



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



Année: 2020

Thèse N°: 444

**LES INHIBITEURS DES KINASES DEPENDANTES DES
CYCLINES DANS LE CANCER DU SEIN HORMONODEPENDANT
HER 2 NEGATIF METASTATIQUE
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR

Madame Soukaina BOUJJA

Née le 23 Décembre 1995 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Cancer du sein; Hormonodépendant; Métastatique;
Inhibiteurs des CDK 4/6; Hormonothérapie

Membres du Jury :

Monsieur Hassan ER RIHANI

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Mohamed ICHOU

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Jaouad KOUACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Monsieur Mohamed Réda KHMAMOUCHE

Professeur Assistant d'Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Membre associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وإذا مرضت فهو يشفين

سورة الشعراء : الآية 80

صَلَّى اللَّهُ
العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <i><u>Clinique Royale</u></i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i><u>Doyen de FMPO</u></i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i><u>Méd. Chef Maternité des</u></i>

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i><u>Dir. du Centre National PV Rabat</u></i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i><u>Doyen de FMPT</u></i>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

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

EMPA

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUCHEANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

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

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

Ophthalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophthalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

* Enseignants Militaires

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

Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

* Enseignants Militaires

Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

* Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



À

FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ

LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER MOULAY EL
HASSAN*



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Colonel major

EL Mehdi ZBIR

Professeur agrégé en Cardiologie

Médecin chef de l'H.M.I.MV-Rabat

En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Colonel

Taoufiq AMEZIANE

Professeur agrégé en Médecine Interne

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Elbaaj Mohammed

Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

BOULAHYA Abdellatif

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à :

A mes très chers parents :

Mme BAHIR MINA & Mr BOUJIJA LAHOUCINE

Aucune dédicace ne saurait décrire ce que je ressens, merci pour vos prières, votre soutien tout au long de mon parcours, votre patience et votre amour, vous méritez ce diplôme plus que moi, je vous dédie ce modeste travail.

Que dieu le tout puissant vous garde et vous donne longue vie.

Je vous aime.

« وقل ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا »

A ma grande sœur et ma deuxième maman

BAHIR ZAHIRA

*Ma grande sœur, ma confidente merci pour ta générosité et présence dans ma vie
et d'avoir toujours cru en moi.*

A mon grand frère

BOUJIA JAMAL et sa femme ALLALI SIHAM

*A travers cette thèse je vous exprime tout mon amour et mon respect, je vous
remercie pour votre soutien et les heures de fous rires.*

A mon très cher frère

BOUJIA ZAKARIA

*Sans toi ma vie n'aurait jamais eu le même goût, merci pour tes encouragements
et tes conseils précieux.*

A mon petit neveu JAD BOUJIA et ma petite nièce NOUR

ERRGUIUG

*Vous êtes devenus ma source de joie et d'inspiration, je vous souhaite beaucoup
de réussite et de bonheur. Que dieu vous bénisse*

À tous mes tantes et mes oncles

À tous mes cousins et cousines

À tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour et de mon affection
les plus sincères.*

...And then there are friends that become family.

A mes perles rares, mes sœurs :

*Dr AADLAFI WISSALE Dr BAKRAOUY KAMELIA Dr
ELASRI ICHRAK*

Je dois d'abord remercier Dieu qui vous a mis dans mon chemin, je suis si heureuse car nous avons partagé au cours de ces 8 dernières années des moments de bonheur et de tristesse, nous avons vécu de nouvelles choses et nous avons grandi ensemble. Merci de m'avoir acceptée et aimée pour ce que je suis exactement.

*A Ma **Chmicha** notre rayon de soleil, ma grande sœur qui est toujours là pour m'écouter et me conseiller.*

*A ma **Missal**, notre sage amie, j'ai eu la chance de travailler avec toi en binôme cette année, tu adoucissais les difficiles journées de stage et illuminait nos gardes nuits.*

*A ma **Poupipa** ma partenaire de voyage, nous sommes incroyablement différentes mais devant chaque défi nous sentons notre complémentarité.*

Merci d'être là, votre soutien me compte énormément.

I love you to the moon and back, ..

A Dr. MIMOUNI IMANE

Ma mimi d'amour, tu as une place très spéciale dans mon cœur, j'apprécie toujours ta gentillesse, ta bonté, merci pour tous les rires partagés.

A Dr. MOUTMIR YASMINE

Ma Yasemen, la plus douce, merci pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble, tu me manques énormément.

*A tous les Elèves Officiers Médecins de la promotion 2013 de
L'ERSSM*

Merci, chers ami(e)s pour ce magnifique parcours que nous avons réalisé ensemble. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et je vous souhaite le bonheur et la joie.

*A tata Soraya et à toutes les femmes atteintes ou guéries du cancer du
sein*

Je vous dédie ce modeste travail, vous êtes des vraies combattantes, votre patience, persévérance et détermination nous inspirent jour après jour, Au bout du chemin, la guérison et le rétablissement vous attendent.



A notre maître président de thèse

Monsieur Hassan ERRIHANI

Professeur d'Oncologie Médicale

I.N.O CHU-RABAT

*Nous tenons à vous remercier de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de
notre travail.*

*Veillez accepter, cher maître, à travers ce travail, l'expression de notre sincère
considération, notre respect, et nos respectueux sentiments.*

À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le médecin général Mohamed ICHOU
Professeur d'Oncologie Médicale
HMIMV-RABAT

Cher maître, Votre sérieux, votre discrétion et toutes vos qualités humaines nous ont extrêmement marqué depuis le début de notre cursus, et vous nous serez toujours comme bon exemple à suivre durant notre carrière.

Nous vous remercions énormément, cher maître pour votre confiance et d'avoir consacré votre temps précieux à ce travail et de nous avoir guidé avec rigueur.

J'espère pouvoir être à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.

En vous écrivant ces mots Veuillez accepter l'expression de notre profond respect

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le médecin Lt-Colonel Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

HMIMV-RABAT

Nous vous remercions infiniment pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi le jury et pour la précieuse assistance que vous nous avez fait en nous permettant l'accès à votre service en vue de réaliser des études de cas et recherches sur documents.

Veillez cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de notre gratitude ainsi que notre sincère reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le médecin Colonel Jaouad KOUACH

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

HMIMV-RABAT

Nous sommes honorés par votre présence parmi notre jury.

Nous tenons à vous remercier pour votre disponibilité.

Trouvez ici, professeur, notre sincère reconnaissance.

A notre membre associé

Monsieur le médecin Lt-Colonel Mohamed Réda

KHMAMOUCHE

Professeur assistant d'Oncologie Médicale

HMIMV-RABAT

Nous tenons à vous remercier sincèrement, pour votre disponibilité et d'avoir enrichi nos connaissances et de nous avoir guidé et soutenus au cours de la préparation de ce sujet de thèse

Veillez trouver ici l'expression de notre Profonde reconnaissance



Liste des abréviations

Liste des abréviations :

AC	: Adriamycine+ Cyclophosphamide
BCRP	: Breast cancer resistant protein
CDK	: Les kinases dépendantes des cyclines
ECG	: electrocardiogramme
EI	: effets indésirables
FEC	: 5-fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide
FSH	: L'hormone folliculostimulante
HER2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
IANS	: Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens
LH	: L'hormone lutéinisante
LH-RH	: L'hormone de libération de la lutéinostimuline
Mtor	: mechanistic Target Of Rapamycin
NFS	: Numération Formule Sanguine
PI3K	: La phosphoinositide 3-kinase
Rb	: Retioblastoma protein ou protéine du rétinoblastome
RE	: Récepteurs aux œstrogènes
RH	: Récepteurs hormonaux
RP	: Récepteurs à la progestérone
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulators
SERD	: Selective Estrogen Receptor Degradation
SSP	: Survie sans progression
TNM	: tumor, nodes, metastasis



Liste des illustrations

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification moléculaire des cancers du sein	8
Tableau 2 : Principaux effets secondaires PALOMA-2.....	25
Tableau 3 : Principaux effets secondaires MONALEESA-2	27
Tableau 4 : Principaux effets secondaires MONALEESA-3	29
Tableau 5 : Principaux effets secondaires MONALEESA-7	31
Tableau 6 : Principaux effets secondaires MONARCH 3	33
Tableau 7 : Principaux effets secondaires PALOMA-3.....	35
Tableau 8 : Principaux effets secondaires MONARCH-2	37
Tableau 9 : Les effets indésirables du palbociclib dans notre étude	50
Tableau 10 : Survie sans progression médiane	51
Tableau 11 : Tableau récapitulatif des études : PALOMA-2 et notre étude	53
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des études : PALOMA-3 et notre étude	54
Tableau 13 : Tableau récapitulatif des études avec le palbociclib	56

Liste des figures :

Figure 1 : Structure de la glande mammaire (5).....	7
Figure 2 : Le cycle cellulaire et les différentes CDK.....	10
Figure 3 : Les différentes cibles de l'hormonothérapie.....	13
Figure 4 : Les mécanismes d'action des inhibiteurs des CDK 4/6.....	17
Figure 5 : Schéma des différentes études sur le cancer du sein métastatique RH+ HER2-	23
Figure 6 : Répartition des tranches d'âge des patientes dans notre étude	45
Figure 7 : Répartition des patientes de notre étude selon l'activité génitale	46
Figure 8 : Répartition des patientes de notre étude selon le moyen contraceptif.	46
Figure 9 : Fréquence des sites métastatiques du cancer du sein.....	47
Figure 10 : Réponse au palbociclib	51

GLOSSAIRE :

- SSP : Survie sans progression, ou survie sans aggravation, est le temps entre la randomisation et la progression tumorale ou le décès.
- Taux de réponse objective (RO) : C'est le pourcentage des patients qui présentent une réponse partielle ou une réponse complète après traitement.
- SG : Survie globale : c'est le temps entre la randomisation et le décès du patient.



Introduction	1
Rappels	4
I. Le cancer du sein métastatique hormonodépendant :	5
1. Rappel anatomique :	5
1.1. Structure.....	5
1.2. Vascularisation.....	5
2. Définition :	7
3. Physiopathologie :	9
3.1. Les œstrogènes et le cycle cellulaire :	9
3.2. Les kinases dépendantes des cyclines et le cycle cellulaire :	9
II. L'hormonothérapie.....	11
1. Principe de l'hormonothérapie :	11
2. Modalités de l'hormonothérapie :	12
2.1. Les anti-œstrogènes :	12
2.2. Les inhibiteurs de l'aromatase :	12
2.3. Les analogues de la LH-RH :	13
3. Résistance à l'hormonothérapie :	14
3.1. Définition :	14
3.2. Mécanismes de l'hormonorésistance :	14
4. Modulateurs de l'hormonothérapie :	15
4.1. Les inhibiteurs de mTOR :	15
4.2. Les inhibiteurs de CDK 4/6 :	15
4.3. Les inhibiteurs de PI3K :	15
III. Les inhibiteurs des CDK 4/6 :	16
1. Mécanisme d'action :	16
2. Les molécules des inhibiteurs des CDK 4/6 :	18
2.1. Palbociclib :	18
2.2. Le ribociclib :	19
2.3. L'abémaciclib :	21

IV. L'association des inhibiteurs des CDK 4/6 à l'hormonothérapie :	23
1. Les études de la première ligne métastatique :	24
2. Les études de la deuxième ligne métastatique :	34
Matériels et méthodes	38
I. Type de l'étude :	39
II. Population étudiée :	39
1. Critères d'inclusion :	39
2. Critères d'exclusion :	39
III. Méthode de l'étude :	40
Résultats	44
I. Epidémiologie :	45
1. Sexe :	45
2. Age :	45
II. Antécédents :	46
1. L'activité génitale :	46
2. Le statut hormonal :	46
III. Etude clinique :	47
1. L'examen général :	47
2. Localisation métastatique :	47
IV. Attitude thérapeutique :	48
1. Traitement antérieur :	48
1.1. Traitement chirurgical :	48
1.2. Radiothérapie adjuvante :	48
1.3. Chimiothérapie adjuvante :	48
1.4. Hormonothérapie adjuvante :	48
2. Protocole :	49
V. Surveillance	50
1. Toxicité :	50
2. Survie sans progression :	51

3. Réponse :	51
Discussion	52
I. Comparaison aux études analogues :	53
II. Limite de l'étude :	56
Conclusion	57
Résumés	59
Bibliographie	63



Le cancer du sein est une affection maligne de la glande mammaire.

