



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+024401+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 170/20

# TOXICITÉ CARDIAQUE DU TRASTUZUMAB CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Expérience du service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital  
Militaire Moulay Ismail de Meknès

(à propos de 70 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/11/2020

PAR

Mlle. BOUMEDIANE KHAOULA

Née le 03 Avril 1993 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein – HER2 – Trastuzumab – Cardiotoxicité

JURY

M. FETOHI MOHAMED.....	PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ.....	} JUGES
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	
M. AFRICHA TAOUFIK.....	
Professeur Agrégé de Radiologie	
M. SINAA MOHAMED .....	
Professeur Agrégé d'Anatomie pathologique	

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>CHAPITRE1: PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>18</b>
<b>I. RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE</b> .....	<b>19</b>
1. RAPPEL ANATOMIQUE .....	<b>19</b>
1.1. Structure du sein .....	<b>19</b>
1.2. Système lymphatique du sein .....	<b>20</b>
2. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE .....	<b>21</b>
<b>II. CANCER DU SEIN</b> .....	<b>23</b>
1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	<b>23</b>
2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE : FACTEURS DE RISQUE .....	<b>25</b>
2.1. Facteurs endogènes.....	<b>26</b>
2.2. Facteurs exogènes.....	<b>28</b>
3. MOYENS DE DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN .....	<b>30</b>
3.1. Moyens de dépistage .....	<b>30</b>
3.2. Symptomatologie révélatrice.....	<b>31</b>
3.3. Examen clinique .....	<b>32</b>
3.4. Bilan paraclinique .....	<b>32</b>
4. FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES .....	<b>33</b>
4.1. Facteurs histopronostiques conventionnels .....	<b>33</b>
4.2. Facteurs histopronostiques établis.....	<b>36</b>
5. CLASSIFICATION DES TUMEURS DU SEIN .....	<b>39</b>
5.1. Classification Clinique TNM .....	<b>39</b>
5.2. Classification histologique TNM.....	<b>41</b>
6. BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE .....	<b>41</b>
7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN.....	<b>42</b>

7.1. Objectifs du traitement.....	42
7.2. Moyens .....	43
7.3. Surveillance.....	58
III. ONCOGENE HER2 .....	60
1. RAPPELS FONDAMENTAUX SUR LES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA FAMILLE DE L'EGF ET LEURS RÉCEPTEURS .....	60
2. STRUCTURE DES RÉCEPTEURS DE L'EGF.....	61
3. MÉCANISME D'ACTIVATION.....	62
4. HER2 .....	65
4.1. Fonctions physiologiques du récepteur HER2 .....	66
4.2. Implication de l'HER 2 dans le cancers du sein .....	66
IV. TRASTUZUMAB : HERCEPTIN® .....	68
1. DEFINITION.....	68
2. STRUCTURE .....	70
3. FORME GALENIQUE .....	70
4. MECANISME D'ACTION .....	71
5. PROFIL PHARMACOCINETIQUE.....	73
6. INDICATIONS .....	74
6.1. Cancer du sein métastatique.....	74
6.2. Cancer du sein en situation adjuvante.....	74
6.3. Cancer du sein en situation néo-adjuvante .....	75
7. SCHEMAS D'ADMINISTRATION.....	75
8. REDUCTION DES DOSES.....	75
9. UTILISATION CHEZ L'ENFANT .....	76
10. EFFETS INDESIRABLES GENERAUX.....	76
11. TOXICITÉ CARDIAQUE .....	78
11.1. Rôle de l'HER2 au niveau du myocarde.....	78
11.2. Effet d'inhibition de l'HER2 sur les Cardiomyocytes .....	79

12. CONTRE-INDICATIONS .....	82
13. SURDOSAGE.....	82
14. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	82
15. FERTILITE , GROSSESSE ET ALLAITEMENT .....	82
V. TOXICITE CARDIAQUE DES AUTRES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX .....	83
1. CARDIOTOXICITÉ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE .....	84
1.1. Anthracyclines.....	84
1.2. 5-fluoro-uracile (5FU) .....	86
1.3. Cyclophosphamide .....	86
1.4. Docétaxel et Paclitaxel.....	86
1.5. Cisplatine.....	87
2. CARDIOTOXICITÉ DE L'HORMONOTHÉRAPIE .....	87
3. CARDIOTOXICITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE .....	87
<b>CHAPITRE 2 : ETUDE DE CAS PRATIQUES .....</b>	<b>89</b>
I. MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	90
1. TYPE DE L'ÉTUDE .....	90
2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....	90
3. CRITÈRES D'INCLUSION .....	90
4. CRITÈRES D'EXCLUSION.....	91
5. RECUEIL DES DONNÉES.....	91
II. RÉSULTATS .....	94
1. DONNÉES ÉPIDEMIOLOGIQUES .....	94
1.1. Fréquence du cancer du sein HER2 + .....	94
1.2. Nombre des observations rapportées.....	95
1.3. Âge .....	96
1.4. Facteurs de risque et comorbidités .....	97
1.5. Statut Hormonal .....	99
2. DONNÉES CLINICO-PATHOLOGIQUE .....	100

2.1.	Indice de masse corporelle .....	100
2.2.	Latéralité du cancer du sein .....	101
2.3.	Type Histologique .....	102
2.4.	Stade de la Tumeur .....	103
2.5.	Taille Tumorale selon la classification TNM .....	104
2.6.	Statut ganglionnaire selon TNM .....	105
2.7.	Métastases selon TNM .....	106
2.8.	Grade SBR .....	107
2.9.	Récepteurs hormonaux.....	108
2.10.	Typage HER2 .....	109
3.	ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE .....	110
3.1.	Chirurgie.....	110
3.2.	Chimiothérapie.....	110
3.3.	Thérapie ciblée (Tableau 14).....	113
3.4.	Hormonothérapie .....	114
3.5.	Radiothérapie.....	115
4.	TOLÉRANCE CARDIAQUE DU TRASTUZUMAB.....	115
4.1.	Technique de mesure .....	115
4.2.	Tolérance cardiaque en adjuvant .....	115
4.3.	Tolérance cardiaque en métastase .....	117
5.	FACTEURS DE RISQUE DE CARDIOTOXICITÉ.....	118
5.1.	Facteurs de risque liés à la patiente .....	118
5.2.	Facteurs de risque liés aux traitements .....	119
III.	DISCUSSION .....	120
1.	INCIDENCE DU CANCER DU SEIN HER2+ .....	120
2.	DÉTERMINATION DU STATUT HER2 .....	121
3.	RÉCEPTEURS HORMONAUX.....	128
4.	MÉTASTASES DE NOVO ET RECHUTE MÉTASTATIQUE .....	130

5. CARDIOTOXICITÉ DU TRASTUZUMAB .....	132
5.1. Modalités Diagnostiques .....	135
5.2. Cardiotoxicité du Trastuzumab en adjuvant .....	138
5.3. Toxicité cardiaque en traitement métastatique.....	141
5.4. Réversibilité de la cardiotoxicité .....	144
6. FACTEURS DE RISQUE POTENTIALISANT LA CARDOTOXICITÉ DU TRASTUZUMAB .....	145
6.1. Facteurs de risque liés à la patiente .....	145
6.2. FDR liés au traitement .....	146
7. SURVEILLANCE .....	148
8. PREVENTION DE LA CARDIOTOXICITÉ .....	151
CONCLUSION .....	153
RESUME .....	155
ANNEXES .....	161
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	164

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ADCC	: Cytotoxicité Cellulaire Anticorps -Dépendante .
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
AKT	: Ak Transforming factor.
AMM	: Autorisation de Mise Sur le Marché.
ARA2	: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2.
ATM	: Ataxia Telangiectasia Mutated.
BCIRG	: Breast Cancer International Research Group.
BRCA	: Breast Cancer gene.
CHEK2	: Chekpoint Kinase 2.
CHF	: Congestive Heart Failure.
CREC	: Cardiac Review and Evaluation Commitee Analysis.
DC	: Débit Cardiaque.
DCI	: Dénomination Commune Internationale.
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroéthane.
ECG	: Électrocardiogramme.
EGF	: Epidermal Growth Factor.
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor .
ER	: Oestrogen Receptors ou récepteurs des œstrogènes .
FC	: Fréquence Cardiaque.
FDR	: Facteur De Risque.
FEVG	: Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche .
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization.
GS	: Ganglion Sentinelle.
HER ou ERbB	: Human Epidermal Growth Factor.

HERA	: HERceptin Adjuvant.
HR	: Hazard Ratio.
HTA	: Hypertension Artérielle.
ICC	: Insuffisance Cardiaque Congestive.
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.
IgG 1	: Immunoglobuline 1.
IHC	: Immunohistochimie.
IMC	: Indice de Masse Corporelle .
INO	: Institut National d'Oncologie.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique .
JCO	: Journal Of Clinical Oncology.
MAP	: Mitogen activated proteins.
MPO	: Myéloperoxydase.
NCCTG	: North Central Cancer Treatment Group .
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project .
NST	: No Special Type .
NT-pro BNP	: Pro-Brain Natriuretic peptide.
NYHA	: New York Heart Association.
OMS	: Organisation Mondiale De la Santé.
PALB2	: Partner and Localizer of Breast Cancer 2 (BRCA2).
PI3	: Phosphatidylinositol-3.
PR	: Progestérone Receptors ou récepteurs des progestérones .
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog.
RH	: Récepteurs Hormonaux.
SBR	: Scarff Bloom et Richardson.
TDM	: Tomodensitométrie.

TEP	: Tomographie par Émission de Positons .
THS	: Traitement Hormonal Substitutif.
TK	: Tyrosine Kinase.
TNM	: Tumor , Node , Metastasis.
TP	: Taux de Prothrombine.
TP53	: Tumor Protein 53.
VES	: Volume d'Éjection Systolique.

## **LISTE DES FIGURES**

- Figure 1** : Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique antérieure.
- Figure 2** : Réseau lymphatique du sein.
- Figure 3** : Schémas illustrant les déterminants de la performance cardiaque.
- Figure 4** : Estimation du nombre de nouveau cas et de mortalité liée au cancer du sein dans le monde en 2018.
- Figure 5** : Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin au Maroc, Globocan 2018 .
- Figure 6** : Chirurgie mammaire conservatrice.
- Figure 7** : Mastectomie totale .
- Figure 8** : Détection et résection du ganglion sentinelle en opératoire.
- Figure 9** : Mécanismes de la carcinogénèse et des thérapies ciblées d'après Hanahan et Weinberg .
- Figure 10** : La famille HER et ses ligands .
- Figure 11** : Structure générale des récepteurs à activité TK .
- Figure 12** : Représentation schématique des mécanismes d'activation et de signalisation des récepteurs ErbB .
- Figure 13** : Représentation schématique de la redistribution de l'information au sein du réseau de signalisation des ligands EGF et de leurs récepteurs.
- Figure 14** : Le récepteur dimérique HER2.
- Figure 15** : Effet de l'amplification de l'HER2 et du Trastuzumab sur les estimations de la survie dans le cancer du sein.
- Figure 16** : Trastuzumab : Anticorps humanisé anti-HER 2.
- Figure 17** : Structure du Trastuzumab .
- Figure 18** : Mécanisme d'action du Trastuzumab .
- Figure 19** : Effets antiprolifératif et cytotoxique du Trastuzumab.

**Figure 20** : Hypothèse des deux évènements expliquant la toxicité cardiaque du Trastuzumab .

**Figure 21** : Les éléments clés de la survie de la voie de l'HER2, ainsi que les conséquences sur le cœur, lorsque les récepteurs HER2 sont inhibés .

**Figure 22** : Fréquence du cancer du sein HER2+.

**Figure 23** : Répartition des patientes selon le traitement adjuvant , néo-adjuvant ou métastatique.

**Figure 24** : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge.

**Figure 25** : Répartition selon les facteurs de risque et comorbidités.

**Figure 26** : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

**Figure 27** : Indice de masse corporelle des patientes.

**Figure 28** : Répartition des patientes selon la latéralité du cancer du sein.

**Figure 29** : Répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon le type histologique OMS 2019.

**Figure 30** : Répartition des patientes en fonction du stade.

**Figure 31** : Répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon leurs tailles tumorales TNM.

**Figure 32** : Répartition des patientes selon le N de la classification TNM.

**Figure 33** : Répartition des patientes selon le site de métastase.

**Figure 34** : Répartition des patientes selon le grade SBR.

**Figure 35** : Répartition selon les récepteurs hormonaux.

**Figure 36** : Répartition des patientes selon le statut HER2 évalué par méthode immunohistochimique.

**Figure 37** : Répartition selon le type de chirurgie.

**Figure 38** : Répartition des patients selon leur traitement hormonal entrepris.

**Figure 39** : Répartition des patientes selon la radiothérapie.

**Figure 40** : Exemples de la surexpression de la protéine HER2 et de l'amplification du gène HER2 dans les carcinomes infiltrants du sein .

**Figure 41** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEPICs.

**Figure 42** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEPICs.

**Figure 43** : Algorithme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon l'ASCO/ CAP .

**Figure 44** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ selon l'ASCO/ CAP.

**Figure 45** : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes (A) et des récepteurs aux progestérones (B) de carcinomes mammaires différents.

**Figure 46** : Technique de mesure des volumes ventriculaires gauches par la méthode Simpson biplan .

**Figure 47** : Ventriculographie isotopique : Mesure de la FEVG.

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : Critères de classification moléculaire du cancer du sein.

**Tableau 2** : Classification TNM 8 ème Edition 2018 dans le cancer du sein.

**Tableau 3** : Principaux antimitotiques actifs dans le cancer du sein.

**Tableau 4** : Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante.

**Tableau 5** : Protocoles du traitement du cancer du sein en situation métastatique en monochimiothérapie HER2 négatif.

**Tableau 6** : Protocole du traitement du cancer du sein en situation métastatique en polychimiothérapie HER2 négatif .

**Tableau 7** : Principaux Effets indésirables du Trastuzumab .

**Tableau 8** : Répartition des patientes selon l'âge.

**Tableau 9** : Répartition des patientes selon le type de métastase.

**Tableau 10** : Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer du sein en néo-adjuvant et adjuvant .

**Tableau 11** : Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la première ligne métastatique.

**Tableau 12** : Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la deuxième ligne métastatique.

**Tableau 13** : Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la troisième ligne métastatique.

**Tableau 14** : Nombre de cycle et dose du Trastuzumab durant la période d'analyse.

**Tableau 15** : Caractéristiques de la réduction de la FEVG parmi les patientes en situation adjuvante présentant une cardiotoxicité.

**Tableau 16** : Caractéristiques de la réduction de la FEVG parmi les patientes en situation métastatique présentant une cardiotoxicité.

**Tableau 17** : Caractéristiques des facteurs de risque liés à la patiente.

**Tableau 18** : Caractéristiques des facteurs de risque liés aux traitements.

**Tableau 19** : Comparaison de la surexpression de l'HER2 selon différentes séries de la littérature.

**Tableau 20** : Thérapie ciblée en fonction du statut HER2 .

**Tableau 21** : Comparaison des scores de l'expression de l'HER2 entre notre série et la littérature.

**Tableau 22** : Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux .

**Tableau 23** : Comparaison de la positivité des récepteurs hormonaux entre les séries.

**Tableau 24** : Comparaison du taux des métastases de novo et de rechutes selon les différentes séries de la littérature.

**Tableau 25** : Fréquence des localisations des métastases du cancer du sein .

**Tableau 26** : Comparaison des Résultats de la toxicité cardiaques du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein en adjuvant selon les différentes séries de la littérature.

**Tableau 27** : Recommandations de la surveillance de la fonction cardiaque chez les patients sous Trastuzumab selon le CREC et conduite à tenir en cas d'altération.

# INTRODUCTION

Le cancer du sein occupe le premier rang de tous les cancers à l'échelle internationale en termes d'incidence, et représente la première cause de décès féminin par cancer avec plus de 627 000 décès dans le monde chaque année [1].

Au Maroc et en 2018, le cancer du sein est la localisation la plus fréquente et représente 19,2 % de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes avec un total de 10 136 nouveaux cas [2]. Il est ainsi un vrai problème de santé publique.

Ce cancer présente des différences importantes dans l'incidence liée à l'âge, en relation avec la géographie et le statut socio-économique, ainsi que l'influence possible des facteurs de risque associés à la vie reproductive et le statut hormonal. D'autres facteurs tels que la susceptibilité génétique peuvent également jouer un rôle [3].

Le cancer du sein apparaît comme une maladie très hétérogène, caractérisée par l'accumulation de multiples altérations moléculaires qui confèrent à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres. Cette divergence est partiellement responsable de plusieurs échecs thérapeutiques et explique la complexité de la prise en charge des tumeurs mammaires [4].

Cependant la survie dans le cancer du sein a augmenté grâce non seulement à la mise en place du dépistage, mais aussi à une meilleure compréhension de l'oncogénèse du cancer du sein.

Environ 20 à 30 % des cancers du sein invasifs présentent une surexpression de la protéine HER2 et/ou une amplification du gène HER2, cette caractéristique a été associée à une croissance tumorale accélérée, à des métastases précoces et donc à un mauvais pronostic jusqu'à l'avènement du Trastuzumab [5].

Le Trastuzumab (HERCEPTIN®) est le premier traitement par anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre la partie extracellulaire du récepteur transmembranaire Erb2 du facteur de croissance

épidermique humain (HER2), il représente une vraie révolution concernant la prise en charge et l'histoire naturelle du cancer du sein surexprimant HER2 quelle que soit la phase de la maladie [6].

L'utilisation du Trastuzumab chez les patients atteints du cancer du sein HER2 positif est la norme actuelle des soins. Cependant, le Trastuzumab est à l'origine de la survenue d'évènements cardiovasculaires, le plus souvent sous la forme d'insuffisance cardiaque congestive [7], d'où le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant et pendant le traitement.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la cardiotoxicité chez une population de patientes admises à l'HMMI DE MEKNES atteintes du cancer du sein sous traitement par Trastuzumab en néo-adjuvant, adjuvant et en métastase , et en analysant les différents facteurs de risque prédisposant à sa survenue.

# CHAPITRE 1 :

# PARTIE THEORIQUE

# **I. RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE**

## **1. RAPPEL ANATOMIQUE**

### **1.1. Structure du sein**

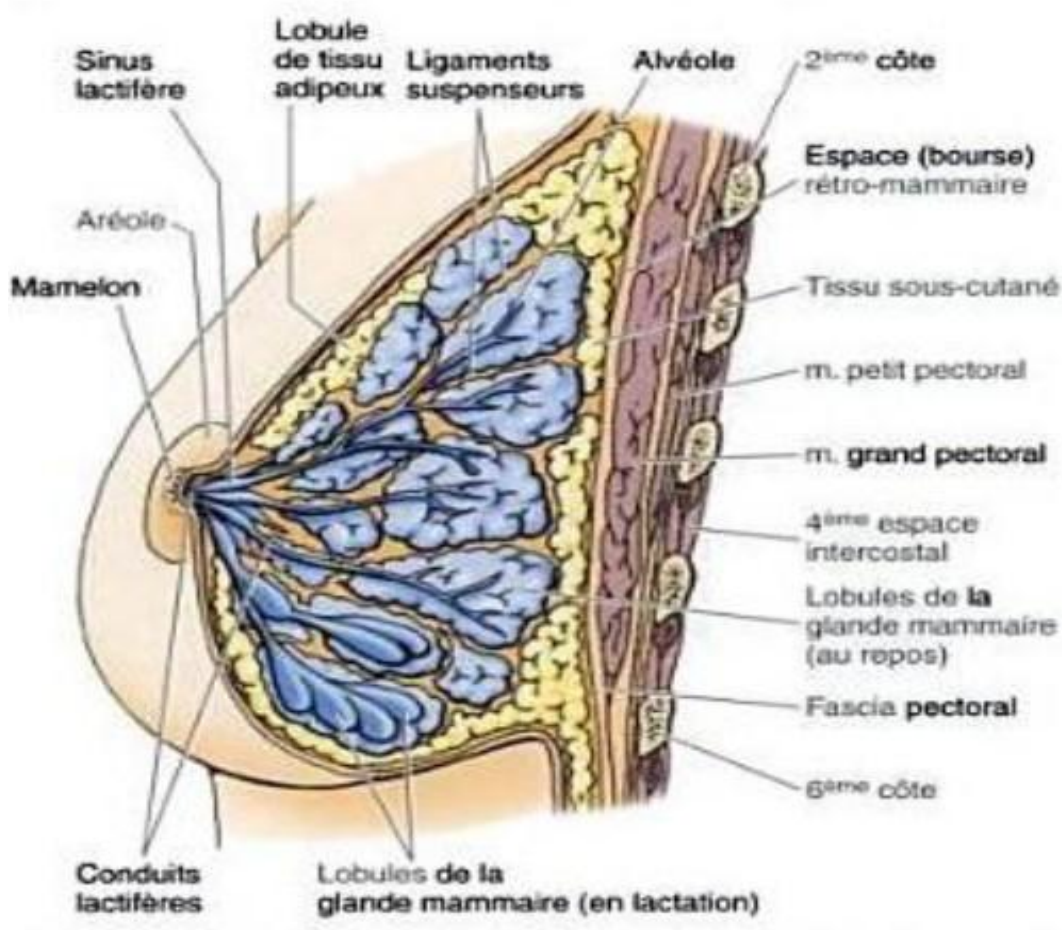
Les seins sont des organes pairs situés au niveau de la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum et en avant du muscle grand pectoral (Figure1).

Le sein est une masse du tissu glandulaire, adipeux et conjonctif. Il est constitué de:

- **Glande mammaire** : celle-ci est une masse discoïde, elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

Le lobe glandulaire se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

- **Tissus adipeux et conjonctif** : il est étroitement lié au tissu glandulaire.
- **Aréole** : c'est un disque cutané, sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) qui sont les tubercules de Morgagni.
- **Mamelon** : est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle.



**Figure 1** : Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique antérieure [8].

## 1.2. Système lymphatique du sein

En raison de l'importance du réseau lymphatique mammaire et de ses très riches anastomoses avec les réseaux voisins, le cancer du sein est considéré comme une maladie grave d'emblée.

