation de l'activité biologique de la cellule qui devient semblable à l'activité d'une cellule HER2-négatif. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action du trastuzumab a conduit à une conception rationnelle des essais cliniques et à une amélioration des traitements qui ciblent le HER2. [149]

Le trastuzumab est le traitement de référence en association à la chimiothérapie cytotoxique pour les cancers du sein avec surexpression de HER2, pour les tumeurs localisées ou en phase métastatique. [150]

En situation métastatique, deux études de phase II utilisant le trastuzumab en monothérapie ont été menées avec un schéma hebdomadaire (4 mg/kg en dose de charge puis 2 mg/kg toutes les semaines ou 8 mg/kg en dose de charge puis 4 mg/kg toutes les semaines) [151,152] ainsi qu'une étude avec un schéma toutes les 3 semaines (8 mg/kg en dose de charge puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines) [153].

Ces études retrouvaient des taux de réponses de 15 à 26 %, des durées médianes de réponse de 8-9 mois, jusqu'à progression autour de 3 mois et de survie de 24 mois en première ligne et un bénéfice clinique chez 36 à 48 % des patientes traitées. [154]

En association avec la chimiothérapie, plusieurs doublets à base de trastuzumab ont été évalués :

Dans l'essai randomisé de phase III conduit par (Slamon et al), le trastuzumab a été évalué soit en association avec l'AC60 (doxorubicine/cyclophosphamide) ou le paclitaxel. Dans cet essai, les patientes ont été randomisées pour recevoir l'un de ces deux protocoles en tenant compte du traitement adjuvant précédent (anthracycline ou cyclophosphamide, méthotrexate, et fluorouracil [CMF]). Au total, 469 femmes ont été randomisées en deux groupes, 234 ont reçu une chimiothérapie classique, et 235 ont reçu, en plus de la chimiothérapie, le trastuzumab.

Le trastuzumab en association avec la chimiothérapie (doxorubicine et le cyclophosphamide ou paclitaxel) est associé à une augmentation importante du taux de RO. Avec l'ajout du trastuzumab, la SSR est passé de 4,6 mois à 7,4 mois, et la médiane de survie globale (SG) est passée de 20,3 mois à 25,1 mois. [149,155]

Un essai de phase II (par Marty et al.) a évalué le bénéfice sur la sécurité et l'efficacité qu'apporte l'ajout du trastuzumab au docétaxel en première ligne de traitement chez des patientes souffrant d'un cancer HER2+ métastatique. Au total, 186 personnes n'ayant jamais été traitées pour leur maladie métastatique ont participé à cette étude. Elles ont été randomisées en deux groupes : groupe A : « docétaxel » à un rythme d'une administration toutes les trois semaines à la posologie de 100 mg/m², et groupe B : « docétaxel + trastuzumab » avec pour le docétaxel la même posologie que celle du groupe A associé à une administration

hebdomadaire de trastuzumab dosée à 4 mg/kg pour la première injection puis à 2 mg/kg pour les administrations suivantes. L'administration du trastuzumab se poursuit jusqu'à progression de la maladie.

Cette étude a montré que le trastuzumab en association avec le docétaxel dans le groupe B est supérieure au docétaxel seul sur tous les résultats mesurés, y compris la SG, la SSR est passé de 6,1 mois à 11,7 mois et la médiane de survie globale est passé de 22,7 mois à 31,2 mois, allongée de presque 9 mois. [156,157]

L'essai Tandem [158] a évalué l'intérêt du trastuzumab en association avec l'anastrozole en première ligne métastatique, chez les patientes ayant un cancer HER2+ et surexprimant les récepteurs hormonaux (RH+).

208 femmes ont participé à cette étude et ont été randomisées en deux bras (A et B) pour le Bras A les patientes ont reçu l'anastrozole à un rythme d'une dose orale quotidienne de 1 mg et pour le Bras B les patientes ont reçu l'anastrozole + trastuzumab, avec pour l'anastrozole la même posologie que celle du bras A associé à une administration hebdomadaire de trastuzumab dosée à 4 mg/kg pour la première injection puis dosée à 2 mg/kg pour les suivantes. L'administration du trastuzumab se poursuit jusqu'à progression de la maladie. [159]

Les auteurs ont mis en évidence pour cette étude une augmentation de la SSR (4,8 mois versus 2,4 mois, $p = 0,0016$) sans gain en SG.

2.2.2. Pertuzumab (Perjeta®) :

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre le sous-domaine II, un épitope du domaine extracellulaire de HER2 différent de celui reconnu par le trastuzumab et tout particulièrement impliqué dans la formation des hétérodimères. Cet anticorps permet donc de lutter contre la dimérisation de HER2 aux autres membres de la famille EGFR, notamment HER3, diminuant ainsi l'ensemble des cascades de signalisation en aval, conduisant à la

baisse de l'activité tumorale. À la différence du trastuzumab, le pertuzumab ne prévient pas le clivage du domaine extracellulaire de HER2, mais il inhibe la signalisation HER2 dépendante des ligands et notamment l'activation de la phospho-inositide triphosphate kinase (PI3K), particulièrement initiée par les hétérodimères HER2/HER3. Comme le trastuzumab, le pertuzumab est également capable d'induire l'ADCC. Les mécanismes d'action du trastuzumab et du pertuzumab sont donc complémentaires et une synergie a été démontrée à l'échelle préclinique entre les 2 anticorps. [160]

Le pertuzumab a été approuvé par FDA (Food and Drug Administration) comme le premier médicament pour le traitement néoadjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce et il est actuellement en attente d'approbation réglementaire en Europe. Il a l'AMM en association au trastuzumab et docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+ n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. [161]

Deux études de phase I ont évalué le pertuzumab en monothérapie à des doses allant de 0,5 à 25 mg/kg [162,163] toutes les trois semaines. La dose maximale tolérée (DMT) n'a pas été atteinte.

En phase I, en association au docétaxel, une stabilisation de la maladie a été observée chez 47 % des patients avec une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) chez 18 % des patients [164]. La dose recommandée était de 75 mg/m² pour le docétaxel et de 420 mg toutes les trois semaines après une dose de charge de 840 mg pour le pertuzumab [164]. En association à la capécitabine. Une stabilité tumorale a été obtenue chez 61 % des patients [165].

Deux études de phase II ont évalué le pertuzumab en association au trastuzumab sans chimiothérapie chez des patientes ayant préalablement progressé sous trastuzumab [166,167]. L'étude de (Portera et al.) a été arrêtée prématurément en raison de la toxicité cardiaque de l'association [167]. Les taux de réponse objective (RO) et de stabilisation étaient de 18 et 27 % respectivement [163]. Dans l'étude de (Baselga et al.), le taux de bénéfice clinique était de 50 % (7,6 % : réponse complète ; 16,7 % : réponse partielle et 25,8 % : stabilisation $\geq$ 6 mois) [166]. La survie sans progression (SSP) médiane était de 5,5 mois. L'association était bien tolérée, et seulement trois (4,5 %) patients ont eu une diminution asymptomatique de la FEVG supérieure ou égale à 10 % et inférieure à 50 % en valeur absolue [166].

L'activité du pertuzumab en monothérapie a été évaluée dans une étude de phase II chez 29 patients progressant sous trastuzumab avec des taux de RO et de bénéfice clinique de seulement 3,4 et 10,3 % respectivement [168]. Lors de la progression, le trastuzumab a été réintroduit en association au pertuzumab chez 17 de ces patients, permettant d'observer un taux de RO et de bénéfice clinique de 17,6 et 41,2 % respectivement, taux comparables à ceux rapportés par (Baselga et al.) [166].

L'essai CLEOPATRA, [160] « CLinical Evaluation Of Pertuzumab And Trastuzumab », étude de phase III randomisée, multicentrique, en double insu, CLEOPATRA, a évalué l'apport du pertuzumab chez des patients avec une maladie localement avancée ou en première ligne métastatique, en comparant l'association docétaxel-trastuzumab-placébo au triplet docétaxel-trastuzumab-pertuzumab. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression (SSP) de façon indépendante [169].

Les doses administrées étaient des doses standards avec des cycles de 21 jours : docétaxel 75 à 100 mg/m², trastuzumab 8 mg/kg en dose de charge puis 6 mg/kg et pertuzumab 840 mg en dose de charge puis 420 mg. Le premier cycle nécessitait l'administration d'une dose de charge de 840 mg de pertuzumab le premier jour puis le deuxième jour l'administration de 8 mg/kg de trastuzumab suivie de 75 mg/m² de docétaxel. Au cours des cycles suivants, seulement 420 mg de pertuzumab était administrés le premier jour, puis le second jour 6 mg/kg de trastuzumab suivis de 75 ou 100 mg/m² de docétaxel (en fonction de la tolérance du patient). [170]

Le traitement était administré pendant minimum six cycles pour le docétaxel tandis que les cycles de pertuzumab et de trastuzumab étaient poursuivis jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. Pour le placebo, correspond à une perfusion d'un soluté neutre tel que du NaCl 0,9%. [160]

L'objectif principal de cet essai a été largement atteint avec plus de 6 mois (18,5 versus 12,4 mois) de gain en médiane de SSP pour le bras pertuzumab (figure 13), avec une diminution du risque de progression ou de décès de 38 % (IC95 : 0,51–0,75, $p < 0,001$). [160] Le gain en SSP était similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets plus âgés < 65 ans (12,5 versus 17,2 mois) soit (HR = 0,65 ; IC95 = 0,53–0,80), et de (10,4 et 21,6 mois) chez les sujets ≥ 65 ans soit (HR = 0,52 ; IC95 = 0,31–0,86) [166]. La seule exception semblait être l'absence de supériorité du pertuzumab chez les patientes ne présentant pas de métastase viscérale (HR = 0,96, IC95 : 0,61– 1,52). La survie globale semblait également augmentée avec une diminution du risque de décès de 36 %.

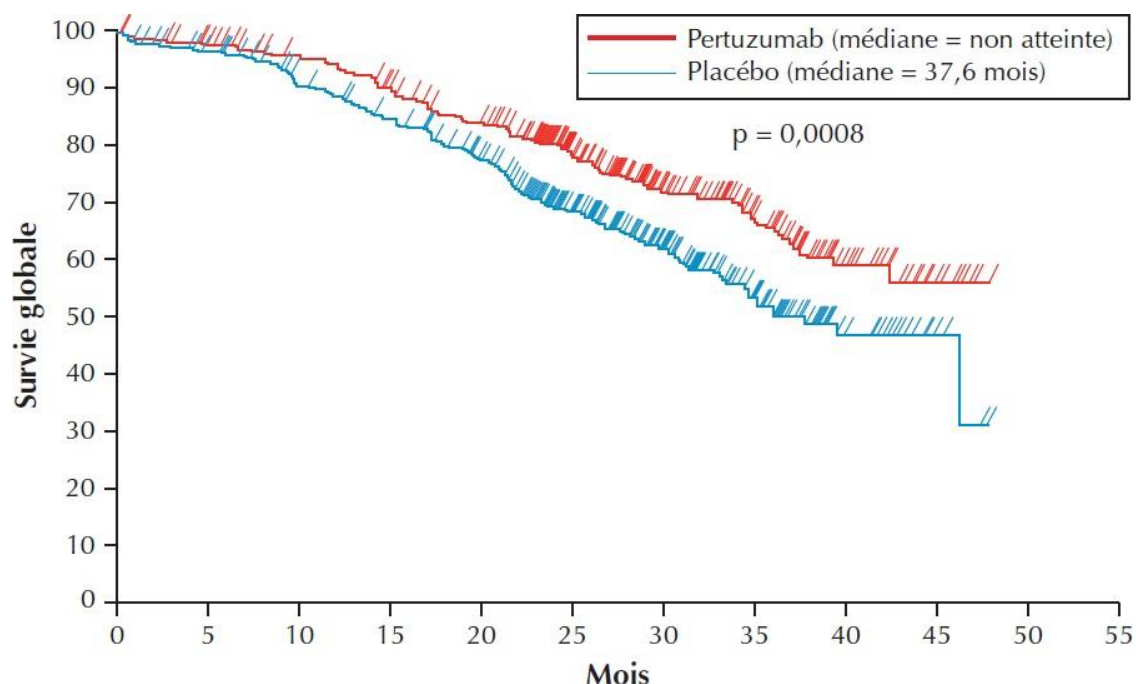


Figure 13 : Analyse intermédiaire de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier dans l'essai CLEOPATRA [169]

Le paclitaxel hebdomadaire est moins toxique que le docétaxel administré toutes les trois semaines. Les résultats préliminaires d'une étude de phase II évaluant l'association paclitaxel hebdomadaire + trastuzumab + pertuzumab en première ou deuxième ligne métastatique sont encourageants [171]. Si ces données sont confirmées par la suite, ce schéma pourrait être une alternative au schéma de CLEOPATRA avec le docétaxel.

2.2.3. Lapatinib (Tyverb®) :

Le lapatinib est un inhibiteur intra cellulaire de l'activité tyrosine-kinase de prise orale permettant l'inhibition des récepteurs : epidermal growth factor receptor (EGFR) et HER2. Il bloque ainsi les voies PI3K/Akt/mTOR et MAPK. Il a l'AMM en association avec la capécitabine en deuxième ligne métastatique (Chez les patientes surexprimant HER2, en progression tumoral sous trastuzumab et ayant déjà reçu

des anthracyclines et des taxanes), avec un inhibiteur de l'aromatase, ainsi que depuis 2013 en association avec le trastuzumab seul (chez les patientes dont les tumeurs n'expriment pas les récepteurs hormonaux), pour les cancers mammaires avancés et métastatiques.

En première ligne métastatique et monothérapie orale (1 500 mg 1 fois par jour ou 500 mg 2 fois par jour), le lapatinib obtient 24 % de réponse objective et le bénéfice clinique au-delà de 6 mois est de 31 %. [172]. L'étude Burstein rapporte que le lapatinib, à 1 500 mg/j, en première ligne de traitement chez des patientes HER2-positif, obtient 6 % de bénéfice clinique, c'est-à-dire sans progression à 6 mois [173].

Si le lapatinib seul permet d'obtenir une SSP de 8,1 semaines, l'association lapatinib-trastuzumab permet une SSP de 12 semaines, soit une amélioration significative (HR : 0,73 ; IC95 : 0,57-0,93 ; $p = 0,008$) [174]. La probabilité de SSP à 6 mois est doublée avec l'association comparativement à la monothérapie (respectivement 28 % versus 13 %). Il n'y a pas de différence significative en termes de RO (10,3 % versus 6,9 % ; $p = 0,46$). Ainsi, Le double blocage permet une amélioration de la survie globale (les patientes du bras lapatinib ont une SG de 9,5 mois et celles du bras lapatinib-trastuzumab de 14 mois, soit une amélioration significative de la SG par rapport à la monothérapie ($p = 0,026$) [174]. Cette étude a permis une extension de l'AMM en 2013 avec l'association du lapatinib au trastuzumab (sans CTH) pour les cancers métastatiques n'exprimant pas les récepteurs hormonaux.

Le double ciblage du récepteur HER2 (avec trastuzumab et lapatinib) est également été évalué dans l'étude Néo-ALTTO. Elle est considérée comme une étude clé concernant le double blocage des récepteurs HER2, porté sur un groupe de 455 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique.

Dans cette étude en groupes parallèles, randomisée, ouverte, de phase III, des femmes avec un cancer du sein primaire HER2 positif avec des tumeurs de plus de 2 cm de diamètre ont été assignées au hasard à par voie orale de lapatinib (1500 mg), de trastuzumab intraveineux (dose de charge 4 mg / kg, doses ultérieures de 2 mg / kg) ou de lapatinib (1000 mg) plus trastuzumab. Un traitement anti-HER2 seul a été administré pendant les 6 premières semaines; paclitaxel hebdomadaire (80 mg / m²) a ensuite été ajouté au régime pendant 12 semaines supplémentaires, avant que la chirurgie définitive ne soit entreprise. Après la chirurgie, les patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante suivie du même traitement ciblé que dans la phase néoadjuvante à 52 semaines. Le critère principal était le taux de réponse pathologique complète (pCR), 154 patients ont reçu du lapatinib, 149 du trastuzumab et 152 de l'association.

Le taux de pCR était significativement plus élevé dans le groupe combiné (51,3% [IC à 95% 43 · 1-59,5]) que dans le groupe trastuzumab (29,5% [22 · 4-37 · 5]; différence absolue 21 · 1%, IC à 95% 9 · 1-34 · 2;). La pCR n'a pas différé entre le groupe lapatinib (24,7% [18,1-32,3] et le groupe trastuzumab (différence -4,8%, -17,6 à -8,2). L'odds ratio pour le pCR, ajusté pour les facteurs de stratification, dans le groupe de combinaison par rapport au groupe trastuzumab seul était de 2 · 6 (IC 97 · 5% 1 · 50-4 · 58; p = 0 · 0001). [175]

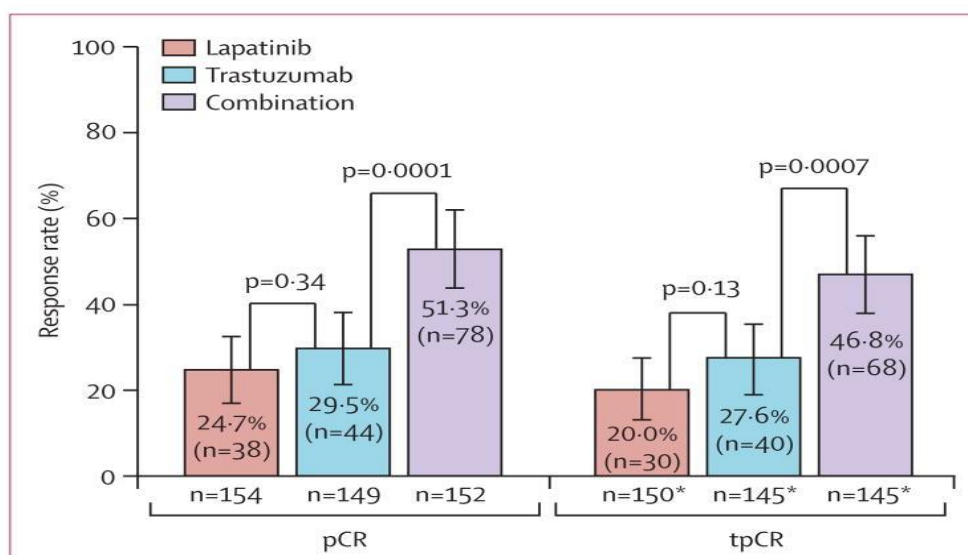


Figure14 : Taux de pCR et de pCR total locorégional dans les trois groupes de traitement dans l'étude randomisée Néo-ALTTO [175]

L'étude ALTTO, a été concomitante à l'étude NEOALTTO. Elle a été réalisée sur 8381 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ précoce et elle a étudié, en situation néoadjuvante, l'apport du lapatinib en association avec trastuzumab. Les patientes ont été randomisées en quatre bras : Bras A pour les patientes traitées par lapatinib pendant un an, Bras B pour celles traitées par lapatinib et trastuzumab en association pendant un an, Bras C correspond au traitement par trastuzumab pendant six mois puis lapatinib pendant six mois, en fin le Bras D est le bras contrôle qui correspond au patientes qui ont reçu le trastuzumab pendant un an.