Il représente un grand problème de santé publique au Maroc avec 10136 nouveaux cas et 3518 décès estimés en 2018 (1) . Il est le cancer le plus fréquent chez la femme et constitue la première cause de mortalité par cancer féminin à l'échelle mondiale (2).

Parmi les différents sous types du cancer du sein, on trouve le plus fréquent (presque dans 72% des cas): le cancer du sein hormonodépendant, appelé communément récepteurs hormonaux positifs : RH+ et HER2- (Human Epidermal growth factor Receptor 2 négatif) (3) .

Ces dernières années , l'attitude thérapeutique a été améliorée ce qui a permis d'observer une augmentation de la médiane de survie chez les femmes atteintes d'un cancer mammaire métastatique RH+ HER2- qui est passée à plus de 3 ans aujourd'hui .

Cette amélioration de la survie est le résultat de l'association à l'hormonothérapie des nouvelles thérapies ciblées découvertes récemment.

En 2015, les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines CDK 4 et 6 ont été mises sur le marché. Ils agissent sur le cycle cellulaire en bloquant le mécanisme de prolifération cellulaire.

Le premier inhibiteur des CDK 4/6 commercialisé est le palbociclib suivi du ribociclib puis de l'abémaciclib. Comparés aux thérapies de référence, ils ont montré un réel progrès d'efficacité. Par conséquent cette nouvelle classe thérapeutique permet d'offrir de nouvelles options de traitement de qualité aux patientes atteintes d'un cancer du sein métastatiques RH+ HER2-.

Le travail de cette thèse a pour objectif d'évaluer l'intérêt des inhibiteurs des CDK 4/6 dans le cancer du sein métastatique RH+ / HER2- et son impact sur la survie globale. Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée au sein du service d'oncologie médicale de l' HMIMV à Rabat.



I. Le cancer du sein métastatique hormonodépendant :

1. Rappel anatomique :(4)

1.1. Structure

Le sein est constitué d'une enveloppe cutanée et d'une glande mammaire :

- **L'enveloppe cutanée** présente la **peau** centrée par le mamelon qui est traversé par 15 à 20 conduits lactifères et entouré par l'**aréole**.
- **La glande mammaire** est constituée de lobes subdivisés par les septums interlobulaires en lobules. Chaque lobe possède un conduit lactifère, les canaux lactifères se convergent vers le mamelon et présentent une dilatation fusiforme : le sinus lactifère. Ils s'ouvrent au sommet du mamelon par les pores galactophores. La glande mammaire est recouverte par une capsule fibreuse.

1.2. Vascularisation

Le sein est richement vascularisé :

- **Les artères :**
 - Les branches mammaires médiales destinées à la face médiale du sein, et qui naissent de l'artère thoracique interne.
 - Les branches mammaires latérales adressées à la moitié latérale de la glande, et qui proviennent de l'artère axillaire.
 - Les branches mammaires postérieures qui naissent des artères intercostales antérieures.
 - Les branches mammaires inférieures qui proviennent des branches perforantes latérales des 2^e, 3^e et 4^e artères intercostales postérieures, collatérales de l'aorte thoracique. Elles sont adressées au quadrant inféro-latéral.

- **Les veines** : La voie rapide des métastases est représentée par le trajet veineux :
 - Le réseau veineux superficiel, constitué par les veines sous-cutanées qui forment le cercle de Haller.
 - Le réseau veineux profond, suit le trajet des artères homologues et présente trois courants de drainage :
 - ✓ Le drainage latéral : Les veines thoraciques latérales dans la veine axillaire.
 - ✓ Le drainage médial aboutit aux veines thoraciques. Ces veines drainent aussi la plèvre pariétale, ce qui compose une voie possible de métastases pulmonaires.
 - ✓ Le drainage postérieur : Les veines intercostales dans le système azygos, la veine azygos draine les veines qui drainent les os du pelvis, l'extrémité proximale du fémur et l'épaule et aussi les plexus veineux vertébraux, ce qui compose une voie des métastases osseuses et pulmonaires.
- **Le système lymphatique** est composé de trois groupes :
 - Les nœuds axillaires : qui drainent selon deux voies, principale vers le groupe pectoral au niveau de la fosse axillaire et accessoire vers les nœuds apicaux.
 - Les nœuds supra-claviculaires : qui drainent la partie supérieure du sein.
 - Les nœuds para-sternaux qui drainent la partie médiale du sein.



Figure 1 : Structure de la glande mammaire (5)

2. Définition :

- Les cancers du sein les plus fréquents sont les adénocarcinomes mammaires qui sont essentiellement définis selon leur point d'origine :
 - A partir des cellules des canaux galactophores : Cancers canauxiaux
 - A partir des cellules des lobules : Cancers lobulaires.
- En plus de cette classification histologique, s'ajoute la classification moléculaire qui se repose sur les caractéristiques immuno-histochimiques : la présence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes, les récepteurs hormonaux à la progestérone, les récepteurs du facteur de croissance HER2 ainsi que l'index mitotique : Ki67. La présence ou non de ces éléments permet de classer les cancers du sein en quatre sous-groupes : le luminal A, luminal B, HER2 amplifié et le Basal like ou Triple négatif.

- Les cancers du sein hormono-sensibles sont répartis entre le cancer du sein luminal A et luminal B : (6)
- Le tableau 1 détaille les différents sous-groupes du cancer du sein :

		Luminal A	Luminal B		HER-2 amplifié (Non luminal)	Triple négatif (Basal-like)
RH	RO	+	+	+	-	-
	RP	+	Faible	Indifférent		
HER-2		-	-	+	+	-
Ki67		Bas	Elevé	Indifférent		

Tableau 1 : Classification moléculaire des cancers du sein

• Cette classification possède une valeur pronostique : Les cancers luminaux ont un meilleur pronostic que les cancers du sein triple négatif, et gouverne le choix de la stratégie thérapeutique à adopter : les cancers du sein luminaux seront plus sensibles à l'hormonothérapie et les cancers HER-2+ et les triples négatifs pourront bénéficier de la chimiothérapie et des thérapies ciblées anti HER2. (7)

• On peut aussi classer les cancers du sein métastatiques selon le site des métastases. La localisation la plus fréquente est l'atteinte osseuse (dans 30 à 60% des cas) suivie de l'atteinte cutanée (20 à 35%), pleuro-pulmonaire (15 à 30%), hépatique (5 à 15 %) et enfin du système nerveux central (1%) .

• Il existe une différence de pronostic en fonction du site métastatique : les atteintes cutanées ou ganglionnaires ont un meilleur pronostic comparativement aux autres sites. (8)

3. Physiopathologie :

3.1. Les œstrogènes et le cycle cellulaire :

Les œstrogènes sont produits en premier lieu par le développement des follicules des ovaires et par le placenta. Certains œstrogènes sont également produits en petites quantités par d'autres tissus tels le foie, la surrénale, les seins et le tissu adipeux. Ces sources secondaires d'œstrogènes sont particulièrement importantes chez les femmes lors de la post-ménopause.

Les trois œstrogènes naturels sont l'œstradiol, l'oestriol et l'oestrone.

Lorsque l'œstradiol adhère la cellule, il se fixe sur son récepteur qui se trouve sous deux types : alpha et beta, L'œstradiol et son récepteur forment le complexe hormone-récepteur qui gagne le noyau et se fixe sur l'ADN pour activer les facteurs de transcription et entamer le cycle cellulaire (9)

Dans le cancer du sein hormonodépendant, la prolifération cellulaire et la croissance de la tumeur dépendent principalement de cette fixation, d'où l'intérêt des traitements antihormonaux.

3.2. Les kinases dépendantes des cyclines et le cycle cellulaire :

-Les kinases dépendantes des cyclines sont des protéines kinases de sérine/thréonine, qui nécessitent pour leur activation l'association à une protéine cycline. Chez l'homme, dix CDKs ont été identifiées : CDK1-CDK9 et CDK11. Elles jouent un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire.(10)

-Le complexe « CDK/Cycline » permet la progression de la cellule dans le cycle cellulaire et finalement la prolifération cellulaire.

- Au cours de la phase G1, des signaux extracellulaires permettent l'activation des kinases CDK4 et CDK6 associées aux cyclines D. Ces complexes phosphorylent et inactivent la protéine Rb «Rétioblastoma protein», ce qui a pour effet de libérer les facteurs de transcription E2F qui contrôlent l'expression des gènes nécessaires pour la transition G1/S et pour la progression de la phase S. (11)

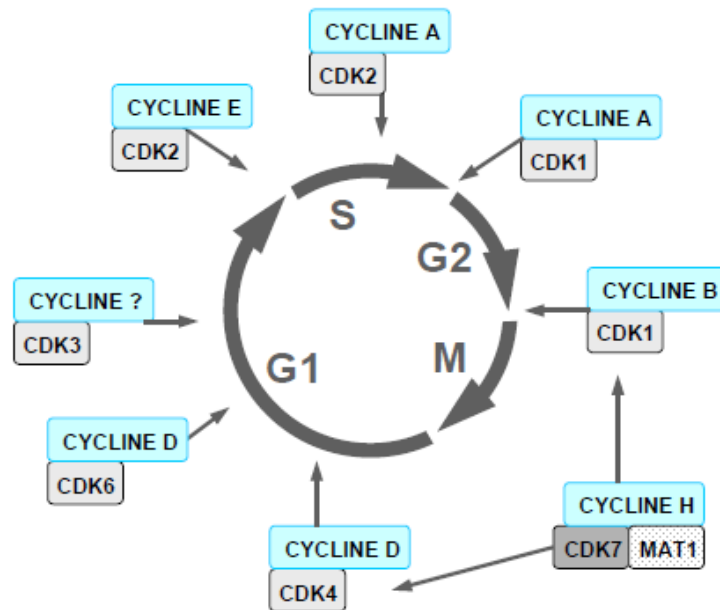


Figure 2 : Le cycle cellulaire et les différentes CDK

II. L'hormonothérapie

1. Principe de l'hormonothérapie : (12)

-L'hormonothérapie constitue une arme essentielle dans le traitement des cancers hormono-sensibles. Elle empêche les hormones sexuelles féminines à stimuler les cellules cancéreuses.

-Il existe deux types d'hormonothérapie :

→ **L'hormonothérapie médicamenteuse** : C'est un traitement systémique qui agit sur toutes les cellules sensibles aux hormones. On distingue trois types : Les anti-œstrogènes, les anti-aromatases et les analogues de la LH-RH.

→ **L'hormonothérapie non médicamenteuse** : qui comporte deux méthodes : La chirurgie (l'ovariectomie) ou la radiothérapie.

-L'hormonothérapie peut être indiquée :

→ **En néo adjuvant** : L'hormonothérapie est suggérée avant une intervention chirurgicale afin de diminuer la taille d'une tumeur volumineuse qui ne peut pas être opérée d'emblée, et d'effectuer une chirurgie conservatrice en cas de cancer inflammatoire.

→ **En adjuvant** : En cas de cancer infiltrant localisé ou non métastatique hormono-sensible, l'hormonothérapie est prescrite en complément d'une intervention chirurgicale généralement pour une durée minimale de 5ans. Son objectif est de réduire le risque de récurrence locale, controlatérale ou à distance.

→ **En métastatique** : Dans le cas d'un cancer du sein hormono-sensible métastatique, prescrite seule ou en association à d'autres thérapeutiques. Son objectif est d'augmenter la survie de la patiente ainsi que d'améliorer sa qualité de vie.