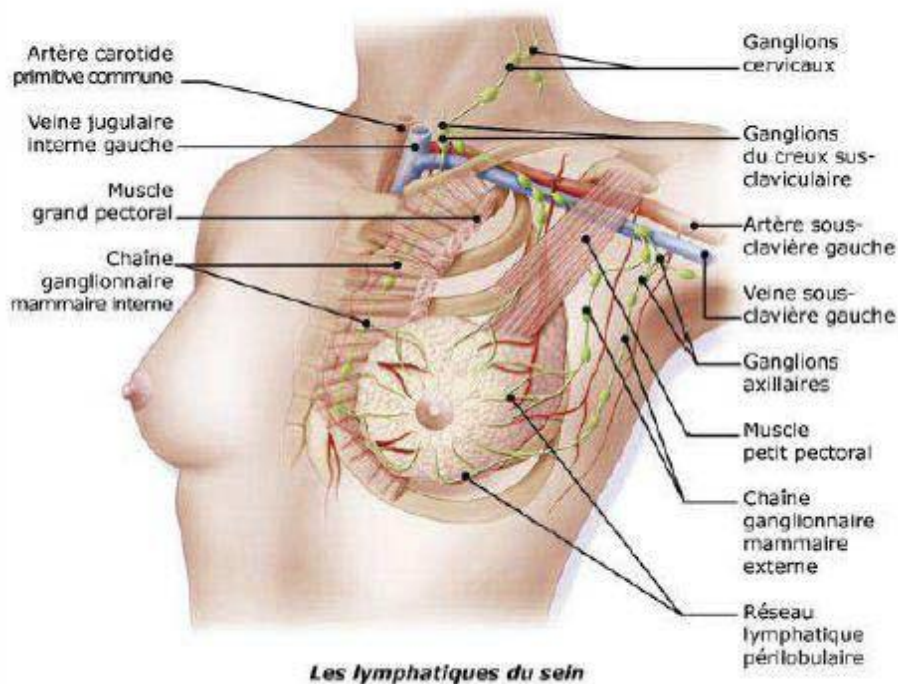
Il existe trois réseaux lymphatiques (**Figure2**) :

- Un réseau cutané superficiel au niveau de la couche profonde du derme, riche, plus développé à la proximité du mamelon.

Il s'anastomose avec les lymphatiques cutanées du thorax, cou, et paroi abdominale.

Il draine essentiellement vers les lymphocentres axillaires.

- Un réseau sous aréolaire qui forme une anastomose entre le réseau profond de la glande et le réseau cutané.
- Un réseau profond formé par des sacs lymphatiques péri-lobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques des espaces inter-lobulaires.



**Figure 2** : Réseau lymphatique du sein [8].

## **2. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE**

L'appareil circulatoire doit assurer une pression de perfusion suffisante pour favoriser la diffusion de l'oxygène et des nutriments du compartiment vasculaire vers les tissus.

Cette pression sanguine dépend de 2 facteurs :

- Le débit cardiaque (quantité du sang pompée par unité de temps).

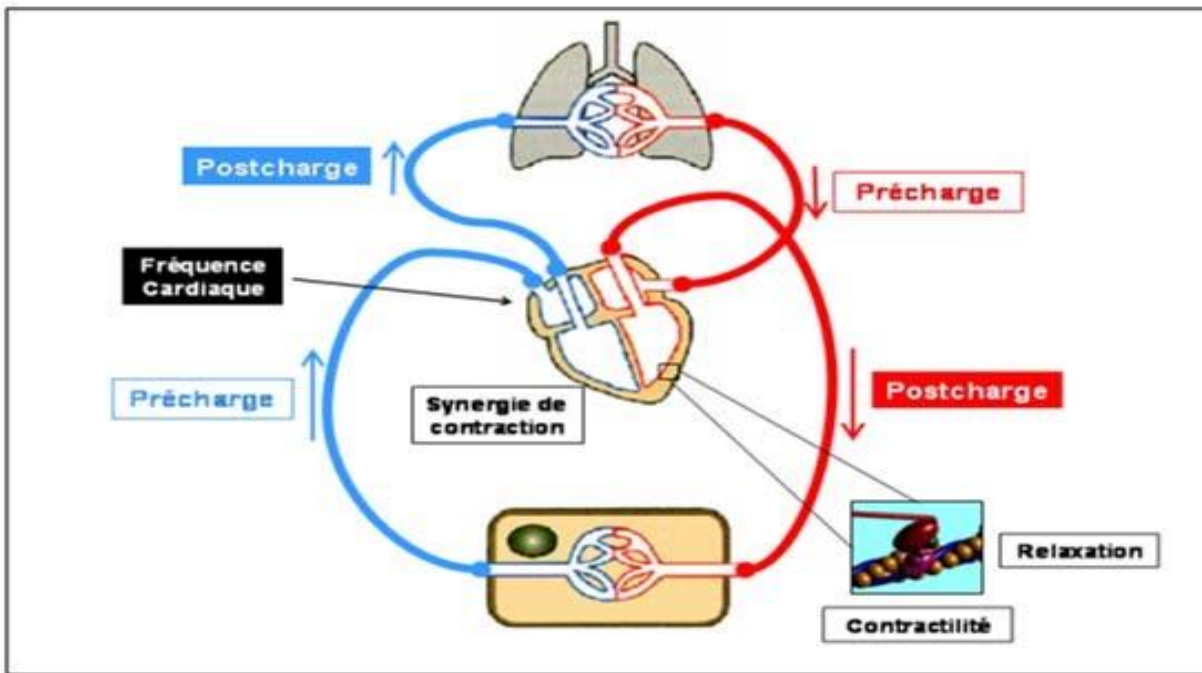
- Les résistances périphériques (résistance à l'écoulement du sang dans les vaisseaux et les tissus, dépendant principalement du tonus vasculaire).

Le **débit cardiaque** est conditionné par l'équation suivante :  $DC = FC \times VES$ .

Lorsque la FC augmente, le débit cardiaque augmente.

Ce phénomène devient cependant autolimitant. Lorsque la FC devient excessive, le raccourcissement de la diastole entraîne une diminution du remplissage ventriculaire, ainsi qu'une baisse de l'irrigation du myocarde, à l'origine d'une baisse du volume d'éjection systolique. Le VES est conditionné par 5 déterminants (**Figure3**) :

- Contractilité = capacité des cardiomyocytes à se contracter, lorsque la contractilité est altérée, le VES diminue.
- Relaxation = capacité des cardiomyocytes à se relâcher, lorsque la relaxation est altérée, le VES diminue.
- Synergie de contraction = coordination du processus de contraction des chambres cardiaques, aboutissant à une éjection optimale, lorsque la synergie de contraction est altérée (dysynergie), le processus de contraction est altéré (arythmies) et le VES diminue.
- Précharge = distension des cellules des cardiomyocytes en fin de diastole, avant la contraction. Elle est conditionnée par le volume et la pression du compartiment veineux, en amont du cœur, ainsi que par le volume ventriculaire résiduel (quantité du sang restant dans le ventricule en fin de la systole), lorsque la précharge augmente, le VES augmente.
- Postcharge = résistance à l'éjection systolique. Elle dépend principalement des résistances artérielles (vasoconstriction). Lorsque la postcharge augmente, le VES diminue.



**Figure 3** : Schémas illustrant les déterminants de la performance cardiaque [9].

## II. CANCER DU SEIN

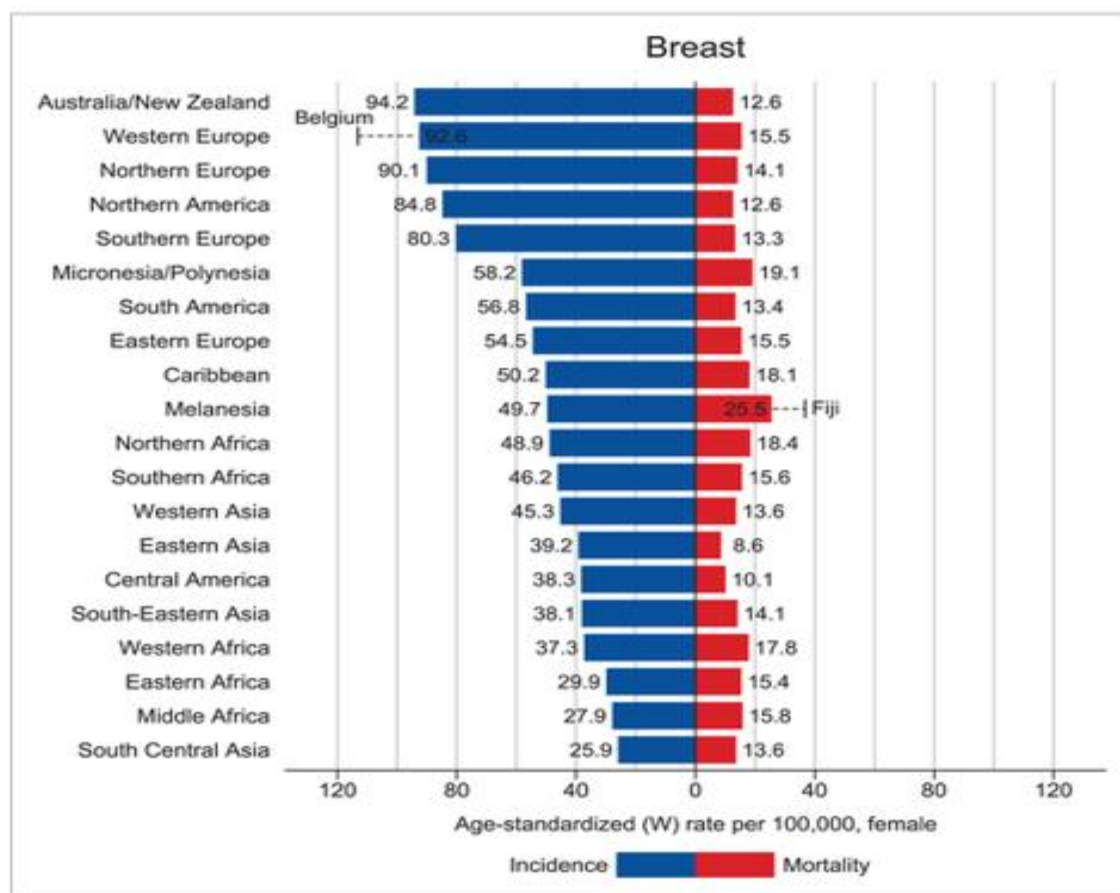
### 1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Le cancer du sein est l'affection maligne la plus fréquente chez la femme avec plus de 1.7 million de cas dans le monde et 626 679 décès dans le monde chaque année [1].

Il représente selon les statistiques mondiales de 2018, 27,8 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins, alors qu'il représentait 22,5% de cas chez la femme en 2010. Cette élévation peut être liée à un meilleur dépistage, mais on ne peut exclure qu'elle traduise une réelle augmentation du risque de développer un cancer du sein [10] (Figure 4).

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent plus élevés dans les régions les plus développées, mais la

mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays en voie de développement, faute de détection précoce et d'accès aux traitements [11].

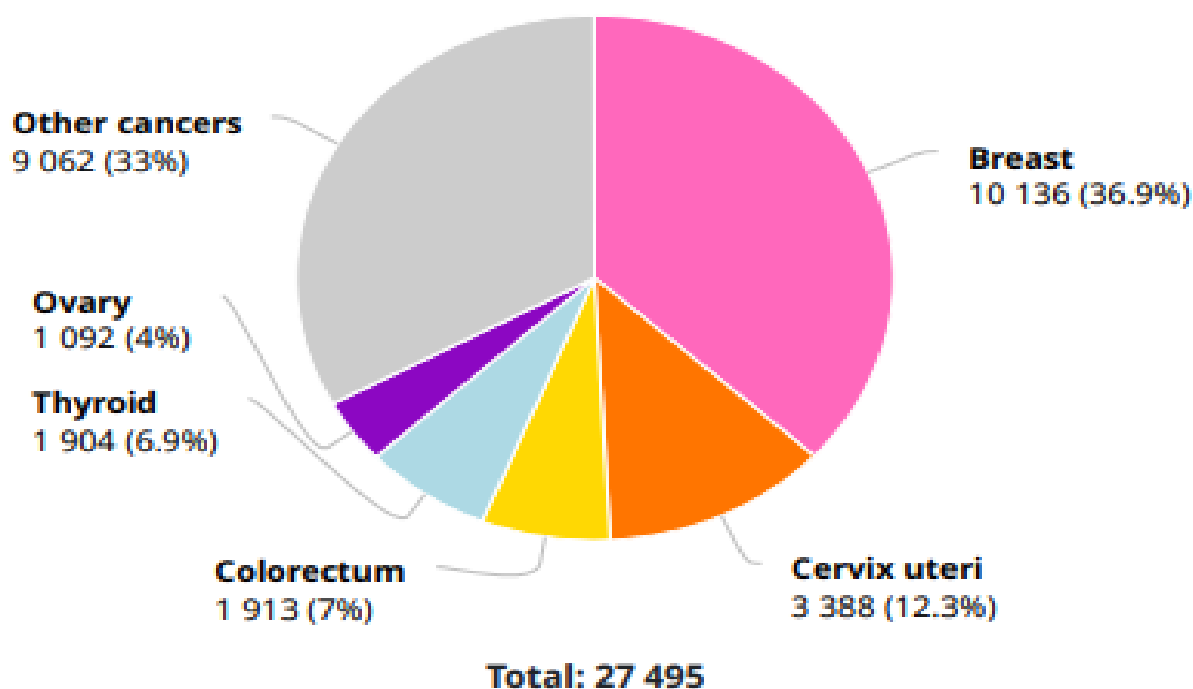


**Figure 4** : Estimation du nombre de nouveau cas et de mortalité liée au cancer du sein dans le monde en 2018 [10].

Au Maroc , selon les statistiques du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) pour les années 2008–2012, l'incidence est de 35,8% avec un total de 6 650 cas, il est ainsi le 1er cancer chez la femme marocaine. Tandis que la mortalité par ce cancer est de 28% en 2012 avec un total de 2 878 décès. Le cancer du sein est donc la 1ère cause de décès chez la femme marocaine [12].

En 2018, la localisation la plus fréquente a été le cancer du sein qui occupait le premier rang et représentait 19,2% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes avec un total de 10 136 nouveaux cas, et 36,9% des cas enregistrés chez les femmes avec un total de 10 136 nouveaux cas .

La quasi-totalité des patients atteints de cancer étaient de sexe féminin avec une proportion de 99,1% de cas. Le sexe masculin représentait moins de 1% des cas enregistrés. Tandis que la mortalité est de 10,7% avec un total de 3 518 décès [2] (Figure 5).



**Figure 5** : Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin au Maroc, Globocan 2018 [2].

## 2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE : FACTEURS DE RISQUE

Il semble que l'augmentation de l'incidence soit due à plusieurs facteurs :

L'augmentation globale de la population, l'allongement de la durée de vie, l'organisation d'un dépistage individuel et de masse , ainsi qu'une meilleure information des femmes. La majorité des cancers du sein sont dits sporadiques car ils surviennent sans aucun risque apparent .Cependant, il existe des facteurs de risque identifiés, dont certains peuvent faire l'objet d'une prévention.

## **2.1. Facteurs endogènes**

### **2.1.1. Age**

L'âge est le facteur de risque le plus important. Même si le cancer du sein peut survenir peu importe l'âge, son risque d'apparition augmente avec l'âge. Il double approximativement tous les 10 ans jusqu'à la ménopause. Au-delà, il continue d'augmenter mais avec moins d'amplitude [13]. Ainsi, la survenue du cancer du sein avant 35 ans traduit l'existence d'une susceptibilité génétique (10–15% des cas) [14].

### **2.1.2. Facteurs hormonaux**

#### **a. Ménarche précoce**

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque du cancer du sein [15], le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée aux œstrogènes [13].

#### **b. Age tardif de la première grossesse**

L'âge de la première grossesse menée à terme est un facteur bien connu. Une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces [15].

#### **c. Grossesse et Parité**

Aujourd'hui, il est largement reconnu que la grossesse a un double effet en termes de risque du cancer du sein. Ce risque semble être augmenté immédiatement après la grossesse, avec un risque relatif de 2 à 3 pendant les trois premières années, ce risque diminue graduellement avec un effet protecteur à long terme [16] [17] [12].

Par rapport aux femmes multipares tous âges confondus, celles ayant eu au moins une grossesse à terme ont une diminution d'environ 25% du risque du développement du cancer du sein. De plus, ce risque diminue avec un nombre croissant de grossesses à terme.

Ainsi, une femme ayant eu 5 grossesses à terme a un risque relatif de 0,5 par rapport à une femme nullipare [18].

#### **d. Ménopause tardive**

Un âge avancé de la ménopause ressort souvent comme facteur de risque du développement du cancer du sein .Les femmes qui ont eu leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque du cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [15].

Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque du cancer du sein semble être une production prolongée des hormones ovariennes [13].

#### **2.1.3.Hérédité et Facteurs génétiques**

Il a été démontré qu'un antécédent familial matri ou patrilinéaire du cancer du sein augmente un risque ultérieur. Ce risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu au jeune âge, qu'il soit bilatéral ou déclaré chez une parenté de 1<sup>er</sup> degré (sœur, mère, fille) [19].

La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li et Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue du cancer du sein chez les membres des familles concernés [19].

Par ailleurs, de nouveaux gènes sont apparus comme des gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que TP53 et PTEN, ainsi que d'autres gènes sujets de mutations plus fréquentes comme CHEK2, ATM et PALB2 [20] .

D'où l'intérêt des consultations d'oncogénétique permettant la recherche de mutation de ces gènes chez les individus présentant une histoire personnelle et/ou familiale du cancer du sein et de l'ovaire, évocatrice d'une prédisposition génétique.

#### **2.1.4. Facteurs histologiques**

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque du cancer du sein selon la plupart des auteurs. Néanmoins, leurs rôle exacte dans la genèse de ce cancer n'est pas actuellement bien établi.

En effet, les mastopathies bénignes ou dystrophique sont aggravées par les œstrogènes et elles régressent après la ménopause [21], mais le risque qu'elles induisent n'est pas en rapport avec des phénomènes hormonaux mais plutôt lié au caractère histologique [22]. Ces lésions peuvent être dysplasiques, hyperplasique atypique ou papillomateuses et elles peuvent présenter un point de départ pour le cancer du sein.

Découvertes à la suite de biopsie, certaines lésions bénignes non proliférante du sein n'augmentent pas le risque du cancer du sein, par contre d'autres qualifiées de proliférantes (les hyperplasies avec atypies) peuvent être associées à une augmentation de ce risque [23]. Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur du cancer du sein.

### **2.2. Facteurs exogènes**

#### **2.2.1. Contraceptifs oraux**

L'association contraception orale - cancer du sein reste un sujet très controversé. La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé d'élévation accrue du risque du cancer du sein liée à la contraception orale.

Ce risque est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement du risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative du risque ne se manifeste [24].

Le risque ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et il est indépendant du type d'œstrogène [25].

### **2.2.2. Traitement hormonal substitutif**

Les femmes sous THS présentent un risque important du cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé [19].

Le risque du cancer du sein augmente avec la durée du THS [26]. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement.

### **2.2.3. Obésité et Régime alimentaire**

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque du cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre [27], parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires.

L'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes non ménopausée. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés [28].

La consommation de viande, en particulier rouge, serait associée significativement à un accroissement du risque dans la majorité des études, mais certaines ne mettent pas cette association en évidence [29].

La prise de graisse saturée chez les femmes avant leur ménopause augmente modérément le risque du cancer du sein.

L'alcool augmente le risque du cancer du sein, en particulier en période post-ménopausique, il est d'autant plus élevé que la consommation d'alcool est élevée [30].

Le rôle du tabagisme reste mal déterminé. Plusieurs études dans le passé ont montré l'absence de corrélation ou un effet minime du tabac sur le risque du cancer du sein. Toutefois des études plus récentes ont montré un risque associé positif [30] [31].

#### **2.2.4. Allaitement naturel**

Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque du cancer du sein n'est pas entièrement connu. Diverses hypothèses sont émises : réduction du nombre de cycles ovariens, élimination de substances carcinogènes par le sein allaitant, modifications de la différenciation cellulaire de la glande mammaire liées à l'allaitement [32].

Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [33], et plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

#### **2.2.5. Facteurs environnementaux [30] [29]**

Plusieurs agents chimiques sont considérés comme carcinogènes pour le sein: les hydrocarbures polycycliques aromatiques , les solvants organiques pour les employées de nombreuses industries (du métal, du bois, de l'imprimerie, de la chimie, du textile...), les organochlorés (DDT, dioxines, hexachlorobenzène ...).

L'exposition aux radiations ionisantes augmenterait le risque en périodes pré et post-ménopausiques.

### **3. MOYENS DE DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN**

#### **3.1. Moyens de dépistage**

Le cancer du sein demeure une maladie grave, associée à des séquelles à long terme et ses traitements sont lourds, même à un stade précoce.

Même si les traitements ont permis des avancées importantes, le dépistage du cancer du sein reste donc une nécessité.

La grande majorité des sociétés savantes et des autorités de santé publique considère actuellement que la balance bénéfico-risque est en faveur du dépistage et

recommande un dépistage systématique par mammographie des femmes de 50 à 69 ans, voire au-delà . La détection précoce des tumeurs par le dépistage reste un outil important de la lutte contre le cancer du sein évolué. L'enjeu est de mettre en œuvre un dépistage de la meilleure qualité possible.

Au Maroc, dans le cadre du plan national contre le cancer, le dépistage organisé du cancer du sein, pris en charge à 100 % par l'État, est généralisé sur le territoire national depuis 2011 et s'adresse aux femmes âgées de 45 à 69 ans révolus, sans symptôme apparent ni antécédent de cancer du sein. Sont exclues du programme toutes les femmes ayant déjà eu un cancer du sein. Il comprend, tous les deux ans, un examen clinique des seins avec une mammographie [34].

### **3.2. Symptomatologie révélatrice**

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein [19], et peut aussi se manifester par :

- Un écoulement mammelonnaire,
- Une mastodynie,
- Une déformation,
- Une augmentation du volume du sein,
- Une rétraction du mamelon,
- Une rougeur ,
- une ulcération au niveau du sein,
- Une adénopathie axillaire isolée,
- « Gros bras »; Ce mode tardif de révélation du cancer mammaire ne s'observe que chez une minorité de patientes .