En cours d'étude, le bras A : a été stoppé en raison de la trop grande perte de chance pour les patientes qui ne recevaient que le lapatinib en monothérapie. Il n'y a pas eu de différence significative dans les bras B, C et D au niveau de la survie globale et de la survie sans progression. [176] L'association du lapatinib et de trastuzumab dans le cancer précoce ne semble donc pas apporter de bénéfice en termes de survie. Cependant, on peut observer que les patientes qui obtiennent une pCR lors du traitement adjuvant ont une meilleure survie sans progression que celles qui ne l'ont pas atteinte. [177]

2.2.4. T-DM1 (Kadcyla®):

T-DM1 Un nouvel agent anti-HER2,) et le premier ADC (anticorps couplé à une substance) combinant l'activité du trastuzumab et d'un agent antimétabolites (maytansine = DM1) qui cible spécifiquement les cellules surexprimant HER2 [178]. C'est une thérapie ciblée anti-HER2 dont l'action est basée sur le blocage du récepteur HER2 par le trastuzumab, mais aussi sur une molécule cytotoxique qui agit directement dans les cellules surexprimant le récepteur HER2. Il existe certaines données intéressantes, notamment dans le CSM HER2-positif, qui confirment l'activité de cette nouvelle molécule en monothérapie. [149]

T-DM1 est évaluée dans une étude de phase I selon deux schémas, hebdomadaire et toutes les trois semaines. Le profil de toxicité était semblable entre ces deux schémas posologiques sans aucune toxicité cardiaque spécifique. Sous le schéma toutes les trois semaines, la dose maximale tolérée est de 3,6 mg/kg, alors qu'elle est de 2,4 mg/kg sous le schéma hebdomadaire. L'efficacité est également similaire entre ces deux modes.

En première ligne métastatique, une étude randomisée de phase II, comparant le T-DM1 à l'association trastuzumab plus docétaxel dans le traitement de du CS HER2-positif est conduite chez 137 patients [179].

La dose de T-DM1 était de 3,6 mg/kg en intraveineux toutes les 3 semaines. Dans le bras HT, la dose de trastuzumab était de 6 mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg, et la dose de docétaxel était de 75 à 100 mg/m², toutes les 3 semaines.[180]

La SSP était de 14,2 dans les bras trastuzumab emtansine versus 9,2 mois dans le bras HT (Hazard Ratio [HR] = 0,59 ; IC 95 % = 0,36-0,97) après un suivi médian d'environ 14 mois. Le taux de RO n'était pas significativement différent (64,2 % dans le bras T-DM1 et 58 % dans le bras trastuzumab, p =

0,458), de même que le taux de bénéfice clinique et la survie globale. [179]

Ces résultats ont conduit à la réalisation de l'essai EMILIA, [181] une étude de phase III multicentrique internationale en ouvert, a randomisé des femmes ayant un CSM HER2-positif préalablement prétraitées par le trastuzumab et le docétaxel, en T-DM1 versus lapatinib plus capécitabine, en 1^e ligne métastatique. Les critères de jugement principaux sont la SSP, la SG et la tolérance. Les patientes dans le bras contrôle recevaient 1250 mg/jour de lapatinib oral et 1000 mg/m² toutes les 12 heures de capécitabine orale, 14 jours sur 21. Les patientes du bras expérimental recevaient 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansine toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse. Les résultats de cet essai sont très significatifs montrant que le TDM1 en monothérapie est supérieur l'association de deux agents, le lapatinib et la capécitabine, en termes de RO (73,6 % versus 30,8 %), de durée de réponse (13,6 % versus 6,5 %), et de SSP (9,6 mois versus 6,4 mois, $p < 0,0001$ ainsi qu'en SG à 2 ans (64,7 % versus 51,8 %, $p = 0,0037$). Le profil de tolérance est également meilleur avec le T-DM1 (effets secondaires de 40,8 versus 57 %). Ces résultats ont permis l'obtention de l'AMM actuelle. [180]

Au stade métastatique, l'étude de phase III THERESA randomise les patientes évoluant après au moins deux lignes de thérapies anti-HER2 entre le T-DM1 et un traitement au choix de l'investigateur. Les objectifs principaux sont la SSP et la survie globale. [182]

L'étude THERESA explore le bénéfice qu'apporte le trastuzumab emtansine dans le traitement du cancer du sein HER2+ avancé avec une progression des patientes sous deux schémas thérapeutiques ou plus comprenant des thérapies ciblées anti-HER2. 602 patientes ont été recrutées, Ces dernières devaient avoir été précédemment traitées par du trastuzumab, du lapatinib et des taxanes. Contrairement à l'étude EMILIA, le fait d'avoir été précédemment traité par du

lapatinib n'était pas un critère d'exclusion de l'étude THERESA. Deux bras d'études ont été élaborés. Bras contrôle recevaient un traitement choisi Un protocole de chimiothérapie associant au minimum deux molécules cytotoxiques ou Un protocole d'hormonothérapie, s'il y avait la présence de récepteurs hormonaux ou Un protocole combiné associant à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie une thérapie ciblée anti-HER2. Pour le Bras TDM1, les patientes recevaient la TDM1 à la dose de 3,6 mg/kg, une injection intraveineuse tous les vingt-et-un jours.

Pour cela, une patiente ayant progressé sous deux protocoles anti-HER2 ou plus, le trastuzumab emtansine améliore la survie globale par rapport à un protocole de chimiothérapie classique (22,7 versus 15,8 mois).

De nombreuses autres études de phase III sont en cours afin d'évaluer le bénéfice du T-DM1 dans différentes situations plus précoces. Citons l'essai KAITLIN (NCT01966471) qui évalue le bénéfice du trastuzumab emtansine-pertuzumab versus taxane-trastuzumab-pertuzumab en situation adjuvante après les anthracyclines. L'objectif principal est la survie sans rechute invasive. [180]

En adjuvant, l'étude de phase III KATHERINE (NCT01772472) randomise les patients présentant un envahissement ganglionnaire axillaire ou un résidu tumoral intra-mammaire après une chimiothérapie néoadjuvante entre un traitement par T-DM1 et un traitement par trastuzumab. L'objectif principal est la survie sans maladie invasive. [182]

2.3. Hormonothérapie

La place de l'hormonothérapie dans le cancer du sein (avec récepteurs hormonaux positif) est particulièrement importante. Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormondépendante, c'est-à-dire que son rythme de croissance peut être stimulé par les œstrogènes et à l'inverse ralenti par leur suppression par un moyen physique ou pharmacologique. Ainsi, l'étude des

récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone est obligatoire et fait partie intégrante et systématique de l'examen anatomopathologique de tous les cancers du sein. En cas de positivité de ces récepteurs, l'objectif des traitements antihormonaux est d'agir sur la maladie résiduelle micro-métastatique et réduire le risque de survenue de métastases [183].

2.3.1. Hormonothérapie seule :

L'hormonothérapie peut être suppressive ou additive et la suppression de l'activité ovarienne pouvant être définitive (radiothérapie ou chirurgie) ou transitoire (agonistes de la LH-RH), elle n'est à ce jour pas indiquée systématiquement chez la femme non ménopausée. Elle reste une option possible surtout en association avec le tamoxifène. L'intérêt se porte surtout sur les agonistes de la LH-RH utilisés en même temps que la chimiothérapie à visée de protection ovarienne afin de conserver au mieux la fertilité dans un désir ultérieur de grossesse. Cependant, la méta-analyse de Cuzick et al mentionne qu'un traitement isolé par LH- RH est insuffisant et qu'il faut y associer le tamoxifène [184].

a. Le tamoxifène :

Le Tam est probablement la thérapeutique la mieux tolérée dans l'arsenal des thérapeutiques adjuvantes des cancers du sein chez les femmes non ménopausées [185].

Il s'agit d'un inhibiteur compétitif des oestrogènes au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante que les oestrogènes natifs.

Il est administré de manière quotidienne pour une période de cinq ans par voie orale. Une large méta-analyse sur l'effet de cinq ans de traitement adjuvant par tamoxifène a montré une réduction du taux de rechutes à quinze ans de 39% et de la mortalité liée au cancer du sein de 30%. [186]

b. Les inhibiteurs de l'aromatase

C'est une classe de médicament principalement indiqué dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée, suite à plusieurs grands essais randomisés ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence, voire de survie globale par rapport au tamoxifène seul [187].

En effet, Il existe deux types d'anti-aromatases : l'inhibiteur stéroïdien irréversible (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole). Les trois molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité.

Les options les plus efficaces consistent en cinq ans d'anti-aromatases ou un schéma séquentiel, à savoir deux à trois ans de tamoxifène, suivi d'une anti-aromatase (ou l'inverse), jusqu'à atteindre une durée totale de cinq ans. Elles ne sont pas indiquées chez la femme non ménopausée [188]

Le choix des médicaments se fait en fonction de la situation clinique des patientes. Il existe en effet des médicaments pour la femme jeune mais aussi la femme ménopausée.

- Chez la femme pré-ménopausée, le Tamoxifène sera indiqué sur une durée de 5 ans. Concernant les agoniste de la LH-RH, l'indication sera discutée au cas par cas. Les inhibiteurs de l'aromatase sont eux contre-indiqués.
- Chez les femmes post-ménopausées, le Tamoxifène est indiqué pendant 2 ou 3 ans, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de 5 ans. Mais il peut être aussi indiqué seul, pendant 5 ans en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent eux être indiqués pendant 5 ans ou bien après le Tamoxifène pour une durée totale d'un minimum de 5 ans. Les agoniste de la LH-RH ne sont pas indiqués [189, 190, 191].

- Si la femme a des antécédents de maladie thromboembolique, le Tamoxifène sera contre-indiqué. De plus, si une patiente souffre d'ostéoporose sévère, l'oncologue ne prescrira pas un traitement par inhibiteur de l'aromatase [190].

Les effets secondaires de l'hormonothérapie sont différents selon le traitement utilisé. Ils peuvent apparaître mais aussi s'atténuer ou disparaître quelques jours après le début du traitement, ou bien des semaines ou des mois plus tard. [190].

⇒ Tamoxifène [192]: Les effets secondaires suivants peuvent être observés chez la femme ménopausée : bouffées vasomotrices, minimes métrorragies, prurit vulvaire, leucorrhées, nausées, céphalées, dépression nerveuse, sécheresse cutanée, augmentation du risque de phlébite, exceptionnellement à forte dose dépôts cornéens ou rétinien ou névrite optique.

A long terme, l'effet oestrogénique du tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre.

⇒ Inhibiteurs de l'aromatase [193] : Les effets à court terme sont représentés par les effets musculo-squelettiques des IA, incluant ostéoporose et myalgies-arthralgies. Ce sont les effets les mieux documentés et donc qui sont importants à prendre en considération. Les IA occasionnent moins d'accidents thromboemboliques, moins de pertes gynécologiques ou de pathologies utérines et également moins de prise de poids que le tamoxifène.

Les effets à long terme secondaires à l'hypoestrogénie profonde induite par le IA sont encore à démontrer : Sphère urogénitale ; l'effet des IA est susceptible de générer par le biais de l'hypoestrogénie profonde qu'ils induisent, une sécheresse vaginale importante, une dyspareunie, une perte complète de la libido et l'inconfort urinaire altérant ainsi la qualité de vie des patientes

2.3.2. Hormonothérapie associée à la thérapie ciblée anti-HER2 :

Ces dernières années, un nombre important de nouvelles thérapies ciblées ont fait leur apparition en pratique clinique et en particulier dans le cancer du sein RE+ métastatique. L'identification de mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance à l'hormonothérapie a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant des altérations des voies de transduction des signaux et d'autres récepteurs aux facteurs de croissance ainsi que des dérégulations des protéines du cycle cellulaire. [194]

Le cancer du sein Her2/neu+ représente environ 20 % des cancers du sein et, une fois sur deux, la tumeur exprime aussi les récepteurs hormonaux. Dans ce cas, une relative résistance au tamoxifène a été rapportée [195]. Le pronostic des cancers mammaires Her2/neu+ a été considérablement amélioré par l'utilisation des médicaments anti-Her2 aussi bien en situation adjuvante que métastatique. Des données précliniques ont démontré l'existence d'interaction entre RO et la voie Erb2 qui serait responsable du développement de résistance au traitement hormonal. De ce fait, des études ont été menées combinant les deux thérapies, avec l'espoir, en ciblant les deux voies, d'améliorer l'action du traitement hormonal et de retarder, voire de prévenir le développement d'hormonorésistance.

L'étude TANDEM a testé l'intérêt de l'association du trastuzumab à l'anastrozole chez 207 patientes ayant un cancer du sein métastatique RO+ avec surexpression d'Her2/neu [195]. Les résultats ont conclu à une nette amélioration du taux de réponse pour le bras combinaison (20,3 versus 6,8 % ; $p = 0,018$), du bénéfice clinique (42,7 versus 27,9 % ; $p = 0,026$) ainsi qu'un dédoublement de SSP (4,8 versus 2,4 mois ; $p = 0,0016$) mais sans bénéfice notable sur la survie globale (28,5 versus 23,9 mois ; $p = 0,325$) vu que les patientes, dans le bras anastrozole seul, recevaient le trastuzumab au moment de la progression. Cependant, la

combinaison était bien tolérée dans l'ensemble. D'autres études ont testé le bénéfice d'autres combinaisons du trastuzumab et traitement hormonal (Tamoxifène, létrozole). D'autres études explorent la combinaison trastuzumab et exémestane dans le traitement du cancer du sein RO+/Her2+ en situation métastatique (NCT00057993). Un autre agent anti-Her2 qui a prouvé son efficacité dans le traitement du cancer du sein Her2/neu+, le lapatinib, a été également testé en combinaison avec une hormonothérapie. Il s'agit d'un ITK inhibant à la fois EGFR et Her2, qui s'est montré efficace, en association avec une chimiothérapie type capécitabine, dans le traitement de cancer du sein Her2/neu+ en progression sous trastuzumab. Des études précliniques montraient un avantage de la combinaison du lapatinib à un traitement antihormonal permettant de retarder ou de prévenir le développement d'hormonorésistance. En effet, Chu et al. ont démontré sur des xénogreffes surexprimant RO et Her2/neu l'efficacité de la combinaison lapatinib-Tamoxifène par majoration de l'effet antiprolifératif [195]. Ces résultats ont incité le développement d'études cliniques évaluant le bénéfice de combinaison du lapatinib avec différentes hormonothérapies.

Une large étude de phase III incluant 1 286 patientes postménopausées ayant un cancer du sein métastatique RO+ et Her2/neu- ou Her2/neu+++ a confirmé l'avantage de la combinaison avec un bénéfice en termes de SSP (8,2 versus 3 mois ; $p = 0,019$; HR : 0,71) uniquement dans le sous-groupe des tumeurs Her2/neu+. Cependant, on ne notait pas de bénéfice en termes de survie globale (SG médiane: 33,3 versus 32,3 mois ; $p = 0,113$). Les patientes traitées par la combinaison présentaient plus de diarrhées et de rashes cutanés [195].

D'autres agents anti-Her2 sont en cours d'évaluation dans le traitement du cancer du sein RO+/Her2+ tels que le pertuzumab. Des études randomisées de phase II/III, en cours, évaluent le bénéfice et la tolérance des combinaisons du

pertuzumab avec trastuzumab et chimiothérapie respectivement. Des données précliniques suggèrent que la combinaison de plusieurs agents ciblés anti-Her2 (pertuzumab + trastuzumab) avec anti-EGFR (géfitinib) plus hormonothérapie induirait une régression tumorale complète et durable.

2.4. Chirurgie

2.4.1. Chirurgie des métastases

Les métastases viscérales sont fréquentes dans l'histoire naturelle du cancer du sein, et grèvent le pronostic, en termes de survie, à court terme. Elles touchent principalement : l'os, le foie, le cerveau et le poumon ; plus rarement, les surrénales et les tissus mous. Les patientes porteuses de métastases ont un mauvais pronostic et sont considérées comme ayant une atteinte disséminée, même si la ou les lésions ne touchent qu'un seul organe. Le traitement de référence de ces lésions secondaires reste l'exérèse chirurgicale radicale. Cependant, certaines patientes, du fait de la topographie des lésions et/ou d'un état général compromis, ne sont pas éligibles pour ce type de traitement. [196]

I. Les métastases osseuses

L'os est le site métastatique le plus fréquent dans le cancer du sein. La chirurgie d'exérèse carcinologique de la métastase peut être envisagée lorsqu'elle est raisonnablement possible, sans risque fonctionnel important pour le patient ; elle s'accompagnera selon les cas d'une reconstruction osseuse par cimentation ou d'un remplacement prothétique. La chirurgie non carcinologique est surtout indiquée au niveau du rachis lorsqu'il existe une atteinte médullaire, radiculaire douloureuse ou déficitaire, ou en cas d'épidurite majeure menaçante. Elle est souvent associée à une stabilisation rachidienne. Elle peut être le traitement de première intention d'une métastase de l'arc postérieur. [196]

La chirurgie est le traitement de première intention avec reconstruction osseuse des métastases des os longs et des métastases des ceintures facilement accessibles.

- Métastase du corps vertébral (sans signe neurologique) : la vertébroplastie est le moyen le plus approprié et le plus simple pour obtenir une stabilisation vertébrale prolongée. Les techniques chirurgicales d'ablation tumorale associées à une reconstruction par cage sont actuellement abandonnées par la plupart des équipes. Actuellement, certains proposent l'association à la vertébroplastie d'une destruction par radiofréquence, mais cette attitude n'est actuellement pas validée.
- Métastase du bassin : la stabilisation par cimentoplastie est considérée par la majorité des auteurs comme le geste le plus adapté pour les métastases du bassin, du fait du caractère souvent très délabrant des interventions chirurgicales.
- Métastase des os longs : les résultats de la cimentoplastie sont actuellement en cours d'évaluation, mais controversés. La chirurgie préventive par enclouage reste la méthode thérapeutique de référence.

II. Les métastases cérébrales

La concertation pluridisciplinaire est fondamentale. Lors de la découverte de métastase(s) cérébrale(s), en situation métastatique déjà connue ou non, celle-ci est unique dans 10 à 40 % des cas selon les séries. Le caractère unique a un impact pronostique favorable. La médiane de survie est d'environ 15 mois.

En situation métastatique, le contrôle de la maladie systémique a également une influence essentielle ; les décès de cause neurologique après exérèse chirurgicale d'une métastase cérébrale unique représentent environ 50 % des causes de décès. [196]

La stratégie thérapeutique est fonction du siège et de la taille de la métastase et du terrain qui conditionnent notamment l'indication chirurgicale éventuelle. L'exérèse chirurgicale, quand elle est possible, est indiquée mais aucune preuve formelle ne peut être apportée spécifiquement dans le cancer du sein. Les avantages de la chirurgie sont :

- L'élimination directe de la lésion
- La décompression immédiate
- La suppression rapide de la cause de l'œdème cérébral
- La taille n'est pas un facteur limitant
- La preuve diagnostique

Les progrès majeurs de la neurochirurgie qui limitent les risques postopératoires. Les limites sont essentiellement liées au terrain et au siège éventuel de la métastase dans un territoire fonctionnel. La médiane de survie après exérèse satisfaisante excède le plus souvent 14 mois.

III. Les métastases hépatiques

Les métastases hépatiques ne sont pas rares dans l'évolution du cancer du sein (5 à 20 %). Elles représentent en fréquence plus de 50 % des lésions secondaires dans le cancer du sein. Seules 5 % des métastases hépatiques sont isolées. Moins de 15 % des malades ayant des métastases hépatiques de cancer du sein sont candidates à une résection hépatique car ces métastases sont multiples dans 41 à 66 % des cas et associées à une extension extrahépatique dans 66 à 98 % des cas. [196]

Le traitement local de référence pour les métastases hépatiques est la résection chirurgicale. Cependant, le nombre des lésions et/ou leur topographie peuvent contre-indiquer un geste chirurgical. D'autre part, l'état général de la patiente peut être un frein au traitement chirurgical.

Toutes les séries publiées sont rétrospectives et concernent, en principe, les métastases hépatiques isolées (sans autre site métastatique apparent). Ces situations sont rares, représentant 2 à 12 % des séries autoptiques, 1 % des cancers du sein dont la moitié serait jugé résécable. Données de la littérature Les séries publiées regroupent des patientes sélectionnées sur :

- L'absence d'autre site métastatique
- Un bon état général
- L'absence de progression après traitement systémique initial
- La possibilité, a priori, d'une résection complète sans risque anatomique majeur (pas d'atteinte du hile, de la veine cave inférieure, des veines hépatiques).