2. Modalités de l'hormonothérapie : (figure 3)

2.1. Les anti-œstrogènes : (13)

Les anti-œstrogènes agissent par compétition avec les œstrogènes lors de la fixation sur les récepteurs hormonaux. On distingue deux types :

-Les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) : Ces molécules prennent la place des œstrogènes au niveau des récepteurs hormonaux et les empêchent à stimuler les cellules cancéreuses. Le tamoxifène est le chef de famille des SERM.

-Les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation) : Ces molécules agissent en détruisant les récepteurs hormonaux cellulaires, empêchant ainsi les œstrogènes d'exercer leurs effets sur les cellules cancéreuses. Le fulvestrant fait partie des SERD.

2.2. Les inhibiteurs de l'aromatase : (14)

Après la ménopause, la production des œstrogènes ne se fait plus par les ovaires, mais par les androgènes surrénaliens à l'aide de l'aromatase. Les anti-aromatases empêchent la transformation des androgènes en œstrogènes par inhibition de l'action de l'aromatase.

Il existe deux types d'anti-aromatases qui se différencient par leurs modes d'action et leurs structures :

- Les anti-aromatases stéroïdiens ou de type I : L'exémestane.
- Les anti-aromatase non stéroïdiens ou de type II : Le létrozole et l'anastrozole.

2.3. Les analogues de la LH-RH : (15)

Les analogues de la LH-RH sont utilisés chez la femme non-ménopausée.

Durant l'activité génitale, l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) qui stimule l'hypophyse à sécréter l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH) qui vont à leur tour stimuler les ovaires à produire les œstrogènes.

Les analogues de la LH-RH agissent en bloquant la production des hormones FSH-LH par hyperstimulation de l'hypophyse et par conséquent entraînent l'arrêt de la sécrétion des œstrogènes.

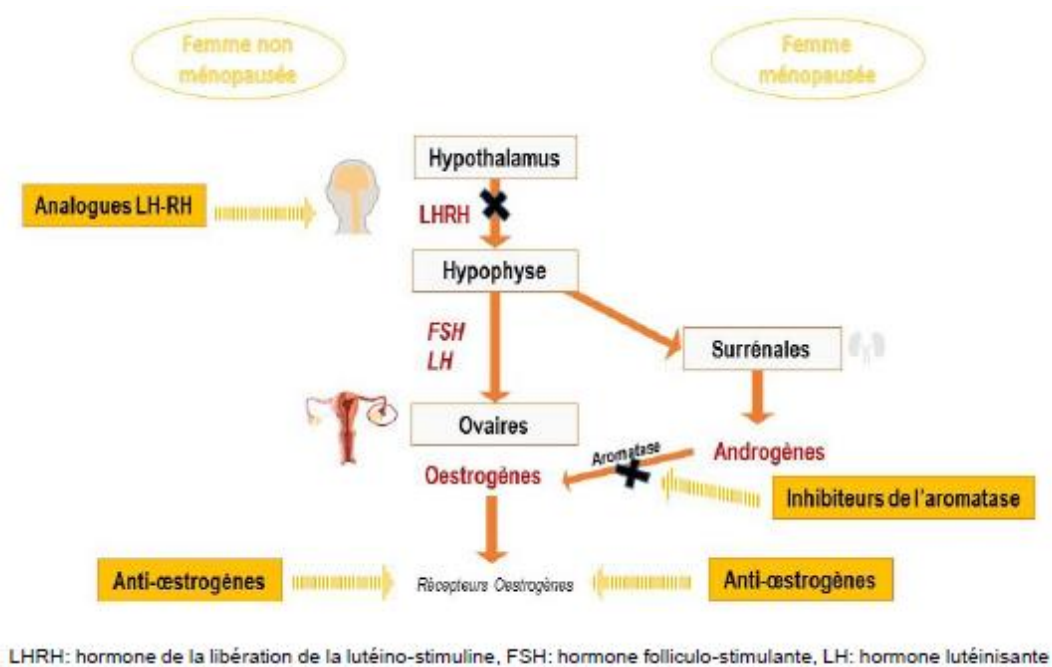


Figure 3 : Les différentes cibles de l'hormonothérapie

3. Résistance à l'hormonothérapie :

3.1. Définition :

On distingue deux types de résistance :

- ❖ La résistance « de novo » ou primaire :

C'est la récurrence pendant les six premiers mois du traitement antihormonal au stade métastatique ou au cours des deux premières années d'hormonothérapie adjuvante.

- ❖ La résistance acquise ou secondaire :

C'est la rechute survenant après les deux premières de traitement ou dans l'année qui suit la fin d'un traitement adjuvant, ou une progression après six mois de traitement antihormonal en première ligne métastatique.

3.2. Mécanismes de l'hormonorésistance :

Les mécanismes impliqués dans cette résistance sont liés à :

- ❖ L'hyperactivation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR : C'est une voie de signalisation intracellulaire qui joue un rôle fondamental dans la prolifération, la croissance et la survie cellulaire.

Cette hyperactivation peut être expliquée par deux mécanismes :

- le premier est lié à un phénomène nommé « cross talk » entre la voie PI3K/AKT/mTOR et les récepteurs des œstrogènes. Il consiste en l'activation du récepteur indépendamment de son ligand.
- le deuxième est lié à l'existence de mutations activatrices à différents niveaux de la cascade de signalisation, ce qui favorise la prolifération tumorale.
- ❖ L'existence d'une mutation ou d'une altération de la signalisation du récepteur alpha des œstrogènes.

4. Modulateurs de l'hormonothérapie :

4.1. Les inhibiteurs de mTOR :

Ces drogues inhibent spécifiquement la protéine mTOR qui est une enzyme intracellulaire avec une activité sérine-thréonine kinase qui fait partie des protéines qui forment la voie PI3K/AKT/mTOR de signalisation de la cellule cancéreuse et qui participe à l'hormonorésistance. L'inhibition de cette protéine permet de rétablir l'hormonosensibilité.

Le sirolimus, le temsirolimus et l'everolimus appartiennent à cette classe thérapeutique. (16)

4.2. Les inhibiteurs de CDK 4/6 :

Il s'agit d'une classe thérapeutique spécifique qui agit en ciblant le cycle cellulaire.

Ce chapitre sera détaillé ultérieurement.

4.3. Les inhibiteurs de PI3K :

Ces médicaments inhibent spécifiquement la protéine phosphoinositide 3-kinase qui joue un rôle dans le métabolisme, l'angiogenèse ainsi que dans la cancérogenèse par participation dans la voie PI3K/AKT/mTOR qui induit l'hormonorésistance.

Le bulparlisib, le taselisib et l'alpelisib font partie de cette classe thérapeutique.

III. Les inhibiteurs des CDK 4/6 :

1. Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs des CDK 4/6 bloquent la progression dans le cycle cellulaire. Ils se lient au couple CDK4/6-Cycline D, empêchant ainsi la phosphorylation de la protéine de rétinoblastome. De ce fait, le facteur de transcription E2F ne pourra pas être libéré, bloquant ainsi la poursuite du cycle cellulaire, et donc le passage de la phase G1 à la phase S. (17)

L'affinité des inhibiteurs des CDK 4/6 avec les CDK 4 ou les CDK 6 varie en fonction de l'inhibiteur utilisé. L'affinité du palbociclib et du ribociclib est à peu près équivalente contrairement à l'abémaciclib qui présente une grande sélectivité pour la CDK 4 que pour la CDK 6.

Ce point de différenciation permet d'expliquer la toxicité propre à chaque molécule. Les CDK 4 sont exprimées dans les cellules de tissus dits solides et les CDK 6 sont exprimées principalement dans les cellules hématopoïétiques. (18)

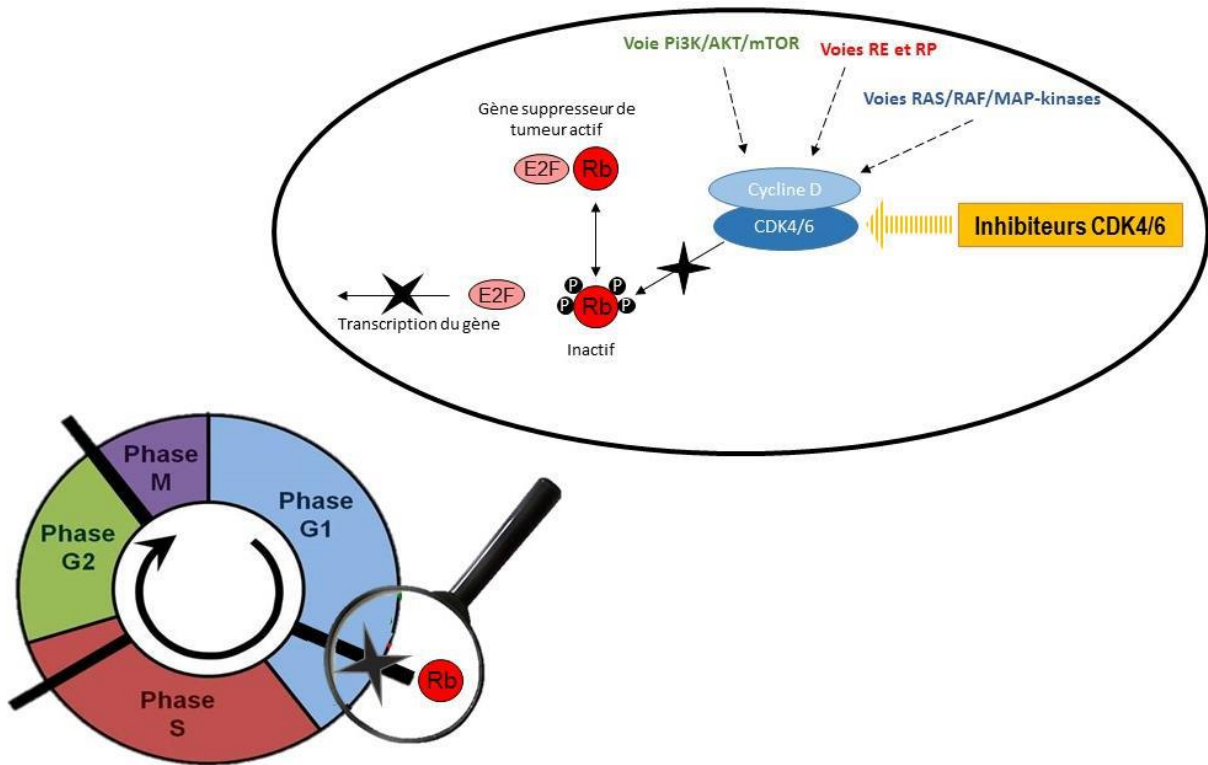


Figure 4 : Les mécanismes d'action des inhibiteurs des CDK 4/6

2. Les molécules des inhibiteurs des CDK 4/6 :

Elles sont au nombre de trois :

2.1. Palbociclib : (19)

Le palbociclib est le premier représentant de la classe des inhibiteurs des CDK 4/6, il est indiqué en association avec un anti-œstrogène : le fulvestrant ou un inhibiteur de l'aromatase : le létrozole, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique avec des RH + et HER2-. Deux études ont permis son autorisation de mise sur le marché : PALOMA-2 et PALOMA-3.

- **Présentation :**

Il se présente sous forme de gélules en trois dosages : 75, 100, et 125 mg.

- **Posologie :** le palbociclib est donné à la dose de 125 mg/j (1cp/j) pendant 21 jours suivi par 7 jours sans traitement

En cas d'insuffisance hépatique, on réduit la dose journalière à 75 mg/j

- **Mode d'administration :**

Il est pris par voie orale pendant les repas

- **Effets indésirables :**

- Tous grades confondus :

Neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie, alopécie et diarrhée

- Grades 3 et 4 : les effets secondaires les plus fréquents sont : la **neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la fatigue et les infections.**

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Préparation à base de millepertuis.