### **3.3. Examen clinique**

Il se déroule en trois temps : l'inspection, la palpation des deux seins et la palpation des aires ganglionnaires, bilatéral et comparatif, patiente assise puis couchée , noté sur un schéma daté.

Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires [35].

### **3.4. Bilan paraclinique**

#### **3.4.1. Imagerie**

L'exploration radiologique est indispensable pour orienter le diagnostic, mais elle est parfois décevante par son manque de spécificité ne permettant pas toujours le diagnostic différentiel avec les mastites inflammatoires non carcinomateuses.

Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en est le pilier. Les autres techniques (IRM, TDM, mammo ou scintigraphie...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence.

Toutefois L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératifs à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement [36].

#### **3.4.2. Étude anatomopathologique**

L'examen anatomopathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire , il est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension, Il permet en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) et d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux et de l'HER2. Soit par :

- **La microbiopsie** : Technique réservée pour les masses (tumeurs palpables ou nodules repérables en échographie).
- **La macrobiopsie** : concerne les lésions non palpables et non repérables en échographie, c'est à dire typiquement les foyers de microcalcifications.

### **3.4.3. Bilan d'extension [7] [37]**

Un bilan d'extension est indispensable pour déterminer l'étendue de la maladie (présence de métastases) et définir la stratégie thérapeutique, il repose avant tout sur un examen clinique minutieux à la recherche de signes évocateurs d'une extension métastatique , une radiographie pulmonaire complétée par une TDM thoracique en cas de doute, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse devant des signes d'appel osseux ou une tumeur N+.

D'autres imageries peuvent être demandées devant des signes d'appel : TDM cérébrale, IRM et TEP scanner.

## **4. FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES**

La recherche des facteurs de mauvais pronostique a pour but d'évaluer le risque de métastases occultes, afin d'adapter le traitement en particulier en posant l'indication d'une chimiothérapie adjuvante, d'hormonothérapie et de thérapies ciblées .

### **4.1. Facteurs histopronostiques conventionnels**

Parmi les facteurs conventionnels, on distingue la taille tumorale, l'invasion ganglionnaire, le type histologique, le grade histologique, l'invasion vasculaire, la nécrose et la composante intra canalaire étendue.

L'influence pronostique de l'infiltrat inflammatoire est quand à lui débattu [38].

#### **4.1.1. Taille tumorale**

La taille tumorale est un facteur pronostique important et indépendant dans des études multivariées. Il s'agit de la taille macroscopique déterminée sur la pièce avant fixation.

Il existe une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic [38].

#### **4.1.2. Envahissement ganglionnaire [38]**

Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes, de nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.

De manière globale, la survie à dix ans est de 70% quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire, et elle est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions.

Le pronostic est également lié au nombre de ganglions envahis. Plus grand est le nombre, moins longue est la survie.

#### **4.1.3. Type histologique**

Les cancers peuvent se constituer à partir de tous les contingents histologiques du sein, mais les plus fréquents sont ceux du revêtement des canaux galactophores.

Les carcinomes représentent presque la totalité des tumeurs malignes, les sarcomes, les lymphomes et les métastases ne représentent que moins de 2% de cas.

La classification utilisée par les anatomo-pathologistes est celle de l'OMS, mise à jour en 2019 [1]. (**Annexe 1**)

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

Le pronostique favorable de certains types histologiques est actuellement communément admis, cela concerne les types dits « spéciaux » : le carcinome tubulaire, tubulolobulaire, le carcinome mucineux ou colloïde et le carcinome cribriforme infiltrant qui présentent un meilleur pronostique que le carcinome canalaire de type non spécifique dénommé NST .

Le carcinome lobulaire déduit de manière globale un pronostique meilleur que le carcinome de type canalaire [38].

#### **4.1.4. Grade histopronostique de scarf–bloom–richardson**

Le grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis représente le deuxième facteur pronostique après l'envahissement ganglionnaire, il permet d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative en se basant sur le degré de différenciation de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique (taux de mitoses). L'addition de ces 3 caractéristiques permet de délimiter 3 zones [39] :

- Grade 1 :Pronostique favorable,
- Grade 2 :Pronostique moyen,
- Grade 3 :Pronostique péjoratif .

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade. Plus le grade est élevé, plus le pronostique est mauvais.

Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale [40]. C'est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie , les tumeurs grade 3 répondent mieux que celles classées grade 1 ou 2 .

Il est actuellement recommandé de réaliser la gradation de la tumeur quel que soit le type histologique [38].

#### **4.1.5. Les embolies vasculaires péri-tumorales**

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein.

La présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire, favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [41].

Ils constituent également un facteur de risque de récurrence locale [42].

#### **4.1.6. Nécrose du stroma**

La présence des foyers de nécrose est fréquente au centre de la tumeur et elle est surtout présente dans le carcinome canalaire.

Nonobstant, une nécrose étendue et confluyente est plus fréquemment observée dans les cancers de haut grade et elle est associée au phénotype basal.

La nécrose est un facteur de mauvais pronostic car elle témoigne d'un taux de croissance rapide, dépassant l'angiogenèse stimulée par la tumeur [38].

#### **4.1.7. Composante du carcinome intracanalair étendu**

L'abondance du carcinome intracanalair ou ductal carcinoma in situ (DCIS) associé au carcinome infiltrant est un facteur de mauvais pronostic.

Lorsqu'il est supérieur à 25%, le risque de récurrence est plus important [38].

### **4.2. Facteurs histopronostiques établis**

Les travaux de recherche sur la biologie des cancers du sein ont abouti ces dernières années à l'émergence de nouveaux acteurs moléculaires susceptibles de mieux prédire le potentiel évolutif de ces maladies et/ou leur réponse aux thérapies disponibles [38].

#### **4.2.1. Expression des récepteurs hormonaux (RH)**

Historiquement ce sont les RH, ER et PR (respectivement récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone) qui ont démontré en premier l'impact des analyses moléculaires dans la prise en charge thérapeutique des cancers du sein [43] .

Dans le cas des tumeurs invasives, il existe une corrélation positive entre leur présence et l'état bien différencié. Il est généralement reconnu que la présence d'une réceptivité hormonale constitue un facteur pronostique favorable [44].

L'apport majeur des RH dans la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein réside en fait dans leur pouvoir prédictif de la réponse aux thérapeutiques hormonales [43].

#### **4.2.2. Oncogène HER2**

L'amplification et l'hyperexpression de l'HER2 définissent un sous-type tumoral, particulièrement agressif et de mauvais pronostic avec une augmentation des récurrences et une survie diminuée [45] [46] [47].

Le statut HER2 est maintenant réalisé sur toutes les tumeurs invasives puisqu'il conditionne la mise sous traitement par Trastuzumab en situation métastatique, comme en situation adjuvante [48] [49].

Il a été également démontré que la surexpression d'HER2 peut moduler le phénotype de réponse aux traitements anticancéreux conventionnels tels que l'hormonothérapie, les Anthracyclines et les Taxanes [43] [50].

#### **4.2.3. Marqueurs de prolifération cellulaire**

Différents anticorps liés au cycle cellulaire sont utilisés pour déterminer la prolifération cellulaire [38] :

- Le Ki67 (ou Mib-1) est un marqueur de prolifération alternatif à l'index mitotique du grade SBR. Il est associé à un mauvais pronostic , mais son utilité indépendante de l'index mitotique est encore discutée [49].

- Le proliferating cell nuclear antigen (PCNA) est une protéine non histone du cycle cellulaire, exprimée durant la fin de la phase G1 et la phase S du cycle. Le marquage du PCNA est significativement corrélé à la taille tumorale, au grade histologique et au nombre de mitoses [38].

#### 4.2.4. Classification moléculaire

La classification moléculaire du carcinome mammaire est basée sur l'analyse de l'expression génétique en utilisant l'ADN microarrays. Décrite par Pérou et Sorli au début des années 2000 [51]. C'est une classification génomique corrélée à une classification IHC.

Selon les recommandations récentes de St Gallen 2015. les quatre sous types moléculaires ont été définis comme suivant [52] (**Tableau 1**) :

**Tableau 1:** Les critères de classification moléculaire du cancer du sein [52].

Le sous type moléculaire	Les critères de classification
Luminal A	ER positif et PR positif (>20%) et HER2-négative et Ki-67 < 20%.
Luminal B	ER-positif et HER2-négatif avec : Ki-67 $\geq$ 20% ou PR < 20%. ER-positif et HER2-positif, Quelques soient Ki-67 et PR.
HER2 enrichi	ER-négatif et PR-négatif et HER2-positif.
Triple Négatif	ER-négatif et PR-négatif et HER2-négatif

Le sous-type luminal A représente 50 à 60 % des cancers du sein. Il s'agit de tumeurs de bas grade, avec un faible degré de polymorphisme nucléaire et une faible prolifération. Ce sous-type est de bon pronostique [53].

Le sous-type luminal B représente 15 à 20 % des cancers du sein et présente un phénotype plus agressif. Ces tumeurs sont souvent de plus haut grade histologique avec un index de prolifération plus élevé et un pronostique plus péjoratif. Il présente un risque de récurrence plus élevé et un taux de survie après récurrence plus bas que pour le sous-type luminal A [53].

Les tumeurs HER2 like ou HER2 « enrichies » représentent 15 à 20 % des cancers du sein. Le statut HER2 positif confère une agressivité biologique et clinique. Ces tumeurs sont caractérisées par une forte surexpression de plusieurs gènes de l'amplification HER2 et une négativité des récepteurs hormonaux. Ce sont des tumeurs hautement proliférantes avec un grade histopronostique élevé et fréquemment des mutations p 53 [54].

Les tumeurs basal-like représentent 10 à 20 % des cancers du sein. Elles sont définies par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'HER2. Le raccourci triple- négatif » résume souvent ce sous-groupe. La dénomination triple négatif correspond à une définition immunohistochimique (RE, RP et HER2 négatifs), tandis que le sous-type basal-like est défini par un profil d'expression génique, il est souvent associé à un grade histopronostique élevé et à un mauvais pronostic.

## **5. CLASSIFICATION DES TUMEURS DU SEIN**

Au décours d'un bilan de diagnostic positif et du bilan d'extension, une classification tumorale s'impose pour une bonne stratégie thérapeutique.

La classification TNM reste la plus utilisée [55].

### **5.1. Classification Clinique TNM**

Elle s'appuie sur les informations recueillies cliniquement sur la tumeur primaire (T), les adénopathies satellites (N pour nœud lymphatique) et l'existence de métastases (M).

Elle est régulièrement mise à jour. Le regroupement des informations sur T, N et M permet de classer la tumeur dans un stade anatomoclinique (I à IV) corrélé au pronostic (plus mauvais pronostic pour le stade IV) (**Tableau 2**) [56].

**Tableau 2** : Classification TNM 8 ème Edition 2018 dans le cancer du sein [56].

<b>T = Tumeur primitive</b>
<p><b>TX</b> : Détermination de la tumeur primitive impossible.</p> <p><b>T0</b>: Tumeur non perceptible cliniquement.</p> <p><b>Tis</b>: Carcinome in situ.</p> <p><b>T1</b> :Tumeur &lt; 2 cm dans sa plus grande dimension :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1mic : Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension.</li> <li>• T1a : Tumeur entre 1 et 5 mm dans sa plus grande dimension.</li> <li>• T1b : Tumeur de 5 à 10 mm dans sa plus grande dimension.</li> <li>• T1c : Tumeur de 1 à 2 cm dans sa plus grande dimension.</li> </ul> <p><b>T2</b> : Tumeur de 2 à 5 cm dans sa plus grande dimension.</p> <p><b>T3</b>: Tumeur &gt;5 cm dans sa plus grande dimension.</p> <p><b>T4</b>: Tumeur de toute taille avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.</li> <li>• T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.</li> <li>• T4c : T4a + T4b .</li> <li>• T4d : Tumeur inflammatoire .</li> </ul>
<b>N =Adénopathies</b>
<p><b>NX</b> : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.</p> <p><b>N0</b>: Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.</p> <p><b>N1</b>: Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles .</p> <p><b>N2</b>: Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures ou clinique d'adénopathie mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés.</li> <li>• N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence d'adénopathies axillaires cliniques.</li> </ul> <p><b>N3</b> : Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N3a : Ganglions suspects sous-claviculaire et axillaire homolatéraux.</li> <li>• N3b : Ganglions mammaires internes et axillaires homolatéraux suspects.</li> <li>• N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.</li> </ul>
<b>M = Métastases</b>
<p><b>MX</b> : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance .</p> <p><b>M0</b> : Absence de métastase à distance.</p> <p><b>M1</b> : Présence de métastase à distance.</p>

## 5.2. Classification histologique TNM

Une classification histologique est possible après la chirurgie [38] qui comprend :

- Taille tumorale histologique (pT).
- Envahissement ganglionnaire histologique (pN) .
  - pNx : Évaluation impossible de l'envahissement ganglionnaire .
  - pN0 : Pas d'envahissement des ganglions régionaux.
  - pN1: Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 a 3 ganglions axillaires.
  - pN2 : Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 a 9 ganglions axillaires.
  - pN3 : Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions ou envahissement sous-claviculaire.

## 6. BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique permet d'identifier les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements.

En cas de proposition du traitement par une hormonothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée, le bilan doit être adapté au choix des molécules prescrites et conforme au résumés des caractéristiques du produit.

La demande d'examens spécifiques peut être requise selon les antécédents et comorbidités déjà connues de la patiente.

Le Bilan biologique doit comprendre :

- Formule de numération sanguine.
- Bilan hépatique.
- Bilan rénal.
- Test de grossesse pour les patientes en activité génitale.
- Groupage sanguin, TP, sérologies anti HBS, HBC, HIV (dans le cadre du bilan préopératoire).

Une Échographie cardiaque associée à un ECG peut être demandée, elle permet de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire, en particulier, avant l'introduction de certaines molécules potentiellement cardiotoxiques (Anthracyclines ou Trastuzumab).

## **7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN**

Le traitement du cancer du sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements: la chirurgie, la chimiothérapie, les thérapeutiques ciblées , La radiothérapie et l'hormonothérapie .

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de l'état général du patient , du bilan d'extension et des facteurs histopronostique de la tumeur.

La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes [57].

### **7.1. Objectifs du traitement**

4 points sont essentiels pour obtenir la guérison et la bonne qualité de vie [58] :

- Le contrôle locorégional : L'objectif est d'éviter la récurrence au niveau de la tumeur initiale ou de la glande mammaire adjacente ainsi qu'au niveau régional.
- Le contrôle de la maladie générale : Le but est de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- Le contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- Le contrôle des effets secondaires : traiter les symptômes engendrés par la maladie.

## 7.2. Moyens

### 7.2.1. Chirurgie

La prise en charge chirurgicale doit être faite en fonction de l'âge, des caractéristiques cliniques de la tumeur et du rapport entre la taille tumorale et le volume du sein. La chirurgie du cancer du sein est un traitement standard et a quatre objectifs [59] :

- Confirmer le diagnostic et préciser le stade d'évolution du cancer.
- Enlever la tumeur.
- Prélever et examiner certains ganglions.
- Conserver ou restaurer la taille et la forme du sein après l'ablation de la tumeur ou de la totalité du sein.

La chirurgie présente plusieurs intérêts en thérapie locale (exérèse) et dans la reconstitution mammaire (implants) [60] [37] .

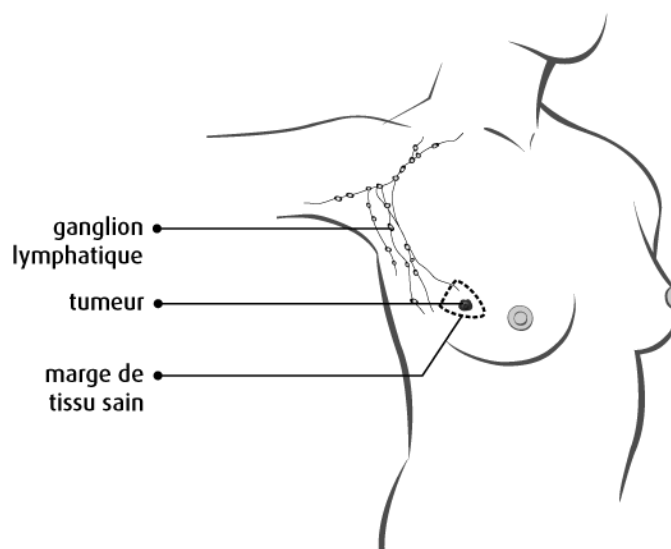
En effet, la chirurgie est l'arme essentielle du traitement pour le contrôle locorégional de la maladie. Dans ce cas, elle est réalisée en premier, sauf en cas de tumeurs non opérables d'emblée qui nécessitent une chimiothérapie néo-adjuvante ou en cas de métastases [61].

Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie conservatrice (tumorectomie avec curage ganglionnaire) et la chirurgie radicale (mastectomie modifié type pathy) :

La tumorectomie est indiquée [62] (**Figure 6**) :

- Pour les tumeurs entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet).
- Pour lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm), si elles sont dans le même quadrant et accessible à une exérèse monobloc en limites saines .
- Pour les tumeurs T2 > 3 cm qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante .

### Chirurgie mammaire conservatrice

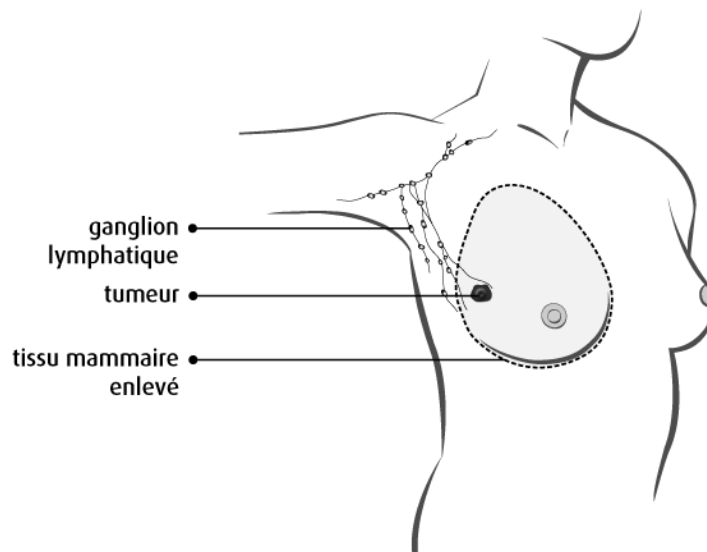


**Figure 6** :Chirurgie mammaire conservatrice [7].

La mastectomie quant à elle est indiquée en cas de [62] (**Figure 7**) :

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques.
- Tumeur T4b.
- Tumeur T4d après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Contre-indication à la radiothérapie, radiothérapie irréalisable dans les délais ou refus de radiothérapie par la patiente.

### Mastectomie totale



**Figure 7** : Mastectomie totale [7].

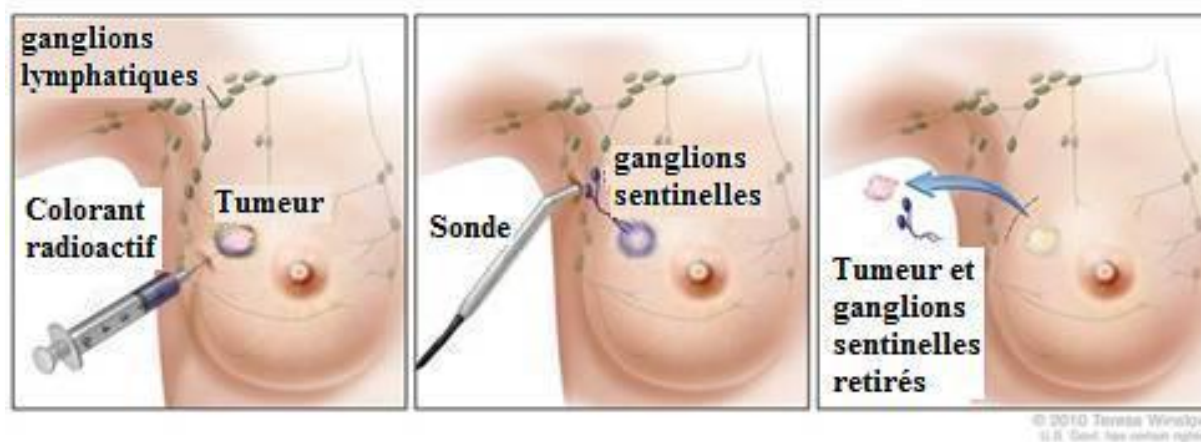
L'exploration ganglionnaire fait partie prenante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour objectif principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir le pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure.

Le curage axillaire est systématiquement associé à l'exérèse de la tumeur mammaire pour tous les carcinomes infiltrants opérables. Il doit être représentatif en comportant 8 à 10 ganglions [63] et apporte une information pronostique importante. Il est associé à des effets secondaires non négligeables comme le lymphœdème, une perte partielle de la sensibilité du bras et la réduction partielle de la mobilité de l'épaule [64].

**Ganglion sentinelle (Figure 8)** : Le marquage préopératoire des GS fait appel à deux techniques complémentaires : une technique radio-isotopique au technétium  $^{99m}$  (Tc) et une technique colorimétrique au bleu patenté.

Dans la majorité des cas, les deux méthodes conjointes, radio-isotopique et colorimétrique suffisent à identifier et repérer les GS en peropératoire. Elle est indiquée essentiellement pour les tumeurs uniques N0 à faible risque d'atteinte ganglionnaire :  $T < 50$  mm, et en cas d'atteinte du GS, le curage reste classiquement indiqué car il a alors un rôle thérapeutique en plus de son rôle pronostique.

Si au contraire ces ganglions ne sont pas envahis par des cellules cancéreuses, le curage axillaire ne sera pas nécessaire [63].



**Figure 8** : Détection et résection du ganglion sentinelle en opératoire [65].

## 7.2.2. Traitement médical

### a. Chimiothérapie

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus sensibles à la chimiothérapie [60].

Une chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein. La décision reposera d'une part sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques et d'autre part, sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement [66].

Pour les cancers infiltrants, une chimiothérapie adjuvante est proposée après la chirurgie, elle a pour visée de réduire l'extension métastatique et d'améliorer les chances de guérison [60], elle peut dans certains cas être associée à une thérapie ciblée.