IV. Les métastases pulmonaires :

Dans les données de la littérature et les séries rétrospectives publiées de métastases pulmonaires opérées montrent que ces patientes ont une survie prolongée sans que l'on puisse dire si ce bénéfice est le seul fait de la sélection des patientes (tumeur primitive traitée, pas d'autre localisation que le site pulmonaire, résection complète envisageable laissant une fonction pulmonaire correcte) ou si la chirurgie apporte effectivement un bénéfice par rapport aux mêmes patientes non opérées. Dans ces séries, apparaissent comme facteurs pronostiques d'une survie plus longue :

- L'intervalle libre entre le traitement de la tumeur primitive et l'apparition des métastases pulmonaires (> 3 ans) ;
- La taille de la plus grosse métastase (< 2 cm);
- Le caractère complet de la résection.

Alors que ne « sortent » pas comme facteurs pronostiques :

- Le caractère unique ou multiple des métastases mais la majorité des métastases sont uniques ou en petit nombre (66 % de métastases uniques dans la série de Friedel ;
- Le caractère uni- ou bilatéral mais les lésions bilatérales opérées sont rares.

Le type de geste chirurgical réalisé (resection localisée-wedge vs resection anatomique, lobectomie ou pneumonectomie), la majorité des gestes étant de type wedge (73 % dans la série de Friedel. Dans la réflexion balance bénéfice/risque, la morbi-mortalité des gestes chirurgicaux apparaît faible dans les rares séries qui l'ont évaluée, en soulignant qu'il s'agit le plus souvent dans ces séries de chirurgie par thoracotomie classique et non par voie thoracoscopique (4 % dans la série de Friedel). [196]

2.4.2. Chirurgie de la tumeur primitive

Pour les patientes métastatiques d'emblée, jusqu'au début des années 2000, la chirurgie était réservée aux soins de confort, en cas de saignements ou ulcérations invalidantes. Il s'agissait de mastectomie dite de propreté [197]. La chirurgie locorégionale était considérée comme à risque de progression du cancer. Cette hypothèse était fondée sur un risque de relargage de facteur de croissance secondaire à la néoangiogenèse.

Et depuis le début des années 2000, de nouvelles hypothèses physiopathologiques sont apparues. La présence de la tumeur primitive induit une immunosuppression et il a été également démontré que le taux de cellules tumorales circulantes était un facteur pronostique indépendant dans le cancer du sein métastatique [197].

Sept études sont actuellement publiées, évaluant le rôle potentiel de la chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive sur la survie des patientes avec un cancer métastatique. [196]

Au total, dans 6 de ces 7 études, on constate une amélioration significative de la survie de 30 à 50 % dans les stades IV d'emblée ayant eu un geste chirurgical mammaire. Le caractère rétrospectif de ces études ne permet pas de dire si cette amélioration constatée est le fait du geste chirurgical ou si elle ne témoigne que d'une sélection des patientes de meilleur pronostic (Comorbidités, état général, masse métastatique, évolutivité, etc.) à qui l'on a proposé cette chirurgie. Tout au plus peut-on conclure que le geste chirurgical local dans un stade IV ne semble pas délétère sur la progression métastatique comme cela avait pu être évoqué dans certaines théories physiopathologiques. S'il est par définition impossible de repérer tous les biais de recrutement dans ces études rétrospectives, certaines caractéristiques des patientes amenées à la chirurgie ont été identifiées par les auteurs :

- L'âge jeune
- La petite taille tumorale
- Un moindre envahissement ganglionnaire
- Faible nombre de sites métastatiques
- Les métastases osseuses et tissus mous plutôt que viscérales
- Moins de métastases hépatiques
- Haut grade
- La présence de récepteurs aux œstrogènes
- La surexpression de HER2
- La chimiothérapie comme traitement de première ligne.

D'une manière générale, les études rétrospectives ont constaté de façon récurrente une association entre la chirurgie d'exérèse de la tumeur mammaire primitive et une meilleure survie ou un plus long intervalle sans progression des métastases pour les patientes qui se présentent avec des métastases d'emblée. On peut actuellement considérer que la chirurgie de la tumeur mammaire primitive n'est pas contre-indiquée du fait de la découverte de métastases à distance asymptomatiques lors du diagnostic initial, non seulement à titre de propreté (symptômes) mais aussi à titre de diminution de la masse tumorale, en exposant la balance bénéfice-risque :

- Geste à faible morbidité chirurgicale en l'absence de risque (évaluation du risque de morbi-mortalité du fait de Comorbidités et/ou du retentissement général de l'état métastatique).
- Doute sur l'impact en termes de gain de survie.

Et en sélectionnant les patientes : [196]

- Patientes à faible masse métastatique ou présentant des métastases osseuses.
- Répondant à un traitement systémique d'induction.
- Exérèse possible en berges saines.

Le geste peut être une MT ou une MP sous réserve de berges saines. L'intérêt d'un geste ganglionnaire associé ou d'une irradiation complémentaire ne peut actuellement être précisé.

3. Indications :

Le traitement standard de première intention pour les patientes non traitées auparavant par un traitement anti-HER2 est la double association de Chimiothérapie + trastuzumab et pertuzumab, car il s'est avéré supérieur au ChT + trastuzumab en termes de SG.

En première intention, les patientes préalablement traités en situation adjuvante avec DFI > 12 mois ou pour les patientes non traitées par trastuzumab, les associations ChT + trastuzumab sont supérieures aux associations ChT + lapatinib en termes de SSP et de SG.

Chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab. Un inhibiteur de l'aromatase, est peut-être associé au trastuzumab ou au lapatinib pour le traitement d'un cancer du sein métastatique.

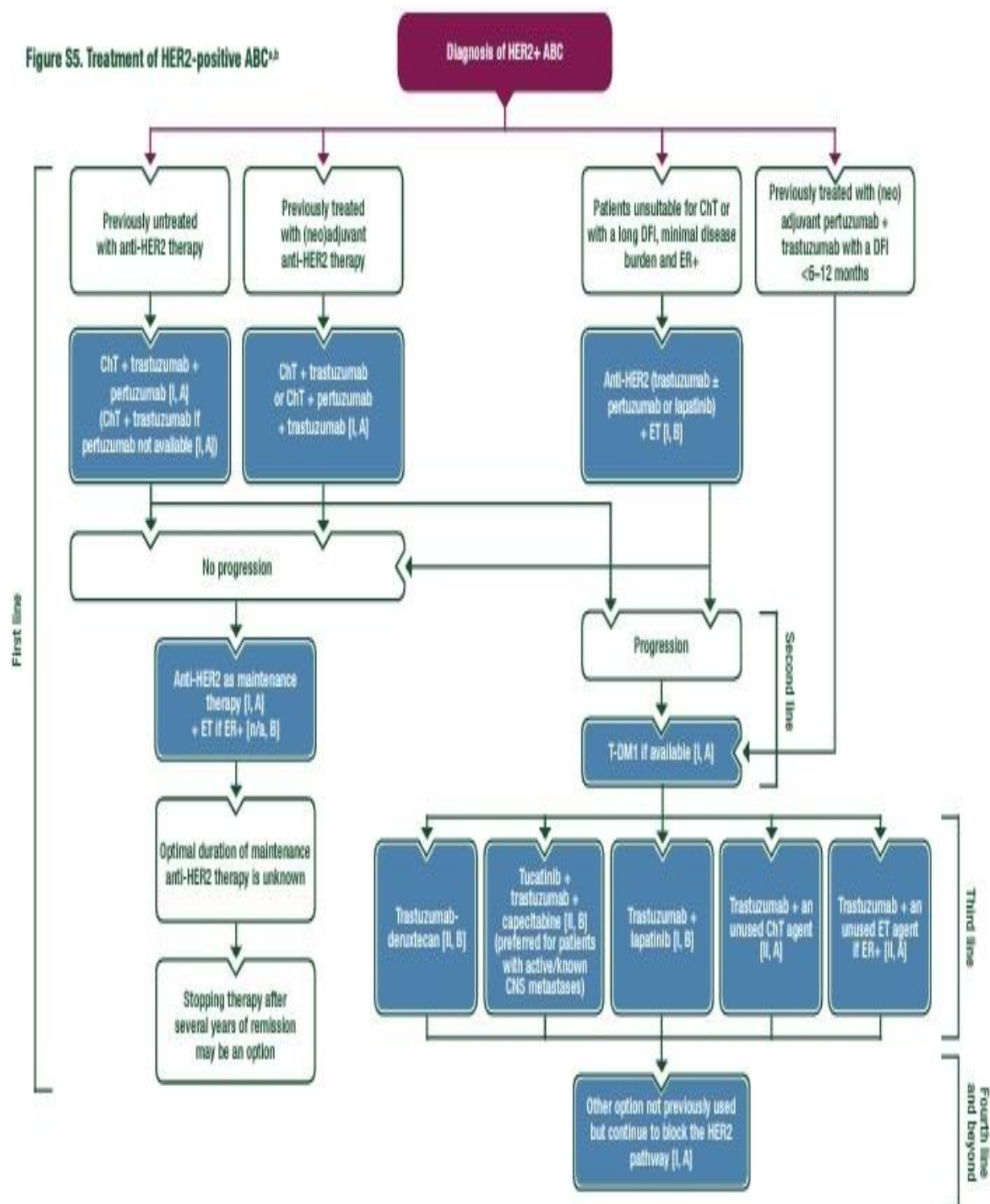
Et lorsque le pertuzumab n'est pas administré, les schémas thérapeutiques de première intention peuvent inclure le trastuzumab associé à la vinorelbine ou à un taxane. Les différences de toxicité entre ces schémas doivent être prises en compte et discutées avec la patiente lors de la prise de décision finale.

En deuxième ligne, l'administration du T-DM1 seul offre une efficacité supérieure par rapport aux autres thérapies à base de HER2 (par rapport au lapatinib + capécitabine).

Le T-DM1 doit être préféré chez les patientes qui ont progressé dans au moins une ligne de traitement à base de trastuzumab, car il offre un bénéfice pour la SG.

Pour les lignes de traitement ultérieures, le trastuzumab peut être administré avec différents agents anti cancéreux tels que, la vinorelbine, les taxanes, la capécitabine, l'éribuline, les anthracyclines liposomales, les platines, gemcitabine ou CM métronomique. La décision doit être individualisée et tenir compte des différents profils de toxicité, des expositions antérieures, des préférences des patientes et de la disponibilité du pays.

La durée du traitement d'entretien doit être jusqu'à la progression, la toxicité inacceptable ou la demande du patient, et doit être évaluée dans des essais cliniques. [198]

Figure S5. Treatment of HER2-positive ABC^{a,b}

ABC, advanced breast cancer; ChT, chemotherapy; CNS, central nervous system; DFI, disease-free interval; ER, estrogen receptor; ESMO-MCBS, ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale; ET, endocrine therapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PARPI, poly-adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitor; T-DM1, trastuzumab-emtansine.

^aInclude in clinical trials when available.

^bFor ESMO-MCBS scores, please refer to the manuscript and <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS>.

Algorithme de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ [198]

SURVIE GLOBALE

La survie du cancer du sein est un indicateur central dans l'observation des cancers, car elle permet de prédire le taux de guérison [199]. Elle est en général obtenue à partir d'études scientifiques réalisées sur des patients. Le taux de survie relative représente en quelque sorte le nombre de patientes qui survivent au moins 5 ans après le diagnostic d'un cancer du sein en excluant les personnes qui décèdent à cause d'autres pathologies ou événements en dehors du cancer du sein.

Ce taux de survie permet non seulement d'évaluer l'amélioration de la prise en charge des patients cancéreux mais aussi d'évaluer l'efficacité des différents plans cancer que nous avons évoqué auparavant. Il s'agit d'un taux qui dépend bien évidemment du type, du stade du cancer mais aussi de la précocité du dépistage.

[200]

En France, le taux de survie relative tout stades confondus est de 82%, un tiers des cas est diagnostiqué à un stade précoce (T1N0M0) et leur survie relative à 5 ans est de 98 % proche de la survie de la population des femmes de la même structure d'âge [201].

L'étude (Sant et al, 2003) a évalué la survie à 5 ans selon le stade de cancer du sein. [202] Le taux de survie pour le stade métastatique(M1) était 18% versus 98% pour le stade T1N0M0.

Une amélioration du taux de survie montre que les objectifs des plans cancer sont atteints avec notamment une amélioration de la prise en charge des patients mais aussi un diagnostic de plus en plus précoce favorisé par la mise en évidence de l'importance du dépistage par les acteurs de santé mais aussi les associations. Une augmentation du taux de survie est donc l'une des raisons d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein. [200]

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude :

Notre étude a pour but d'évaluer l'intérêt de la double association pertuzumab à la bithérapie de référence (trastuzumab+chimiothérapie) chez les patientes ayant un cancer de sein métastatique et son impact sur la survie globale.

II. Matériels et méthodes

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, réalisée sur une période de 2 ans allant de Janvier 2018 à Décembre 2019, et portant sur 17 femmes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+ et qui ont bénéficié d'un traitement anti HER2 par double blocage dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion:

2.1. Critères d'inclusion :

- Patients présentant un cancer du sein histologiquement prouvé.
- Patientes ayant un cancer du sein métastatique.
- Patientes ayant un statut HER2 déterminé par IHC et /ou FISH.
- Patientes traitées par double blocage (Pertuzumab +Trastuzumab + chimiothérapie).

2.2. Critères d'exclusion :

- Le sexe masculin.
- Patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique.
- Patientes atteintes de cancer du sein HER2 négatif ou statut HER2 indéterminé.
- Patientes n'ayant pas reçu de traitement par double blocage.
- Patientes dont les dossiers médicaux sont incomplets (concernant les caractéristiques de la tumeur) ou introuvables.

3. Les paramètres étudiés :

Nous avons sélectionné les dossiers des femmes atteintes du cancer du sein métastatique HER2+ à partir des archives du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès. Les données ont été obtenues à partir des dossiers cliniques, puis colligés sur des fiches d'exploitation préalablement établis qui comportent les différentes informations à recueillir pour chaque patiente.

Fiche d'exploitation:

I-Identité :

- N° du dossier :

- Age :

- Situation matrimoniale :

Mariée ☐ célibataire ☐ veuve ☐ divorcée ☐

(Si mariée) Enfants : oui ☐ non ☐

- Origine des malades:

Rural ☐ urbain ☐

II-Antécédents et Facteurs de risques:

1. Médicaux et chirurgicaux :

-Médicaux :

Oui ☐ non ☐ (si oui) lequel ?.....

-Chirurgicaux :

Oui ☐ non ☐ (si oui) lequel ?.....

-Tabagisme :

Oui ☐ non ☐

2. Gynéco-obstétricaux :

• Ménarche : <13ans ☐ >13ans ☐

- Parité :

Nullipare ☐ multipare ☐ paucipare ☐

- Age de la première grossesse :

<30ans ☐ >30ans ☐

- Statut hormonal :

En période d'activité génitale ☐ ménopausée ☐

- Contraception orale :

Oui ☐ non ☐

- Traitement hormonal substitutif :

Oui ☐ non ☐

- L'allaitement Maternel :

Oui ☐ non ☐

- Antécédents personnels du cancer:

Sein ☐ Endomètre ☐ Ovaire ☐ Col utérin ☐

- Maladie fibrokystique ou hyperplasie atypique du sein

Oui ☐ Non ☐

- Antécédents familiaux du cancer du sein :

Oui ☐ non ☐ (si oui) Degré d'apparenté....

III-Etude clinique

1. Signes cliniques révélateurs:

- Ictère/Cliques hépatique/dyspepsie ☐
- Douleurs osseuses+/- fractures ☐
- Essoufflement anormal/hémoptysie/toux sèche persistante ☐
- Céphalées intenses/vertige /perte d'équilibre ☐
- Bulles dures sous la peau ☐
- Perte de poids inexpliqué ☐
- Fatigue anormale ☐
- Autre :

2. Type de métastases

-Métastase de novo ☐

-Rechute métastatique ☐ (si oui) :

1. Traitement adjuvant : ...

2. Intervalle de rechute :

<6mois ☐

6-12mois ☐

>12mois ☐

3. Biopsie faite :

Oui ☐

non ☐

IV-Etude paraclinique:

1. Bilan d'extension

-TDM cérébrale ☐

-TDM TAP ☐

-TEP Scan ☐

2. Sites métastatiques :

Os ☐

Foie ☐

Poumon ☐

Cerveau ☐

Autres : ...

V- Caractéristiques histologiques de la tumeur1. Type histologique :Carcinome canalaire infiltrant (CCI) ☐Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ☐2. Grade histopronostique SBR :SBR I ☐SBR II ☐SBR III ☐3. Récepteurs hormonaux (RH):RE+RP+ ☐ RE+RP- ☐ RE-RP+ ☐ RE-RP- ☐4. Etude de l'oncogène HER2 :IHC ☐ FISH ☐VI- Attitude thérapeutique

1. Protocole :

Perjeta -Herceptin-docétaxel ☐Perjeta -Herceptin -Paclitaxel ☐Perjeta -Herceptin-Hormonothérapie ☐

2. Nombre de cure : ...

VII-Evaluation :1. Survie

-Survie sans progression ...mois

2. Toxicité

- Diarrhée ☐
- Neutropénie ☐
- Neutropénie fébrile ☐
- Réaction allergique ☐
- Cardiotoxicité ☐

VIII-Traitement hormonal de maintenance :

(Après chimio chez les patients RH+)

Hormonothérapie oui ☐ non ☐

(Si oui) quelle hormonothérapie ? ...

4. Saisie et analyse des données

Toutes les informations recueillies ont été codées, saisies, puis validées pour être analysées. La saisie des données a été effectuée sur un document Excel.

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

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Fréquence du cancer du sein HER2+

Dans la période d'étude, 104 cas de cancer du sein ont été pris en charge du service d'oncologie médicale de l'HMMI, dont 21 avec surexpression de HER2 recensées, soit 21%.

Après sélection des malades et application des critères d'exclusion, les données de 17 patientes ont été exploitées, cette population représente 16,29% de l'ensemble des cancers du sein colligé lors de la même période.

2. Age

La moyenne d'âge de nos patientes a été de 56 ,3ans, avec des extrêmes allant de 35 à 74 ans. Le maximum de fréquence se situe dans la tranche d'âge entre 40 et 69 ans (82%).

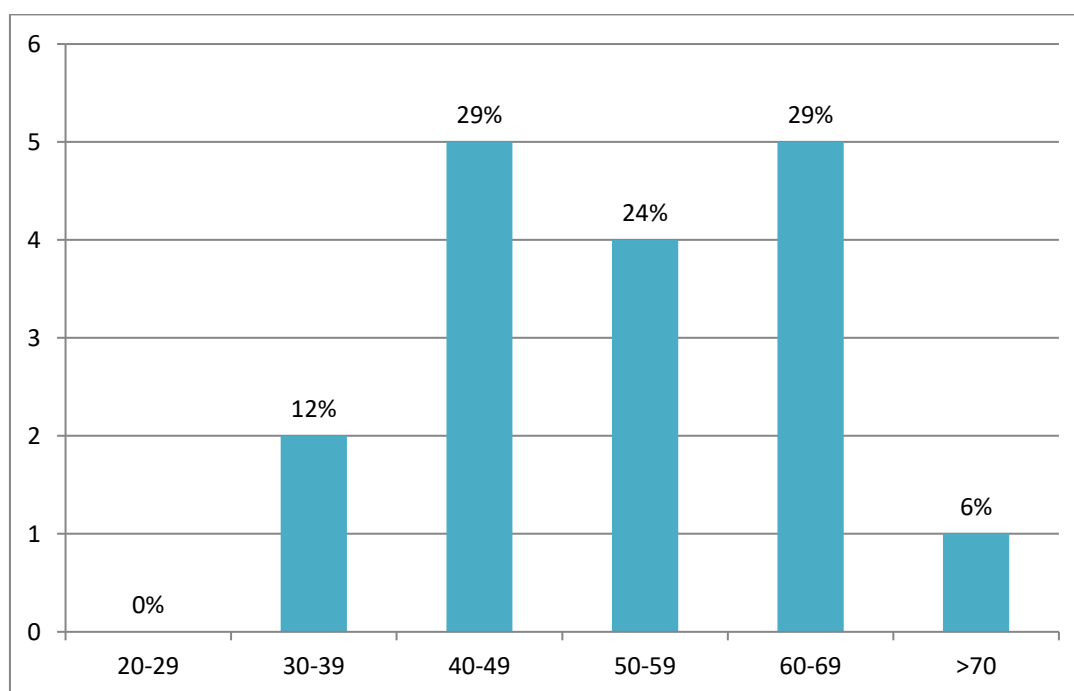


Figure 16: Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.