- **Précautions d'emploi :**

- Le palbociclib n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer (nécessite l'utilisation d'une méthode de contraception), lors de la grossesse et de l'allaitement.

- **Interactions médicamenteuses :**

- Inhibiteurs du CYP3A4
- Inducteurs du CYP3A4
- Antiacides (principalement à jeun)
- Substrat glycoprotéine P et BCRP (Breast cancer resisant protein).

- **Surveillance :**

- Vu le risque de myélosuppression, une surveillance par un hémogramme s'impose : Il faut réaliser une NFS avant le début de traitement, au début de chaque cycle, et tous les 15 jours pendant les deux premiers mois du traitement.

2.2. Le ribociclib : (20)

- **Présentation :**

- Il se présente sous forme de comprimés dosés à 200 mg.

- **Posologie :**

- Le ribociclib est donné à la dose de 600 mg/ jour, soit 3 comprimés/ jour pendant 21 jours suivi par 7 jours sans traitement

- **Mode d'administration :**

- il est pris par voie orale pendant ou en dehors des repas.

- **Effets indésirables :**

- Tous grades confondus : les plus fréquents :

Neutropénie, leucopénie, céphalées, dorsalgie, nausées fatigue, diarrhées, vomissements, rashes, constipation, alopecie, allongement de l'espace QT.

- Grades 3 et 4 : les plus fréquents sont :

La neutropénie, les nausées et vomissements, la leucopénie, les anomalies du bilan hépatique, la lymphopénie, la fatigue et les douleurs dorsales.

- **Contre-indications :**

- -Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- **Précautions d'emploi :**

- le ribociclib n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement.

- **Interactions médicamenteuses :**

- Inhibiteurs du CYP3A4
- Inducteurs du CYP3A4
- Substrats métabolisés par le CYP3A4
- Substrats glycoprotéine P, BCRP et d'autres.
- Médicaments antiarythmiques
- Médicaments allongeant l'intervalle QT.

- **Surveillance :**

- Tenant compte de la toxicité hématologique qui est fréquente, il faudra réaliser une NFS avant de commencer le ribociclib, puis tous les 15 jours au cours des deux premiers cycles de traitement, puis au premier jour de chacun des 4 cycles suivants et aussi selon l'état clinique.

- concernant l'évaluation de la fonction hépatique : Il faut réaliser un bilan hépatique à la même fréquence que la NFS.
- Electrocardiogramme : Il convient de réaliser un ECG avant de commencer le ribociclib, au 14ème jour du 1er mois de traitement, et au début de chaque cycle.
- Enfin, le dosage des électrolytes sériques doit se faire avant le début de traitement afin de corriger d'éventuelles anomalies avant de commencer le ribociclib.

2.3. L'abémaciclib : (21)

- **Présentation :**

- il se présente sous forme de comprimés avec 4 dosages : 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

- **Posologie :**

- il est pris à la dose de 150mg 2fois par jour en continu.
Un cycle de traitement est équivalent à 1 mois.

- **Mode d'administration :**

- L'abémaciclib est pris par voie orale.

- **Effets indésirables :**

- Tous grades confondus : les plus fréquents :

Diarrhées, infections, neutropénie, anémie, fatigue, nausées, vomissements et baisse d'appétit.

- Grades 3 et 4 : les effets secondaires les plus fréquents sont : la **neutropénie, la leucopénie, la diarrhée, les infections et l'anémie.**

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- **Précautions d'emploi :**

- l'abémaciclib est également non recommandé chez les femmes en âge de procréer (nécessite l'utilisation d'une méthode de contraception), lors de la grossesse et de l'allaitement.

- **Interactions médicamenteuses :**

- Inhibiteurs du CYP3A4
- Inducteurs du CYP3A4
- Substrats glycoprotéine P, BCRP et d'autres.

- **Surveillance :**

- L'hémogramme : Il faut effectuer une NFS avant la prise du traitement, et tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois pendant le 2 mois suivants.
- La fonction hépatique : Bilan hépatique à réaliser à la même fréquence que la NFS.

IV. L'association des inhibiteurs des CDK 4/6 à l'hormonothérapie :

Cette association va permettre de contrôler de manière synergique la prolifération des cellules cancéreuses, et de retarder une possible hormonorésistance.

Revue scientifique :

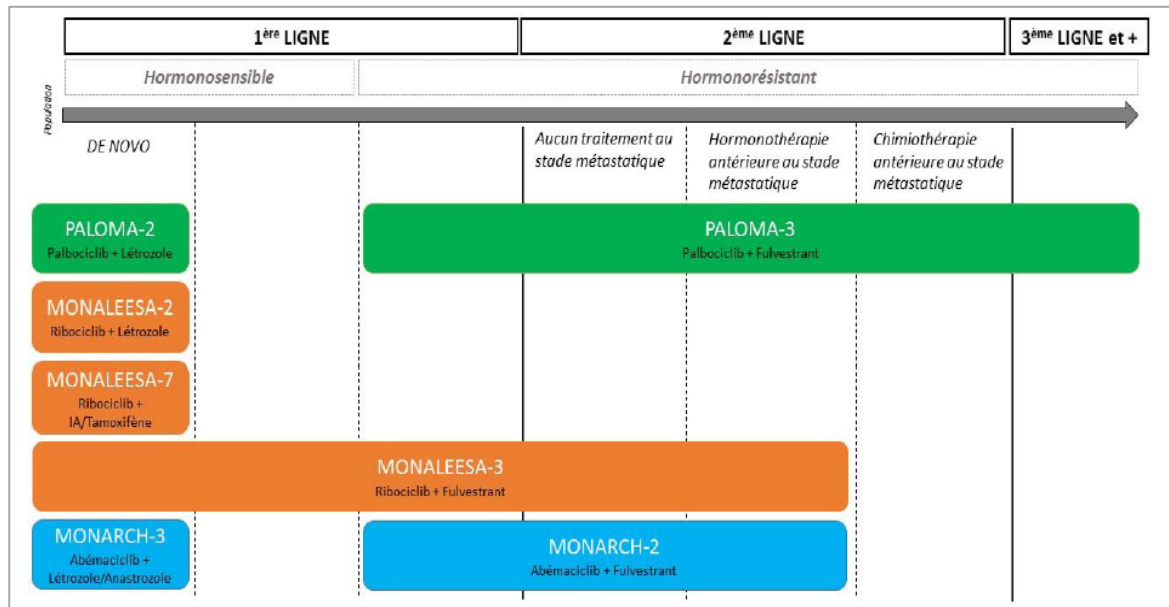


Figure 5 : Schéma des différentes études sur le cancer du sein métastatique RH+ HER2-

1. Les études de la première ligne métastatique :

• PALOMA-2 : (22)

C'est une étude qui compare l'association du palbociclib avec du létrozole à du létrozole plus placebo.

❖ Méthodes :

- ✓ Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, la population étudiée était au nombre de 666 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+, HER2- qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur.

- ✓ Les patientes ont reçu :

Dans le bras expérimental :

-125 mg de palbociclib par jour en prise par voie orale pendant 21 jours suivis d'un arrêt de 7 jours.

+2.5 mg de létrozole par jour en continu en prise par voie orale

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du létrozole et du placebo.

❖ Résultats :

➔ Efficacité :

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental : 24.8 mois versus 14.5 mois dans le bras contrôle, et une diminution de décès ou du risque de progression de 42%.

Le taux de réponse objective était 42.1% dans l'association palbociclib-létrozole et 34.7% dans l'association létrozole-placebo. (Les taux observés correspondent à une réponse partielle)

→ Tolérance :

Les effets indésirables les plus communs étaient : La neutropénie, la leucopénie et l'anémie.

75.7% des patientes dans le groupe palbociclib-létrozole ont présenté des évènements plus graves soit 346 patientes, ces effets sont marqués par la prédominance des effets hématologiques (neutropénie 66.4%, leucopénie 24.8%, et l'anémie 5.4%) versus 24.4% dans le groupe létrozole-placebo soit 54 patientes.

Effet indésirable	Palbociclib-Létrozole (n=444)				Placebo-Létrozole (n=222)			
	Tous les grades confondus		Grade 3/4		Tous les grades confondus		Grade 3/4	
	N	%	n	%	N	%	N	%
Neutropénie	353	79.5	295	66.5	14	6.3	3	1.4
Leucopénie	173	39	110	24.8	5	2.3	0	0
Asthénie	166	37.4	8	1.8	61	27.5	1	0.5
Nausée	156	35.1	1	0.2	58	26.1	4	1.8
Arthralgie	148	33.3	3	0.7	75	33.8	1	0.5
Alopécie	146	32.9	0	0	35	15.8	0	0
Diarrhée	116	26.1	6	1.4	43	19.4	3	1.4
Anémie	107	24.1	23	5.4	20	9	4	1.8

Tableau 2 : Principaux effets secondaires PALOMA-2

- **MONALEESA-2 :(23)**

C'est une étude qui compare l'association du ribociclib avec du letrozole à du letrozole plus placebo.

❖ **Méthodes :**

- ✓ Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 1 : 1, multicentrique et internationale, la population étudiée était au nombre de 668 patientes ménopausées atteintes de cancer du sein métastatique RH+, HER2- qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur.
- ✓ Les patientes ont reçu :

Dans le bras expérimental :

-600 mg de ribociclib par jour en 3 prises par voie orale pendant 21 jours suivi d'un arrêt de 7 jours.

+2.5 mg de létrozole par jour en continu en prise par voie orale

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du létrozole et du placebo.

❖ **Résultats :**

➔ **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental qui était de 25.3 mois versus 16 mois dans le bras contrôle, et une diminution de décès ou du risque de progression de 44%.

Le taux de réponse objective était 42.5% dont 2.7% de réponse complète en faveur de l'association ribociclib-létrozole et 28.7% dont 2.1% de réponse complète dans le bras létrozole seul.

→ Tolérance :

Les effets indésirables les plus communs étaient : La neutropénie dans 74.3% des cas, les nausées dans 51.5% des cas et les infections dans 50.3% des cas.

81.2 % des patientes dans le groupe Ribociclib+létrozole ont présenté des évènements plus graves soit 271 patientes. Ces effets sont marqués par la prédominance de la neutropénie et la leucopénie, versus 32.7% dans le groupe placebo soit 108 patientes.

Effet indésirable	Ribociclib-Létrozole (n=334)				Placebo-Létrozole (n=330)			
	Tous les grades confondus		Grade 3/4		Tous les grades confondus		Grade 3/4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Neutropénie	248	74.3	198	59.3	17	5.2	3	0.9
Nausée	172	51.5	8	14	94	28.5	2	0.6
Infection	168	50.3	14	4.2	104	42.4	8	2.4
Fatigue	122	36.5	8	2.4	99	30	3	0.9
Diarrhée	117	35	4	1.2	73	22.1	3	0.9
Leucopénie	110	32.9	70	21	13	3.9	2	0.6
Vomissements	98	29.3	12	3.6	51	15.5	3	0.9
Arthralgies	91	27.2	2	0.6	95	28.8	3	0.9

Tableau 3 : Principaux effets secondaires MONALEESA-2

- **MONALEESA-3 :(24)**

C'est une étude qui compare l'association du ribociclib avec du fulvestrant à du fulvestrant plus placebo.

❖ **Méthodes :**

- ✓ Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique, la population étudiée était au nombre de 726 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+/HER2- qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur, ou ayant eu au maximum une ligne de traitement préalable.
- ✓ Les patientes ont reçu :

Dans le bras expérimental :

-600 mg de ribociclib par jour en 3 prises par voie orale pendant 21 jours suivis d'un arrêt de 7 jours.

+500 mg de fulvestrant en deux injections : J1, J15 puis à J1 de chaque cycle (J1=J28).

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du fulvestrant et du placebo.