Lorsqu'elle est proposée avant la chirurgie en cas de tumeur avancée ou inflammatoire, la chimiothérapie dans ce cas a pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre éventuellement une chirurgie conservatrice. On parle de chimiothérapie néo-adjuvante.

En cas de cancer présentant des métastases , le traitement repose principalement sur une chimiothérapie, éventuellement associée à une thérapie ciblée et/ou hormonothérapie. L'objectif est de stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie [67].

Les facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont [62]:

- Taille de la tumeur .
- Grade SBR .
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP) .
- Statut HER2 .
- Indice de prolifération (en particulier Ki67) .
- Statut ganglionnaire.
- Classification moléculaire : A l'exception du sous type Luminal A , tous les autres sous-types moléculaires bénéficient de la chimiothérapie.

De nombreux antimitotiques ont été étudiés dans le cancer du sein. Le **tableau 3** présente les principaux agents [55].

**Tableau 3** : Principaux antimitotiques actifs dans le cancer du sein [55].

Nom de l'agent	Nom de la spécialité	Classe	Taux de réponse des cancers (%)
Docetaxel	Taxotère®	Taxanes	50 – 70
Paclitaxel	Taxol®		40 – 60
Epirubicine	Farmorubicine®	Anthracyclines	35
Doxorubicine	Adriblastine®		35
Mixantrone	Novantrone®	Anthracenediones	34
Vinorelbine	Navelbine®	Dérivés des alcaloïdes	30
Cyclophosphamide	Endoxan®	Agent alkylant	34
Méthotrexate	Ledertrexate®	Antifolique	30
Thiotepa	thiotepa®	Agent alkylant	27
5FU	5 fluoro-uracile®	Antiprimidines	23

la polychimiothérapie apporte de meilleurs résultats que la monochimiothérapie.

Les associations de drogues à mécanismes d'action différents évitent l'apparition précoce de résistances. Les associations à base d'Anthracyclines sont les plus efficaces.

La durée des chimiothérapies est en général de 6 mois (6 cycles à 21 jours d'intervalle). Il existe de nombreux protocoles. Le choix du protocole dépend du centre d'oncologie et de la stratégie thérapeutique individuelle appliquée à la patiente [55].

- En situation adjuvante ou néo-adjuvante
  - Plusieurs protocoles de polychimiothérapie en situation adjuvante et néo-adjuvante peuvent être proposés (**Tableau 4**) :

**Tableau 4** : Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante [62].

Protocoles	Médicament et posologie
6 cycles de FAC tous les 21 jours	Doxorubicine 50 mg /m <sup>2</sup> 5fluorouracile 500 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup>
6 cycles de FEC (tous les 21 jours)	Epirubicine 100 mg/m <sup>2</sup> 5fluorouracile 500 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup>
4 cycles de TC (tous les 21 jours)	Docetaxel 75mg /m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup>
4 cycles de l'AC 60 ( tous les 21 jours )	Doxorubicine 60 mg /m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup>
3 cycles de FEC + 3 cycles de Docetaxel (tous les 21 jours )	Epirubicine 100 mg/m <sup>2</sup> 5fluorouracile 500 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> } FEC Docetaxel 100mg /m <sup>2</sup>
4 cycles de l'AC 60 (tous les 21 jours) + 12 cures Paclitaxel (hebdomadaire)	Doxorubicine 60 mg /m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 600mg /m <sup>2</sup> } AC Paclitaxel 80 mg /m <sup>2</sup>
6 cycles du TAC ( tous les 21jours)	Doxorubicine 50 mg /m <sup>2</sup> Docetaxel 75mg /m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup>
4 cycles de TC (tous les 21 jours)	Docetaxel 75mg /m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup>
4 cycles de l'AC 60 (tous les 21 jours) + 4 cycles de Docetaxel (tous les 21jours)	Doxorubicine 60mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup>
6 cycles de CMF ( tous les 21jours)	Methotrexate 40mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> 5 fluorouracile 600 mg/m <sup>2</sup>

Pour les patientes avec un statut HER2 positif, la chimiothérapie est identique que pour les patientes HER2 négatif, ainsi le Trastuzumab est débuté à la dose de 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours), à démarrer en même temps que les Taxanes (à poursuivre en adjuvant pour une durée totale d'une année).

- En situation métastatique

Pour les patientes ayant un profil HER2 négatif (Tableau 5, 6)

– Monochimiothérapies :

**Tableau 5** : Protocoles du traitement du cancer du sein en situation métastatique en monochimiothérapie HER2 négatif [62].

– Doxorubicine (60mg/m <sup>2</sup> ), tous les 21 jours.
– Epirubicine (90mg/m <sup>2</sup> ), tous les 21 jours.
– Doxorubicine liposomale pégylée (50mg/m <sup>2</sup> ), tous les 28 jours.
– Paclitaxel (80–100 mg/m <sup>2</sup> ) Hebdomadaire.
– Docetaxel (100mg/m <sup>2</sup> ), tous les 21 jours.
– Gemcitabine (1 g/m <sup>2</sup> J1, J8, J15), tous les 28 jours.
– Vinorelbine (60 mg/m <sup>2</sup> puis 80 mg/m <sup>2</sup> per os) Hebdomadaire.

– Polychimiothérapies :

**Tableau 6** : Protocole du traitement du cancer du sein en situation métastatique en polychimiothérapie HER2 négatif [62].

Protocole	Médicaments et posologie
FAC (tous les 21 j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Doxorubicine 50mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– 5 Fluorouracile 500mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
FEC (tous les 21 j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Epirubicine 100mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– 5 Fluorouracile 500mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
AC 60 (tous les 21 j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
AP <ul style="list-style-type: none"> <li>– Doxorubicine (tous les 21 j).</li> <li>– Paclitaxel (hebdomadaire).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Doxorubicine 50mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel</li> <li>– Capécitabine (2×/j pendant 14j).</li> </ul> (tous les 21 j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– Capécitabine 500mg.</li> </ul>
GT <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paclitaxel (hebdomadaire)</li> <li>– Gemcitabine (J1, J8)</li> </ul> (tous les 21 j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel.</li> <li>– Gemcitabine (J1, J8).</li> </ul> (tous les 21 j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>– Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>

Pour les patientes ayant un profil HER2 positif :

- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg + Pertuzumab 0,5 a 25 mg/kg (tous les 21 jours) + Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> : C'est le nouveau standard thérapeutique de la 1<sup>ere</sup> ligne.
- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg + Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> (hebdomadaire).
- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) + Vinorelbine 25mg/m<sup>2</sup> .
- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) + Capécitabine 1000mg/m<sup>2</sup> (2×/j pendant 14j)
- Lapatinib 1250 mg/jour per os (en continu) + Capécitabine 1000mg/m<sup>2</sup> (2×/j pendant 14j) après échec thérapeutique du Trastuzumab.

Les effets secondaires de la chimiothérapie (nausées, mucite buccale, diarrhée ou constipation, alopecie, fatigue, perturbation du cycle menstruel, anomalies sanguines) sont temporaires et non systématiques. On peut avoir également un risque de toxicité cardiaque avec une insuffisance cardiaque congestive en cas de chimiothérapie à base d'Anthracycline.

**b. Hormonothérapie**

L'influence des œstrogènes dans la prolifération tumorale est aujourd'hui bien démontrée dans le cancer du sein. Le but de l'hormonothérapie est de ralentir la prolifération des cellules cancéreuses hormono-dépendantes.

Chez la femme non ménopausée, la principale source d'œstrogènes est l'activité ovarienne .

Chez la femme ménopausée, les œstrogènes proviennent en majorité de la conversion périphérique (activité de l'aromatase) des androgènes issus des surrénales [55].

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux, en assurant une privation oestrogénique complète. Ceci est réalisable à condition que la sensibilité

soit mise en évidence par la présence de récepteurs hormonaux exprimés à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales :récepteurs à œstrogènes positifs RE(+) et/ou récepteurs à progestérone positifs RP(+), on parle alors d'hormonosensibilité ou RH(+).

Si cette condition n'est pas remplie, l'hormonothérapie n'a pas d'intérêt.

Selon la nature de l'hormonothérapie, on distingue :

- Hormonothérapie médicamenteuse : elle représente la grande majorité de cas, c'est l'administration de molécules chimiques inhibant les œstrogènes ou les progestérones. Le médicament agit soit en diminuant le taux d'œstrogènes dans le sang et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (castration chimique, anti-aromatases, progestatifs, androgènes), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-oestrogènes).
- Hormonothérapie non médicamenteuse : rarement utilisée et d'indication secondaire, elle consiste en une ablation chirurgicale de la source hormonale (ovariectomie) ou de son irradiation (radiothérapie ovarienne).

Les principales hormonothérapies les plus courantes sont citées ci-dessous:

- Les anti-oestrogènes

Le Tamoxifène est le chef de file de l'hormonothérapie. Il agit par compétition au niveau des ER, il est utilisé dans tous les cas de tumeurs positives pour les ER que ce soit à des stades métastatiques ou précoces. Avant 50 ans, le Tamoxifène permet de diminuer les taux de récives et de mortalités de 45 % et de 32% respectivement. La durée de prescription optimale est de 5 ans à 20 mg/jour [55] [68].

Les complications secondaires associées sont : le cancer de l'endomètre, les risques thromboemboliques et les sarcomes utérins [69].

- Les inhibiteurs de l'aromatase

Ces molécules inhibent la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes. Elles sont indiquées chez les femmes ménopausées avec nécessiter de surveillance étroite de la masse osseuse, Anastrozole (Arimidex®), Letrozole (Femera®), Exemestane (Aromasin®).

Les effets secondaires de type bouffées de chaleur, écoulements vaginaux, saignements vaginaux, thrombo-embolies cérébrales, cancers de l'endomètre, sont diminués par rapport au Tamoxifène [69] .

### **c. Thérapies ciblées**

De nombreuses innovations sont apparues ces dernières années, avec le développement des thérapies ciblées, qui sont une alternative nouvelle et prometteuse aux traitements conventionnels [70].

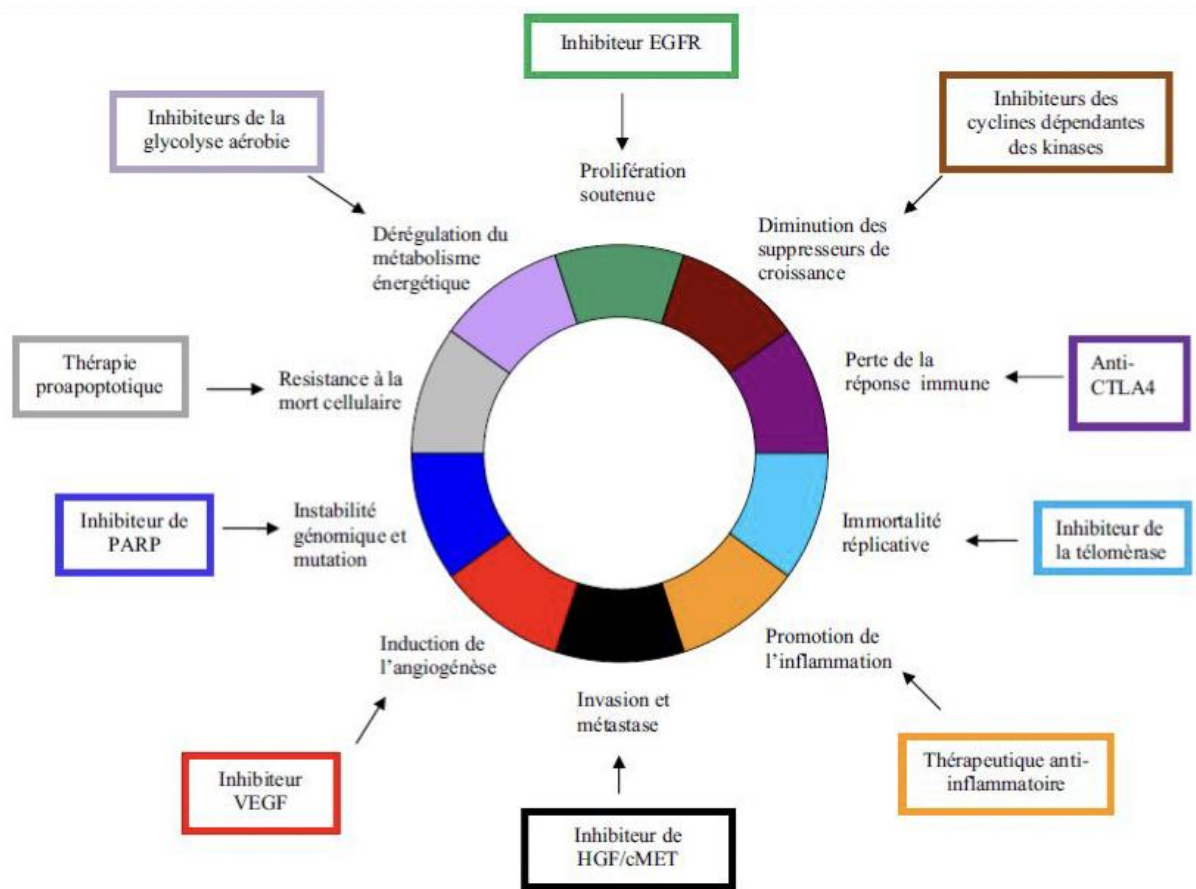
Depuis la mise sur le marché de la première thérapie ciblée qui est l'Imatinib, de multiples molécules ont vu le jour, ayant chacune leur mode d'action propres. Leurs effets indésirables sont distincts des effets classiques de la chimiothérapie .

Ces traitements sont classiquement associés aux chimiothérapies, ou après échec de celles- ci [70].

Les molécules des thérapies ciblées agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son micro-environnement.

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

Le schéma de Hanahan et Weinberg [71] permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques (Figure 9) :



**Figure 9 :** Mécanismes de la carcinogenèse et des thérapies ciblées d'après Hanahan et Weinberg [71].

Nous n'aborderons que les thérapies ciblant HER :

- Trastuzumab (voir Chapitre Trastuzumab).
- Lapatinib

Commercialisé sous le nom de Tyverb®, le Lapatinib appartient à un groupe de médicaments appelés les inhibiteurs des protéines kinases. Ces composés agissent en bloquant des enzymes connues sous le nom des protéines kinases, dont certaines sont des récepteurs situés à la surface des cellules cancéreuses,

comme l'HER2. En bloquant ces récepteurs, le Lapatinib contribue à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses [7].

Il est indiqué en combinaison avec la Capécitabine dans le traitement des cancers du sein en rechute ou très avancés, qui ont une surexpression de l'antigène HER2 et qui ont déjà reçu un traitement par Anthracycline, Taxane, et ne répondent plus au Trastuzumab [72].

- Pertuzumab [73]

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type igG1 qui se lie spécifiquement à la partie extracellulaire de ErbB 2 (le sous domaine II de l'HER2) au niveau d'un épitope différent de celui de l'Herceptin, à l'inverse de celle-ci, il peut inhiber l'hétérodimérisation (ErbB2-ErbB1, ErbB2-ErbB3, ErbB2-ErbB4), et inhibe ainsi la croissance tumorale des tumeurs présentant soit, une expression importante ou modérée de ErbB2.

Il a l'AMM en association au Trastuzumab et Docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Il est utilisé à dose fixe (840mg en dose de charge, puis 420mg tous les 21 jours).

Le pertuzumab a été approuvé par FDA (Food and Drug Administration) comme le premier médicament pour le traitement néo-adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce.

### 7.2.3. Radiothérapie

Depuis l'avènement des rayons X à la fin du XIXème siècle, la radiothérapie est devenue une thérapie fondamentale dans la lutte contre le cancer [74] [75].

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégionale du cancer du sein, visant à contrôler l'évolution tumorale locorégionale, ainsi à augmenter la survie. Elle détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. Et permet de diminuer de 60 à 75 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice .

Les indications de la radiothérapie externe :

- Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie.
- Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie .
- Irradiation des aires ganglionnaires .

Les indications dépendent de la présence d'une atteinte ganglionnaire axillaire et de l'acte chirurgical (conservateur ou non) qui aura été pratiqué [37]. Dans les cas inopérables, elle est parfois utilisée après une chimiothérapie en traitement palliatif [55].

Actuellement la radiothérapie est effectuée après la chimiothérapie adjuvante, le but est de diminuer le développement métastatique avant celui des récurrences locales [55].

Elle doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie. Un traitement par radiothérapie nécessite plusieurs séances. Généralement, la patiente a une séance par jour, sur une durée de quatre à cinq jours, et ce durant plusieurs semaines. Cette organisation peut être modifiée selon son état général et la région à traiter [76].

La radiothérapie peut conduire à des effets secondaires aigus et/ou chroniques au niveau des organes de voisinage à risque, comme le cœur, les poumons, le plexus brachial, la moelle... [77].

D'un point de vue physiopathologique, les effets secondaires immédiats sont dus au blocage de la division cellulaire de tous les tissus à renouvellement rapide, et les effets secondaires tardifs sont principalement liés à une atteinte des microvaisseaux, responsables de télangiectasies, d'une fibrose voire d'une nécrose. Il faut préciser que les doses maximales de tolérance des différents tissus sont bien connues et que la haute technicité actuelle permet de rendre exceptionnels les dépassements de doses dans les tissus sains [55].

La radiothérapie diminue également la mortalité par cancer du sein de 9% , mais en contrepartie, elle augmente le risque de mortalité de 18% par autres causes ( surtout cardiovasculaire).

### **7.3. Surveillance**

Une femme qui a eu un cancer du sein est schématiquement confrontée à trois sortes de risque [78]:

- un risque de récurrence dans le sein traité.
- un risque de rechute dans l'autre sein.
- un risque de métastase à distance.

Les objectifs de la surveillance sont [78] :

- Déceler les récurrences locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral.
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

L'intérêt et le mode de la surveillance des malades traitées constituent un problème non résolu en pathologie mammaire.

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), les Standard Options Recommendations (SOR) et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivants [79] :

Un examen clinique :

- Tous les 3 à 6 mois les trois premières années.
- Tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Tous les ans par la suite.

Une imagerie mammaire :

- 6 mois après la fin de la radiothérapie externe.
- 1 fois / an par la suite.

Une consultation dans le plus court délai en cas de symptôme.

Pour les patientes traitées par tamoxifène

- une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre.

Pour les patientes traitées par anti-aromatases

- Ostéodensitométrie initiale puis annuelle ou tous les 2ans en fonction du résultat.
- Surveillance annuelle du bilan lipidique.

### **III. ONCOGENE HER2**

#### **1. RAPPELS FONDAMENTAUX SUR LES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA FAMILLE DE L'EGF ET LEURS RÉCEPTEURS**

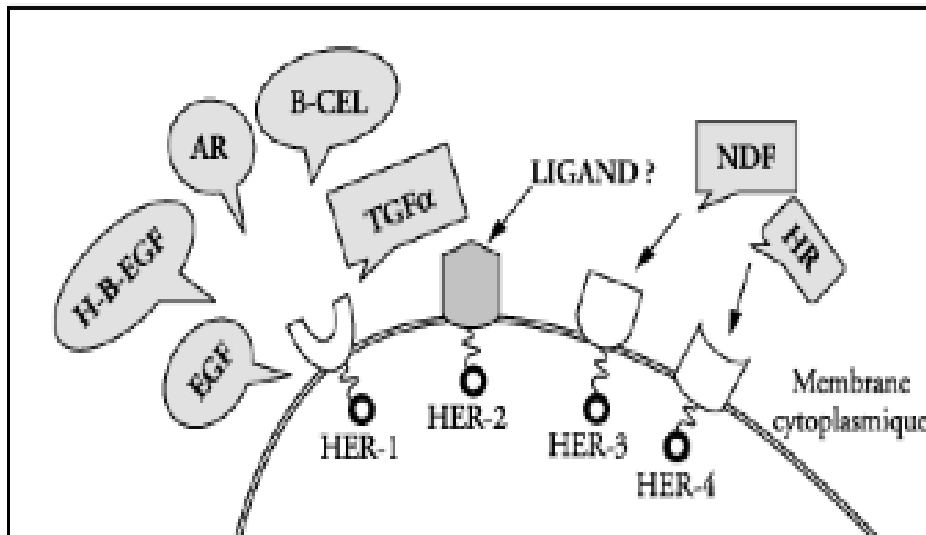
Les facteurs de croissance les mieux connus et les plus étudiés appartiennent à la famille du facteur de croissance épidermique (EGF) , ainsi que leurs récepteurs ont été également les premiers étudiés et les mieux compris.

L'activation de ces récepteurs est permise par leur dimérisation, qui induit un changement de conformation aboutissant au dévoilement de leur activité tyrosine kinase intrinsèque, générant des tyrosines phosphates sur le récepteur lui – même comme sur des substrats protéiques cytoplasmiques.

Les interactions entre les 11 facteurs de croissance et leurs 4 types de récepteurs permettent une variété considérable d'effets selon le type cellulaire et le message reçu. La principale conséquence est la mise en œuvre de signaux de prolifération, qui peuvent suivre plusieurs voies de transduction, dont la voie des MAP kinases et celle de la PI3 kinase.

Les altérations oncogéniques de l'interaction facteur de croissance–récepteur sont nombreuses et constituent autant de cibles potentielles pour une approche thérapeutique [80].

L'EGF fait partie d'une famille d'une douzaine de facteurs de croissance impliqués dans le développement et le fonctionnement normal de différents organes (peau, cœur, poumons, système nerveux, glande mammaire, etc.). L'action de ces facteurs de croissance est médiée par une famille de quatre récepteurs membranaires ubiquitaires appelés ErbB ou HER [81] [80] (**Figure 10**).