3. Origine des malades

Dans notre série, Les patientes sont originaires de différentes villes et régions, avec une prédominance rurale estimée à 59%.

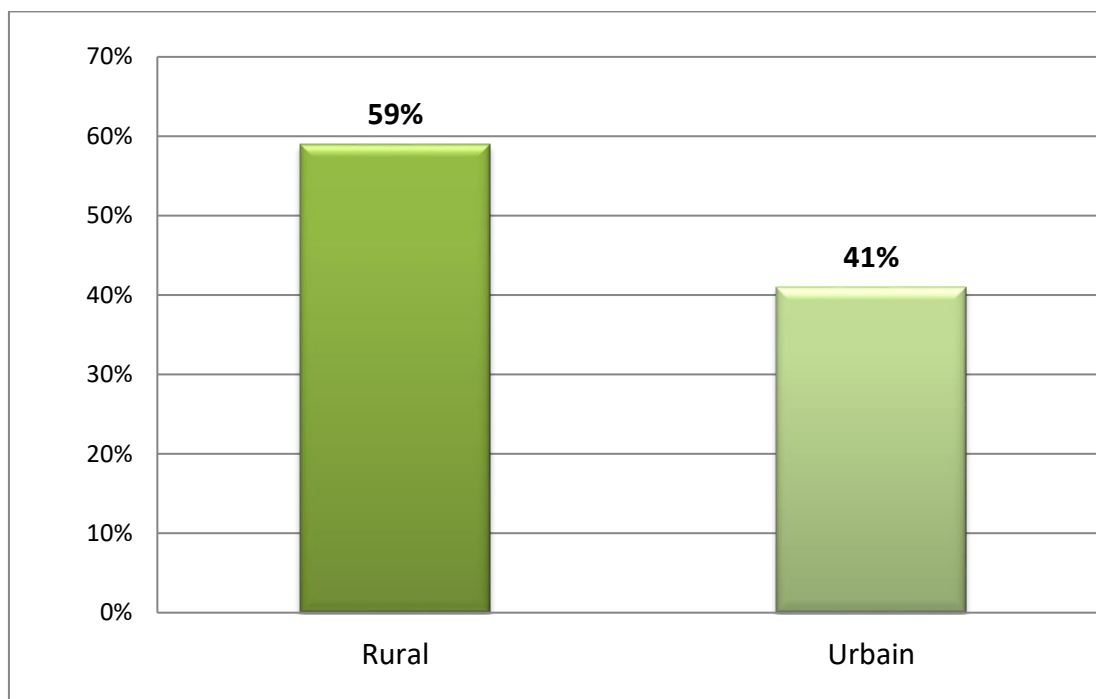


Figure 17 : Répartition des patientes selon l'origine géographique

4. Comorbidités

Dans notre série, 7 de nos patientes soit 41,17% des cas ont des Comorbidités à savoir : Diabète, hypertension artérielle et asthme.

5. Antécédents gynéco-obstétricaux

a. Age de la ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez toutes les patientes, 5 d'entre elles soit 29,4% ont eu une ménarche à l'âge ≤ 12 ans, alors que 12 patientes soit 70,6% ont eu leur ménarche à un âge > 12 ans.

Tableau III: Répartition des patients selon l'âge de la ménarche

Age	Fréquence	Pourcentage(%)
≤ 12 ans	5	29,4%
> 12 ans	12	70,6%
Total	17	100%

b. Parité

Dans notre série, 14 patientes soit 82,35% étaient multipares, 2 patientes soit 11,76% étaient paucipares et une patiente nullipare.

Tableau IV: Répartition des patientes selon la parité

Parité	Fréquence	Pourcentage (%)
Nullipare	1	5,88%
Paucipares	2	11,76
Multipares	14	82,35
Total	17	100%

c. Statut hormonal

Dans notre série, les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 41,17% des cas (7 patientes), alors que les patientes ménopausées ont représenté 58,82% des cas (10 patientes).

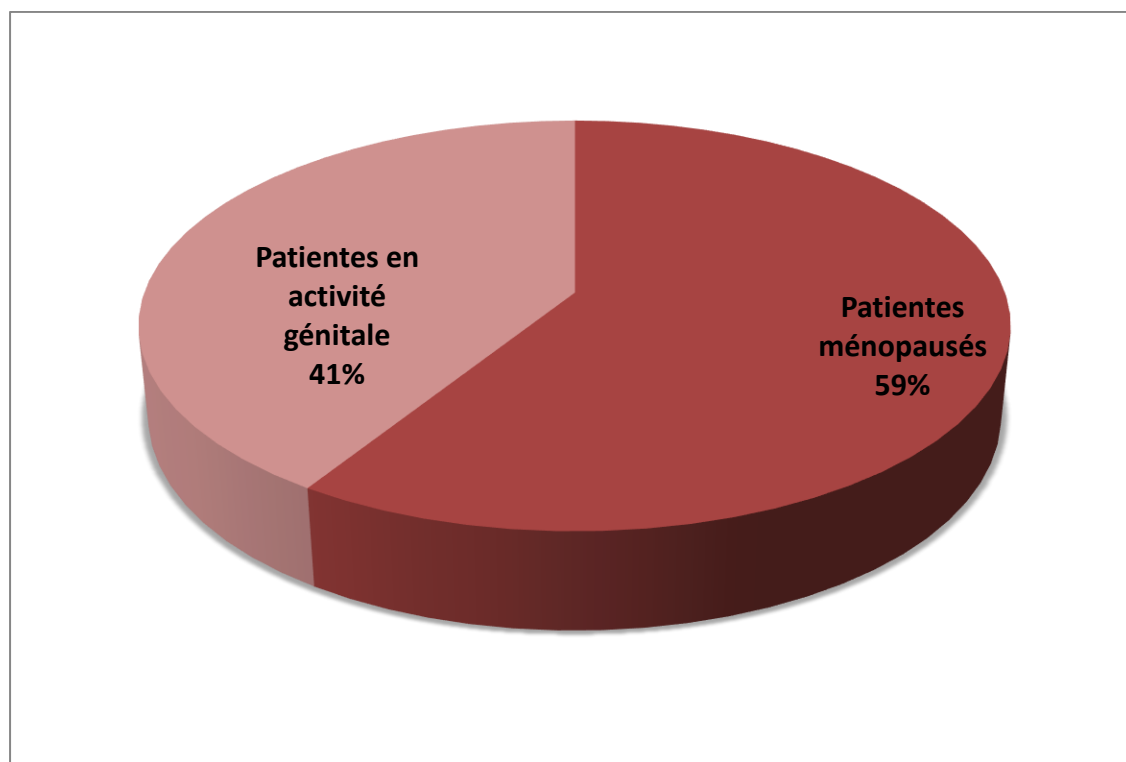


Figure 18: Répartition selon le statut hormonal

d. Contraception orale

La prise de la pilule contraceptive a été déclarée chez 6 patientes de notre série soit un taux de 35%.

La durée de la contraception hormonale n'a pas été rapportée.

Tableau V: Répartition selon la prise de la pilule contraceptive.

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Prise de CO	6	35%
Pas de prise de CO	11	65%
Total	17	100%

e. Traitement hormonal de la ménopause

Dans notre série, aucune patiente ménopausée n'était sous traitement hormonal substitutif.

f. Antécédents de mastopathie ou de cancer gynécologique

Dans notre série, aucun antécédent personnel de cancer gynécologique ni de mastopathie bénigne n'a été rapporté.

6. Antécédents familiaux

Dans notre série, 2 de nos patientes soit 11,7% des cas avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, tous de premier degré.

Tableau VI: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

	ATCD Familiaux	Pas d'ATCD Familiaux
Nombre de patientes	2	15
Pourcentage (%)	11,7%	88,3%

II. DONNEES CLINIQUES

1. Signes cliniques révélateurs

Les signes fonctionnels les plus fréquents dans notre série sont les douleurs osseuses, les signes respiratoires, l'asthénie, et les coliques hépatiques.

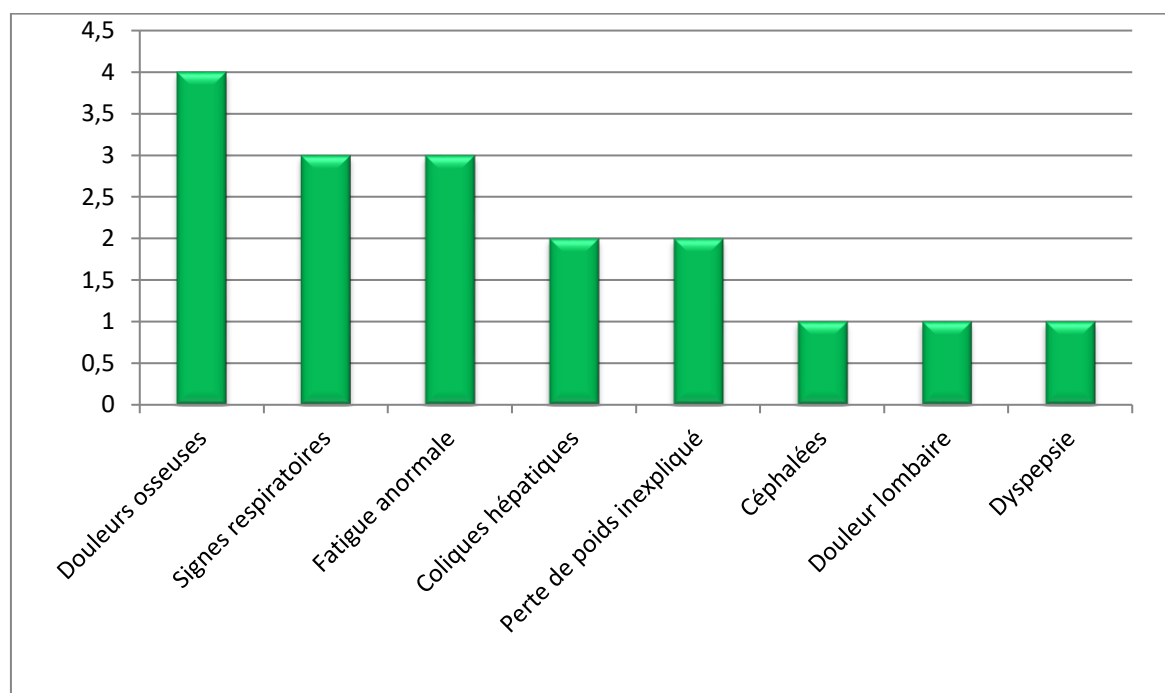


Figure 19: Répartition selon les signes cliniques révélateurs

2. Types de métastases

La quasi-totalité de nos patientes (88%) étaient diagnostiquées à un stade avancé avec présence des métastases d'emblée (de novo), tandis que 12 % des patientes avaient présenté des rechutes métastatiques après l'administration d'un traitement adjuvant avec des intervalles de rechutes différentes.

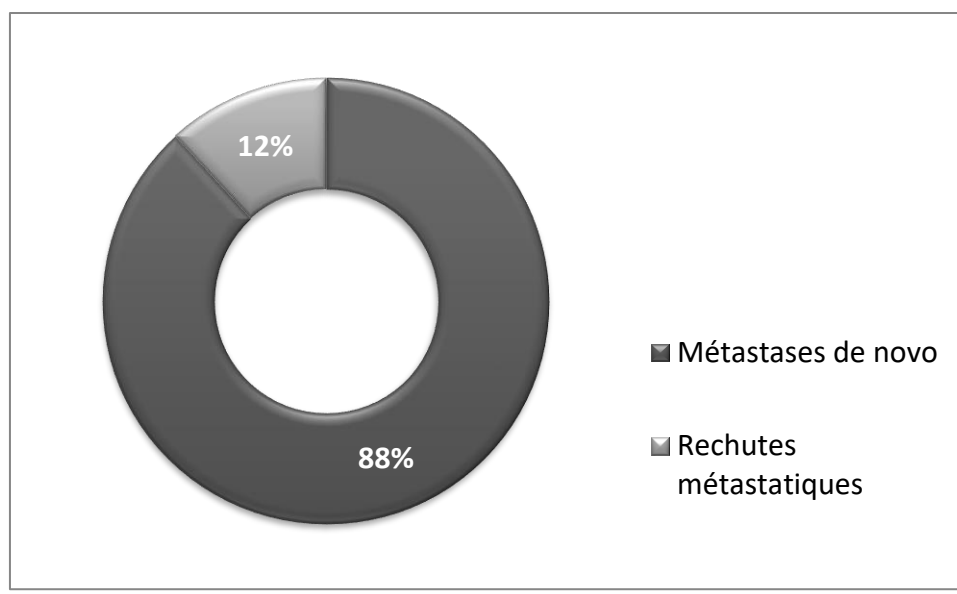


Figure 20: Répartition des patientes selon le type de métastases

Dans notre série, une patiente soit 6% a présenté une rechute métastatique entre 6 et 12 mois après traitement et une autre patiente a présenté une rechute après un an de traitement adjuvant.

Tableau VII: Répartition en fonction des intervalles de rechutes

Intervalle de rechute	Nombre de patiente	Pourcentage (%)
< 6mois	0	0%
6–12mois	1	6%
> 12mois	1	6%
Total	2	12%

3. Indice de performance OMS

Dans notre série, toutes les patientes étaient en bon état général avec un $PS \leq 1$

III. DONNEES PARACLINIQUES

1. Bilan d'extension

Un bilan d'extension, comprenant une scintigraphie osseuse et une TDM Thoraco-abdomino-pelvienne à la recherche de métastases a été réalisée chez toutes nos patientes. Un PET-scanner a été réalisé chez 3 patientes (18%), et une TDM avec IRM cérébrale chez une seule patiente (6%).

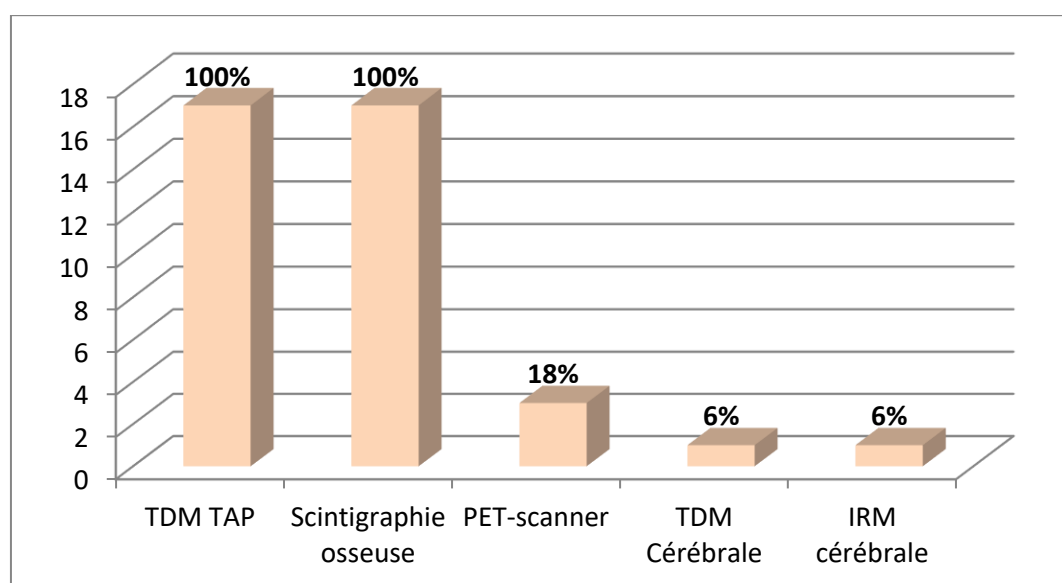


Figure 21: Bilan d'extension réalisé dans notre série

2. Sites métastatiques

Les métastases pulmonaires occupaient la première place avec un pourcentage de 53% soit 9 cas, suivies de métastases osseuses et hépatiques avec un taux 41% (7cas) et 35% (6cas) respectivement, tandis que le taux des métastases cérébrales dans notre étude ne dépasse pas 6% de l'ensemble des métastases (1 cas).

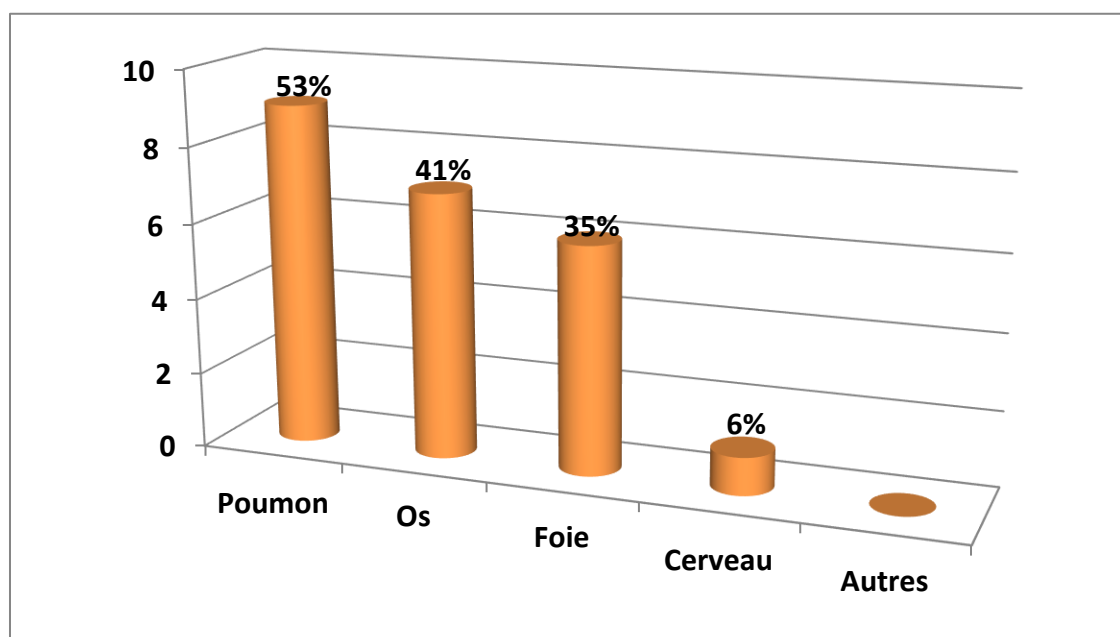


Figure 22: Répartition des métastases en fonction du siège

Dans notre série, la majorité des patientes avaient un seul site métastatique (12%).

Tableau VIII: Répartition selon le nombre de site métastatique

Nombre de sites métastatiques	Effectif	Pourcentage (%)
1 site	12	70,6%
2 sites	4	23,5%
3 sites	1	5,9%

IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

1. Etude histologique

a. Type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant(CCI) est le type histologique retrouvé chez la totalité de la population étudiée (17 patientes), tandis que le carcinome lobulaire infiltrant(CLI) n'était retrouvé chez aucune patiente.