❖ **Résultats :**

➔ **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental : 20.5 mois versus 12.8 mois dans le bras contrôle, et une diminution de décès ou du risque de progression de 40.7%.

Le taux de réponse objective était 32.4% dont 1.7% de réponse complète dans l'association ribociclib-fulvestrant et 28.7 % (pas de réponse complète) avec le bras du fulvestrant seul.

→ Tolérance :

Les événements indésirables les plus rencontrés étaient par ordre décroissant : la neutropénie (69.6%), les nausées (45.5%) et la fatigue (31.5%) dans le groupe ribociclib et la fatigue (33.2%), les nausées (28.5%) et les arthralgies (26.6%) dans le bras ayant reçu le fulvestrant seul.

Les effets secondaires de grade 3 et 4 les plus fréquents étaient dominés par la neutropénie dans 53.4% des cas avec l'association ribociclib-fulvestrant suivie de la leucopénie dans 14.1% des cas dans le bras expérimental.

Effet indésirable	Ribociclib-Fulvestrant (n=483)				Placebo+Fulvestrant (n=241)			
	Tous les grades confondus		Grade 3/4		Tous les grades confondus		Grade 3/4	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Neutropénie	336	69.6	258	53.4	5	2.1	0	0
Nausée	219	45.3	7	1.4	68	28.5	2	0.8
Fatigue	152	31.5	8	1.7	80	33.2	1	0.4
Diarrhée	140	29	3	0.6	49	20.3	2	0.8
Leucopénie	137	28.4	68	14.1	4	1.7	0	0
Vomissements	129	26.7	7	1.4	31	12.9	0	0
Constipation	120	24.8	4	0.8	28	11.6	0	0
Arthralgies	116	24	3	0.6	64	26.6	1	0.4

Tableau 4 : Principaux effets secondaires MONALEESA-3

- MONALEESA-7 : (25)

C'est une étude qui compare l'association du ribociclib avec un traitement endocrinien (gosérelina en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase) par rapport à un placebo en association avec un traitement endocrinien chez les femmes pré ou péri-ménopausées atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les RH, mais n'exprimant pas l'HER2.

❖ **Méthodes :**

- ✓ Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique et internationale, incluant 672 patientes nonménopausées atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique RH+ / HER2- qui n'avaient pas reçu d'hormonothérapie antérieure ou moins d'une ligne de chimiothérapie
- ✓ Les patientes ont reçu :

Dans le bras expérimental :

-600 mg de ribociclib par jour en une prise par voie orale durant 21 jours consécutifs suivis de 7 jours sans prise.

+20 mg de tamoxifène par jour par voie orale ou 2.5 mg de létrozole par jour en continu en prise par voie orale ou 1 mg anastrozole par jour par voie orale

+ 3,6 mg de la gosérelina en injection sous-cutanée tous les 28jours.

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu de l'hormonothérapie et du placebo.

❖ Résultats :

➔ Efficacité :

Cette étude a révélé une amélioration de la SG estimée à 42 mois en faveur du ribociclib et de la SSP, en faveur du bras expérimental qui est passée à 23.8 mois versus 13 mois dans le bras contrôle, et une diminution du risque de progression de 45%.

Le taux de réponse objective était de 41% dont 2 % de réponse complète dans le groupe ribociclib et de 30% dont 2% de réponse complète dans le groupe placebo.

➔ Tolérance :

Les effets secondaires les plus fréquents étaient : la neutropénie, les bouffées de chaleurs et la leucopénie.

Effet secondaire	Le groupe de ribociclib	Le groupe de placebo
La neutropénie	77%	4%
Les bouffées de chaleurs	61%	0%
La leucopénie	14%	1%

Tableau 5 : Principaux effets secondaires MONALEESA-7

- **MONARCH-3 :(26)**

C'est une étude qui compare l'association de l'abémaciclib avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) à du placebo plus un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien en 1 ère ligne chez les patientes avec cancer du sein avancé hormonodépendant.

❖ **Méthodes :**

- ✓ Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, qui a randomisé 493 patientes atteintes de cancer du sein inopérable ou métastatique RH+ / HER2- jamais traitées pour leur maladie métastatique.
- ✓ Les patientes ont reçu :

Dans le bras expérimental :

-150 mg de l'abémaciclib par jour en 2 prises par voie orale en continu.

Associé à 2.5 mg de létrozole ou 1mg d'anastrozole par jour en continu en prise par voie orale

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du placebo et un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.

❖ **Résultats :**

➔ **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental : 28.2 mois versus 14.7 mois dans le bras contrôle, et une réduction du risque de progression de 46%.

Le taux de réponse objective était 48.2% dont 1.5 % de réponse complète dans le groupe ribociclib et 34.5% dans le groupe placebo et aucun cas de ce groupe n'a présenté une réponse complète.

→ Tolérance :

Les effets indésirables les plus communs étaient : la diarrhée (81% des cas), et la neutropénie (42% des cas) dans le groupe abémaciclib-IANS, et dans le groupe Placebo-IANS, on retrouve La diarrhée, la fatigue et les infections.

55% des patientes dans le groupe abémaciclib ont présenté des événements plus graves soit 180 patientes. Ces effets sont marqués par la prédominance la neutropénie versus 21.8% dans le groupe placebo.

Effet indésirable	Abémaciclib-IANS (n=327)				Placebo-IANS (n=161)			
	Tous les grades confondus		Grade 3/4		Tous les grades confondus		Grade 3/4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Diarrhée	266	81.3	31	9.5	48	29.8	2	1.2
Neutropénie	135	41.3	69	21.1	3	1.9	2	1.2
Fatigue	131	40.1	6	1.8	51	31.7	0	0
Infections	128	39.1	16	4.9	46	28.6	5	3.1
Nausée	126	38.5	3	0.9	32	19.9	2	1.2
Douleurs abdominales	95	29.1	4	1.2	19	11.8	2	1.2
Anémie	93	28.4	19	5.8	8	5	2	1.2
Vomissements	93	28.4	4	1.2	19	11.8	3	1.9

Tableau 6 : Principaux effets secondaires MONARCH 3

2. Les études de la deuxième ligne métastatique :

• PALOMA-3 : (27)

C'est une étude qui évalue l'efficacité de l'association du palbociclib à du fulvestrant chez les patientes avec un cancer du sein métastatique RH+/HER2- après un traitement hormonal par rapport au fulvestrant seul.

❖ Méthodes :

- ✓ Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, qui a inclut 521 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ / HER2- ayant progressé sous hormonothérapie.
- ✓ Les patientes ont reçu :

Dans le bras expérimental :

-125 mg de palbociclib par jour en prise par voie orale pendant 21 jours suivis d'un arrêt de 7 jours.

+500 mg de fulvestrant en injection intramusculaire à J1, J15 du premier cycle puis J1 de chaque cycle de 28j.

L'association de ce traitement est répétée toutes les 4 semaines.

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, le Palbociclib était remplacé par du placebo.

❖ Résultats :

➔ Efficacité :

L'objectif principal de cette étude était la SSP dans les 2 bras.

En effet, elle a montré une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental qui était de l'ordre de 8.9 mois versus 4.6 mois dans le bras contrôle, avec une diminution du risque de progression ou du décès de 54%.

Le taux de réponse objective était de 19% dans le groupe ribociclib (pas de réponse complète) et de 9% dans le groupe placebo.

→ Tolérance :

Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés étaient : les infections 40%, la fatigue 37% et les nausées 32%.

Les événements les plus graves sont dominés par les effets hématologiques : la neutropénie dans 65% des cas dans le bras Fulvestrant-Palbociclib et la leucopénie (28% versus 1%).

Effet indésirable	Palbociclib + Fulvestrant (n=345)						Fulvestrant + Placebo (n=172)					
	Grade 1-2		Grade 3		Grade 4		Grade 1-2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
EI. Hématologiques :												
Neutropénie	56	16	189	55	34	10	5	3	0	0	1	1
Leucopénie	76	22	93	27	2	1	5	3	1	1	1	1
Anémie	86	25	10	3	0	0	16	9	3	2	0	0
EI. Non hématologiques :												
Infections	137	40	6	2	1	≤1	47	27	5	3	0	0
Fatigue	127	37	8	2	0	0	47	27	2	1	0	0
Nausée	112	32	0	0	0	0	46	27	1	1	0	0
Céphalée	78	23	2	1	0	0	33	19	0	0	0	0
Diarrhée	74	21	0	0	0	0	31	18	1	1	0	0

Tableau 7 : Principaux effets secondaires PALOMA-3

- **MONALEESA-3 :(24)**

L'étude MONALEESA-3 a démontré l'efficacité de l'association du ribociclib et du fulvestrant en 2^{ème} ligne métastatique. Cette étude est déjà décrite dans la première partie de ce chapitre.

- **MONARCH-2 :(28)**

C'est une étude qui compare l'association de l'abémaciclib avec du fulvestrant à du fulvestrant plus placebo.

❖ **Méthodes :**

- ✓ Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, qui a randomisé 669 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ / HER2- et ayant progressé sous hormonothérapie.
- ✓ Les patientes ont reçu :

Dans le bras expérimental :

-150 mg de l'abémaciclib par jour en 2 prises par voie orale en continu associé à 500 mg de fulvestrant en injection intramusculaire à J1, J15 du premier cycle puis à J1 de chaque cycle de 28j.

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du fulvestrant et du placebo.

❖ **Résultats :**

➔ **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration de la SSP, en faveur du bras expérimental : 16.4 mois versus 9.3 mois dans le bras contrôle, et une diminution du risque de progression ou du décès de 44.7%.

Le taux de réponse objective était 35.2% dont 3.1 % de réponse complète dans le groupe abémaciclib et 16.1% dans le groupe placebo dont 0.4% de réponse complète.

→ Tolérance :

Les effets indésirables les plus communs étaient : la diarrhée dans 86.4 % des cas, la neutropénie dans 46% des cas et les nausées dans 45.1% des cas.

60.5% des patientes dans le groupe abémaciclib ont présenté des évènements plus graves soit 267 patientes. Ces effets sont marqués par la prédominance de la neutropénie et de la diarrhée, versus 22.8% dans le groupe - placebo soit 51 patientes.

Effet indésirable	Abémaciclib-Fulvestrant (n=441)				Placebo-Fulvestrant (n=223)			
	Tous les grades confondus		Grade 3/4		Tous les grades confondus		Grade 3/4	
	n	%	N	%	N	%	n	%
Diarrhée	381	86.4	59	13.4	55	24.7	51	22.8
Neutropénie	203	46	117	26.5	9	4	1	0.4
Nausée	199	45.1	12	2.7	51	22.9	4	1.7
Fatigue	176	39.9	12	2.7	60	26.9	2	0.9
Douleurs abdominales	156	35.4	11	2.5	35	15.7	1	0.4
Anémie	128	29	31	7	8	3.6	2	0.9
Leucopénie	125	28.3	38	8.6	4	1.8	2	0.9

Tableau 8 : Principaux effets secondaires MONARCH-2



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective d'une série de cas concernant les patientes atteintes du cancer mammaire métastatique RH+/ HER2- qui ont bénéficié d'un traitement associant une hormonothérapie aux inhibiteurs des CDK 4/6 (palbociclib), menée au niveau du service d'oncologie médicale de l'HMIMV de Rabat.

Cette étude est étalée sur une période de 2 ans allant du janvier 2019 à décembre 2020.

II. Population étudiée :

Notre travail est réalisé sur une série qui regroupe dix patientes suivies pour cancer du sein métastatique RH+ / HER2- :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude :

- Les patientes ayant un cancer du sein confirmé histologiquement.
- Les patientes ayant un cancer du sein Stade IV selon la classification TNM.
- Les patientes dont les tumeurs mammaires expriment les récepteurs hormonaux.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Sexe masculin.
- Patientes non métastatiques.
- Dossiers médicaux incomplets ou introuvables.
- Patientes avec une mauvaise observance thérapeutique.