**Figure 10** : La famille HER et ses ligands [82].

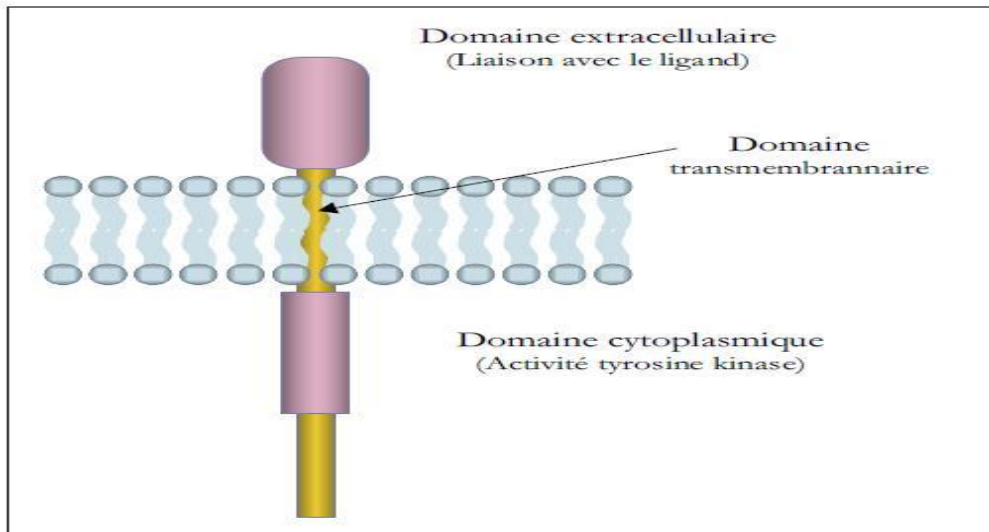
- EGF : Epidermal Growth Factor ;      TGFalpha : Transformation Growth Factor alpha ;  
 B-cell : Beta celluline ;                      H-B-EGF: Heparin Binding Growth Factor ;  
 AR : Amphireguline ;                      HR : Hereguline ;  
 NDF : Neu Différenciation Factor 1 + 2.

## 2. STRUCTURE DES RÉCEPTEURS DE L'EGF

Les quatre récepteurs HER1 ou ERBB1, HER2 ou HER2/neu ou C- erbB2 ou ERBB2, HER3 ou ERBB3 et HER4 ou ERBB4 sont des récepteurs membranaires et font partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase [82] [83] [81], leur action intervient dans la croissance cellulaire normale aux différents stades du développement de la glande mammaire . Ils partagent une forte homologie de structure primaire (40-45 %) qui se traduit par une organisation structurale commune caractéristique (**Figure 11**) :

- Une portion extracellulaire ou domaine de liaison des divers ligands, c'est une zone d'interactions entre les récepteurs.
- Un segment transmembranaire, principalement caractérisée par sa très grande hydrophobicité.

- Un pôle intracellulaire, qui est une zone enzymatique TK.
- Enfin, un domaine C-terminal, riche en sites de phosphorylation, très important pour la transduction du signal EGF [81] [84].



**Figure 11** : Structure générale des récepteurs à activité TK [84].

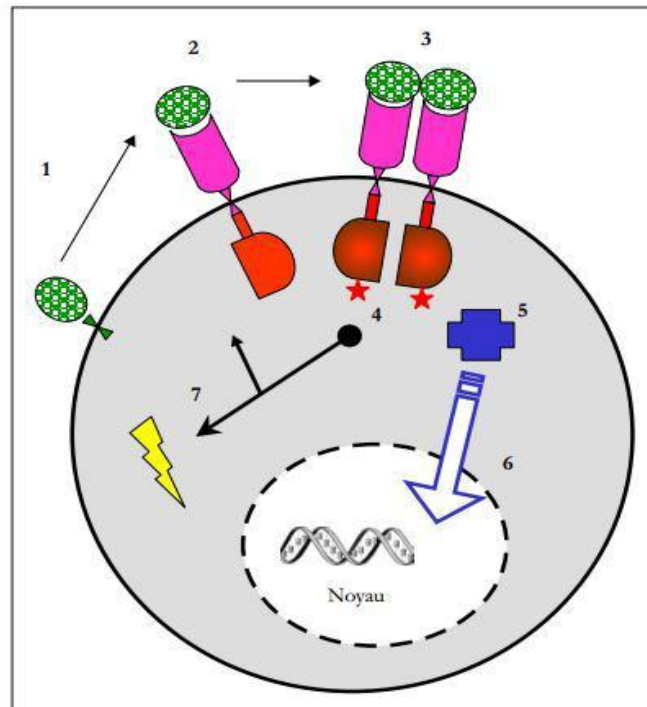
Les comparaisons de séquences entre ces récepteurs et les études de liaison des ligands et d'activation de la kinase ont démontré deux « anomalies » présentées par les récepteurs ErbB2 et ErbB3. Malgré des travaux assidus, aucun ligand n'a jamais été découvert pour ErbB2 [85] [82] [83], et l'exploration du génome humain a confirmé cette particularité. Quant à ErbB3, il ne possède aucune (ou une très faible) activité kinase [86]. Ces caractéristiques étonnantes ont fait qu'ils sont surnommés le sourd (ErbB2) et le muet (ErbB3) [82].

### **3. MÉCANISME D'ACTIVATION**

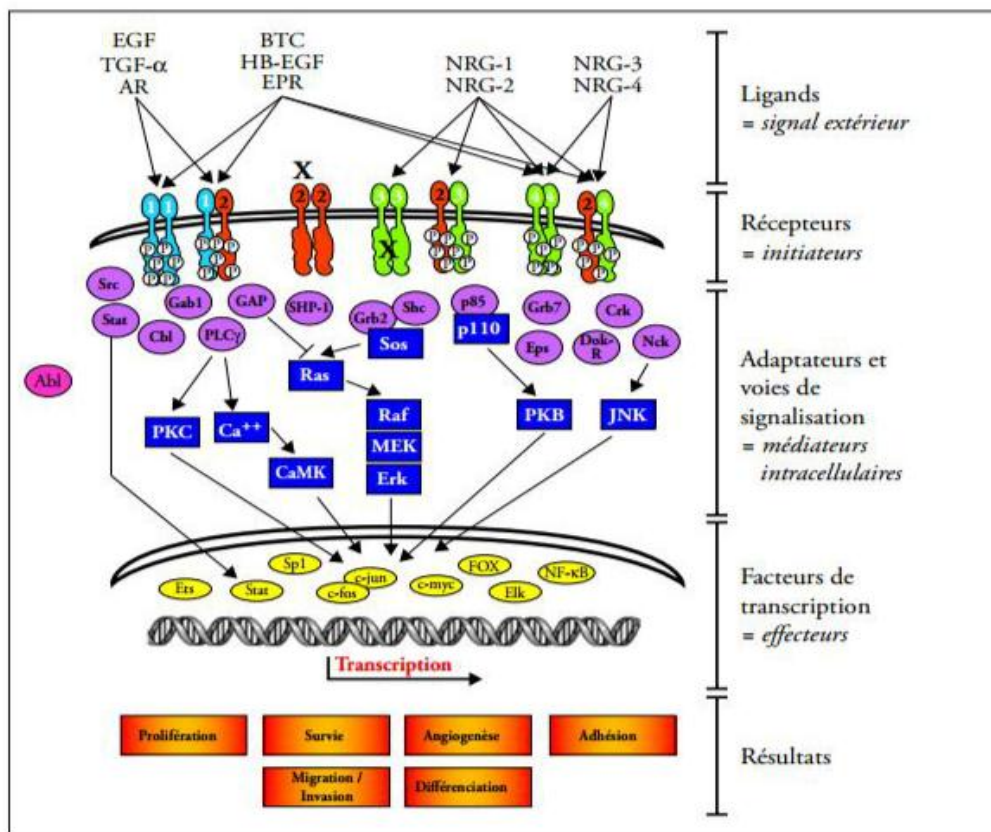
HER2, codé par le HER2/neu oncogène, est l'un des quatre membres de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). Après la liaison du ligand à un récepteur HER, le récepteur peut homodimériser ou hétérodimériser

avec l'un des membres de la famille EGFR (EGFR, HER2, HER3 ou HER4) . L'activation de l'activité tyrosine kinase induite par dimérisation va se traduire par la phosphorylation de résidus tyrosine présents sur les récepteurs eux-mêmes (autophosphorylation), ensuite, par le recrutement de protéine possédant des motifs de reconnaissance pour ces phosphotyrosines : domaines SH2 (Src homology domain 2) et PTB (phosphotyrosine binding). Ces événements vont entraîner l'activation de diverses cascades de signalisation, voies des MAP kinases, la PI3 kinase, phospholipase C, etc Les récepteurs activés vont ensuite être internalisés par endocytose, puis dégradés ou recyclés à la surface cellulaire .

Les récepteurs ErbB possèdent des sites de phosphorylation sur des tyrosines différents, ce qui explique la diversification des voies de signalisation activées [87] [88] (Figure 12 ,13).



**Figure 12** : Représentation schématique des mécanismes d'activation et de signalisation des récepteurs ErbB [88].



**Figure 13** : Représentation schématique de la redistribution de l'information au sein du réseau de signalisation des ligands EGF et de leurs récepteurs [89].

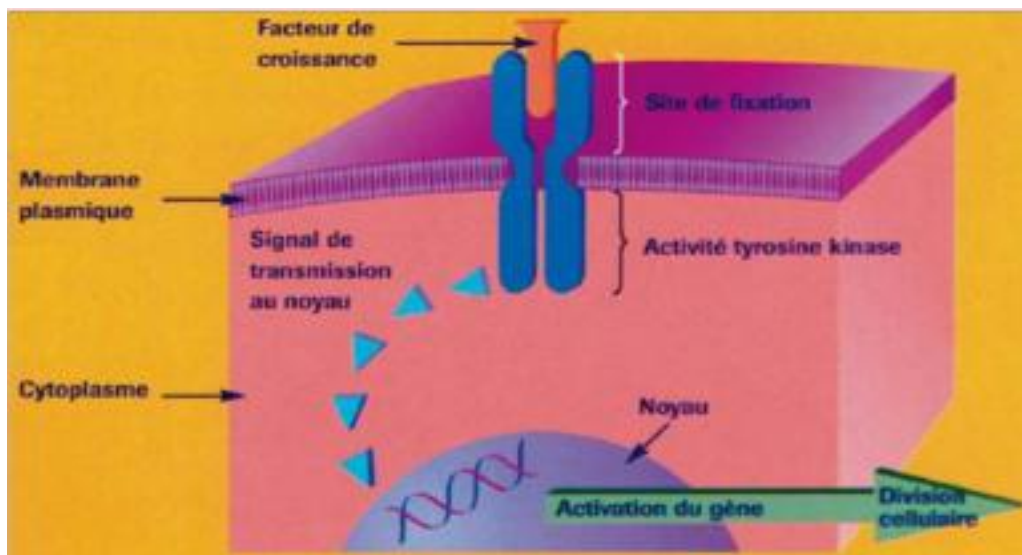
Les ligands de la famille EGF se lient avec plus ou moins de sélectivité aux récepteurs (numérotés de 1 à 4 en vert, rouge et bleu clair), entraînant la formation de différents dimères. ErbB2 ne possède pas de ligand, et ErbB3 est dépourvu d'activité kinase. Une fois les récepteurs activés et phosphorylés, diverses molécules adaptatrices (Shc, Grb2, p85, etc.) ou dotées d'activité enzymatique (Src, PLC-gamma) sont recrutées (en violet). Elles vont ensuite activer diverses voies de signalisation (entre autres la voie MAP kinase représentée ici par la cascade Ras-Raf-Mek-Erk, où la voie de la PI3-kinase avec la p110 et PKB en bleu foncé), ce qui aboutit à l'activation de différents facteurs de transcription (en jaune). Le type et le degré d'activation des voies déclenchées, et donc le résultat final, dépendent à la fois des ligands et des dimères de récepteurs impliqués. Adapté d'après Holbro et Hynes [89].

## 4. HER2

Le gène HER2 tire son nom de son homologie avec le récepteur de l'EGF [49] [83]. Simultanément à sa découverte, ont été décrits deux autres oncogènes homologues : neu, retrouvé dans les neuroglioblastomes de rat et v-erbB-2 intégré dans le génome de cellules d'érythroblastoses aviaires. Les gènes c-erbB et HER étant homologues [81] [82] [83] .

Plus récemment, l'oncogène ErbB2 a vu son importance mise en évidence. L'HER2 est identifié dans plusieurs cancers, dont le plus connu est le cancer du sein. On lui reconnaît un potentiel oncogène plus important que pour les autres récepteurs. Il n'y a pas de mutations identifiées pour l'HER2 [83].

Il est situé sur le chromosome 17q 21. Il code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p185HER2/neu , très proche structurellement du récepteur de l'EGF et des protéines c-erbB-3 et c-erbB-4 [90] [91] (Figure14).



**Figure 14** :Le récepteur dimérique HER2 [49].

#### **4.1. Fonctions physiologiques du récepteur HER2**

Au niveau cellulaire, les voies de signalisation activées par les récepteurs ErbB participent à la prolifération, à la migration et à la différenciation de beaucoup de types de cellules. Elles ont aussi un effet anti-apoptotique. Elles dirigent tout un réseau hiérarchisé et complexe de signalisation qui implique les quatre récepteurs de la famille HER. Les signaux transmis par les hétérodimères contenant HER2 sont contrôlables et conduisent à une croissance cellulaire normale [85] [81].

La répartition tissulaire des récepteurs ErbB et de leurs ligands, ainsi que des expériences d'inactivation ciblant ces gènes chez la souris, indiquent un rôle très important dans le développement du système cardiovasculaire (ErbB2 en particulier), du système nerveux (ErbB3, ErbB4 et les neurégulines), des glandes mammaires, ainsi que des épithéliums en général [82] [81].

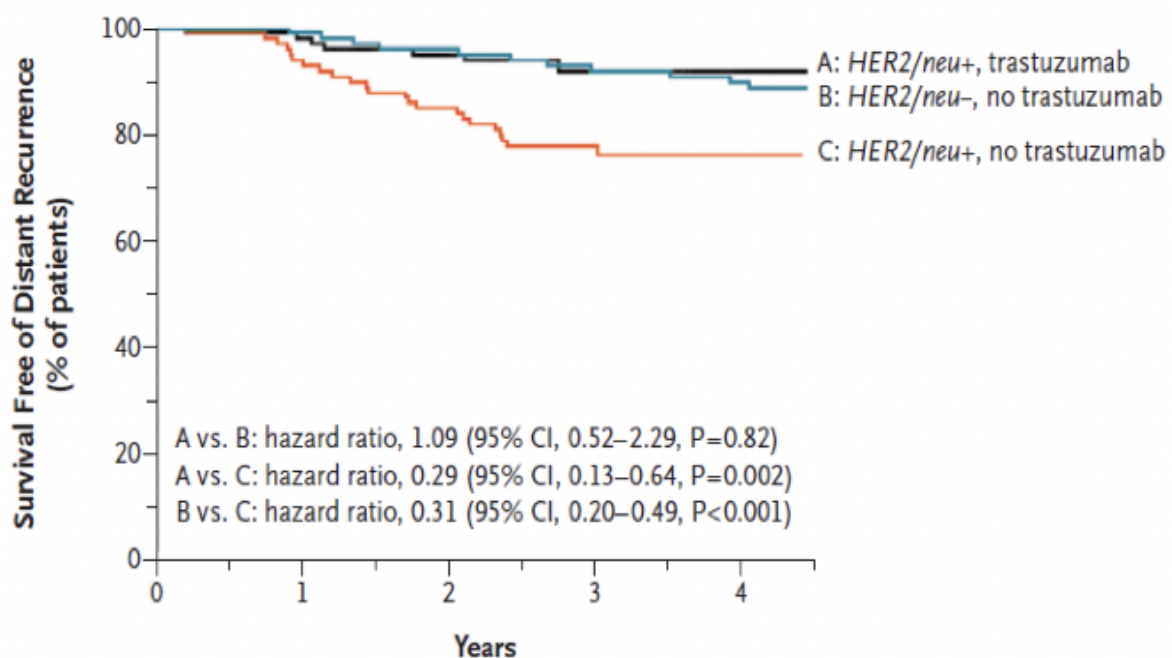
Chez l'adulte, ces récepteurs restent aussi impliqués dans le fonctionnement normal de ces organes et tissus. Ce dernier point est illustré par les effets indésirables des thérapeutiques ciblant ces récepteurs .

#### **4.2. Implication de l'HER 2 dans le cancers du sein**

Le gène HER2 est amplifié dans environ 20 à 30 % des cancers du sein primaires invasifs [5], l'amplification du gène HER2 conduit à la surexpression du récepteur transmembranaire HER2, la surexpression étant la présence anormalement élevée de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales. L'amplification et la surexpression du gène HER2 définissent le statut HER2 positif.

Dans le cancer du sein, le statut HER2 est un marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif [92]. La positivité du statut HER 2 est en effet associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale. La surexpression de l'HER2 confère une résistance tumorale à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type Tamoxifène et une sensibilité aux Taxanes et aux anti-aromatases [93].

L'avènement de la thérapie ciblée a complètement modifié cette notion et a permis d'améliorer le pronostic en métastatique ainsi qu'en adjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs. La courbe de survie des malades HER2 positif traitées par Trastuzumab rejoint la courbe de survie des malades HER2 négatif (Figure 15).



**Figure 15** : Effet de l'amplification de l'HER2 et du Trastuzumab sur les estimations de la survie dans le cancer du sein [94].

Lorsque surexprimée, la protéine HER2 acquiert un pouvoir oncogénique qui lui confère un rôle clé dans la tumorigenèse mammaire, d'une part, en se dimérisant de manière permanente et non contrôlée et d'autre part, en subissant le clivage de sa partie extracellulaire par les métalloprotéases matricielles [95] [85]. La dimérisation permanente des récepteurs HER2 conduit à une activation excessive de la transduction des voies de signalisation induite par les récepteurs de la famille HER, en potentialisant les effets, et de ce fait, déclenche un signal mitotique très puissant [85].

Le clivage protéolytique du domaine extracellulaire du récepteur HER2 conduit à la formation d'un récepteur HER2 tronqué de sa partie extracellulaire, la protéine intra cytoplasmique p185HER2/neu. Cette dernière possède une activité TK exacerbée

qui lui confère une forte capacité d'autophosphorylation et de phosphorylation des substrats impliqués dans la transduction du signal mitogénique .

De plus, la surexpression du récepteur HER2 favorise la formation des homodimères HER2 normalement peu actifs, mais qui lorsque tronqués de leur partie extracellulaire , ils seront activés de manière permanente et acquièrent un pouvoir oncogénique [85].

## **IV. TRASTUZUMAB : HERCEPTIN®**

### **1. DEFINITION**

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé spécifique d'HER2 [96] [97]. Il est produit par une culture des cellules de mammifère (ovaire de l'hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques [96].

L'idée initiale a été de développer des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le domaine extracellulaire du récepteur transmembranaire p185HER2/neu. In vitro, les anticorps murins qui ont été testés ont montré leur efficacité en bloquant la prolifération de lignées cellulaires tumorales mammaires humaines surexprimant HER2.

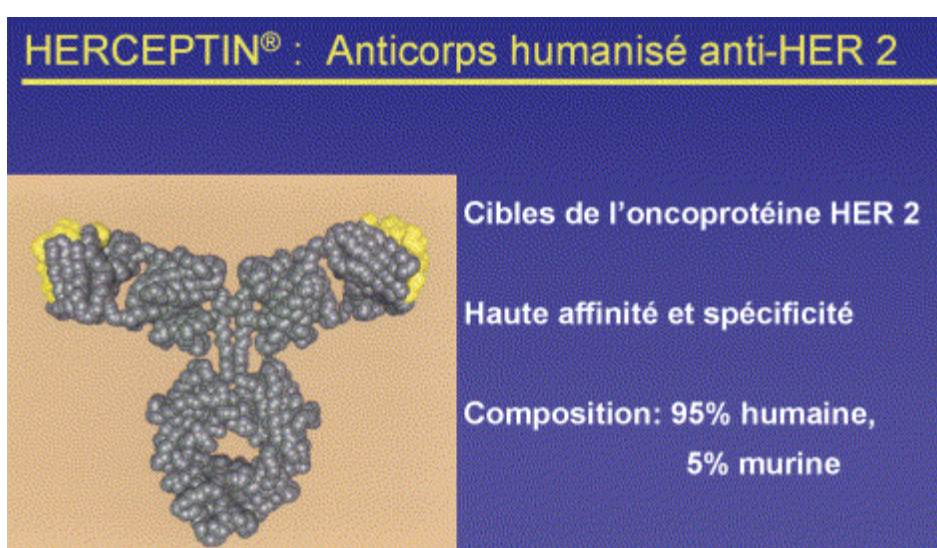
Cependant, in vivo, ces anticorps monoclonaux génèrent des anticorps dirigés contre les anti-anticorps murins. Un anticorps monoclonal chimérique a alors été mis au point : le rhu-mAb HER ou Trastuzumab. Il associe 5 % de l'anticorps murin (c'est-à-dire la région dirigée contre p185HER2/neu) et 95 % d'une immunoglobuline G humaine qui lui confère la spécificité d'espèce (**figure 16**) .

Cet anticorps chimérique bloque le récepteur p185HER2/neu à l'origine de la cytotoxicité [98] [99].

L'Herceptin® a été développé par Genentech, le laboratoire américain à l'origine de nombreux médicaments issus de biotechnologies aux États-Unis et dans le monde.

Son AMM aux États-Unis date de juillet 1998 , et en Europe d'août 2000 renouvelé en juillet 2010 [100] [96].

Il s'agit d'un médicament inscrit liste I soumis à la prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie , en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier [96].



**Figure 16** : Trastuzumab : Anticorps humanisé anti-HER 2 [98].

## 2. STRUCTURE

- Poids moléculaire : 145 kDalton.
- Formule chimique : C<sub>6470</sub>H<sub>10012</sub>N<sub>1726</sub>O<sub>2013</sub>S<sub>42</sub> (Figure 17).