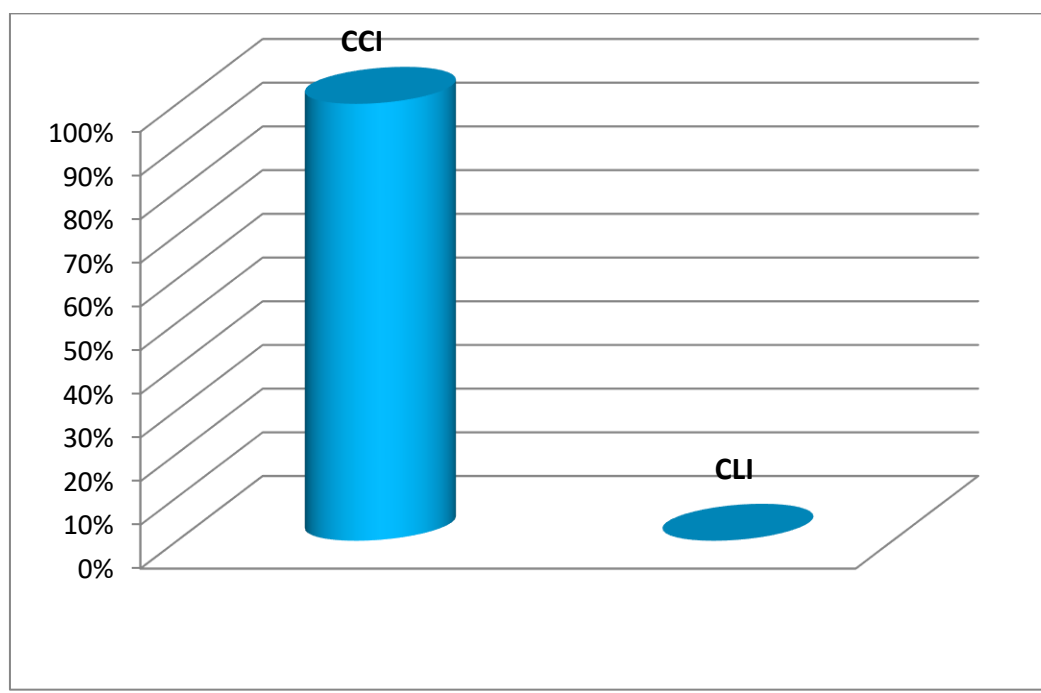


Figure 23: Répartition selon le type histologique

b. Grade SBR

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez toutes les patientes. Dans notre série, 58,82% des patientes étaient classées SBR III, alors que 41,17% étaient classées SBR II.

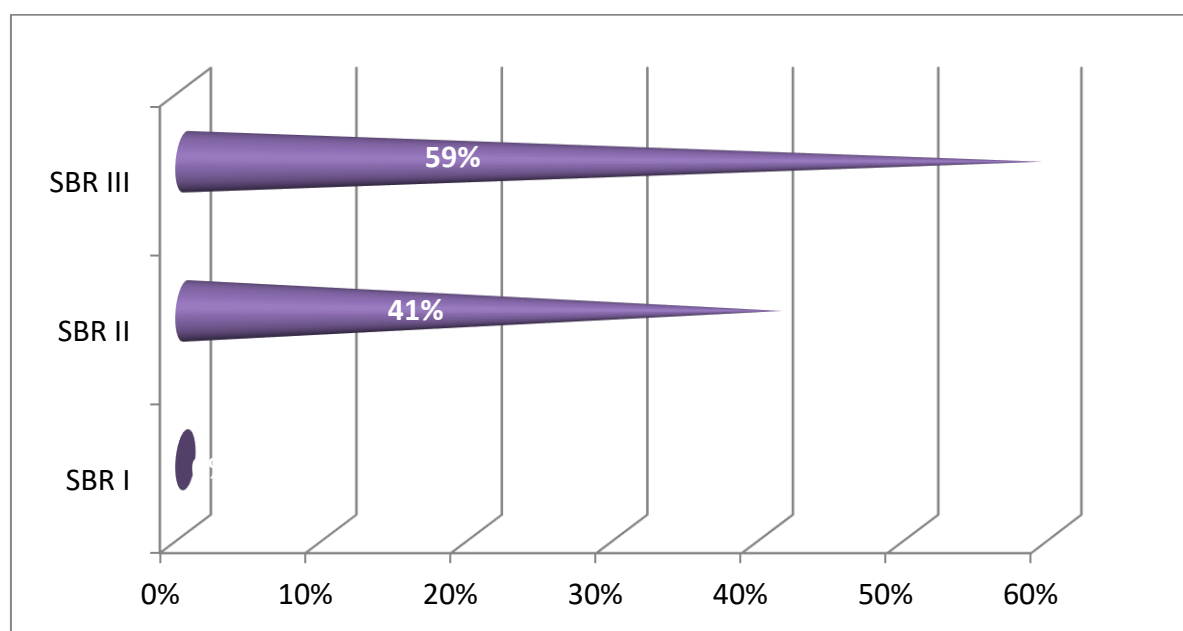


Figure 24: Répartition des patients selon le grade SBR

2. Etude immuno-histochimique

a. Récepteurs hormonaux

Dans l'ensemble de nos patientes, les récepteurs hormonaux (RH) étaient retrouvés chez 59% des patientes contre 41% de récepteurs hormonaux négatifs.

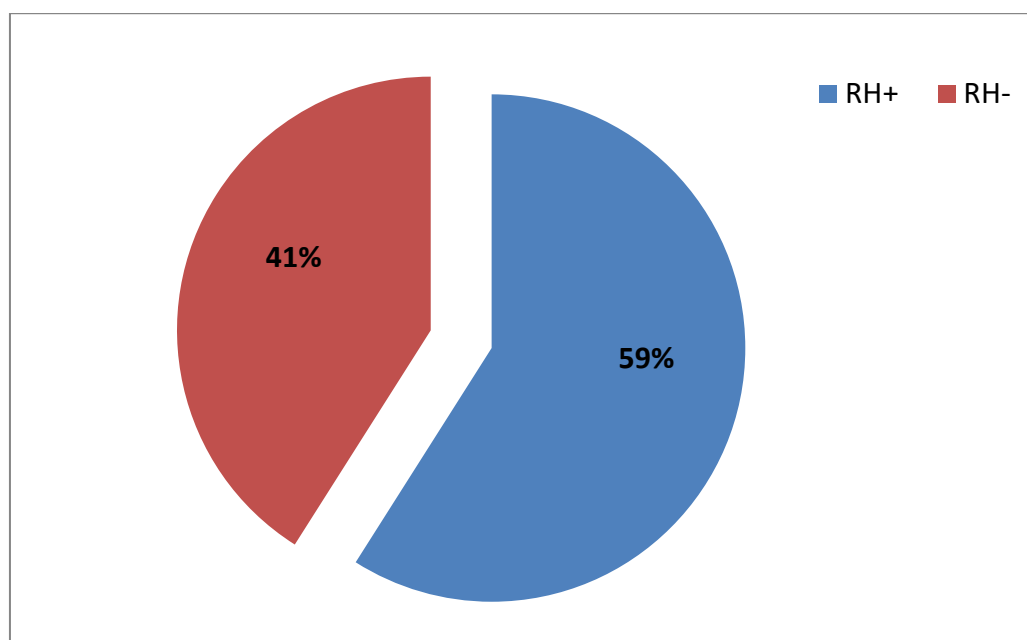


Figure25 : Résultats de la recherche des récepteurs hormonaux chez nos patientes

L'expression des récepteurs à l'œstrogène (RE) était retrouvée dans 59% alors que l'expression des récepteurs à la progestérone (RP) était retrouvée dans 47%.

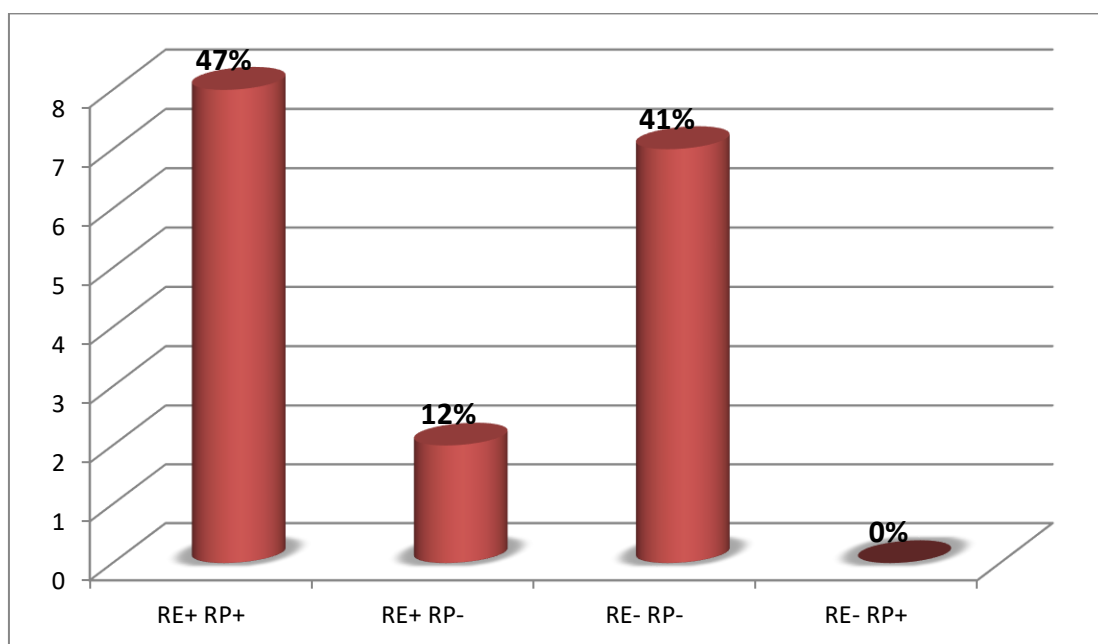


Figure 26: Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux (RH)

b. Statut de l'oncogène HER2

Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 15 patientes, soit 88,23% de la population étudiée. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 2 autres patientes chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+.

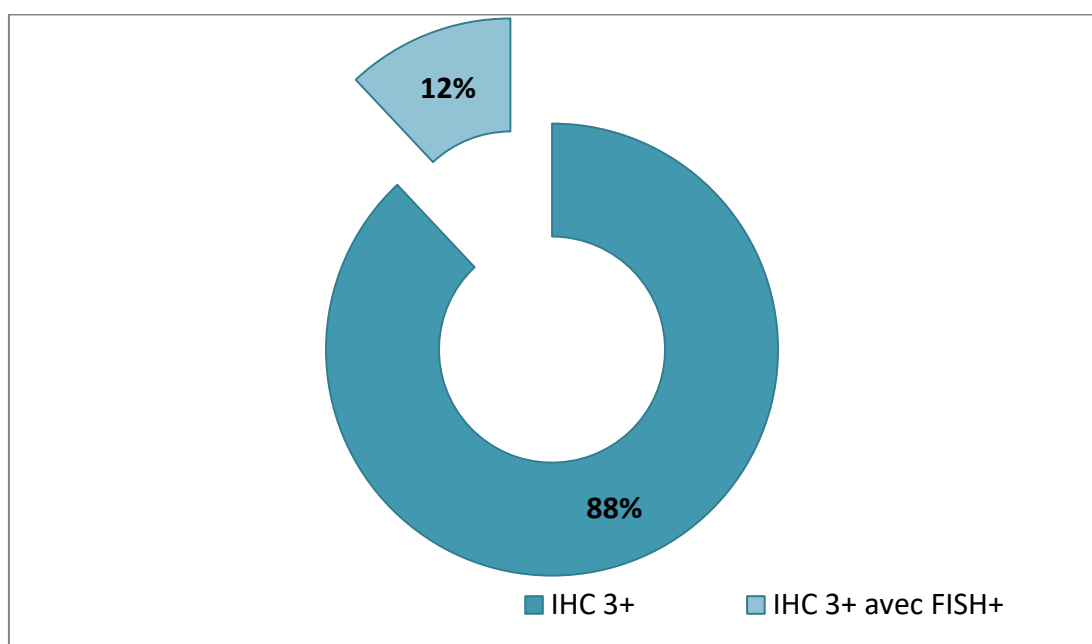


Figure 27 : Répartition selon la surexpression de l'HER2

V. ATTITUDE THERAPEUTIQUE

1. Traitement administré

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement par double blocage anti-HER2 associé à la chimiothérapie.

a. Protocole

Sur l'ensemble des patientes incluses, 15 soit 88% ont reçu le protocole Pertuzumab + Trastuzumab+ Docétaxel, et 2 patientes soit 12% ont bénéficié d'un protocole associant le Pertuzumab+Trastuzumab+Paclitaxel.

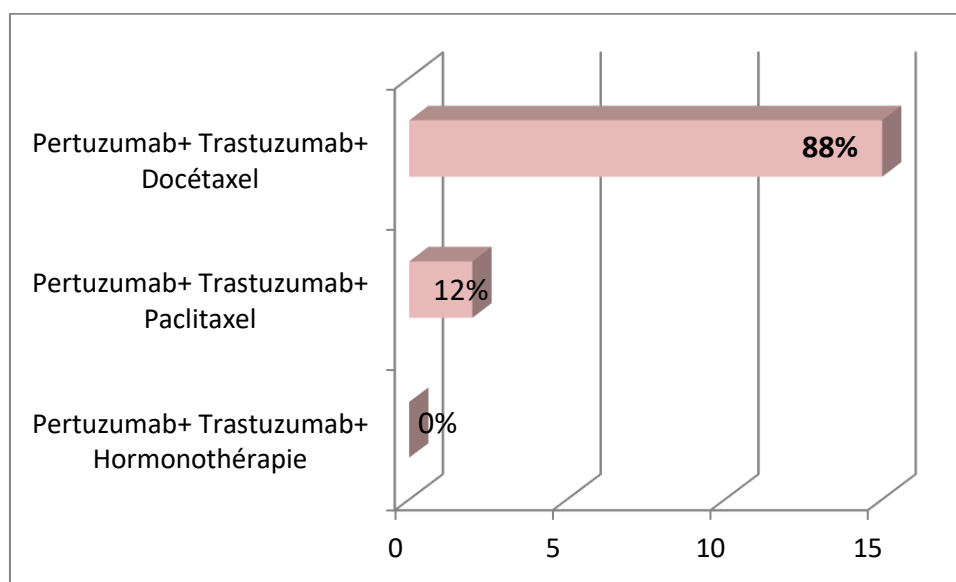


Figure 28: Répartition des patientes selon le protocole thérapeutique administré

Tableau IX : Les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre série

Protocole	Composition	Nombre de patiente	Pourcentage(%)
PHT	<u>6 cures de :</u> Docétaxel (Taxotere®) : 75–100 mg /m ² + Trastuzumab (Herceptin®) : 8mg/kg en dose de charge puis 6mg/kg + Pertuzumab (Perjeta®) : 840mg puis 420mg = (1 cure toutes les 3 semaines) <u>Suivies des cures de :</u> Pertuzumab + Trastuzumab Associées à l'hormonothérapie en cas de RH+.	15	88%
PHP	Paclitaxel (Taxol®) (80 mg / m ²) =hebdomadaire + Trastuzumab (Herceptin®) dose de charge 8 mg / kg → 6 mg /kg) = toutes les 3 semaines + Pertuzumab (Perjeta®) dose de charge 840 mg → puis 420 mg = toutes les 3 semaines		12%

b. Nombre des cures

Le nombre de cures administrés dans notre série varie selon chaque patiente allant de 11 à 30 cures.

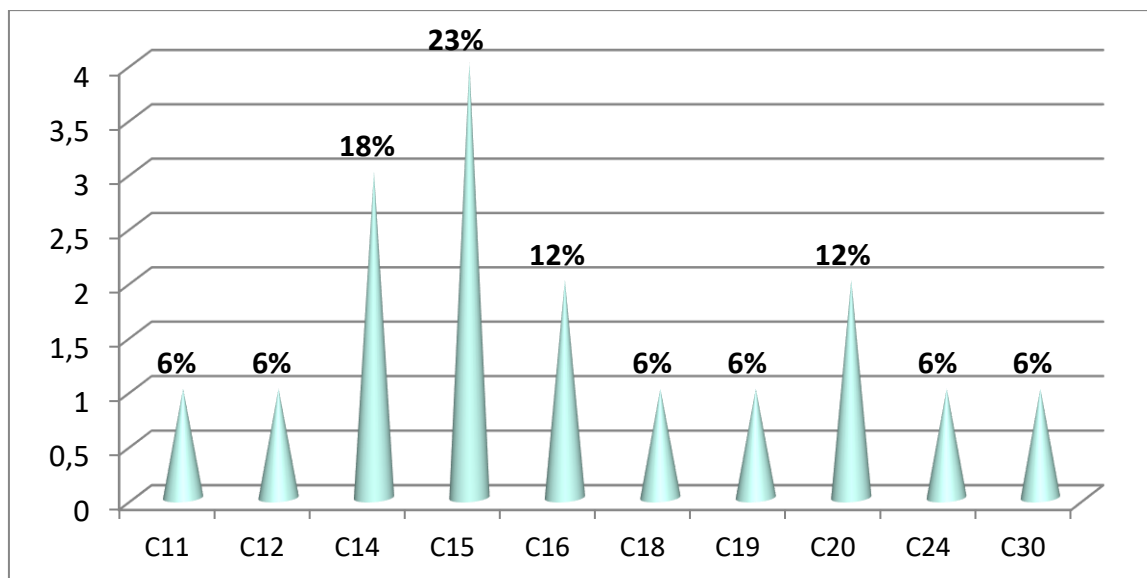


Figure 29: Répartition selon le nombre des cures administrés

2. Traitement hormonal de maintenance

Dans notre série, le traitement hormonal de maintenance a été prescrit après chimiothérapie chez 70 % des patientes RH+ (7cas).

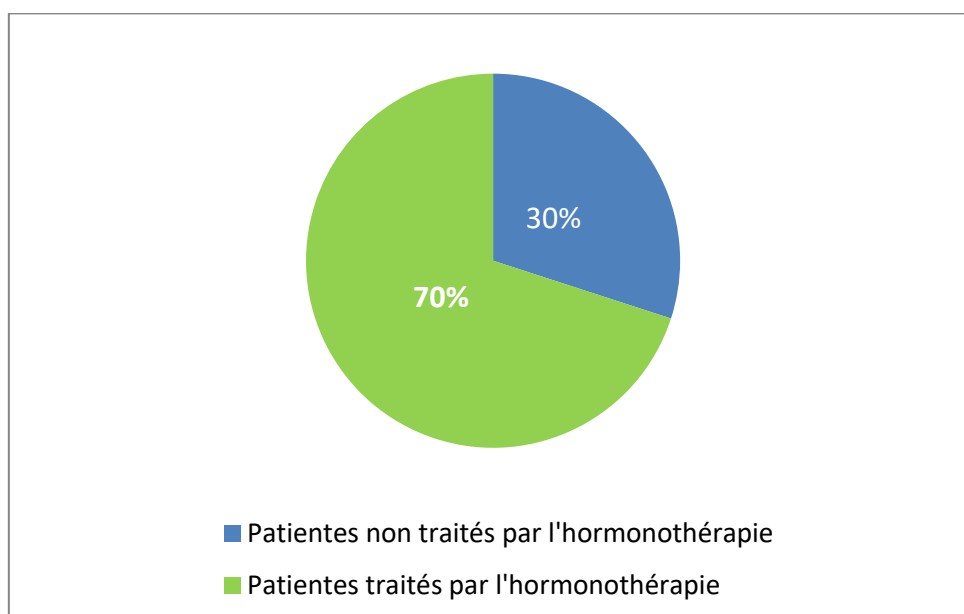


Figure 30: Pourcentage des patientes RH+ ayant reçu un traitement hormonal de maintenance

Parmi les patientes RH+ qui ont bénéficié d'un traitement hormonal de maintenance (57%) soit 4 patientes ont été traitées par le létrozole contre (43%) soit 3 patientes ont reçu un traitement à base de l'anastrozole.

Tableau X: Répartition selon le traitement hormonal administré pour les patientes

RH+

Traitement hormonal	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Létrozole	4	57%
Anastrozole	3	43%
Total	7	100%

VI. EVALUATION

1. Survie sans progression

La survie sans progression (SSP) moyenne dans notre série est estimée à 16 mois.

2. Toxicité

Les effets indésirables les plus fréquents dans notre série, sont: la neutropénie retrouvée chez 5 patientes soit un taux de 29,4% et les diarrhées chez 4 patientes soit 23,5%.

Par contre, aucune de nos patientes n'a présenté une cardiotoxicité.