III. Méthode de l'étude :

Pour la réalisation de notre étude, on s'est basé sur les archives du service d'oncologie médicale de l'HMIMV de Rabat. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- à l'aide d'une fiche d'exploitation contenant les différents éléments nécessaires à notre étude :

- L'identité de la patiente
- Les antécédents
- Le site métastatique
- Attitude thérapeutique
- Surveillance
- Evolution

Les informations recueillies ont été analysés à l'aide d'un logiciel spécialisé « Microsoft Excel », ce qui nous a permis d'obtenir les résultats exprimés en moyenne et pourcentage dans le chapitre suivant.

Fiche d'exploitation

➤ Anamnèse :

N dossier :

IPP :

Nom, prénom :

Âge :

Profession : Résidence :

Etat marital : nombre d'enfant :

Date de première consultation:.....

➤ Antécédents :

- Activité génitale : -Ménopausée : Oui Non
- Prise d'hormones :
 - Contraception hormonale orale : OP Progestatifs aucune
 - Traitement hormonal substitutif : Oui Non

➤ L'examen clinique :

❖ Examen général :

- Poids : Kg -Taille : m -IMC :
- stade OMS : 0 1 2 3 4

➤ L'extension :

❖ Site métastatique :

Os exclusif Viscéral exclusif Viscéral et os Cérébral

- Autres :

❖ Stade selon classification TNM:

➤ **Attitude thérapeutique :**

❖ **Traitements antérieurs :**

- Type :

≥ Chirurgie : Radicale Conservatrice

≥ Chimiothérapie adjuvante : Oui Non

≥ Radiothérapie adjuvante : Oui Non

≥ Hormonothérapie adjuvante : Oui Non

Si oui laquelle ?

- Anti-œstrogène : Tamoxifène

- Anti-aromatase : Letrozole Anastrozole Exemestane

- Date de début : -Date de rechute :

❖ **Traitement par palbociclib :**

- Association :

- Date de début :

- Posologie : 75 mg 100 mg 125 mg

- Nombre de cycle : 3 6 9

- Arrêt du traitement :

- Toxicité du palbociclib :

Effet indésirable	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropénie				
Anémie				
Thrombopénie				
Nausée				
Diarrhée				
Asthénie				
Infections				
Céphalée				
Vertige				
Alopécie				
Eruption cutanée				
Conjonctivite				
Stomatite				
Fièvre				
Autre :				

- Réponse :
 - Complète
 - Partielle
 - Stabilité
 - Progression
- Décès : OUI NON
- Durée de survie sans progression :

Remarques et commentaires :



I. Epidémiologie :

1. Sexe :

- Les malades de notre étude étaient toutes des femmes.

2. Age :

- La moyenne d'âge des patientes était de 49.8 ans, les extrêmes d'âge allant de 30 à 68 ans.
- L'âge médian de survenue est de : 47.7 ans.

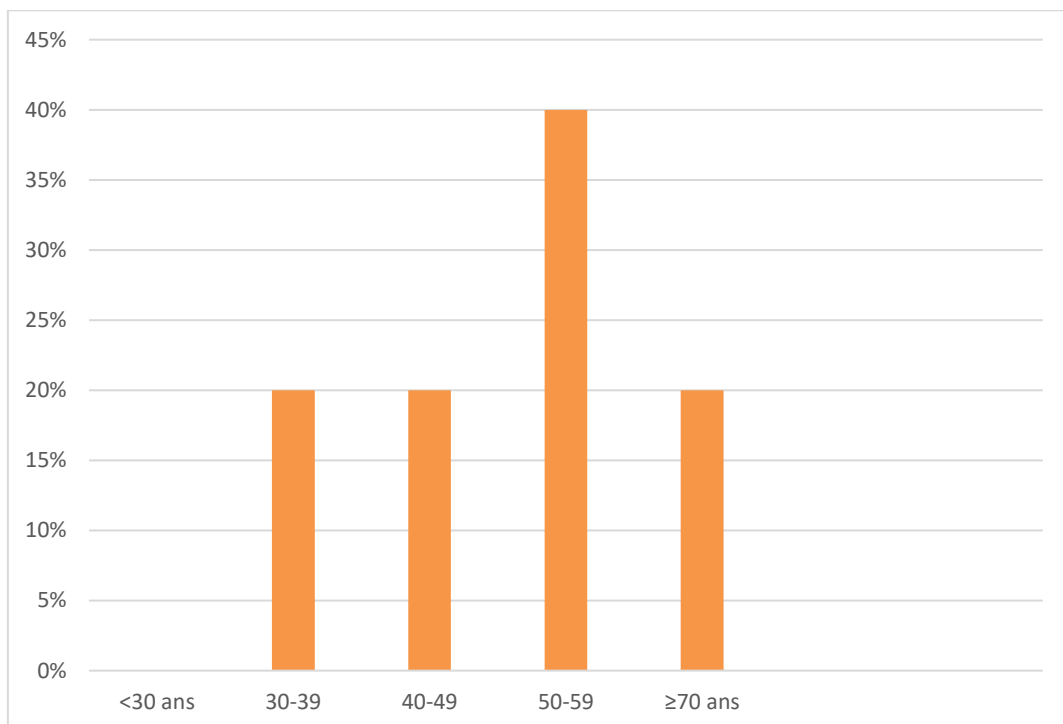


Figure 6 : Répartition des tranches d'âge des patientes dans notre étude

II. Antécédents :

1. L'activité génitale :

Parmi nos patientes, 60 % étaient ménopausées soit 6 patientes

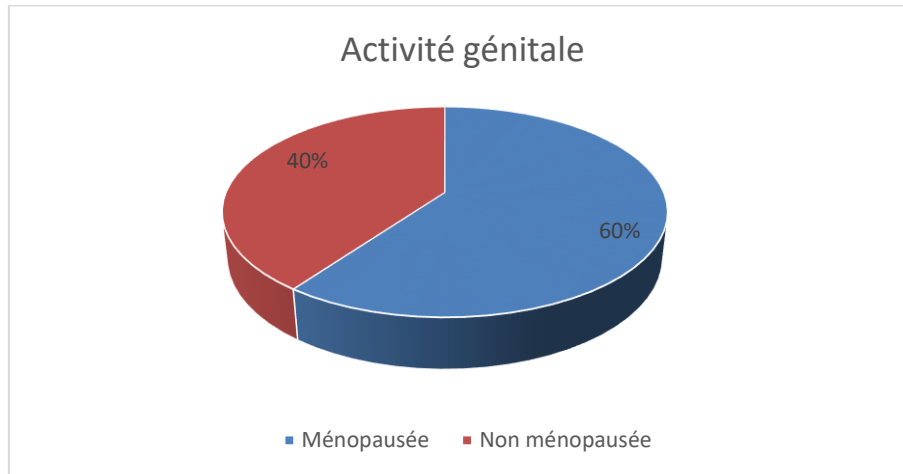


Figure 7 : Répartition des patientes selon l'activité génitale

2. Le statut hormonal :

- 70 % des patientes utilisent la pilule œstro-progestative comme moyen de contraception, le reste n'utilisent aucun moyen contraceptif.
- Aucune patiente ménopausée n'est sous un traitement hormonal de la ménopause.

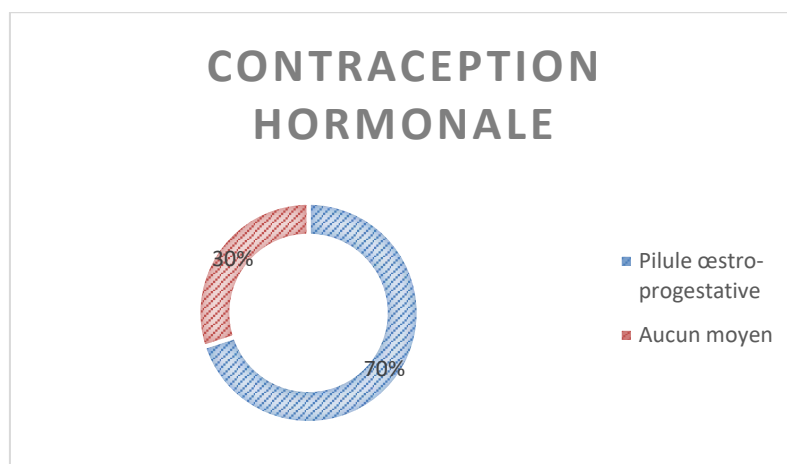


Figure 8 : Répartition des patientes selon le moyen contraceptif.

III. Etude clinique :

1. L'examen général :

- Dans notre étude, 70% des patientes sont en surpoids, le reste présente une corpulence normale
- toutes nos patientes étaient en très bon état général avec un score OMS de 1 chez 90 % des patientes.

2. Localisation métastatique :

Toutes les patientes étaient stade IV métastatique selon la classification TNM. La localisation métastatique la plus fréquente dans notre étude est la localisation osseuse : 6 patientes ont un site métastatique osseux exclusif, 2 patientes ont développé des métastases osseuses et ganglionnaires, 1 patiente a des métastases osseuses et viscérales et 1 patiente a des métastases ganglionnaires et pulmonaires.

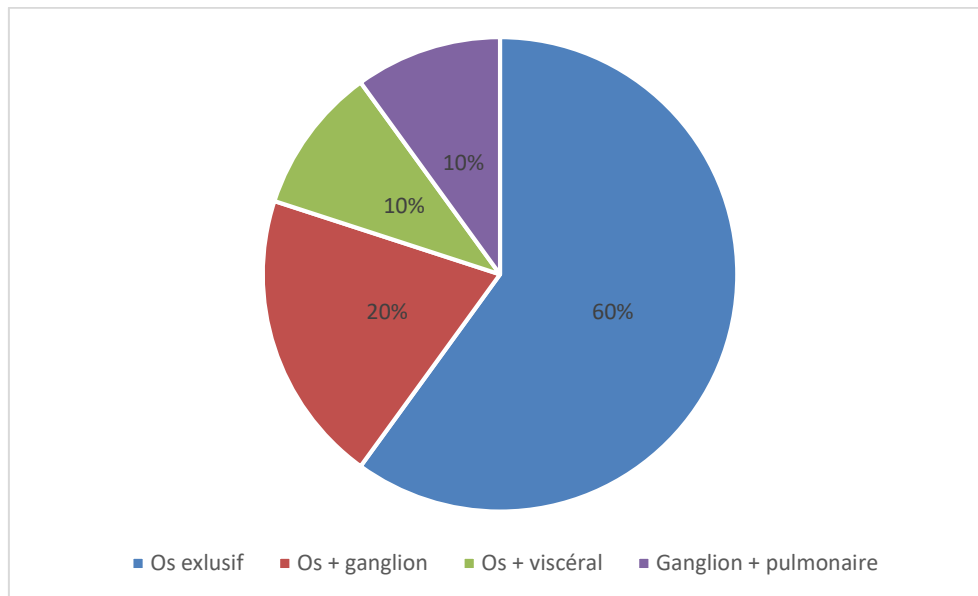


Figure 9 : Fréquence des sites métastatiques du cancer du sein

IV. Attitude thérapeutique :

1. Traitement antérieur :

50% des patientes ont reçu un traitement antérieur soit 5 patientes :

1.1. Traitement chirurgical :

- La mastectomie totale a été effectuée chez 4 patientes, tandis que la chirurgie conservatrice a été réalisée chez une seule patiente dans le cadre d'un traitement adjuvant.

1.2. Radiothérapie adjuvante :

Quatres patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante.

1.3. Chimiothérapie adjuvante :

Une patiente a bénéficié d'une chimiothérapie selon le protocole AC et a reçu 4 cures de Doxorubicine+ Endoxan (AC 60).

4 patientes ont reçu 3 cures de (FEC) suivies de 3 cures de docétaxel (TXT).

1.4. Hormonothérapie adjuvante :

- 40 % des patientes de notre étude ont reçu un traitement anti-hormonal.
- L'hormonothérapie était à base d'anti-œstrogènes pour les patientes non ménopausées et à base d'anti-aromatases pour les patientes ménopausées.