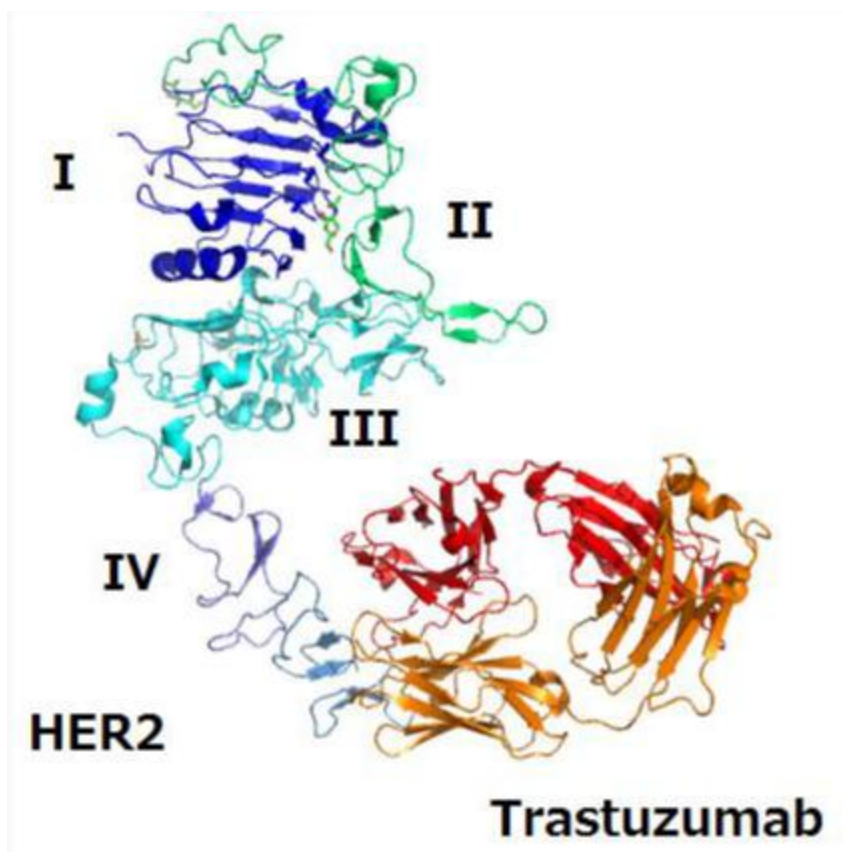


Figure 17 : Structure du Trastuzumab [98].

## 3. FORME GALENIQUE

Le Trastuzumab est fabriqué sous forme de lyophilisat blanche à jaune pâle destiné à produire un concentré de poudre à diluer pour une perfusion administré par voie intraveineuse (IV) [96].

Le Trastuzumab existe aussi en injection sous-cutanée pour faciliter l'administration du médicament, éventuellement en ambulatoire avec la même efficacité que la voie intraveineuse .

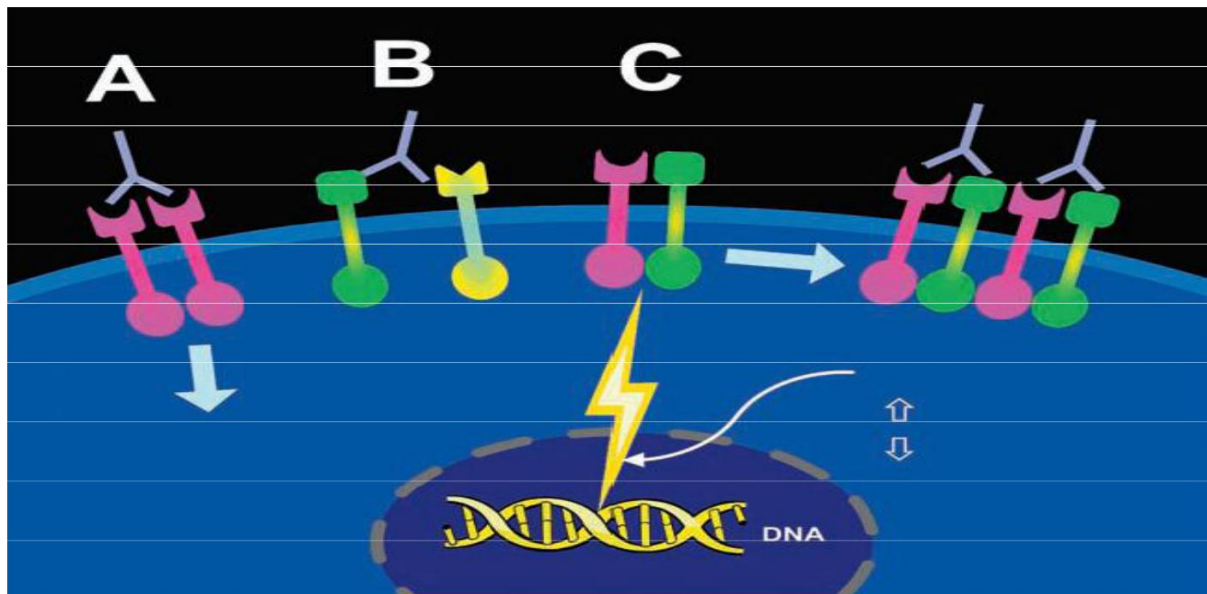
#### 4. MECANISME D'ACTION

Le Trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxtamembranaire du domaine extracellulaire de l'HER2. La liaison du Trastuzumab à l'HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation phosphatidylinositol-3-kinase/protéine kinase B (PI3K/AKT) et extra-cellular signal-regulated kinase (ERK) indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de l'HER2 [96].

La liaison du Trastuzumab au récepteur HER2/neu peut avoir pour conséquence une internalisation et une destruction du récepteur [80] [101] . Un blocage de la dimérisation à d'autres récepteurs et une stimulation de la formation des tétramères. Ce tétramère n'a aucune activité kinase et a donc perdu la capacité de transmettre à l'ADN des cellules tumorales le message de proliférer [96] [80] (**figure 18**).

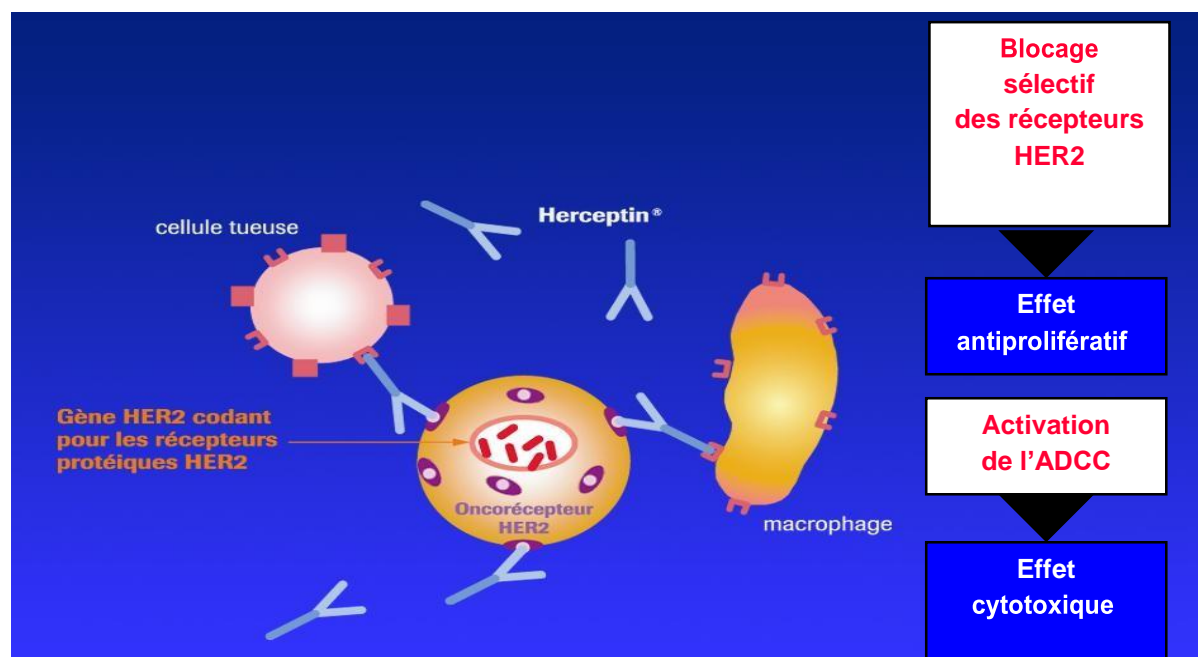
De plus, le Trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps -dépendante (ADCC) ( **figure 19** ) .

In vitro il a été établi que cette cytotoxicité du Trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant l'HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression [96] [102].



**Figure 18** : Mécanisme d'action du Trastuzumab [102].

- A: La liaison de l'anticorps Trastuzumab aux récepteurs HER2/neu peut entraîner une internalisation et une destruction des récepteurs.*
- B: La liaison des récepteurs peut entraîner un obstacle spatial à la formation d'un hétérodimère actif.*
- C: L'hétérodimère actif entraîne, de par son activité de kinase, une transduction sans obstacle du signal en direction du noyau cellulaire, ce qui a pour conséquence une augmentation de la prolifération et un obstacle des cellules tumorales. La liaison de l'anticorps peut modifier l'équilibre de l'hétérodimère actif en faveur de la formation du tétramère et ainsi empêcher l'activité proliférative tumorale.*



**Figure 19** : Effets antiprolifératif et cytotoxique du Trastuzumab [103].

## 5. PROFIL PHARMACOCINETIQUE [99]

La pharmacocinétique du Trastuzumab a été étudiée initialement dans trois essais chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique et en situation adjuvante. Le premier a permis d'évaluer la toxicité et la pharmacocinétique d'une seule dose, le deuxième de doses multiples, le troisième de l'association au Cisplatine. Ils ont confirmé l'excellente tolérance (aucune toxicité de grade 3 ou 4) pour des doses comprises entre 10 et 500 mg par injection. Des perfusions intraveineuses courtes de 10, 50, 100, 250, 500 mg une fois par semaine ont montré une pharmacocinétique dose-dépendante. Avec l'augmentation de la dose, la demi-vie moyenne augmente et la clairance diminue. La demi-vie varie de 1,7 à 12 jours avec des doses de 10 et 500 mg. Des données plus récentes suggèrent des demi-vies plus prolongées, de l'ordre de 28 jours avec le schéma de dose classique (4 mg/kg en dose de charge et 2 mg/kg par semaine en dose d'entretien).

L'âge, les fonctions rénale et hépatique ne semblent pas modifier les données pharmacocinétiques. Des concentrations détectables circulantes de la partie extracellulaire clivable du récepteur HER2 (shed antigen) ont été retrouvées chez 64% des patientes de l'étude princeps de phase III. La présence de cet antigène soluble dans le sérum ne semble pas interférer avec l'efficacité du Trastuzumab.

## **6.INDICATIONS**

### **6.1. Cancer du sein métastatique**

L'Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique présentant une surexpression d'HER2 classée 3+ en immunohistochimie ou une amplification du gène confirmée par FISH [96] [104] :

- en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie comprenant une Anthracycline et une Taxane (sauf contre-indication) pour leur maladie métastatique.
- en association avec le Paclitaxel, en première ligne métastatique chez les patientes pré-traitées par les Anthracyclines ou chez qui ces dernières ne conviennent pas.
- en association avec le Docetaxel, chez les patients non pré-traités par la chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par le Trastuzumab.

### **6.2. Cancer du sein en situation adjuvante**

Le Trastuzumab est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale d'HER2 après chirurgie, chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) [96] [104].

### **6.3. Cancer du sein en situation néo-adjuvante**

Le Trastuzumab est indiqué avec le Pertuzumab pour un double blocage de l'HER2 [104] .

## **7. SCHEMAS D'ADMINISTRATION**

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

Il peut être administré selon les schémas suivants :Les doses de charge et les doses ultérieures indiquées ci-après sont recommandées, aussi bien en monothérapie qu'en association avec le Paclitaxel, le Docetaxel ou l'inhibiteur de l'aromatase [96] [80] [81].

- Dose de charge de 4mg/kg, administrée en 90 minutes en milieu hospitalier, suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg et débute une semaine après l'administration de la dose de charge .
- Dose de charge de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6mg/kg toutes les trois semaines.

Ces 2 schémas peuvent être utilisés successivement chez la même patiente.

La forme sous-cutanée :Cette modalité d'administration a comme intérêt d'être plus rapide et de ne nécessiter qu'une seule dose (absence de dose de charge et d'adaptation au poids).

## **8. REDUCTION DES DOSES**

Aucune réduction de la dose du Trastuzumab n'a été effectuée lors des essais cliniques. Les patients peuvent poursuivre le traitement par Trastuzumab au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, mais

pendant cette période, en raison des complications neutropéniques, ils doivent être étroitement surveillés [96].

## **9. UTILISATION CHEZ L'ENFANT**

Le Trastuzumab ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans , compte tenu de l'insuffisance des données concernant la sécurité et l'efficacité [96].

## **10. EFFETS INDESIRABLES GENERAUX**

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

Au moins un cas des effets indésirables graves suivants est survenu chez au moins un patient traité par le Trastuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie dans les essais cliniques ou ont été rapporté après la commercialisation (**Tableau 7** ) [96].

**Tableau 7** : Principaux Effets indésirables du Trastuzumab [96].

Organes	Effets indésirables
<b>Ensemble de l'organisme</b>	réaction d'hypersensibilité, réaction ou choc anaphylactique, angio-œdème, ataxie, sepsis, frissons et fièvre, asthénie, tremblements, céphalée, parésie, douleur thoracique, symptômes liés à la perfusion, œdème périphérique, douleur osseuse, coma, méningite, œdème cérébral, pensées anormales, progression de la néoplasie.
<b>Appareil Cardiovasculaire</b>	cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (ICC), aggravation d'une ICC, diminution de la FE, hypotension, épanchement péricardique, bradycardie, troubles cérébrovasculaires, choc cardiogénique, péricardite.
<b>Appareil digestif</b>	atteinte hépatocellulaire, douleur à la palpation du foie, diarrhée, nausées et vomissements, pancréatite, insuffisance hépatique, ictère.
<b>Organes hématopoïétiques</b>	leucémie, neutropénie fébrile, neutropénie, thrombopénie, anémie, hypoprothrombinémie.
<b>Infections Métabolisme</b>	cellulite, érysipèle. hyperkaliémie.
<b>Système musculo-squelettique</b>	myalgie.
<b>Système nerveux</b>	dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique
<b>Rein</b>	glomérulonéphrite membraneuse, néphropathie glomérulaire, insuffisance rénale.
<b>Appareil respiratoire</b>	bronchospasme, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon, insuffisance respiratoire, dyspnée, hypoxie, œdème laryngé, détresse respiratoire aiguë, respiration de Cheyne-Stokes, infiltrats pulmonaires, pneumonie, pneumopathie, fibrose pulmonaire.
<b>Peau et annexes</b>	rash cutané, dermatite, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson.
<b>Organe des sens</b>	œdème papillaire, larmolement anormal, hémorragie rétinienne, surdité.

## 11. TOXICITÉ CARDIAQUE

Les patientes traitées par Trastuzumab présentent un risque accru de développer une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Ces évènements ont été observés chez les patients recevant Herceptin seul ou en association avec le Paclitaxel , le Docétaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une Anthracycline (Doxorubicine ou Epirubicine). Ils peuvent être modérés à sévères voir même d'issue fatale [96].

### 11.1. Rôle de l'HER2 au niveau du myocarde

La protéine HER2 est importante pour la cardiogenèse embryonnaire et la pathogenèse des hypertrophies cardiaques. Cette protéine est responsable de l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la survie, la croissance et la prolifération des cardiomyocytes et maintient la structure cardiaque des myofibrilles . Elle semble également être nécessaire pour la réparation des dommages oxydatifs causés par les Anthracyclines , et son inactivation accroît la vulnérabilité cardiaque.

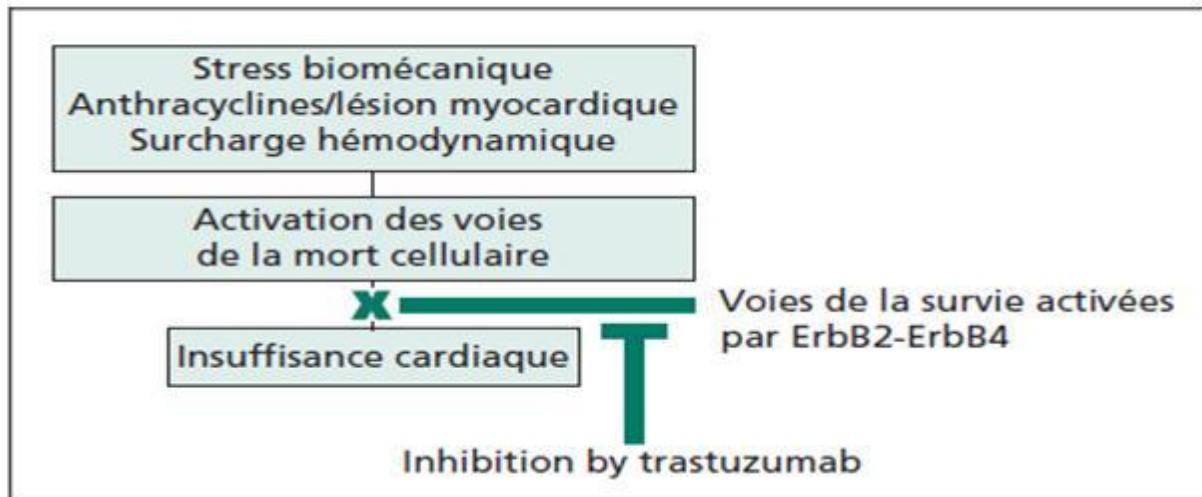
HER2 influe également sur l'homéostasie du calcium des cardiomyocytes.

Les atteintes cardiaques liées au Trastuzumab ne sont pas associées à une modification de la morphologie des cardiomyocytes [105] [106].

Au cours du stress cellulaire telles que l'hypoxie ou le stress oxydatif par les Anthracyclines, la neureguline, qui est libéré par les cellules endothéliales, situés dans la microcirculation coronaire et l'endocarde , et qui est formé par la dimérisation de l'HER2 avec HER4 , active la voie de la survie cellulaire (**Figure 20**) [107].

Les voies de la survie inhibent l'apoptose cellulaire en augmentant les facteurs de transcription cellulaire, réduisent les ROS (reactive oxygen species) de la respiration mitochondriale via l'activation de la protéine kinase B [108] [109] et stimulent la production du monoxyde d'azote synthétase endothéliale (eNOS) qui produit l'oxyde nitrique, une molécule cardioprotectrice, aussi via l'activation de la protéine kinase B [109] [110].

En outre, l'intégrité du cardiomyocytes dépend de la signalisation de l'HER2, telle qu'elle contribue au maintien de la contractilité des cellules du muscle cardiaque. La neureguline joue un rôle majeur dans l'inhibition de ses effets qui pourraient entraîner un large éventail de complications cardiaques, telles que des lésions de l'endothélium, appelé dysfonction endothéliale [106] [111].



**Figure 20 :** Hypothèse des deux évènements expliquant la toxicité cardiaque du Trastuzumab [112].

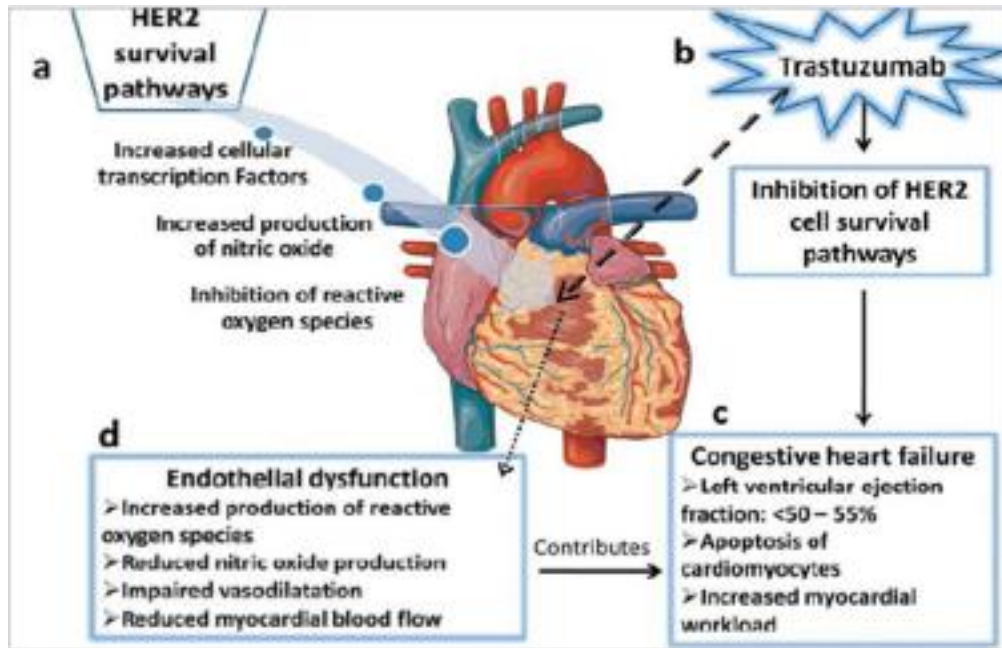
### 11.2. Effet d'inhibition de l'HER2 sur les Cardiomyocytes (Figure 21)

L'inhibition de la signalisation de l'HER 2 par le Trastuzumab réduit les effets cardioprotecteurs des voies de survie méditée par l'HER2, menant à une cardiotoxicité et une insuffisance cardiaque congestive [113].

Beaucoup d'effets indésirables résultent de l'accumulation des espèces réactives d'oxygène (ROS) dans la mitochondrie des cellules cardiaques contractiles, entraînant l'apoptose des cardiomyocytes. Cependant, le stress oxydatif accumulé de ces espèces réactives d'oxygène, augmente les niveaux de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur [114].

Il est proposé que, à son tour, l'angiotensine régule la production de la neureguline dans la microcirculation cardiaque, provoquant une réduction supplémentaire des voies de la survie méditée par l'HER 2 [115].

En outre, l'angiotensine II active nicotinamide adénine dinucléotidephosphate-oxydase (NADPH) qui libère d'avantage les espèces réactives et par conséquent perpétue les effets néfastes sur le tissu cardiaque [114] [115].



**Figure 21** : Les éléments clés de la survie de la voie de l'HER2, ainsi que les conséquences sur le cœur, lorsque les récepteurs HER2 sont inhibés [115].

*a* : Les voies de l'HER2 augmentent les facteurs de transcription cellulaire empêchant l'apoptose des cardiomyocytes. L'oxyde nitrique augmente la vasodilatation des vaisseaux coronaires qui permettent une augmentation du débit sanguin du myocarde. La signalisation de l'HER2 contribue également à réguler l'intégrité des sarcomeres dans les cardiomyocytes.