Tableau XI: Répartition des patientes selon la toxicité thérapeutique

Toxicité	Nombre de patiente	Pourcentage (%)
Neutropénie	5	29,4%
Neutropénie fébrile	1	5,9%
Diarrhée	4	23,5%
Prurit	2	11,7%
Lésions cutanées	1	5,9%
Cardiotoxicité (FEVG < 50%)	0	0%

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

1. INCIDENCE

Le gène HER2 est amplifié ou surexprimé dans 20 à 30% des cas du cancer du sein [203,204], 22% des cancers non avancés, 35% des cancer localement avancés et métastatiques et dans 40% des cancers inflammatoires [205].

Dans notre série, l'HER2 est surexprimée dans 21% des cas. Ce taux reste dans les limites de positivité recommandé.

Ce taux est également respecté dans plusieurs études : l'étude **Dickens C et al.** en Afrique du sud (24%) [206], l'étude tunisienne de **Fourati A et al.** [207], l'étude égyptienne de **Salhia B et al.** (25%) [208] et l'étude marocaine de **El Idrissi E et al.** (29%) [209]. D'autres auteurs **Clarks Ca et al.** [210] et **Melissa R et al.** [211] ont trouvé des taux d'expression plus bas.

Tableau XII: Comparaison de la surexpression d'HER2 selon différentes séries de la littérature

Série	Nombre de cas	Pourcentage
C. Dickens et al, Afrique du sud [206]	8857	24%
A. Fourati et al, Tunis [207]	966	27%
B. Salhia et al, Egypte [208]	359	25%
E. El Idrissi et al, Maroc [209]	2260	29%
C.A. Clarke et al, USA [210]	91 908	16%
R. Melissa et al, Angleterre [211]	103 568	10%
Notre série	104	21%

2. AGE

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein [212]. A partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre : environ 64% des femmes ont plus de 55 ans lors du diagnostic de leur cancer [213]. Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune et environ 15 à 20% des cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans, c'est parmi ces cancers que la fréquence d'une mutation génique de type BRCA1 ou BRCA2 est la plus fréquente [212].

Selon le registre des cancers de la ville de Casablanca, l'âge moyen de survenue du cancer du sein se situe à 49,5 ans [27]. Et selon le registre des cancers de Rabat, cette moyenne d'âge se situe à 50,7 ans. [214]

Dans notre série, l'âge moyen de survenue de cancer du sein était de 56,3 ans ceci ne concorde pas avec les données de la littérature ou la moyenne d'âge de survenue est de 61 ans [215], et qui est un peu plus élevé par rapport à celle rapporté par les registres de cancer de notre pays.

Toutes fois nous rejoignons les résultats obtenus par les différentes séries effectuées au Maroc et aux autres pays de Maghreb telle que la Tunisie.

- Au Maroc :

- ❖ Série de **Tajeddine** [216] (centre d'oncologie de Marrakech) où l'âge moyen était de 53,3 ans.
- ❖ Série de **F.Koali** [217] (Service de chirurgie générale HMA 2015–2016) où l'âge moyen de survenue était de 53 ans.

- En Tunisie :

- ❖ Série de **Laamouri** [218] (Institut Salah Azaiez) où l'âge moyen était de 55,5 ans, plus élevé que celui rapporté dans les registres du Sud et Nord de la Tunisie (âge moyen de 52,9 ans) [215].

- En Algérie :

- ❖ Série de Sakhri [219] (centre d'oncologie de Tizi Ouzou) la moyenne d'âge de survenue de cancer du sein est inférieure la nôtre et estimée à 49 ans, ce qui correspond à l'âge de diagnostic des différents registres Algériens [220].

La moyenne d'âge de nos patientes était également proche de celle rapportée par les pays développés, en particulier en France et les Etats Unis, ou la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 60ans [221,222].

Tableau XIII: L'âge moyen de notre série comparé à ceux de la littérature.

Série	Age moyen
Notre série	56,3 ans
Registre national du Grand Casablanca [27]	49,5 ans
Registre national de Rabat [214]	50,7 ans
Série de Tajeddine [216], Maroc	53,3 ans
Série de F.Koali [217], Maroc	53 ans
Série de Laamouri [218], Tunisie	55,5 ans
Série de Sakhri [219], Algérie	49 ans
France [221]	60 ans
Etats-Unis [222]	60 ans

II. LES METASTASES

1. RECHUTES PRECOCES

Environ 25 à 30 % des femmes sont diagnostiquées avec des métastases durant la surveillance après un traitement adjuvant pour une maladie du sein localisée ou localement avancée [223]. Les études épidémiologiques ont montré que le risque de rechute est surtout augmenté en présence d'un statut ganglionnaire positif lors du diagnostic initial, une taille tumorale importante, un indice de prolifération Ki67 élevé. Ainsi qu'une surexpression de l'oncogène HER-2.

L'âge des patientes au moment du diagnostic est également un des facteurs pronostiques prédictifs des rechutes. En effet, les femmes âgées ont un taux de rechute plus élevé qui peut être expliqué à la fois par un taux de réponse plus faible à la chimiothérapie chez les femmes ménopausées et aussi par une augmentation des effets secondaires responsable d'une diminution des doses de chimiothérapie et donc une diminution de son efficacité [224]. Globalement la chimiothérapie adjuvante permet une réduction de ≥ 40 % du risque de rechute. L'intervalle libre entre le traitement initial et l'apparition de la première métastase est un des éléments à prendre en compte. Plus l'intervalle libre entre la tumeur initiale et la survenue de la maladie métastatique est long, meilleur sera le pronostic [225].

Le délai médian de rechute était variable selon les études :

- Série **Lakhrissi.M** [226] : Parmi les 55 patientes non métastatiques, 25 ont développé des métastases à distance soit 41,7%. Le délai moyen de survenue des métastases était de 30 mois (6 mois à 70 mois). Chez toutes les patientes ayant présenté des métastases à distance, un site métastatique unique était retrouvé chez les 23 patientes. Le siège métastatique le plus fréquent était l'os dans 60 % des cas.

- Etude **Corina J. G. van den Hurk et al. [227]** : Sur l'ensemble de 33 771 patientes M0 suivis pour une durée plus de 5ans, (24%) patientes ont développé une rechute métastatique, dont (67%) durant les 5 ans suivant le diagnostic initial. Le risque de survenue de métastases était le plus élevé dans les 2,5 années suivant le diagnostic
- Série **Bensouda et al. [228]** : Etude rétrospective incluant 240 patientes suivis pour cancer du sein durant une période imprécise. Le délai médian de rechute métastatique était de 73mois.

Dans notre série, les rechutes métastatiques étaient observées chez seulement 12% (2 cas) de l'ensemble de nos patientes, ayant reçu un traitement adjuvant à base de chimiothérapie. Le délai moyen de rechute pour ces 2patientes était 29mois (10-48mois).

Tableau XIV: Le délai médian de rechutes métastatiques de notre série comparée à celui des autres séries

Etude	Fréquence de rechutes métastatiques	Délai de rechute
Lakhrissi.M [226]	41,7%	30mois
Corina J. G. van den Hurk et al. [227]	24%	<30mois
Bensouda et al. [228]		73 mois
Notre étude	12%	29mois

2. METASTASES DE NOVO

Le cancer du sein métastatique de novo représente 5 à 6% de l'ensemble des cancers du sein dans les pays occidentaux soit en France environ 2500 nouveaux cas par an. [229]

Dans notre série, le taux des métastases de novo était de 88% des cas de l'ensemble des cas étudiées, Ce qui ne concorde pas avec les résultats de l'étude **Albain KS et al.** [230] qui a objectivé un taux des métastases de novo estimé à 80%. Dépassant de loin les données de la littérature qui rapporte une fréquence allant jusqu'à 30% et celle rapportés par l'étude **Beslija S. et al.** (6 à 10%). [231]

Et selon l'étude **C, Darcourt J et al.** [232]: Le bilan d'extension a révélé des métastases à distance au moment de diagnostic chez 12 patientes soit 5,7% des cas. La répartition des localisations métastatiques était comme suit : hépatiques dans 58,3%, pulmonaires dans 16,6%, et osseuse dans 16,6%.

Dans la série **Ben Ahmed S. et al.** : Les métastases à distance ont été révélatrices du diagnostic dans 7 % des cas. Les sites métastatiques étaient osseux (56 %), pulmonaires (32 %), hépatiques (30 %), les métastases étaient uniques dans 60 % des cas. [233]

Par contre, les sites métastatiques les plus fréquents dans notre série, étaient pulmonaires (53%) suivi des métastases osseuses (41%).

**Tableau XV: Le taux des de métastases de novo dans notre série comparée avec les
différentes séries de la littérature**

Série	Les métastases de novo (%)
Notre série	88%
Albain KS et al. [230]	80%
Beslija S et al. [231]	6 à 10%
C, Darcourt J et al. [232]	5,7%
Ben Ahmed Set al. [233]	7%

III. EVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

1. SURVIE SANS PROGRESSION

Dans le contexte du cancer du sein métastatique, la SSP est parmi les mesures intermédiaires largement utilisées dans les essais cliniques de phase III en cancers avancés afin d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements anticancéreux, se définit comme étant le temps entre la randomisation et la progression de la tumeur ou le décès toutes causes [234]. A ce jour, il n'existe pas de critère standard pour définir la progression d'un cancer. De nombreux critères peuvent être utilisés, notamment le « Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) » [335] et le « World Health Organization Response Criteria » [336] et ils doivent être clairement spécifiés dans un protocole d'essai clinique.

De façon générale, la progression d'un cancer est définie par un certain pourcentage d'augmentation de la taille d'une tumeur ou d'une lésion métastatique (augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles, critères RECIST), une apparition de nouvelles lésions, des résultats de tests sanguins ou d'examens radiologiques anormaux ou une apparition / aggravation des symptômes de la maladie [337]

Plusieurs auteurs ont rapporté un meilleur taux de la survie sans progression pour les patientes suivies pour cancer du sein métastatiques HER2+, bénéficiant d'un double blocage HER2 associant une chimiothérapie (docétaxel ou paclitaxel) avec du trastuzumab et du pertuzumab :

- L'étude **CLEOPATRA** [238] : a randomisé 808 patientes entre le double blocage trastuzumab – pertuzumab et docétaxel ou trastuzumab et docétaxel avec placebo. L'ajout de pertuzumab à l'association de trastuzumab et de docétaxel a prolongé la survie sans progression d'une

médiane de 6,1 mois (18,5 versus 12,4mois).

- L'essai **PERUSE [239]** : Une étude de phase II a été publiée par la suite, sur le pertuzumab en association avec le trastuzumab et le paclitaxel, dont le critère d'évaluation principal est la SSP à 6 mois. Les patientes recevaient du paclitaxel hebdomadaire, et toutes les 3 semaines de trastuzumab et de pertuzumab. Le résultat rapporté par cette étude est que le double blocage associé au paclitaxel a permis une survie sans progression à 6 mois dans (75%) des cas.

On a objectivé une survie sans progression moyenne estimée à 16mois (7–26mois) sur l'ensemble de nos patientes, dont 15 patientes ont reçu le protocole PTH (88%), et 2 patientes ont été traitées par le protocole PTP soit (12%).

Tableau XVI : La moyenne de la SSP de notre étude comparée avec les autres études

Etude	La moyenne de la SSP (mois)
CLEOPATRA [238]	18mois
PERUSE [239]	6mois
Notre étude	16 mois

2. TOXICITE

La chimiothérapie peut être responsable de complications, dont beaucoup disparaissent à court terme: nausées, vomissements, alopecie, aplasie médullaire, neuropathies, ...

Chez les femmes non ménopausées, la chimiothérapie peut induire une ménopause précoce, dont les effets secondaires sont majeurs et sont source d'une mauvaise qualité de vie : bouffées de chaleurs, diminution de la libido, sécheresse et atrophie vaginale et ostéoporose.

Toutefois certains effets secondaires comme la fatigue, les troubles cognitifs, les troubles de la fertilité, les rares cas de cardiotoxicité [240] et de leucémies secondaires demeurent préoccupants à long terme.

- Trastuzumab [241]: Sa toxicité peut être cardiaque, c'est pourquoi, l'association concomitante du Trastuzumab et des Anthracyclines ne doit pas être recommandée.
- Pertuzumab [241]: L'essai (TRYPHAENA) a évalué la tolérance cardiaque de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans anthracycline, il n'a pas mis en évidence de cardiotoxicité majeure en associant le pertuzumab aux anthracyclines.

Sur l'ensemble de nos patientes, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

Neutropénie (29,4%) et les diarrhées (23,5%) suivi du Prurit (11,7%) et d'une neutropénie fébrile retrouvé chez une seule patiente (6%).

Cependant la cardiotoxicité (FEVG < 50%) n'était pas présente dans notre série.

- L'étude **CLEOPATRA [238]** : Les effets secondaires observés lors de cette phase III et avec une fréquence supérieure dans le bras pertuzumab, trastuzumab et docétaxel étaient des diarrhées, des cas d'éruption ou de xérose cutanée, des mucites et des neutropénies fébriles.

En ce qui concerne les effets secondaires sévères (grade 3 ou plus), seules les neutropénies fébriles (13 %) et les diarrhées (7,9 %).

Le point important sur le plan de la tolérance est que l'ajout du pertuzumab au traitement de référence par trastuzumab–docétaxel ne majore pas l'incidence des effets secondaires cardiaques. Les toxicités ventriculaires gauches sévères (baisse de plus de 10 % de le FEVG étaient retrouvées dans 3,8 % des cas pour le bras pertuzumab.

- Selon l'essai **PERUSE (Bachelot et al.) [239]** : Les toxicités liés au double blocage associé au paclitaxel hebdomadaire incluaient l'alopécie (100%), la fatigue (94%), l'élévation ALAT / ASAT (88%), la neuropathie (88%), la diarrhée (75%), éruption cutanée (56%), changements des ongles (50%), nausées (44%), les mucites (44%) et la peau sèche (38%). Les toxicités grades 3/4 comprenaient la septicémie (6%), la cholécystite (6%), la fatigue (6%), l'ulcération cutanée (6%) et la dégénérescence maculaire kystique (6%).

La FEVG médiane était de 58%, et sans aucun événement cardiaque à 6 mois.

Tableau XVII: Le pourcentage des effets indésirables fréquents dans notre étude comparée aux autres études

Etude	%Neutropénie fébrile	%Diarrhées	%Neutropénie	Cardiotoxicité (FEVG<50%)
CLEOPATRA	13 %	7,5%	–	3,8%
PERUSE	–	75%	88%	0%
Notre étude	6%	23,5%	29,4%	0%

IV. HORMONOTHERAPIE DE MAINTENANCE POUR LES PATIENTES (RH+)

L'hormonothérapie de la maladie métastatique intéresse particulièrement les tumeurs présumées hormonosensibles RE+ et/ou RP+, avec une cinétique lente, un intervalle prolongé entre tumeur initiale et évolution métastatique, des métastases osseuses ou cutanées plutôt que viscérales. En cas d'urgence thérapeutique, le traitement sera débuté par une chimiothérapie jusqu'à stabilisation puis l'hormonothérapie sera prescrite par la suite [242].

Dans le cancer du sein métastatique, le blocage de la signalisation oestrogénique fut la première stratégie thérapeutique utilisée dans ce type de cancer et demeure le traitement de référence (Tamoxifène, IA, Fulvestrant).

Trois études rétrospectives, ont observé dans des analyses multifactorielles un bénéfice d'une HT de maintenance pour la survie sans rechute et pour deux d'entre elles pour la survie globale. Bien que ces études soient de niveau de preuve insuffisant, l'importance du bénéfice observé (d'environ un an pour le délai avant progression, et de 20 % pour la survie), la cohérence du résultat, la faible toxicité d'un tel traitement de maintenance conduisent à proposer une HT d'entretien après une première ligne de CT pour une tumeur RH+. Il en résulte que les études randomisées évaluant une nouvelle CT devraient autoriser la possibilité de donner une HT de maintenance après obtention d'une réponse. [243]

Les recommandations de l'**ESMO** actualisées de 2020 préconisent pour leur part l'utilisation d'un traitement hormonal associé à la thérapie ciblée comme traitement d'entretien après l'arrêt de la chimiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ER-positif / HER2 positif, pour qui le traitement par double blocage : chimiothérapie + une thérapie ciblée anti HER2 a été choisi comme traitement de première intention et a apporté un bénéfice. [198]

CONCLUSION

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. On connaît un certain nombre de facteurs de risque de cancer du sein même s'il existe encore aujourd'hui des incertitudes quant à l'implication et au poids de plusieurs de ces facteurs. On distingue des facteurs de risque internes constitutifs des individus (prédisposition génétique, obésité, vie génitale...) et des facteurs de risque externes, liés à l'environnement et aux modes et conditions de vie. Mais, aucun facteur n'a pu être impliqué directement dans l'étiopathogénie de ce cancer, à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition, en particulier les gènes BRCA1 et 2, impliqués dans 5–10% des cas de cancer du sein.

De nombreux traitements font partie de l'arsenal thérapeutique de cancer du sein métastatique, et le choix du meilleur traitement dépend de plusieurs facteurs tels que le statut des récepteurs hormonaux, le statut HER2, l'emplacement des métastases et l'état de santé global de la patiente.

Le standard thérapeutique de la première ligne métastatique des patientes HER2 amplifié repose donc actuellement sur l'association du Pertuzumab – Trastuzumab – chimiothérapie par Docétaxel, qui a permis de prolonger significativement la survie et d'améliorer la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+, sans surtoxicité majeure. Mais la prise en charge des malades devrait être multidisciplinaire, englobant tous les aspects du traitement notamment palliatif.

Cependant, la prévention primaire du cancer du sein paraît difficile étant donné son étiologie multifactorielle. Il importe que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé. Ceci par la mise en place d'une politique de dépistage par la promotion de programmes d'information et de formation des femmes (auto examen des seins), la formation des agents de santé et des médecins praticiens.

RESUME

Résumé

Le cancer de sein métastatique est reconnu comme étant une maladie incurable et dont la prise en charge est palliative, mais durant ces dernières années, on a observé une augmentation de la survie globale des patientes ayant un cancer de sein métastatique Her2+, ceci est grâce au développement de nouvelles thérapeutiques notamment ciblées.

Notre étude a pour but d'évaluer l'intérêt de la double association pertuzumab à la bithérapie de référence (trastuzumab + chimiothérapie) chez les patientes ayant un cancer de sein métastatique et son impact sur la survie globale.

C'est une étude rétrospective étalée sur une période de 2ans (2018–2019) menée au sein de service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès.

Abstract

Metastatic breast cancer is recognized as an incurable disease and whose management is palliative, but in recent years there has been an increase in the overall survival of patients with metastatic Her2 + breast cancer, this is thanks to the development new, particularly targeted therapies.

Our study aims to assess the value of the double combination pertuzumab to the reference dual therapy (trastuzumab + chemotherapy) in patients with metastatic breast cancer and its impact on overall survival.

This is a retrospective study spread over a period of 2 years (2018–2019) carried out in the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes.

ملخص

يُعرف سرطان الثدي المنتشر على أنه مرض عضال ويكون علاجه مسكناً ، ولكن في السنوات الأخيرة كانت هناك زيادة في أمد حياة المريض بشكل عام للمرضى المصابين بسرطان الثدي المنتشر موجب المستقبل HER2 ، وذلك بفضل تطور العلاجات المستهدفة الجديدة

تهدف دراستنا إلى تقييم التركيبة المزدوجة بيرتوزوماب مع العلاج المرجعي (تراستوزوماب + العلاج الكيميائي) لمرضى سرطان الثدي المنتشر وتأثيره على أمد حياة المريض بشكل عام

هذه دراسة رجعية امتدت على فترة سنتين (2018-2019) نفذت في قسم الأورام

الطبية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس

REFERENCES

- [1]. Ferlay et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer*: 00, 1–13 (2018) 2018 UICC.
- [2]. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. MOROCCO GLOBOCAN 2018 (IARC) Section of Cancer Information.
- [3]. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. MOROCCO GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information.
- [4]. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2005; 10(Supplement 3):20–29.
- [5]. Mariani G. Breast cancer: New developments in the treatment of metastatic breast cancer: from chemotherapy to biological therapy. *Ann Oncol*. 1 juin 2005; 16(suppl_2):ii191–ii194.
- [6]. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Superior long-term survival benefits of trastuzumab plus docetaxel compared to docetaxel alone in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: patients surviving more than 4 years in the M77001 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 100:S103
- [7]. Thomas Bachelot, Olivier Tredan. Chapitre 15. Cancers du sein métastatiques. *Maladies du sein (2ème édition)*. 2011, p 129–136.
- [8]. Slamon DJ, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and. *Science*. 1987; 3798106(177):235.
- [9]. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *Jama*. 2004; 291(16):1972–1977.
- [10]. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2negative cohort. *The Lancet*. 2010; 375(9712):377–384.