2. Protocole :

- Les patientes qui n'ont jamais pris d'hormonothérapie antérieure ont reçu le palbociclib en association avec le létrozole :
 - **Palbociclib** : a été pris à dose de 125 mg par voie orale une fois par jour selon le schéma de 21 jours de traitement et 7 jours d'arrêt.
 - **Létrozole** : 2.5 mg par jour par voie orale en continu.
 - 6 patientes ont bénéficié de ce protocole.
- Les patientes pré traitées par l'hormonothérapie ont reçu le palbociclib en association avec le fulvestrant, soit 4 patientes :
 - **Palbociclib** : 125 mg par voie oral une fois par jour pendant 21 jours suivis par 7 jours d'arrêt.
 - **Fulvestrant** : 500 mg en injection intramusculaire à J1, J15 du premier cycle puis J1 de chaque cycle de 28j.
- La dose de palbociclib a été réduite à 100 mg chez 4 patientes, en raison de :
 - 1 patiente a présenté une neutropénie grade3/4 après 3 cycles
 - 3 patientes ont présenté des effets indésirables de grade 2.
- Le traitement a été associé à d'autres médicaments :
 - ➔ **Acide zolédronique (Zométa*)** : les patientes qui ont présenté des métastases osseuses ont reçu de l'acide zoledronique à la dose de 4 mg en perfusion toutes les 3 à 4 semaines.
 - ➔ **goséréline (Zoladex*)** : Les patientes non ménopausées ou pré-ménopausées ont reçu ce traitement pour supprimer la production des œstrogènes soit dosé à 10.8 mg tous les 3 mois ou à 3.6mg une fois par mois en injection sous cutanée.

V. Surveillance

1. Toxicité :

Dans notre étude, les effets secondaires les plus fréquents étaient l'asthénie, la neutropénie, l'alopécie et l'anémie. Les effets indésirables graves ont été observés chez deux de nos patientes, il s'agissait principalement de toxicités hématologiques : la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie. Une de ces patientes est décédée.

Effet secondaire	Palbociclib + Létrozole (n=5)								Palbociclib + Fulvestrant (n=5)			
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 1		Grade 2	
	N	%	N	%	N	%	n	%	N	%	N	%
Neutropénie	2	8.3%	1	12.5%	1	33.3%	1	100%	3	15.7%		
Anémie	1	4.1%	1	12.5%	1	33.3%			4	21%		
Thrombopénie	3	12.5%			1	33.3%			1	5.2%	1	50%
Nausée	3	12.5%	1	12.5%					1	5.2%		
Diarrhée	1	4.1%	1	25%							1	50%
Asthénie	4	16.6%	2	12.5%					4	21%		
Infections									1	5.2%		
Céphalée	2	8.3%	1	12.5%								
Alopécie	3	12.5%							2	10.5%		
Eruption cutanée	2	8.3%							1	5.2%		
Conjonctivite									1	5.2%		
Fièvre	2	8.3%										
Stomatite									1	5.2%		
Mucite	1	4.1%										

Tableau 9 : Les effets indésirables du palbociclib dans notre étude

2. Survie sans progression :

		SSP médiane
Cohorte entière		5.6 mois
Nombre de lignes thérapeutiques	0	5.5 mois
	1	5 mois
	2	6.5 mois

Tableau 10 : Survie sans progression médiane

3. Réponse :

Dans notre étude, la réponse complète au traitement a été observée chez une seule patiente, 2 patientes ont présenté une réponse partielle, 6 patientes sont restées stables et 1 patiente est morte après progression au traitement.

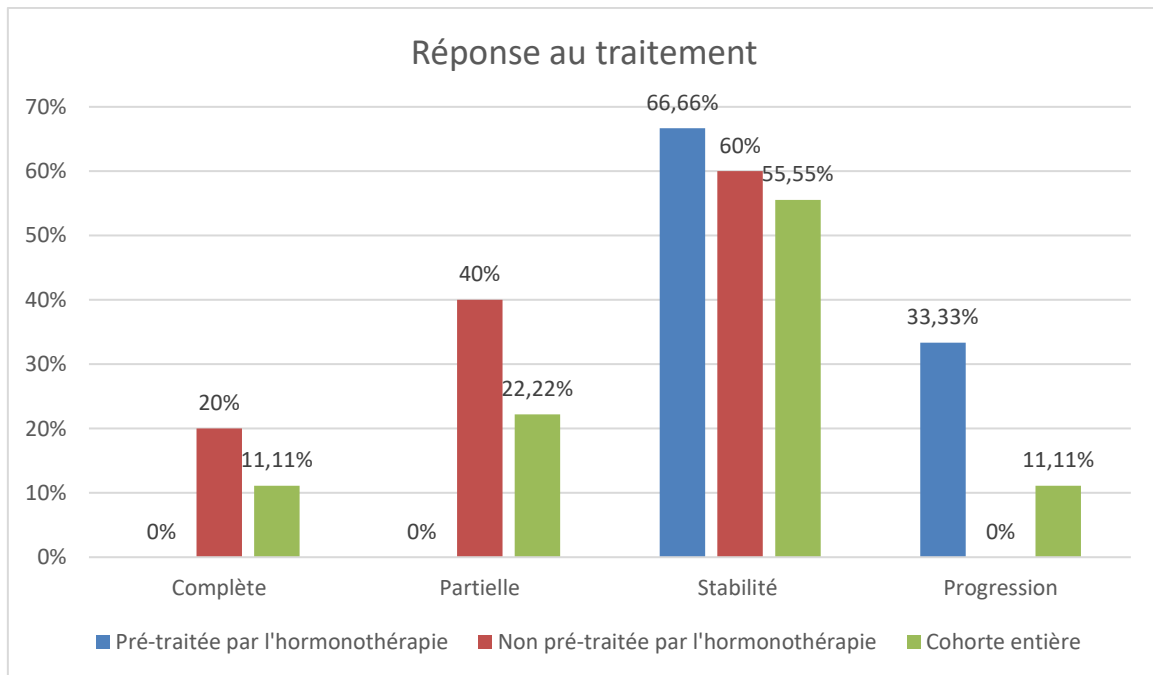


Figure 10 : Réponse au palbociclib



I. Comparaison aux études analogues :

- PALOMA-2 :

-Comme nous l'avons déjà décrit précédemment, l'étude PALOMA 2 a inclus 666 patientes ménopausées, non pré- traitées par une hormonothérapie et ayant reçu le palbociclib en association avec le létrozole, on a observé une SSP de 24.8 mois avec un taux de réponse objective de 24.1 %, et les toxicités les plus fréquemment rapportées avec le palbociclib étaient la neutropénie, la leucopénie, l'anémie et l'asthénie.

-Notre étude a inclus 5 patientes non pré-traitées par l'hormonothérapie qui ont reçu le palbociclib en association avec le létrozole. Les résultats de notre étude montrent une SSP médiane de 5.5 mois avec un taux de réponse objective de 33.33%. Les toxicités au palbociclib étaient l'asthénie, l'alopecie et la neutropénie.

	PALOMA-2	Notre étude (Palbociclib-Létrozole)
Nombre de patientes	666	5
Age médian	62 ans	45.6
SSP	24.8	5.5
Réponse objective	42.1	33.33
Effets indésirables graves	Neutropénie Anémie Leucopénie	Neutropénie Anémie Thrombocytopenie

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des études : PALOMA-2 et notre étude

- **PALOMA-3 :**

-Dans l'étude PALOMA-3 qui a randomisé 521 patientes, pré traitées par une hormonothérapie, les patientes recevaient le palbociclib en association avec le fulvestrant, on a observé une SSP de 8.9 mois avec un taux de réponse objective de 19%. Les toxicités secondaires au palbociclib étaient les infections, la fatigue et les nausées.

-Dans notre étude qui a inclut 5 patientes ménopausées, pré traitées par une hormonothérapie, et qui avaient reçu le palbociclib en association avec le fulvestrant, on observe que la SSP était de 5.7 mois avec un taux de réponse objective de 24.1 %. Le profil de toxicité de notre étude ne diffère pas des données préexistantes avec au premier rang la neutropénie, puis la leucopénie et l'anémie.

	PALOMA-3	Notre étude (Palbociclib- Fulvestrant)
Nombre de patientes	521	5
Age médian	57	56
SSP	8.9	5.7
Réponse objective	19%	0%
Effets secondaires graves	Neutropénie Leucopénie	Neutropénie, leucopénie

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des études : PALOMA-3 et notre étude

- Il existe d'autres centres qui ont réalisé des études rétrospectives chez des patientes traitées par le palbociclib :

1. Le Roswell Park Comprehensive Cancer Center a fait une étude portant sur 23 malades prétraitées par l'everolimus (inhibiteur de mTOR). Le palbociclib associé à une hormonothérapie a été administré chez ces patientes. Les résultats obtenus sont : une SSPm de 2,9 mois et un taux de réponse objective à 0%. En effet, la population comprise dans cette étude présente un état général plus altéré par rapport à la population dans PALOMA-3 ce qui justifie un taux de survie réduit. (29)

2. Notamment, l'institut Jules Bordet a fait une étude portante sur 34 patientes ayant un cancer du sein métastatique hormonodépendant HER-2 négatif, chez qui on a administré le palbociclib en association avec l'hormonothérapie, 82% des patientes étaient pré traitées par l'everolimus, la SSPm était à 3.1 mois, le taux de réponse objective à 15 % et les effets indésirables étaient similaires aux effets décrits dans la littérature. (30)

3. Il y a aussi une autre étude publiée par le Centre de Lutte Contre le Cancer de Nantes et Angers en 2017, cette étude comprend 60 patients atteints d'un cancer du sein hormonodépendant métastatique, HER-2 négatif et déjà prétraités par everolimus. L'âge médian de la population était de 61 ans. La localisation métastatique la plus fréquente était viscérale chez 83% des patientes de l'étude, le reste (17%) avait des métastases osseuses exclusives. La survie sans progression médiane était estimée à 5,8 avec une réponse partielle à 27%. Le principal évènement indésirable sévère était également la neutropénie, ce qui correspond aux données littéraires concernant le palbociclib. Un décès toxique en rapport avec une neutropénie fébrile a été mentionné dans cette étude. (31)

4. Une dernière étude anglaise publiée en 2019, réalisée sur 119 patientes déjà pré traitées pour cancer du sein métastatique hormonodépendant HER2-, ces patientes ont reçu le palbociclib en association avec l'hormonothérapie, la SSPm était de 4.5 mois, et le taux de réponse objective était de 15.8% dont 1% de réponse complète, et l'effet secondaire grave le plus fréquent était la neutropénie avec un pourcentage de 57%, ce qui correspond aux données préexistantes. (32)

	Etude n1	Etude n2	Etude n3	Etude n4	Notre étude
Nombre de patientes	23	34	60	118	10
Âge médian	68	59	61	59	49.8
La SSPm	2.9	3.1	5.8	4.5	5.6
La réponse objective	0	15%	27%	15.8%	33.3%

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des études avec le palbociclib

II. Limite de l'étude :

En effet, l'effectif restreint de la population de notre étude justifie l'immense différence par rapport aux études préalablement réalisées. Prenons comme exemple, les études de la littérature PALOMA (2 et 3) incluant respectivement à peu près 666 et 521 cas contrairement à notre étude qui porte seulement sur 10 patientes. En plus de la taille réduite de l'échantillon de notre étude, son caractère rétrospectif ne permet pas une comparaison adéquate.



En raison de développement de nouvelles thérapeutiques, le taux de survie dans le cancer du sein métastatique s'est considérablement amélioré ces dernières années.

Basés sur le blocage du cycle cellulaire, les inhibiteurs des CDK 4/6 sont de plus en plus utilisés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant HER2 négatif, en association avec l'hormonothérapie.