*b* : Le Trastuzumab inhibe les voies de la survie des cellules HER2 et peut aussi contribué à un dysfonction endothéliale.

*c* : Le Trastuzumab n'est pas indiqué chez les patients avec une FEVG < 55% et devrait être arrêtée si elle est < 50%. L'apoptose des cardiomyocytes réduit l'efficacité contractile, et cela augmente la charge de travail du myocarde.

*d* : L'inhibition des voies de l'HER2 peut affecter le système vasculaire en augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène, qui blessent l'endothélium et réduisent la production d'oxyde nitrique, cela provoque une altération de la vasodilatation ainsi qu'une diminution du débit sanguin du myocarde.

## **12. CONTRE-INDICATIONS [96]**

- Patients avec une hypersensibilité connue au Trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.
- Patients présentant une dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygène-dépendants.

## **13. SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été observé lors des essais cliniques menés chez l'homme, et aucune dose unique de Trastuzumab seul n'a dépassé 10 mg/kg. Jusqu'à cette dose, le produit a été bien toléré [96].

## **14. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le risque d'apparition d'interactions avec les traitements concomitants ne peut pas être exclu [102] [96].

## **15. FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### **15.1. Femmes en âge de procréer**

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Herceptin et durant 7 mois après l'arrêt du traitement.

### **15.2. Grossesse**

Des études destinées à évaluer les effets du Trastuzumab sur la reproduction n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni de foetotoxicité. Il a été observé un passage Transplacentaire du Trastuzumab durant les périodes initiale (du 20<sup>e</sup> au 50<sup>e</sup> jour de la gestation) et tardive (du 120<sup>e</sup> au 150<sup>e</sup> jour de la gestation) du développement fœtal.

Dans la mesure où les études de reproduction menées chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme. L'administration du Trastuzumab doit être évitée pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus [96].

Depuis la commercialisation, des cas d'oligoamnios, d'hydramnios ont été rapportés chez les femmes enceintes recevant l'Herceptin .

### **15.3. Allaitement**

Une étude menée chez des femelles cynomolgus allaitantes et utilisant des doses du Trastuzumab 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg préconisée en clinique, a démontré que le Trastuzumab passe dans le lait maternel [96]. La présence du Trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'a été associée à aucun événement indésirable sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge de 1 mois.

Chez la femme, le passage du Trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Étant donné que dans l'espèce humaine, les IgG passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu , la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par le Trastuzumab et les 6 mois qui suivent la dernière administration [96].

## **V. TOXICITE CARDIAQUE DES AUTRES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX**

La cardiotoxicité est une complication fréquemment rencontrée avec de nombreux agents anticancéreux (Anthracyclines, 5 Fluoro-Uracile et ses dérivés, Taxanes, certains traitements hormonaux et la radiothérapie) , ce qui limite leur utilisation. Cette cardiotoxicité ne cesse de croître en raison des combinaisons thérapeutiques [116] [117] .

## **1. CARDIOTOXICITÉ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE**

### **1.1. Anthracyclines**

La cardiotoxicité induite par les Anthracyclines peut revêtir plusieurs aspects cliniques, bien différents dans leurs manifestations et leurs conséquences [118] , qui font état de complications aiguës et subaiguës survenant quelques heures à quelques jours après la dernière injection, et des complications chroniques survenant dans les semaines et mois après celle-ci.

En fonction de leur délai d'apparition par rapport à l'introduction de l'Anthracycline, quatre formes cliniques de la cardiotoxicité ont été décrites [119] :

#### **1.1.1. Cardiotoxicité aiguë**

Les manifestations immédiates sont fréquemment transitoires, asymptomatiques . Elles sont représentées par des tachycardies sinusales ou des anomalies de l'électrocardiogramme, Ces modifications sont très fréquentes et indépendantes de la dose et du type d'Anthracycline administrée. Elles peuvent apparaître pendant l'administration mais surviennent plus fréquemment dans les heures qui suivent la perfusion.

Cette forme de toxicité aiguë, qui est rarement grave sur le plan clinique, ne permet habituellement pas de prédire la survenue des manifestations de la toxicité chronique , et n'est généralement pas une cause d'arrêt du Traitement.

#### **1.1.2. Cardiotoxicité subaiguë**

La toxicité subaiguë est d'installation plus insidieuse et plus grave. Elle peut s'observer quelques jours ou quelques semaines après la dernière injection des Anthracyclines. Les troubles du rythme ventriculaire, tachycardie ou fibrillation, surviennent parfois après l'apparition d'une fibrillation auriculaire, et peuvent être responsables de mort subite.

L'IC subaiguë se manifeste par une péricardite et/ou une myocardite. Cliniquement, un œdème pulmonaire associé à un collapsus ou un état de choc cardiogénique peut survenir. L'amélioration sans séquelle est possible en quelques jours avec un traitement adapté.

### **1.1.3. Cardiotoxicité chronique précoce**

La toxicité chronique précoce peut se manifester lors de la première année du traitement, plusieurs semaines ou plusieurs mois (un à trois mois) après la dernière cure ou apparaître des années après la fin du traitement. Elle se traduit cliniquement par une ICC à prédominance gauche, dont la mortalité est élevée. Son risque d'apparition est dépendant de la dose cumulée d'Anthracycline.

### **1.1.4. Cardiotoxicité chronique tardive**

Le suivi à long terme des patientes traitées par les Anthracyclines a montré qu'une forme de toxicité cardiaque pouvait être diagnostiquée plusieurs années, voire des décennies après la dernière perfusion d'Anthracycline, et notamment chez des patients ayant reçu des doses cumulées plus faibles que celles classiquement rapportées comme toxiques.

La société européenne de cardiologie a récemment précisé les facteurs de risque de développer un effet secondaire cardiaque suite à l'administration d'Anthracyclines : le sexe féminin, l'âge > 65 ans, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie potentiellement cardiotoxique.

La prévention de la toxicité des Anthracyclines implique une limitation des doses toxiques ( la dose d'alerte est fixée à 240 g/m<sup>2</sup> ) [120].

## **1.2. 5-fluoro-uracile (5FU) [121]**

La fréquence de la toxicité cardiaque du 5FU est estimée entre 1,5 à 18 % suivant les auteurs et sa mortalité serait comprise entre 2,2 et 13,3 % .

Cliniquement, trois modes de révélation ont été rapportés :

- Douleurs angineuses ou pseudo-angineuses, (environ 80 à 90 % de cas) ,
- Arythmies cardiaques auriculaires et surtout ventriculaires ,
- Insuffisance cardiaque souvent inaugurale.

L'arrêt de la perfusion du 5FU est la première mesure thérapeutique urgente. Après, la conduite à tenir repose sur le traitement symptomatique d'un syndrome coronarien aigu et d'une insuffisance cardiaque congestive institué en milieu cardiologique. la survenue d'une cardiotoxicité du 5FU contre-indique définitivement l'emploi.

## **1.3. Cyclophosphamide**

Le Cyclophosphamide est un agent chimiothérapeutique alkylant qui cause une forme aiguë de cardiomyopathie non associée à une dose cumulative, mais qui est plus fréquemment observé lorsque des doses uniques plus élevées de l'agent sont administrées. L'insuffisance cardiaque survient habituellement dans les 3 semaines suivant l'administration et peut entraîner la mort.

Une myopéricardite hémorragique a également été signalée .La réduction de la dose de cet agent réduit considérablement l'incidence de ces événements indésirables [122].

## **1.4. Docétaxel et Paclitaxel [123]**

Ils appartiennent à la classe des Taxanes. Si la toxicité cardiaque du Paclitaxel est rare mais clairement démontrée, celle du Docétaxel n'a été décrite que dans un petit nombre de cas. Cependant, aucun lien de causalité n'a été encore clairement démontré entre le Docétaxel et la toxicité cardiaque. Seuls des épisodes hypotensifs et des troubles du rythme ont été rapportés .

De plus, les résultats de plusieurs essais cliniques montrent que l'association du Docétaxel et de la Doxorubicine n'augmente pas la toxicité cardiaque propre aux Anthracyclines.

### 1.5. Cisplatine [123]

L'atteinte cardiaque est rare, cependant des modifications électrocardiographiques ont été décrites: modification du segment ST, inversion des ondes T , une élévation des enzymes cardiaques et une diminution de la fraction d'éjection associées à une hypokinésie ou à une akinésie myocardique.

## 2. CARDIOTOXICITÉ DE L'HORMONOTHÉRAPIE [120]

- Le Tamoxifène présente deux principaux effets secondaires :
  - Augmentation faible du risque thrombo-embolique.
  - Allongement de l'espace QT.
- Les anti aromatases présentent un risque paraissant surajouté d'ischémie myocardique .

## 3. CARDIOTOXICITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE

En raison de sa position anatomique et de la relative radiosensibilité de certaines de ses structures, le cœur constitue un organe « critique » pour la radiothérapie thoracique ou médiastinale. La radiothérapie des lymphomes ,des cancers broncho-pulmonaires, de l'œsophage et du sein expose à des degrés variables toutes les tuniques du cœur [124].

Toutes ces toxicités cardiaques sont regroupées sous le nom de cardiopathies radio-induites ou RIHD.

Plusieurs types d'atteintes cardiaques peuvent être causées par la radiothérapie [120]: une atteinte coronaire (se situant surtout à l'ostium des gros troncs), une

atteinte valvulaire (calcifications et fibrose valvulaires), une atteinte myocardique (insuffisance cardiaque à FEVG préservée avec fibrose myocardique), une atteinte péricardique (péricardite chronique constrictive).

Les facteurs de risque des complications cardiaques sont : une irradiation thoracique gauche, un volume irradié important, une dose cumulée de radiations de plus de 30 Grays, un âge jeune inférieur à 50 ans, la présence d'une tumeur à proximité du cœur, la prescription d'une chimiothérapie cardiotoxique, d'une hormonothérapie ou du Trastuzumab , et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire [120].

## CHAPITRE 2 :

# ETUDE DE CAS PRATIQUES

## **I. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **1. TYPE DE L'ÉTUDE**

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant la tolérance du Trastuzumab chez les patientes traitées pour cancer du sein HER2 +, qui a concerné 70 observations colligés au service d'Oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans de janvier 2012 à décembre 2017.

### **2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

**L'objectif principal :**

Notre travail vise à évaluer la tolérance cardiaque du Trastuzumab en traitement néo- adjuvant, adjuvant et métastatique du cancer du sein surexprimant HER2, définie par les critères suivants :

- ✓ Baisse de la FEVG < 50%.
- ✓ Baisse de la valeur absolue de la FEVG Baseline > 10 points et <15 points.
- ✓ Baisse de la valeur absolue de la FEVG Baseline >15 points.
- ✓ Signes cliniques d'insuffisance cardiaque selon la classification NYHA.

(Annexe2)

**Les objectifs secondaires :**

- Étudier et comparer les différents facteurs de risque prédisposant à la survenue de cette cardiotoxicité.
- Proposer des mesures préventives de la cardiotoxicité.

### **3. CRITÈRES D'INCLUSION**

Nous avons inclus toute patiente suivie pour un cancer du sein confirmé histologiquement avec une surexpression d'HER2 et exposée au Trastuzumab en situation néo-adjuvante, adjuvante ou métastatique.

- Patientes avec une fonction cardiaque initiale conservée et une FEVG  $\geq$ 50 %.
- Absence de contre-indication absolue à l'utilisation du Trastuzumab.

#### **4. CRITÈRES D'EXCLUSION**

- Patients de sexe masculin.
- Cancer du sein HER2 négatif ou statut HER2 inconnu.
- Patientes n'ayant pas reçu de traitement par Trastuzumab.
- Patientes présentant une hypersensibilité connue au Trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.
- Femme enceinte, ou en cours d'allaitement.
- Dossiers médicaux incomplets ou introuvables.

#### **5. RECUEIL DES DONNÉES**

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein . Dans un second temps, nous avons sélectionné les dossiers répondant à nos critères d'inclusion . Finalement nous avons utilisé le logiciel Excel pour la saisie des données . Une analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS 20. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir modèle ci -dessous). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données générales de chaque patiente.
- Les caractéristiques clinico- pathologiques .
- Les traitements reçus .
- La surveillance cardiaque durant le traitement.

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

## FICHE D'EXPLOITATION

### ❖ Identité :

- N° Dossier :
- Age :
- Situation familiale :
- IMC :

### ❖ FDR Cvx :

- Diabète :
- Dyslipidémie :
- Obésité :
- Autres :
- HTA :
- Cardiopathie :
- Tabagisme :

### ❖ Antécédents :

- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Ménopause: Oui  Non
- Prise médicamenteuse :
- Familiaux :

### ❖ Renseignements sur la maladie :

- Date de début :
- Siège de la tumeur : Sein Droit  Sein Gauche  Bilatéral
- Stade de la tumeur : Localisé  Localement avancé
- Métastatique  si Métastatique: de Novo
- Rechute métastatique
- Intervalle de rechute :
- T :
- N :
- M :
- Type histologique :
- Grade SBR : I  II  III
- Récepteurs hormonaux : Positifs  Négatifs
- HER2 : Score 3+  Score 2+ avec FISH +

### ❖ Traitements :

- Chirurgie : Radicale  Conservatrice
- Chimiothérapie :
  - Type : Adjuvant
  - Néo-adjuvant
  - Métastatique  si Oui Ligne :
  - Protocole : Séquentiel  Seule
  - Anthracycline : Oui  Non

- Si Oui Dose : Nombre de Cycles :  
▪ Taxanes : Oui  Non
- Si Oui Dose Nombre de cycles :  
-Thérapies ciblées par TRASTUZUMAB :  
▪ Type : Adjuvant   
Néo-adjuvant   
Métastatique  si oui Ligne :  
▪ Dose :  
▪ Nombre de cycles :  
-Hormonothérapie : Oui  Non   
Si Oui : Tamoxifene  Anti-aromatase   
-Radiothérapie : Oui  Non   
Si Oui Sein droit  Sein gauche   
Concomitant au Trastuzumab : Oui  Non

### ❖ Surveillance Cardiaque:

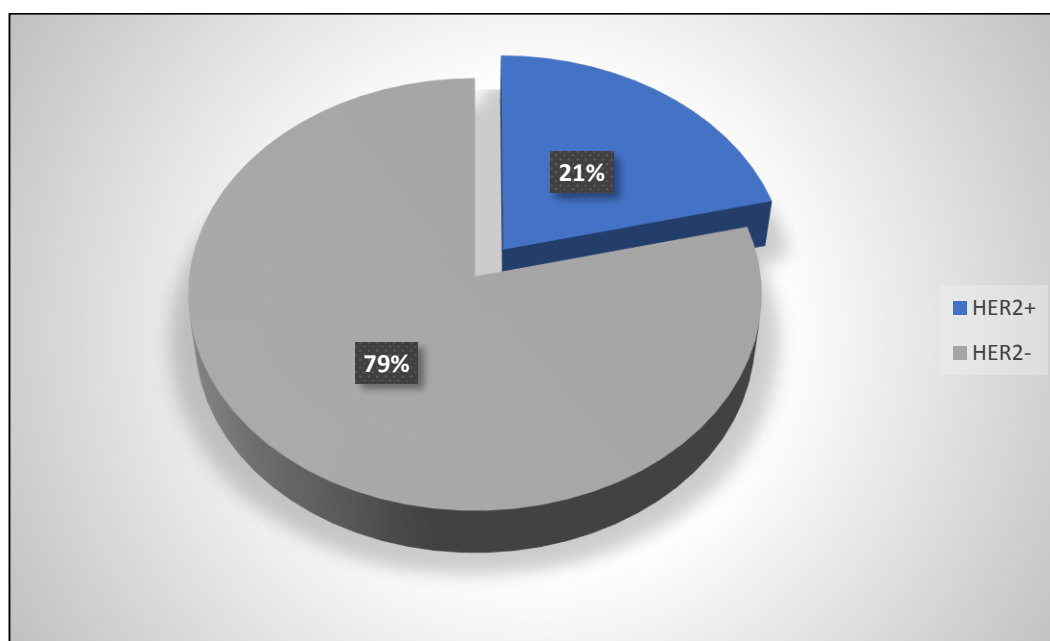
- Signes d'insuffisance cardiaque :  
▪ Dyspnée  si Oui stade NYHA :  
▪ Tachycardie   
▪ Râles crépitants   
▪ TVJ   
▪ HMG   
▪ OMI
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche :  
▪ Initiale :  
▪ 3mois :  
▪ 6mois :  
▪ 9mois :  
▪ A la fin du traitement :  
-Traitement interrompue : Définitive  Provisoire   
Durée d'arrêt :  
-Traitement instauré :  
-Réversibilité : Oui  Non

## II. RÉSULTATS

### 1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

#### 1.1. Fréquence du cancer du sein HER2 +

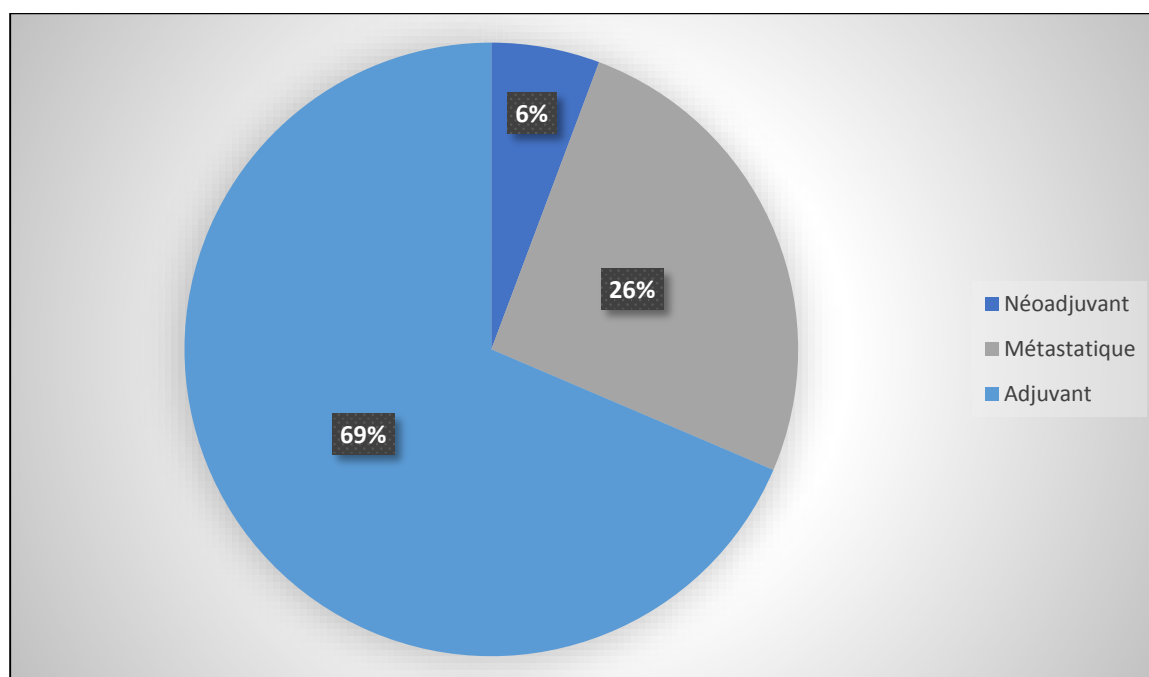
Durant une période de 6 ans (2012 - 2017), 330 cas de cancer du sein ont été pris en charge au sein du service d'Oncologie Médicale, dont 70 avec surexpression de l'HER2 recensées (soit 21% de cas) (Figure 22).



**Figure 22** : Fréquence du cancer du sein HER2+.

## 1.2. Nombre des observations rapportées

Les cas étudiés sont au nombre de 70, 48 (69%) patientes sont traitées pour un cancer du sein en adjuvant, 18 (26%) sont Traitées pour leurs maladie métastatique, alors que seulement 4 patientes ( 6%) sont traitées en néo-adjuvant (**Figure 23**).



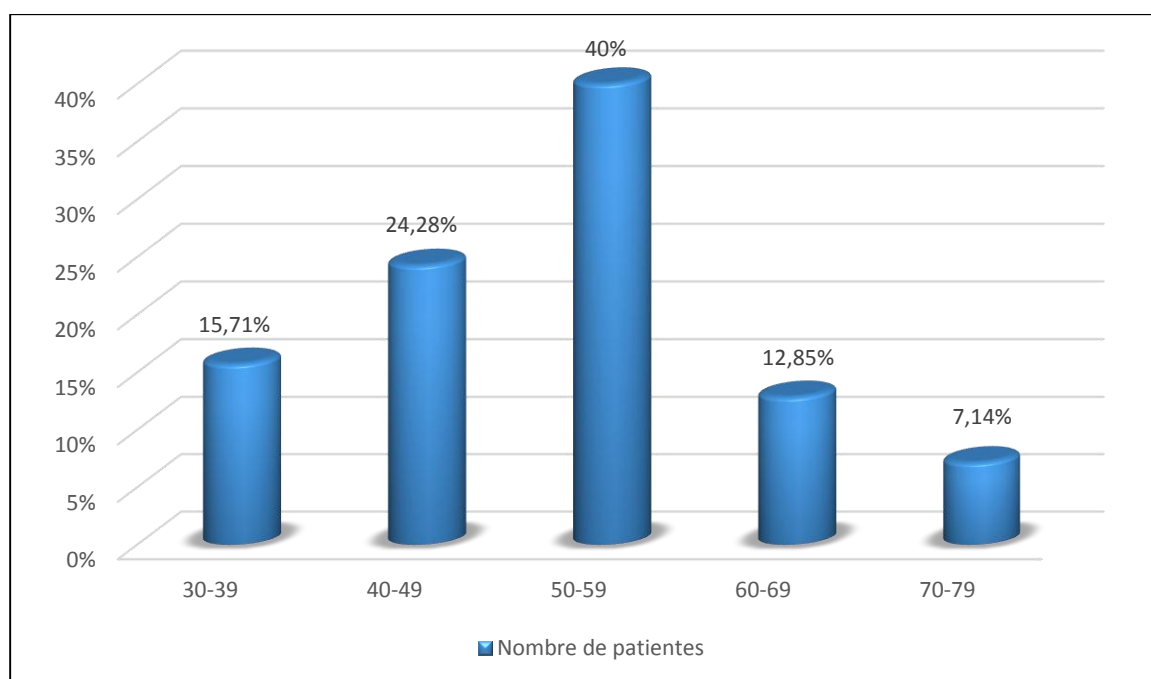
**Figure 23** : Répartition des patientes selon le traitement adjuvant , néo-adjuvant ou métastatique.