- [11]. Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F.
HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend.
Curr Opin Obstet Gynecol. 2007; 19(1):56-62.
- [12]. Guiu S, Fumoleau P. Pertuzumab and T-DM1: New perspectives in the treatment of HER2-positive breast cancer.
ONCOLOGIE. 2015;17(5-6):263-270.
- [13]. Sabatier R, Gonçalves A. Autorisation de mise sur le marché du pertuzumab (Perjeta®) dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Bull Cancer 2014 ; 101 : 765-71. doi : 10.1684/bdc.2014.1940.)
- [14]. Dr. Ananya Mandal, MDReviewed by April Cashin-Garbutt, MA (Editor)
Histoire du cancer du sein [https://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer-(French).aspx)
- [15]. Histoire de la lutte contre le cancer du sein Publié par: [CBCN TEAM](#) 2018-09-10
<https://www.cbcn.ca/fr/blog/our-stories/breast-cancer-history>
- [16]. LE CANCER À TRAVERS LES ÂGES, MAJ 8 août 2020
<https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/le-cancer-travers-les-ages.html/>
- [17]. . Jean-Luc Nothias «Le cancer du sein est connu depuis l'Antiquité» Cancer du sein: «Octobre rose»
Publié le 07/10/2014
<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/10/07/22875-cancer-sein-est-connu-depuis-lantiquite>
- [18]. Brève histoire du cancer du sein VIVRE, LE MAGAZINE CONTRE LE CANCER
https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26490_breve-histoire-du-cancer-du-sein
- [19]. Fondation Iala Salma « PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES CANCERS »
<http://www.contrelecancer.ma/fr/alsc>
- [20]. REGISTRE DES CANCERS — de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 - 2012
https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf

- [21]. Plan national de prévention et de contrôle du cancer SYNTHÈSE 2010–2019
https://www.sante.gov.ma/Documents/Synthese_PNPCC_2010-2019.pdf
- [22]. ancho–Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. Presse Med. (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>
- [23]. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries
Freddie Bray, BSc, MSc, PhD1; Jacques Ferlay, ME2; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD3; Rebecca L. Siegel, MPH4; Lindsey A. Torre, MSPH5; Ahmedin Jemal, PhD, DVM6
- [24]. Harouna, Y. D. (2001). La femme d'Afrique et son chirurgien face au cancer du sein. Médecine Afr Noire, 48 (2).
- [25]. Corbex M. et al., Features of breast cancer in developing countries, examples from North–Africa, Eur J Cancer (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.016>
- [26]. OMS. Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie. WHO. Disponible sur:
[[Http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/](http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/), consulté le 3 juill 2016].
- [27]. REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012 registre des cancers – Fondation Lalla Salma Édition 2016
- [28]. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. Annu Rev Publ Health 1996; 17: 47–67.
- [29]. KRISTIN ROJAS, MD, and ASHLEY STUCKEY, MD
Department of Obstetrics and Gynecology, Women & Infants Hospital of Rhode Island, The Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island
CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
Volume 59, Number 4 651–672 copyright © 2016 Wolters Kluwer Health ,Inc .
- [30]. Espié, M., Hamy, A. S., Eskenazy, S., Cuvier, C., & Giacchetti, S. (2012). Épidémiologie du cancer du sein. EMC – Gynécologie 2012, 7 (4), 1–17.
- [31]. Nouni K, Assabane A, Elkacemi H, Kabbaj H, Kebdani T, Hassouni K, et al. Le cancer du sein chez l'homme à l'Institut national d'oncologie de Rabat : à propos de 122 cas. Particularités épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14:581

- [32]. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 142(1):165–175.
- [33]. Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data? *Open J Obstet Gynecol.* 2015;5(02):79.
- [34]. Cancer CGoHFiB: Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology* 2012, 13(11):1141–1151 – Google Schola
- [35]. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécol Obstét Fertil* 2011 ; 39:486 – 490
- [36]. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvaile G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries *Int J Cancer* 1990 ; 46:597 – 60
- [37]. Louise A. Brinton, Nancy A. Potischman, Christine A. Sanson, Janet B. Schoenberg, Ralph J. Coates ,Marilie D. Gammon ,Kathleen E. Malone ,Janet L. Stanford et Janet R. Daling Allaitement et risque de cancer du sein *Causes et contrôle du cancer le volume 6* , pages199 – 208 (1995)
- [38]. Amy Trentham-Dietz, Brian L. Sprague, John M. Hampton, Diana L. Miglioretti, Heidi D. Nelson, Linda J. Titus, Kathleen M. Egan, Patrick L. Remington, and Polly A. Newcomb Modification of breast cancer risk according to age and menopausal status: A combined analysis of five population-based case-control studies
- [39]. H Furberg, B Newman, P Moorman, R Millikan Lactation and breast cancer risk. *International Journal of Epidemiology*, Volume 28, Issue 3, Jun 1999, Pages 396– 402, <https://doi.org/10.1093/ije/28.3.396> 01 June 1999

- [40]. Loren Lipworth, L. Renee Bailey, Dimitrios Trichopoulos
History of Breast-Feeding in Relation to Breast Cancer Risk: a Review of the Epidemiologic Literature JNCI: *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 92, Issue 4, 16 February 2000, Pages 302–312, <https://doi.org/10.1093/jnci/92.4.302> Published: 16 February 2000
- [41]. Breast cancer and breastfeeding Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328): 18795
- [42]. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
- [43]. HELENA Jernstrom Niklas Ioman, oskar T. Johannsson. IMPACT OF Teenage oral contraceptive use in population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J cancer*, 2005.41(15):2312–20.
- [44]. D.Pragout, V.Laurence, H.Baffet, B.Racah-Tebeka, C.Rousset-Jablonski
Contraception et cancer. *RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2018).
<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.010>.
- [45]. Lina S Mørch, Charlotte W Skovlund, Philip C Hannaford, Lisa Iversen, Shona Fielding, Øjvind Lidegaard
Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer 2017 Dec 7;377(23):2228–2239.
- [46]. E. Cordina-Duverger, P. Guénel *Épidémiologie des cancers du sein* cancer du sein © 2016, Elsevier Masson SAS
- [47]. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, and Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New England Journal of medicine* [June 15, 1995](#)

- [48]. Lan, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer
- [49]. Agnès Fournier, Catherine Hill, Françoise Clavel-Chapelon, Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein Hormone replacement therapy and breast cancer risk Bulletin du cancer 90, 10 (2003) 821–31
- [50]. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001; 2: 133–40.
- [51]. Epidemiology of Breast Cancer Findings from the Nurses' Health Study Graham A. Colditz, M.B.B.S., Dr. PH
- [52]. K McPherson , CM Steel et JM Dixon Cancer du sein – épidémiologie, facteurs de risque et génétique 9 sept 2000
- [53]. Stella Winters, Charmaine Martin, Daniel Murphy, Navkiran K. Shokar Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening , Volume 151 ISSN 1877-1173 © 2017 Elsevier Inc .<http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
- [54]. Espié M, Hamy AS, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. EMC-Gynécologie 2012. 2012;7(4):1–17.
- [55]. Graham A. Colditz, Bernard Rosner Cumulative Risk of Breast Cancer to Age 70 Years According to Risk Factor Status: Data from the Nurses' Health Study American Journal of Epidemiology, Volume 152, Issue 10, 15 November 2000, Pages 950 964, <https://doi.org/10.1093/aje/152.10.950>
- [56]. Telle-Lamberton M. Données épidémiologiques sur le cancer du sein radio-induit Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2008 ; 56:235 – 24
- [57]. Demoor-Goldschmidt C, Supiot, Mahe BF. Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille prépubère comme organe à risque Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:140 – 15
- [58]. J.-L. Schlienger et al. Obésité et cancer. La Revue de médecine interne 30 (2009) 776–782.

- [59]. Eichholzer M, Schmid SM, Bovey F. Impact of overweight and obesity on postmenopausal breast cancer : Analysis of 20-year data from Switzerland Arch Gynecol Obstet 2012 ; 285:797–803.
- [60]. . Cohorte E3N.
<http://www.e3n.fr/index.php/principauxresultats/cancersein/109-actif-ou-passif-tabac-favorise-le-cancer-du-sein>.
- [61]. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada. Can Caus Control 2000; 11:211–21.
- [62]. WORLD CANCER RESEARCH FUND / AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Expert report.
Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective.
In American Institute for Cancer. Washington, DC, 1997.
- [63]. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer J Natl Can Inst 2003 ; 95:1079 – 85
- [64]. Christine Lasset, Valérie Bonadona.
Chapitre 2. Épidémiologie du cancer du sein.
Maladies du sein (2ème édition) 2011. p 26.
- [65]. Bastide N, Gabet A, Kangas S, Revois S, Clavel–Chapelon F, Boutron–Ruault M–C. Étude de l’association entre la capacité antioxydante totale de l’alimentation et le risque de cancer du sein chez les femmes de la cohorte E3N Cahiers de Nutrition et de Diététique 2013 ; 48:75
- [66]. Stoll F, Akladios C–Y, Mathelin C. Vitamine D et cancer du sein : y a–t–il un lien ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:242–250.
- [67]. Cadeau C, Fagherazzi G, Mesrine S, Fournier A, Clavel–Chapelon F, Boutron–Ruault M–C.
Prise récente de complément en vitamine D et risque de cancer du sein après la ménopause dans la cohorte française E3N.
Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique 2014 ; 62:171–212.
- [68]. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van dT I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. Epidemiology 2007; 18:137—57.

- [69]. J.-C. Benabu, F. Stoll, M. Gonzalez, C. Mathelin.
Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ? : Revue de la littérature.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, Vol 43, n°12, 2015, p 791–799
- [70]. Hill C. Dépistage du cancer du sein Presse Med. 2014 ; 43:501–509
- [71]. DORIDOT, KRISHNA D, CLOUGH. Cancers du sein: épidémiologie, anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, évolution, principes du traitement.Rev Prat 2001 : 51.
- [72]. GAIRARD B, MATHELIN; SCHAFFER P, BRETTE. Cancer du sein : épidémiologie, facteurs de risque et dépistage.Rev Prat 1998 ; 48 : 21–7.
- [73]. NAMER M, RAMAIOLI A, HERY H, FERERO J.M. Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein. Rev Prat 1998; 48: 45–54.
- [74]. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancerJAMA 2005; 293(10):1245–56.
- [75]. Houdebine S, Doutriaux I, Geffroy D, Labbe C, Nenciu D, Meingan P, Ricaud M. Dépistage du cancer du sein Médecine Nucléaire 2014 ; 38:283–292.
- [76]. Espie M, Cottu P-H. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions Pathologie Biologie 2003 ; 51:391 – 392
- [77]. Amel Landolsi, et al. Causes du Retard diagnostic du cancer du sein chez la femme tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La Tunisie Médicale 2010 ; Vol 88 (n°12) : 894–897
- [78]. Ben Abdallah M., Achour N., et al. Cancer du sein en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et tendance évolutive de l'incidence. La Tunisie médicale. La Tunisie Médicale 2009; 87: 417 – 425.
- [79]. Plan national de Prévention et du contrôle du cancer, Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (ALSC). Etude des stades de diagnostic et des résultats de traitement des cancers au Maroc. Volume 3, 2009: 123p
- [80]. Espié M, Tournant B, Cuvier C, Cottu PH.
Épidémiologie des lésions malignes du sein.
Encycl Méd Chir. Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris. 2001;10.
- [81]. MATHELIN.C, GAIRARD. B, BRETTE. J. P et RENAUD.R.
Examen clinique du cancer du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865–C–10, 1997, 11p.

- [82]. Cabarrot E.
Histoire naturelle des cancers du sein.
Encycl Med Chir Gynécologie. 2000;
- [83]. Miller WR, Ellis IO, Sainsbury JR, Dixon JM.
ABC of breast diseases. Prognostic factors.
BMJ. 1994; 309(6968):1573.
- [84]. C. Moutafoff , C. Coutant , C. Bezu , M. Antoine , G. Werkoff , A. Benbara ,
S. Uzan , R.
Rouzier Facteurs predictifs et pronostiques des cancers du sein multifocal.
Gynecologie Obstetrique & Fertilité 39 (2011) 425–432.
- [85]. CANTIN.J, BOUCHARD.B, CAINES.J et al.
Masse palpable au sein : information et recommandations visant à guider
la prise de décisions en présence d'une masse palpable au sein.
J ASSOC MED CAN.10 fév.1998; 158 (3 Suppl)
- [86]. M.Namer. La prévention des cancers du sein.
Médecine Nucléaire 34 (2010) 3–13.
- [87]. Christine Galanta, M. Berliereb, Isabelle Lecontec, E. Marbaixa.
Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein.
Imagerie de la Femme (2010) 20, 9—17.
- [88]. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al.
Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients
with primary breast cancer. An NSABP update.
Cancer. 1983;52(9):1551–1557.
- [89]. Carter CL, Allen C, Henson DE.
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast
cancer cases.
Cancer. 1989;63(1):181–187.
- [90]. CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ Service de Gynécologie
Obstétrique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail – Meknès these 216/16
- [91]. S. BOUAALLOUCHA, H. ASMOUKI, A. SOUMMANI
Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au
CHU Mohammed VI de Marrakech Thèse N 70 / 2012
- [92]. L. Zelek, E. Maissiat, M.–D. Destable et J.–E Morère, Diagnostic, bilan et
prise en charge des cancers du sein : principes généraux

- [93]. Balleyguier C, Thomassin-Naggara I. BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés Imagerie de la Femme 2015 ; 25:1 – 7
- [94]. BALU-MAESTRO C, CHAPELLIER C, SOUCI J, CAMELLA T AND MARCOTTE BLOCH C. Dépistage du cancer du sein : quelle imagerie pour quelles femmes ? J Gynécol Obstét Biol Reprod 2010 ; 39, 1 : 3-10.
- [95]. Chopier J, Jalaguier-Coudray A, Thomassin-Naggara I. Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques Feuilles de Radiologie 2014 ; 54:211 – 228
- [96]. Boissier-Lacroix M, Dos Santos E, Lebiez-Michel N, Galtier JB, Bouzgarrou M, Trillaud H. Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? J Radiol 2004 ; 85:2135 – 42
- [97]. Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD. Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts American Journal of Obstetrics and Gynecology, January 2015; 212:9 – 17
- [98]. Zippel D, Tsehmaister-Abitbol V, Rundstein A, Shalmon A, Zbar A, Nardini G, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of residual breast tissue following mastectomy and reconstruction with silicone implants Clinical Imaging 2015 ; 39:408 – 411
- [99]. Hamisa M, Dabess N, Yosef R, Zakeria F, Hammed Q. Role of breast ultrasound, mammography, magnetic resonance imaging and diffusion weighted imaging in predicting pathologic response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2015 ; 46:245 – 257
- [100]. Williams M, Eatrdes J, Jongphil K, Harpreet T, Esposito N, Szabunio M, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging clinical tumor size with pathologic tumor size in patients status post-neoadjuvant chemotherapy The American Journal of Surgery 2013 ; 206:567 – 573
- [101]. Mercier J, Kwiatkowski F, Abrial C, Boussion V, Dieu-de Fraissinette V, Marraoui W, et al. Place de la tomosynthèse dans le bilan d'extension locorégional d'un néoplasie mammaire chez 75 patientes Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2015 ; 96:60 – 6
- [102]. CLOUGH. Diagnosis of breast tumors: fine needle aspiration versus microbiopsy. Gynecol Obset Fert 2005; 33: 539.

- [103]. VIELH. Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. *Gynecol Obstet Fert* 2005; 33 (7-8): 543-5.
- [104]. Capalbo E, Sajadidehkordi F, Colombi C, Ticha V, Moretti A, Peli M, et al. Revaluation of breast cytology with pathologist on-site of lesions with suspicious sonographic features *European Journal of Radiology* 2013 ; 82:1410 – 1415
- [105]. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer *JAMA* 2005; 293:1245 – 56
- [106]. Jalaguier-Coudray A, Villard-Mahjoub R, Chopier J, Tardivon A, Thomassin-Naggara I. Cancer du sein : interventionnel diagnostique et thérapeutique *Imagerie de la Femme* 2014 ; 24:20 – 30
- [107]. Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R. Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS *Imagerie de la Femme* 2014 ; 24:1 – 13
- [108]. BLACK D, SMITH BL. Surgical treatment options in young women with breast cancer. *Breast Disease* 2005-2006; 23: 37-45.
- [109]. MICHY, LE BOUEDEC, MISHELLANY F, F PENAULT LLORCA and J DAUPLAT. Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ? *Gynecol Obstet Fert* 2006, 24 [2] : 115-9.
- [110]. Croce S, Bretz-Grenier MF, Mathelin C. Les principales lésions épithéliales mammaires bénignes et à risque : Prise en charge diagnostique et thérapeutique *Gynécol Obstét Fertil* 2008 ; 36:788 – 799.
- [111]. Thomas Gaillard , Aurélien Latouche , Sophie Houzard, Roman Rouzier, Delphine Héquet: Indications and achievements of the extension assessment in breast cancer in France Version of Record: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718919300340>
- [112]. P. Taourel et C. Cyteval taourel Bilan d'extension nécessaire après découverte d'une métastase d'un cancer du sein 2010
- [113]. M. Debled, M. Boisserie-Lacroix Bilan d'imagerie systémique dans le cancer infiltrant du sein Baseline staging imaging in early breast cancer *La Lettre du Sénologue* • No61 – juillet-août-septembre 2013
- [114]. Bourgier C, Azria D. Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein de stade précoce. Apport de la biologie. *Médecine Nucl.* 2010;34(1):27-31.

- [115]. Cancer du sein – Compte rendu du cours supérieur francophone de | Moïse Namer | Springer [cité 24 oct 2017]. Disponible sur:
[//www.springer.com/us/book/9782287714771](http://www.springer.com/us/book/9782287714771)
- [116]. De la Lande, B., Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2004. 19(5): p. 274–278
- [117]. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 22(3):207–219.
- [118]. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clarkgmet AL. Prognostic factors in breast cancer *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124:966 – 978
- [119]. E Penault-Llorca
Prise en charge du cancer du sein: place du pathologiste *cancer du sein* 2007
- [120]. Mousseau M, Garnier C. Cancer du sein : épidémiologie, bilan extension, modalités thérapeutiques *Médecine nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2002 ; 26:7 – 21
- [121]. Morre J-F, Penault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R. Le cancer du Sein New York: Springer; 2008 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>
- [122]. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983;52(9):1551–1557.
- [123]. DURAND M. Evaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein. *Bull. Cancer*, 1984, 71(4): 331–335.
- [124]. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity *The Breast* 2003 ; 12:247 – 250
- [125]. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino AP, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001 *European Journal of Cancer* 2005 ; 41:1446 – 1452

- [126]. Louwman M, Ribot J, Roukema J.
An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 2008; 107(3).
- [127]. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW.
Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations.
Br J Cancer. 1997; 75(9):1318.
- [128]. Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al.
Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire.
Cancer/radiothérapie. 2010;14: S136-S146.
- [129]. Foo CS, Su D, Chong CK, Chng HC, Tay KH, Low SC, Tan SM. Breast cancer in young Asian women: study on survival. ANZ J Surg. 2005; 75(7):566-572.
- [130]. G Plu-Bureau PT, F Kuttenn.
Sein et hormones.
EM-Consulte. 2002 Disponible sur:
<http://www.emconsulte.com/article/12132/sein-et-hormones>
- [131]. Morabito A, Magnani E, Gion M, Sarmiento R, Capaccetti B, Longo R, et al.
Prognostic and Predictive Indicators in Operable Breast Cancer Clinical Breast Cancer 2003; 3:381 - 390
- [132]. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM.
Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases.
J Clin Oncol. 2003;21(10):1973-1979.
- [133]. BERTUCCI F, GONCALVES A, MARANINCHI D.
Implications thérapeutiques des progrès réalisés dans la biologie du cancer du sein: Cancer du sein.
Rev Prat. 2004; 54(8):865-870.
- [134]. Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F.
HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend.
Curr Opin Obstet Gynecol. 2007; 19(1):56-62.