Ces nouvelles options thérapeutiques permettent dorénavant, une meilleure prise en charge des patientes. Ce succès est traduit par une augmentation significative de la médiane de la survie sans progression, avec un profil de toxicité tolérable.

Notre étude rétrospective s'intéresse au chef de file des inhibiteurs des CDK 4/6 : le palbociclib, qui a été administré à 10 patientes en association avec un anti-aromatase ou un anti-œstrogène. Les résultats de la survie et le profil de toxicité correspondent aux données de la littérature avec en premier lieu la neutropénie qui reste l'évènement indésirable grave le plus fréquent chez nos patientes.



Résumés

Titre: Les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines dans le cancer du sein hormono-dépendant HER2 négatif métastatique: Expérience du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V-Rabat

Auteur: Soukaïna Boujija

Rapporteur: Pr.Mohamed Ichou

Mots clés: Cancer du sein; Hormonodépendant; Métastatique; Inhibiteurs des CDK 4/6; Hormonothérapie.

Matériel et méthode:

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant une série de 10 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2-, qui ont bénéficié d'un traitement associant le Palbociclib à l'hormonothérapie, au niveau du service d'oncologie médicale de l'HMIMV de Rabat. Cette étude est étalée sur un période de 02 ans allant du Janvier 2019 au Décembre 2020.

Résultats:

L'âge médian des patientes était de 49.8 ans (30-68), dont 60% sont ménopausées, 70% étaient sous pilule œstro-progestative. Sept patientes étaient en surpoids, et toutes nos patientes étaient en bon état général. Toutes les patientes étaient classées stade IV selon la classification TNM, et les métastases osseuses étaient les plus fréquentes.

La moitié de nos malades ont déjà bénéficié d'un traitement antérieur: soit une mastectomie radicale (30%) ou un traitement chirurgical conservateur (10%), une radiothérapie adjuvante (40%), une chimiothérapie adjuvante (50%), et une hormonothérapie adjuvante (40%). Ces patientes ont reçu le palbociclib et le fulvestrant.

Les patientes non prétraitées ont reçu le palbociclib en association avec le létrozole.

La SSP moyenne était de 5.6 mois, la réponse objective au traitement était de 33.3% dont 11.1% de réponses complètes.

L'asthénie était l'effet secondaire le plus retrouvé dans notre série suivie de l'alopécie, de la neutropénie et des nausées. L'anémie, la neutropénie et la thrombopénie étaient les effets indésirables les plus graves.

Conclusion:

Le cancer du sein constitue un réel problème de santé publique. Grâce à l'arrivée des inhibiteurs des CDK 4/6, la médiane de survie des femmes atteintes de cancer du sein métastatique hormonodépendant, s'est améliorée.

Abstract:

Title: The CDK 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer RH+ HER2- : Experience of the medical oncology department in Mohammed V Military Training Hospital

Author: Soukaïna Boujija

Director: Pr. Mohamed Ichou

Key Words: Breast cancer; Hormonodependent; Metastatic; CDK 4/6 inhibitors; Hormonal therapy

Materials and methods:

This is a retrospective study of 10 women with metastatic breast cancer RH+ HER2- who were treated with a combination of CDK 4/6 inhibitors and hormone therapy at the HMIMV-Rabat Medical Oncology Department. This study is spread over a period of 02 years from January 2019 to December 2020.

Results:

The average age of our patients was 49.8 years (30-68), of which 60% were postmenopausal, 70% were taking the contraception pill.

Seven patients were overweight; all our patients were in good general condition.

All patients were TNM stage IV, bone metastasis were the most common.

Half of the patients had received previous treatment: radical mastectomy (30%) conservative surgical treatment (10%) adjuvant radiotherapy (40%) adjuvant chemotherapy (50%) adjuvant hormone therapy (40%). These patients received palbociclib and fulvestrant.

Non-pre-treated patients received palbociclib and letrozole.

The average PFS was 5.6 months, the objective response to treatment was 33.3%, of which 11.1% was a complete response.

Asthenia was the most common side effect followed by alopecia, neutropenia and nausea. Anemia, neutropenia and thrombocytopenia were the most serious side effects.

Conclusion :

Breast cancer is a real public health problem, thanks to the advent of CDK4/6 inhibitors, the median survival of women with hormone-dependent metastatic breast cancer has improved.

ملخص:

العنوان: مضادات الكيناز المعتمدة على السيكلين 6/4 في سرطان الثدي المنتشر مستقبل الهرمونات+، مستقبل عامل نمو البشرة 2-: تجربة قسم الأورام الطبي في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط.

المؤلف: سكيبة بوجيعة

الاستاذ المشرف: الاستاذ محمد ايشو

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي، المعتمد على الهرمون، المنتشر، مضادات الكيناز المعتمدة على السيكلين، العلاج بالهرمونات.

المواد والطرق:

هذه دراسة بأثر رجعي لسلسلة من عشر حالات لنساء مصابات بسرطان الثدي المنتشر مستقبل الهرمونات +، مستقبل عامل نمو البشرة 2-، استفادوا من العلاج الذي يجمع بين مضادات الكيناز المعتمدة على السيكلين 6/4 والعلاج بالهرمونات، على صعيد قسم الأورام الطبي في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط، تمتد هذه الدراسة على مدى عامين من يناير 2019 إلى ديسمبر 2020.

النتائج:

كان متوسط عمر المرضى 49.8 سنة (30-68 سنة)، منها 60% منقطعات الطمث و70% على حبوب منع الحمل.

7 مرضى يعانون من زيادة الوزن، جميع المرضى كانوا بحالة صحية جيدة.

تم تصنيف جميع المرضى في المرحلة الرابعة وفقاً لتصنيف الورم والعقد والنقائل وكانت النقائل العظمية هي الأكثر شيوعاً.

استفاد النصف من المرضى من علاج سابق: استئصال الثدي الجذري (30%) العلاج الجراحي المحافظ (10%) العلاج بالأشعة المساعد (40%) العلاج الكيميائي المساعد (50%) العلاج الهرموني المساعد (40%). تلقى هؤلاء المرضى البابلوسيكليبي والفولفيسترون.

تلقى المرضى غير المعالجين سابقاً البابلوسيكليبي والليتروزول.

كان متوسط العيش بدون تفاقم 5.6 شهراً، وكانت الاستجابة الموضوعية للعلاج 33.3% بما في ذلك 11.1% استجابة كاملة.

كان الوهن التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً يليه الثعلبية، قلة العدلات والغثيان. كانت الآثار الجانبية الأكثر خطورة هي فقر الدم، قلة العدلات ونقص الصفائح.

الخلاصة:

يعتبر سرطان الثدي مشكلاً حقيقياً من مشاكل الصحة العامة، مع إدخال مضادات الكيناز المعتمدة على السيكلين تحسن متوسط معدل البقاء على قيد الحياة للنساء المصابات بسرطان الثدي المعتمد على الهرمونات.



- [1]. **International Agency for Research on Cancer (WHO)**
 "Globocan morocco,504-morocco-fact-sheets"
- [2]. **International Agency for Research on Cancer (WHO)**
 "Globocan world 20-Breast-fact-sheet."
- [3]. **Howlader et al. -2014 -**
 "US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by "
- [4]. **Kamina P.**
 "Anatomie clinique 4ème édition Tome 3 p37 au 52"
- [5]. **Institut National Du Cancer (France).**
 "Anatomie du sein -Cancer du sein"
- [6]. **Charles M. Perou, Therese Sùrlie, Michael B. Eisen, Matt van de Rijn et al.**
 "Molecular portraits of human breast tumours"
 Disponible sur: <https://cdr.lib.unc.edu/downloads/p5547t54k>
- [7]. **Lamy P-J, Romieu G, Rouanet P, Jacot W.**
 "Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. Médecine Nucléaire. janv 2010;34(1):32-43".
- [8]. **Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A.**
 "Traitement locorégional dans le Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. Paris, Elsevier Masson Ed; 2009"

- [9]. **Hamilton et al.- 2017 -**
 "Estrogen Hormone Biology."
- [10]. **Cyclin-dependent kinases | Genome Biology |**
 Disponible sur: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb4184>
- [11]. Direct binding of cyclin D to the retinoblastoma gene product (pRb) and pRb phosphorylation by the cyclin D-dependent kinase CDK4. *Genes & Development*. 1 mars 1993;7(3):331-42.
- [12]. Hormonothérapie-Cancer du sein. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
- [13]. Anti-œstrogènes-Hormonothérapie. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes>
- [14]. Anti-aromatases-Hormonothérapie. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>
- [15]. Agonistes de la LH-RH-Hormonothérapie. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH>

[16]. **SteelmanLS, MartelliAM, CoccoL, LibraM, NicolettiF, AbramsSL, etal.**

"Thetherapeutic potentialof mTORinhibitors inbreast cancer:mTOR inhibitorsin breastcancer therapy.Br JClin Pharmacol.nov 2016;82(5):1189-212".

[17]. **SablinM-P,Ricci F,Loirat D,Jobard A, BasseC, RomanoE, etal.**

"Lesinhibiteurs ducycle cellulaireet cancerdu seinhormonodépendant. Bulletin du Cancer.févr 2017;104(2):114-22".

[18]. **DicklerMN, TolaneySM, RugoHS, CortésJ, DiérasV, PattD, etal.**

"MONARCH1, APhase IIStudy ofAbemaciclib, aCDK4 andCDK6 Inhibitor,as aSingle Agent,in Patientswith RefractoryHR + /HER2 -Metastatic BreastCancer. ClinCancer Res.1 sept2017;23(17):5218-24".

[19]. **Pfizer.** IBRANCE® (palbociclib) Disponible sur:
https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201908/IBRANCE_PM_F_22707_7_26Jul2019.pdf

[20]. **Novartis.** KISQALI®(ribociclib) Disponiblesur:
https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055476.PDF

[21]. **Lilly.** VERZENIO®(abémaciclib) Disponiblesur:
<http://pi.lilly.com/ca/fr/verzenio-ca-pm-fr.pdf>

[22]. **Finnet al.- 2016 -**

"Palbocicliband Letrozolein Advanced BreastCance."

[23]. HortobagyiGN, StemmerSM, BurrisHA, YapYS, SonkeGS, Paluch-ShimonS, et al.

"Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. Off J Eur Soc Med Oncol".

[24]. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al.

"Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3."

[25]. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al.

"Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J*"

[26]. Goetz MP, Toi M, Camponi M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al.

"MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer."

[27]. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al.

"Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*"

[28]. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al.

"MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy"

[29]. Dhakal A, Matthews CM, Levine EG, et al.

"Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment. Clin Breast Cancer".

[30]. Maurer C, Ferreira AR, Martel S, et al.

"Endocrine therapy and palbociclib within a compassionate use program in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer".

[31]. duRusquec, Palpacuer C, Campion L, Patsouris A, Augereau P, Gourmelon C, et al.

"Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat".

[32]. Battisti NML, Kingston B, King J, et al.

"Palbociclib and endocrine therapy in heavily pretreated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: the UK Compassionate Access Programme experience"

Serment

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2020
رقم: 444

مضادات الكيناز المعتمدة على السيكلين 6/4 في سرطان الثدي
المنتشر مستقبل الهرمونات +؛ مستقبل عامل نمو البشرة 2 :-

تجربة قسم الأورام الطبي في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة سكيبة بوجيعة

المزودة في 23 دجنبر 1995 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان الثدي؛ المعتمد على الهرمون؛ المنتشر؛ مضادات الكيناز

المعتمدة على السيكلين؛ العلاج بالهرمونات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد حسن الريحاني أستاذ في علم الأورام الطبية
مشرف	السيد محمد إيشو أستاذ في علم الأورام الطبية
عضو	السيد رشيد الطنز أستاذ في علم الأورام الطبية
عضو	السيد جواد كواش أستاذ في طب النساء والتوليد
عضو مشارك	السيد محمد رضى خماموش أستاذ مساعد في علم الأورام الطبية