- [135]. MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P, et al. Recommandations du GEPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: mise à jour 2014. *Annales de Pathologie*. Elsevier; 2014. p. 366-372.
- [136]. Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS. Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? *Immuno - analyse & Biologie Spécialisée* 2005 ; 20:92 - 95
- [137]. Matsuo K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H. Histological grade, p 53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma *Breast Can* 2002 ; 9:127 - 33
- [138]. Tallet A. Métastases cérébrales de cancer du sein *Cancer/Radiothérapie* 2013 ; 17:708 - 714
- [139]. Selz J, Stevens D, Jouanneau L, Labib A, Le Scodan R. Valeur pronostique des sous-types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein indemnes d'envahissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l'institut Curie-hôpital René-Huguenin et revue de la littérature *Cancer/Radiothérapie* 2014 ; 18:35 - 46
- [140]. Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, et al. Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups *Clinical Breast Cancer* 2014 ; 14:323 - 329
- [141]. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and metaanalysis of 85 studies in 32,825 patients *Breast* 2008; 17:323 - 34
- [142]. Institut National du Cancer. Cancer du sein: Chimiothérapie, médicaments utilisés. [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Lescancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Medicaments-utilises>>.
- [143]. CLERE N. « Les traitements du cancer du sein ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. Septembre 2016. Vol. 55, n°558, p. 20-25. Disponible sur: <<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.012>>

- [144]. Vidal. Cancer du sein. [En ligne]. Disponible sur : < https://evidal-vidal-frs.docadis.upstlse.fr/reco/details/4034/cancer_du_sein/prise_en_charge>.
- [145]. ANSM. Point d'information, Interaction médicaments et pamplemousse. [En ligne]. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-dinformation/Interaction-medicaments-et-pamplemousse-Point-d-information>>.
- [146]. "Les traitements des cancers du sein", Collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2013. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ecancer.fr/content/download/144835/1809590/file/Les-traitements-des-cancers-du-seinV3-2016.pdf>.
- [147]. ANSM. Lettre aux professionnels de Santé, Xeloda® : Réactions cutanées sévères associées à la capécitabine. [En ligne]. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/content/download/57107/733775/version/1/file/ddl-131219XELODA.pdf>>.
- [148]. Info Cancer. Localisations - Cancers féminins - Cancer du sein - Traitements - Les chimiothérapies ciblées [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer_dusein/traitements/la-chimiotherapie-avant-pendant-apres.html
- [149]. Nabil Ismaili, Rhizlane Belbaraka, Abdelhamid Elomrani, Mouna Khouchani, Ali Tahri Progrès récents dans les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif Presse Med. 2013; 42: 1461-1468 2013
- [150]. Sabatier R, Gonçalves A. Autorisation de mise sur le marché du pertuzumab (Perjeta®) dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Bull Cancer 2014; 101: 765-71. doi : 10.1684/bdc.2014.1940

- [151]. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
J Clin Oncol. 1999; 17(9):2639-2639.
- [152]. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al.
Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2overexpressing metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2002; 20(3):719-726.
- [153]. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M, Harvey Vet al.
Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule.
J Clin Oncol. 2005;23(10):2162-2171.
- [154]. S. Guiu, B. Coudert, L. Favier, L. Arnould, P. Fumoleau Thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique HER2-positif : présent et futur
Management of metastatic HER2-positive breast cancer: present and future
Volume 97 • N° 3 • mars 2010
- [155]. SLAMON D. J., LEYLAND-JONES B., SHAK S., FUCHS H., PATON V., BAJAMONDE A., FLEMING T., EIERMANN W., WOLTER J., PEGRAM M., BASELGA J., NORTON L. « Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 ». N. Engl. J. Med. [En ligne]. 15 mars 2001. Vol. 344, n°11, p. 783-792. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
- [156]. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group J Clin Oncol 2005 ; 23:4265 - 74

- [157]. MARTY M., COGNETTI F., MARANINCHI D., SNYDER R., MAURIAC L., TUBIANAHULIN M., CHAN S., GRIMES D., ANTÓN A., LLUCH A., KENNEDY J., O'BYRNE K., CONTE P., GREEN M., WARD C., MAYNE K., EXTRA J.-M. « Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group ». J. Clin. Oncol. [En ligne]. Juillet 2005. Vol. 23, n°19, p. 4265-4274. Disponible sur: < <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173> >
- [158]. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study J Clin Oncol 2009;27(33):5529 - 37
- [159]. KAUFMAN B., MACKEY J. R., CLEMENS M. R., BAPSY P. P., VAID A., WARDLEY A., TJULANDIN S., JAHN M., LEHLE M., FEYEREISLOVA A., RÉVIL C., JONES A. « Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer : Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study ». J. Clin. Oncol. [En ligne]. 20 novembre 2009. Vol. 27, n°33, p. 5529-5537. Disponible sur: < <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847> >
- [160]. Sabatier R, Gonçalves A. Autorisation de mise sur le marché du pertuzumab (Perjeta®) dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Bull Cancer 2014; 101: 765-71. doi 10.1684/bdc.2014.1940
- [161]. W. Schleich et al. Potential long-term cost savings due to significant clinical benefit of pertuzumab in combination with trastuzumab for the néoadjuvante treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early stage breast cancer. 2015
- [162]. Agus DB, Gordon MS, Taylor C, Natale RB, Karlan B, Mendelson DSet al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. J Clin Oncol. 2005;23(11):2534-2543.

- [163]. Yamamoto N, Yamada Y, Fujiwara Y, Yamada K, Fujisaka Y, Shimizu T, Tamura T.
Phase I and pharmacokinetic study of HER2-targeted rhuMAb 2C4 (Pertuzumab, RO4368451) in Japanese patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39(4):260–266.
- [164]. Attard G, Kitzen J, Blagden SP, Fong PC, Pronk LC, Zhi J, et al.
A phase Ib study of pertuzumab, a recombinant humanised antibody to HER2, and docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2007; 97(10):1338–1343.
- [165]. Albanell J, Montagut C, Jones ET, Pronk L, Mellado B, Beech J, et al.
A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the combination of pertuzumab (rhuMab 2C4) and capecitabine in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(9):2726–2731.
- [166]. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al.
Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(7):1138–1144.
- [167]. Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, Denduluri N, Berman AW, Vatas U, et al.
Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with trastuzumab-insensitive human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(9):2710–2716.
- [168]. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X, et al.
Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14):1594–1600.

- [169]. Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A et al.
Abstract P5-18-01: Pertuzumab (P) in combination with trastuzumab (T) and docetaxel (D) in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. AACR; 2012.
- [170]. SWAIN S. M., KIM S.-B., CORTÉS J., RO J., SEMIGLAZOV V., CAMPONE M., CIRUELOS E., FERRERO J.-M., SCHNEEWEISS A., KNOTT A., CLARK E., ROSS G., BENYUNES M. C., BASELGA J. « Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 study ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. Mai 2013. Vol. 14, n°6, p. 461-471. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
- [171]. Datko FM, D'Andrea G, Dickler MN, Goldfarb SB, Theodoulou M, Lake D et al.
Comen EA. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC).
American Society of Clinical Oncology; 2013.
- [172]. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC-S, Aziz Z, Nag S et al.
Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2008; 26(18):2999-3005.
- [173]. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, Salazar VM, Blackwell KL. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer.
Ann Oncol. 2008; 19(6):1068-1074.
- [174]. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M 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(7):1124-1130.

- [175]. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 18 févr 2012;379(9816):633- 640.
- [176]. DIÉRAS V. « Thérapie ciblée anti-HER2 : principes, validation, indication ». In : *Cancer Sein [En ligne]*. [s.l.] : Elsevier, 2016. p. 89-94. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/B978-2-29474449-5.00011-3> > ISBN : 978-2-294-74449-5.
- [177]. JOENSUU H. « Dual targeting of HER2 with lapatinib and trastuzumab ». *Lancet Oncol*. [En ligne]. Septembre 2014. Vol. 15, n°10, p. 1050-1052. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S14702045\(14\)70342-0](https://doi.org/10.1016/S14702045(14)70342-0) >
- [178]. S. Guiu, B. Coudert , L. Favier , L. Arnould , P. Fumoleau Thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique HER2-positif : présent et futur Management of metastatic HER2-positive breast cancer: present and future Volume 97 • N° 3 • mars 2010
- [179]. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1157-1163.
- [180]. Mathilde Guerin, Renaud Sabatier, Anthony Gonçalves Autorisation de mise sur le marché du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs *Bull Cancer* 2015; 102: 390-397
- [181]. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer *N Engl J Med* 2012 ; 367:1783 - 91
- [182]. Guiu • P. Fumoleau Pertuzumab and T-DM1: New Perspectives in the Treatment of HER2-positive Breast Cancer S. © Lavoisier SAS 2015 DOI 10.1007/s10269-015-2484-5
- [183]. Sikora MJ, Jankowitz R C, Dabbs DJ, Esterreich O. Invasive lobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine Steroids 2013 ; 78:568-75

- [184]. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kauffman M, Regan M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of individual patient data from randomized adjuvant trials *Lancet* 2007; 369:1711-23
- [185]. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer *Breast* 2009 ; 18:122-30
- [186]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : Patient-level meta-analysis of randomised trials *Lancet* 2011 ; 378:771-84
- [187]. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up *Lancet Oncol* 2011 ; 12:1101-8
- [188]. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer *Breast* 2009 ; 18:122-30
- [189]. Haute Autorité de santé. ALD n° 30 : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
- [190]. A. Wolfer and K. Zaman, "Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets adverses," *Rev Med Suisse*, 9, 1090-1094, (2013).
- [191]. J. Medioni, "Thérapeutique antiestrogène dans les cancers du sein". *EMC - Gynécologie*, 11, 1-7, (2015) [Article 85-A-80].
- [192]. GUASTALLA. JP, CATIMEL. G, BLAY. JY, S. HELFRE, REBATTU. P, DESSEIGNE. F, BREMOND. A, TIGAUD. JD, MERROUCHE. Y ET BARBET. N. Traitement du cancer du sein métastatique et des formes cliniques particulières. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie* ; 871-A-10, 1997, 14p. 356. V. Diéras. Hormonothérapie des cancers du sein métastatique : Quels progrès ? *La lettre du cancérologue*, 2012.

- [193]. A. LESUR, B. CUTULI, M-P. TEISSIER, E. LUPORSI. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante: Les acquis et les incertitudes en 2005. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*; 2006, 35 (4), pp : 327-340.
- [194]. (Vilquin P, et al. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. *Bull Cancer* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.02.013>)
- [195]. A. Ladjeroud, A. Awada, K. Bouzid, M. Piccart L'association hormonothérapie-thérapie ciblée dans le cancer du sein *Oncologie* (2010) 12: 422-431 DOI 10.1007/s10269-010-1910-y
- [196]. J.-P. Guastalla, M. Campone, L. Zelek, J.M. Guinebrière, S. Giard, G. Ganem, B. Coudert et J. Chiras *Cancer du sein métastatique* 2010
- [197]. Lotersztajn N, et al. Place du traitement chirurgical locorégional chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.02.017>.
- [198]. F. Cardoso, S. Paluch-Shimon, E. Senkus, L. Norton, A. Cost, E.P. Winer And all 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010> VOLUME 31, ISSUE 12, P1623-1649, DECEMBER 01, 2020
- [199]. INCA (Institut national du cancer), avril 2010, mesure 6 et 25 Santé publique, soins et vie des malades, « Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux » disponible sur www.e-cancer.fr/content/download/96009/1022035/file/RAPSURVIE10.pdf
- [200]. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2018 Par Ayse BICAR
- [201]. TELGER. G, NORBERG. B, DUFMATS. M, NORDENSKJOLD. B. Survival after treatment for breast cancer in a geographically defined population. *Br. J. Surg*; 2004, 91, pp: 1307-1312.
- [202]. PETRI. Prévention et Epidémiologie des tumeurs En région d'Ile- De - France. Survie à 5 ans des cancers incidents en Ile de France, Cohorte 1994-1999; 2004, 73p. (202)

- [203]. Slamon Dj, ClarkG, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W.
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.
- [204]. Blancas I, Francisco J, José M, Fernando Rodriguez-Serrano.
Predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer (BC) patients: HER2/neu 655 polymorphisms, biochemical and clinical features. *Journal of clinical oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 1033-1033
- [205]. L. Gianni, W. Eiermann, V.Semiglazov, A. Manikhas, A. Lluch, S .Tjulandin, et al.
Neoadjuvant Chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 375 (9712) (2010), pp. 377-384
- [206]. Dickens C, Pfeiffer RM, Anderson WF, Duarte R, Kellett P, Schuz J.
Investigation of breast cancer sub-populations in black and white women in South Africa. *Breast Cancer Research Treatment*. 2016; 160(3):531-7.
- [207]. Fourati A, Boussen H, Goucha A, Dabbabi B, Gamoudi A.
Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. *Asian Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2014; 10:69-74.
- [208]. Salhia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH.
Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology.
BioMed Center Women's Health. 2011; 30(9); 11:44
- [209]. El idrissi Errahhali, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M.
First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BioMed Central Womens Health*. 2017; 9; 17(1) :3.
- [210]. Clarke CA, Keegan T, Yang J, Press DJ, Kurian A.
Age-specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover.
Journal of National Cancer Institute. 2012; 104(14):1094-101.

- [211]. Gannon M, Dodwell D, Jauhari Y, Horgan K et al.
Initiation of adjuvant chemotherapy and trastuzumab for human epidermal growth receptor 2-positive early invasive breast cancer in a population-based cohort study of older women in England. *Journal of Geriatric Oncology* 2020
- [212]. Espie. M, Tournant. B, CUVIER. C, COTTU. PH *Epidemiologie des lésions malignes du sein. ENCYCL MED CHIR, CHIR, gynécologie* 2001 ;840-A-15 :10p
- [213]. A. TARDIVON, C. MALHAIRE. *Cancer du sein. Épidémiologie, facteurs de risque, imagerie. EMC (ELSEVIER MASSON SAS), RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE : Génito-urinaire- gynéco obstétricale-mammaire* 2009.34-800-A-40.
- [214]. RECRAB : Registre des cancers de Rabat, Incidence des cancers à Rabat 2006-2008. Ministère de la santé Juin 2012.
- [215]. Ries.LAG, Eisener .MP,Kosary.CL,Hankey .BF ,Miller.Cleeg.L et al . *Seer. CANCER STATISTICS REVIEW ,1975-2002 , National cancer institute .Bethesda ,MD*
- [216]. TAJEDDINE F. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
- [217]. Koali F. Traitement conservateur du cancer du sein revu des indications, étude rétrospective (à propos de 20 cas). Thèse de médecine Marrakech, Maroc, Session Mai 2017. 58
- [218]. LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [219]. SAKHRI S. Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse de médecine. Faculté de médecine Tizi Ouzou 2015.
- [220]. A. Sellami, M. Hsairi, T. Boudawara, N. Achour, R. Jlidi, Incidence des cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000-2002 ; 2007.

- [221]. Florence Binder-Foucard, Aurélien Belot.
Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ; Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
Partie 1 – Tumeurs solides ; Juillet 2013
- [222]. <https://WWW.e-cancer.fr/Patients>
Etproches/Lescancers/Cancerdusein/Quelques-chiffres Edition 2016
- [223]. Daniel Lopez-Trabada Ataz, et al. Le nab-paclitaxel Reçu le 20 mars 2015 Accepté le 23 mars 2015 Disponible sur internet le : 23 mai 2015
- [224]. Largillier, R., Ferrero, J.-M., Doyen, J., Barriere, J., Namer, M., Mari, V., Courdi, A., HannounLevi, J.M., Ettore, F., Birtwisle-Peyrottes, I., et al. (2008). Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 19, 2012-2019.
- [225]. Chang, J., Clark, G. M., Allred, D. C., Mohsin, S., Chamness, G., & Elledge, R. M. (2003). Survival of patients with metastatic breast carcinoma. Cancer, 97(3), 545-553.
- [226]. LAKHRISSI M CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ Service de Gynécologie Obstétrique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail – Meknés (à propos de 60 cas) THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
- [227]. Corina J. G. van den Hurk et al.
Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry
Published online: 11 February 2011 Springer Science+Business Media, LLC. 2011
- [228]. Bensouda et al.
(Prévalence de l'élévation du CA 15-3 lors de la rechute métastatique des cancers du sein : corrélation avec l'expression des récepteurs hormonaux et de Her2 Prevalence of elevated serum CA 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status Y. 15 avril 2009
- [229]. Y. Ghannam, C. Bourcier, F. Legouté, A. Gonzalez-Moya, T. Lizée, P. Trémolières, C. Hennequin Irradiation de la tumeur primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone.
Cancer/Radiothérapie 24 (2020) 567-575

- [230]. Albain KS, Green S, Leblanc M. Breast cancer outcome and predictors of outcome are there age differential? J Natl Cancer Inst Monogr 1994; 16:35–42.
- [231]. Beslija S et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2009 Nov 1; 20(11):1771–85.
- [232]. C, Darcourt J et al. Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. Journal de radiologie (Paris) 2005;186 (11):1649–57.
- [233]. S. Ben Ahmed et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes Dans Santé Publique 2002/3 (Vol. 14), pages 231 à 241)
- [234]. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry; Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). May 2007.
- [235]. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000; 92(3):205–16.
- [236]. World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: WHO offset publication no. 48, 1979?
- [237]. Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L, et al. Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. Eur J Cancer. 2009; 45(2):281–9.
- [238]. Sabatier R, Goncalves A. Autorisation de mise sur le marché du pertuzumab (Perjeta®) dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Bull Cancer 2014 ; 101 : 765–71. doi : 10.1684/bdc.2014.1940
- [239]. F. Mikhail Datko et al. Étude de phase II sur le pertuzumab, le trastuzumab et le paclitaxel hebdomadaire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (MBC) surexprimant HER2.
- [240]. Jeyakumar A, Dipenta J, Snow S, Rayson D, Thompson K, Theriault K, et al. Routine Cardiac Evaluation in Patients With Early-Stage Breast Cancer Before Adjuvant Chemotherapy Clin Breast Cancer 2012 ; 12:4–9

- [241]. F. Coussy, L. Teixeira, S. Giacchetti, C. Cuvier, H. Hocini, M. Espié. Nouveauté sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertilité, Vol 42, n°11, p 787–794. 2014
- [242]. Guastalla. JP, Catimel. G, Blay. JY, S. Helfre, Rebattu. P, Desseigne. F, Bremond. A, Tigaud. JD, Merrouche. Y ET Barbet. N. Traitement du cancer du sein métastatique et des formes cliniques particulières. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 871–A–10, 1997, 14p.
- [243]. Traitements médicaux des cancers du sein RH+ Her2– Medical treatments of endocrine-sensitive Her-2 negative breast cancers: a review

أطروحة رقم 21/170

سنة 2021

الإيقاف المزدوج ضد HER2 لسرطان الثدي المنتشر
تجربة مصلحة الأنكولوجيا بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 17 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/04/06

من طرف

الأنسة أمزيان الحسني دعاء
المزدادة في 26 دجنبر 1995 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - المنتشر - HER2 - الإيقاف المزدوج - تراستوزماب - بيرتوزوماب

اللجنة

السيد الفتحي محمد الرئيس و المشرف

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد بازين عزيز أعضاء

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد سينا محمد أعضاء

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد زيني علي أعضاء

أستاذ مبرز في الطب الداخلي

السيد طريس مهدي عضو مشارك

أستاذ مساعد في الأنكولوجيا الطبية