### 1.3. Âge

l'âge de nos patientes varie entre 32 ans et 78 ans avec un âge moyen de 52 ans (Tableau 8), et une prédominance de la tranche d'âge de 50 à 59 ans chez 28 patientes représentant 40% (Figure 24).

**Tableau 8** : Répartition des patientes selon l'âge.

	Minimum	Maximum	Moyenne
<b>Age</b>	32 ans	78 ans	52 ans



**Figure 24** : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge.

#### **1.4. Facteurs de risque et comorbidités**

Certains facteurs de risque ont été documentés dans des études antérieures comme des facteurs susceptibles d'influencer la cardiotoxicité associée au traitement par Trastuzumab du cancer du sein.

Parmi eux, nous avons décidé de recueillir des informations sur 6 facteurs de risque cardiovasculaire: le tabagisme, l'hypertension, le diabète sucré, la dyslipidémie, l'obésité et la cardiopathie (**Figure 25**).

##### **1.4.1. Diabète**

Nous avons identifié 18 patientes diabétiques (soit 27 % de cas ).

##### **1.4.2. Dyslipidémie**

Dans notre série, la dyslipidémie a été retrouvée chez 3 patientes (soit 4% de cas).

##### **1.4.3. HTA**

Dans notre étude l'hypertension artérielle a été notée chez 5 patientes (soit 7% de cas ).

##### **1.4.4. Obésité**

Dans notre série 12 patientes ont été obèses (soit 17% de cas ).

##### **1.4.5. Tabagisme**

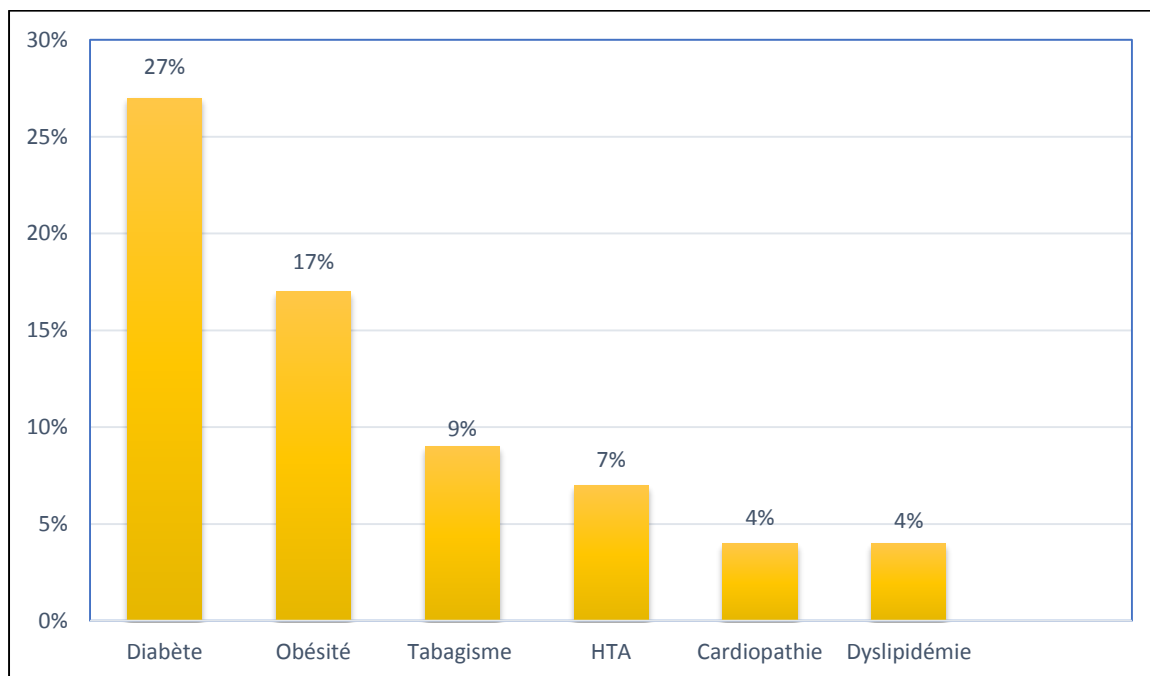
La notion de tabagisme a été retrouvée chez 6 patientes (soit 9% de cas).

##### **1.4.6. Cardiopathie**

Nous avons identifié dans notre étude 3 cas de valvulopathie (soit 4 % de cas ).

### 1.4.7. Sans Facteurs de risque

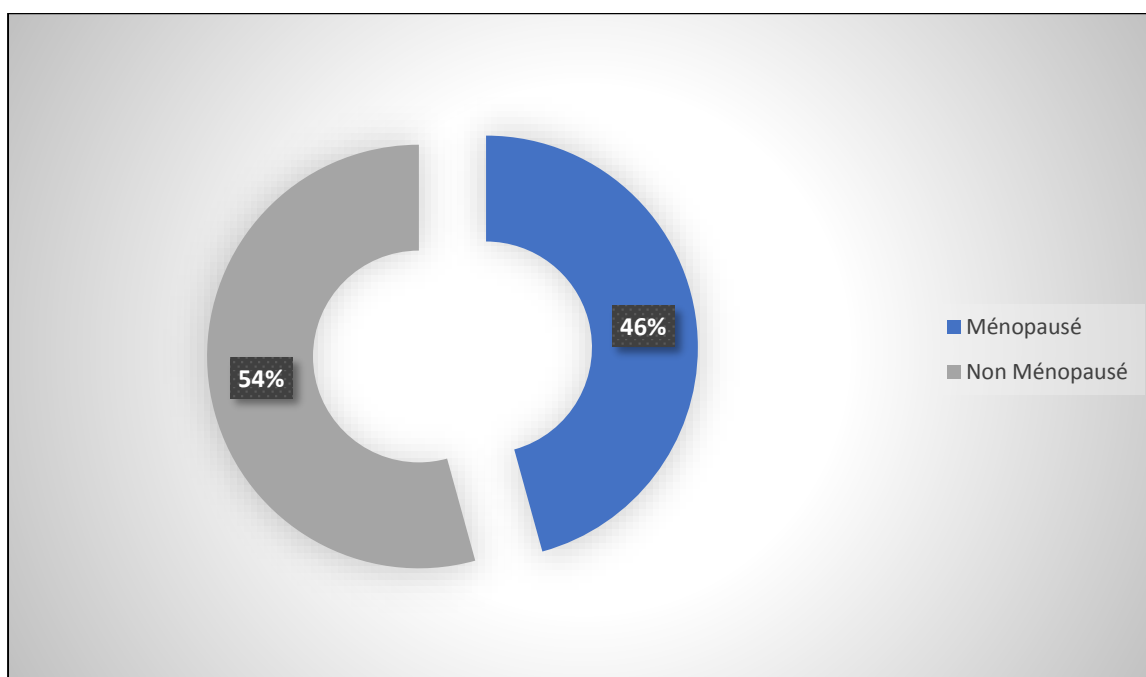
Dans notre série 30 patientes ne présentaient aucun Facteur de Risque (soit 31% de cas).



**Figure 25** : Répartition selon les facteurs de risque et comorbidités.

### 1.5. Statut Hormonal

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes. 38 d'entre elles ont été toujours en activité génitale au moment du diagnostic ( soit 54% de cas), alors que 32 des patientes ont été ménopausées (soit 46% de cas) (**Figure 26**).



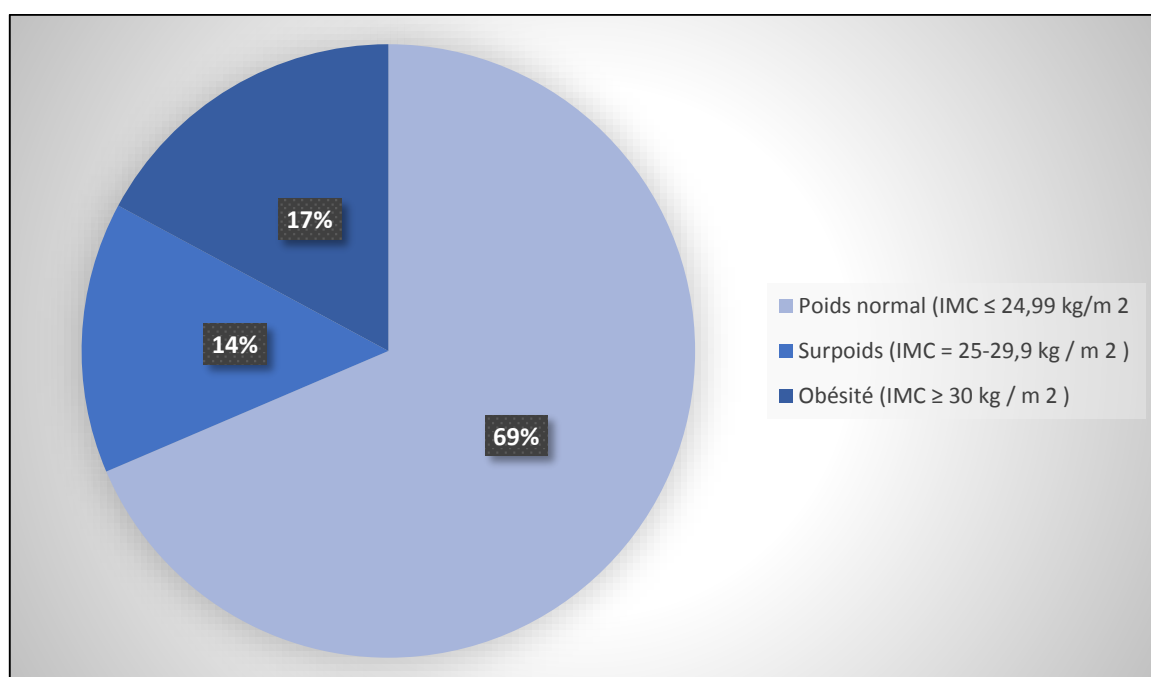
**Figure 26** : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

## 2. DONNÉES CLINICO-PATHOLOGIQUE

### 2.1. Indice de masse corporelle

Pour évaluer l'indice de masse corporelle nous avons décidé de diviser les patientes en trois groupes: poids normal ( $IMC \leq 24,99 \text{ kg / m}^2$ ), surpoids ( $IMC = 25-29,9 \text{ kg / m}^2$ ) et obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$ ).

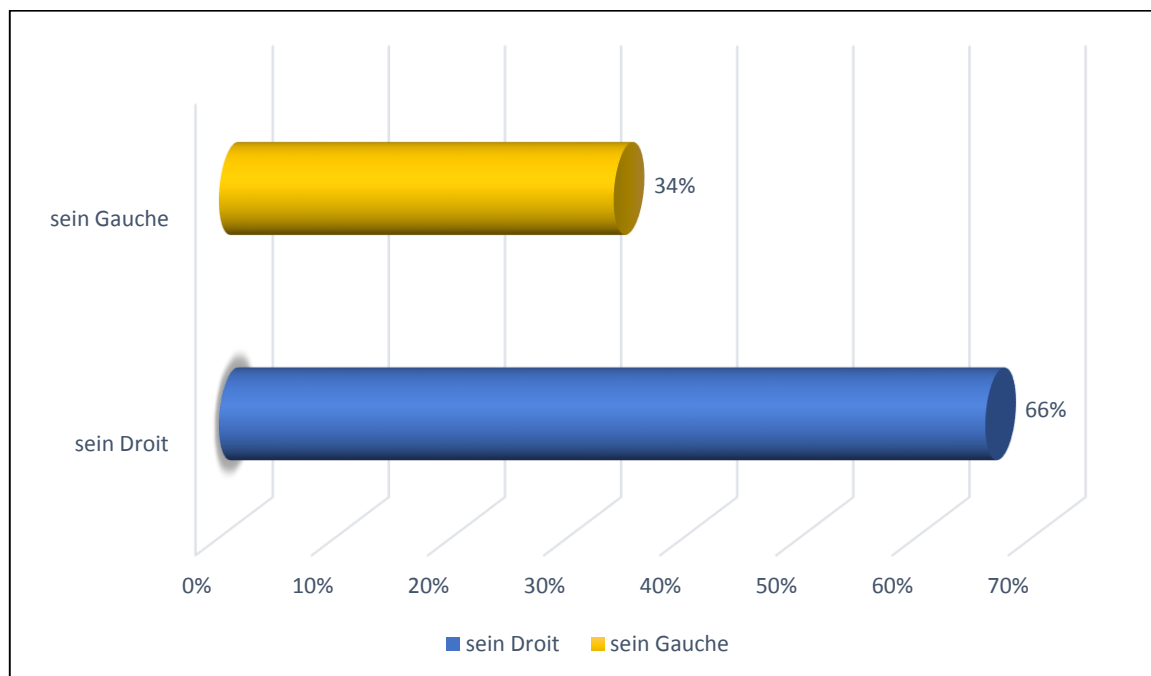
D'après nos résultats, le surpoids est retrouvé chez 10 (soit 14%) patientes, et 12 (soit 17%) d'entre elles présentaient une obésité, tandis que 48(69%) des patientes avaient un poids normal (Figure 27).



**Figure 27 :** Indice de masse corporelle des patientes.

## 2.2. Latéralité du cancer du sein

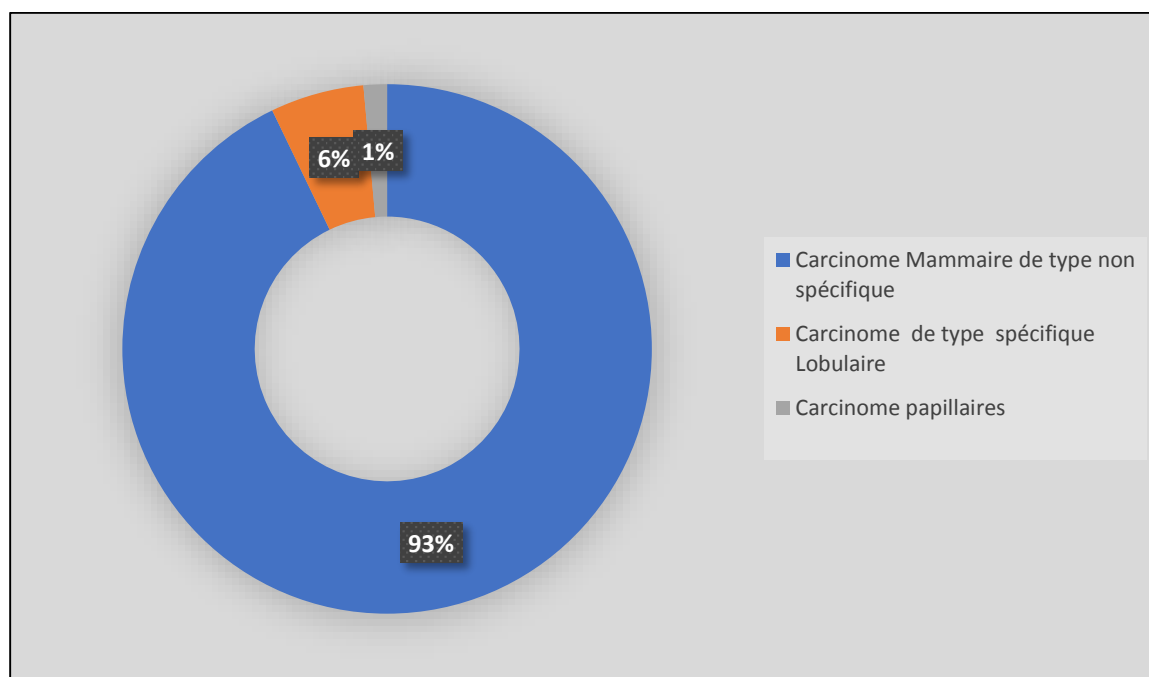
L'examen clinique des seins a objectivé une atteinte unilatérale chez toutes les patientes avec une prédominance du côté droit dans 66 % de cas (**Figure 28**).



**Figure 28** : Répartition des patientes selon la latéralité du cancer du sein.

### 2.3. Type Histologique

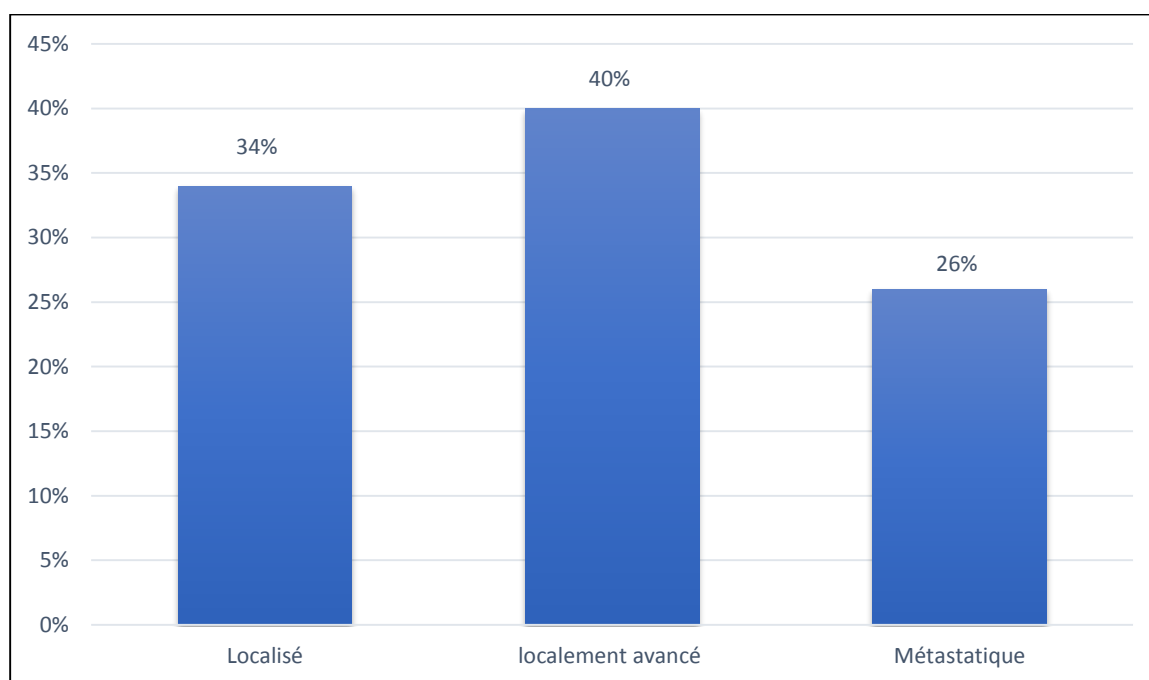
Sur le plan histologique selon la classification de l'OMS 2019, le carcinome mammaire de type non spécifique a été prédominant avec 65 cas (soit 93%), suivi par le carcinome de type spécifique lobulaire présent dans 4 cas (6%) et seulement 1 seul cas de carcinome papillaire infiltrant (**Figure 29**).



**Figure 29** : Répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon le type histologique OMS 2019.

## 2.4. Stade de la Tumeur

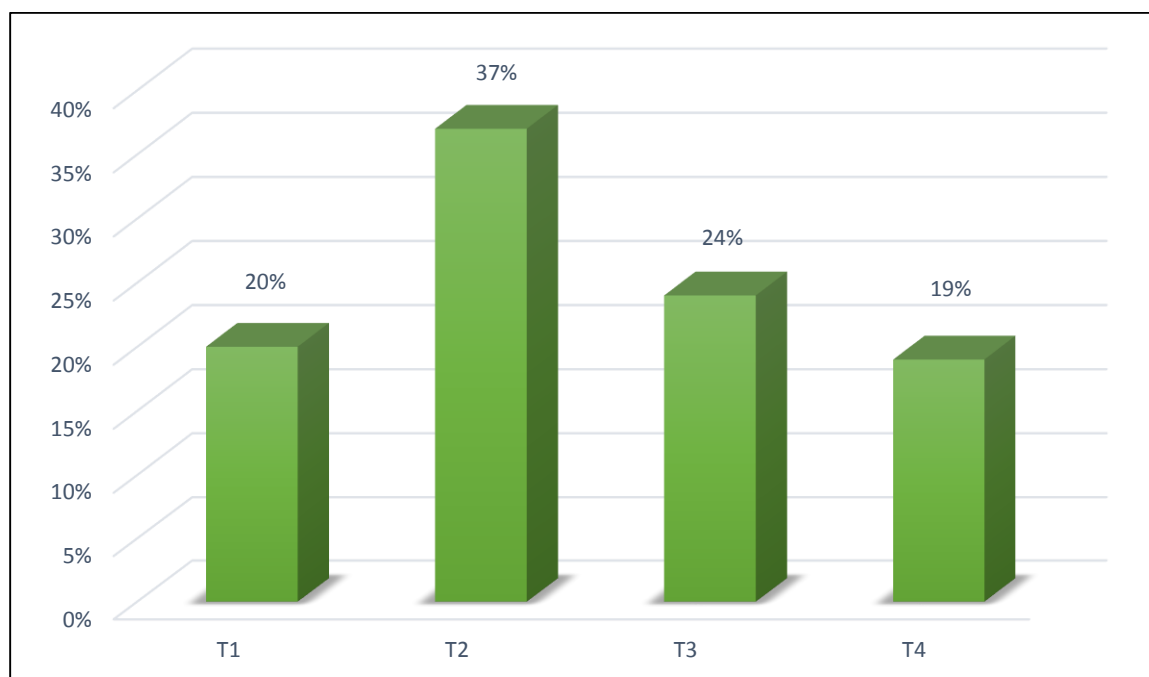
D'après nos résultats, 18 patientes présentaient une maladie métastatique (soit 26% de cas), 28 présentaient une maladie localement avancée (soit 40% de cas) et 24 présentaient une maladie localisée ( soit 34% de cas) (**Figure 30**).



**Figure 30** : Répartition des patientes en fonction du stade.

## 2.5. Taille Tumorale selon la classification TNM

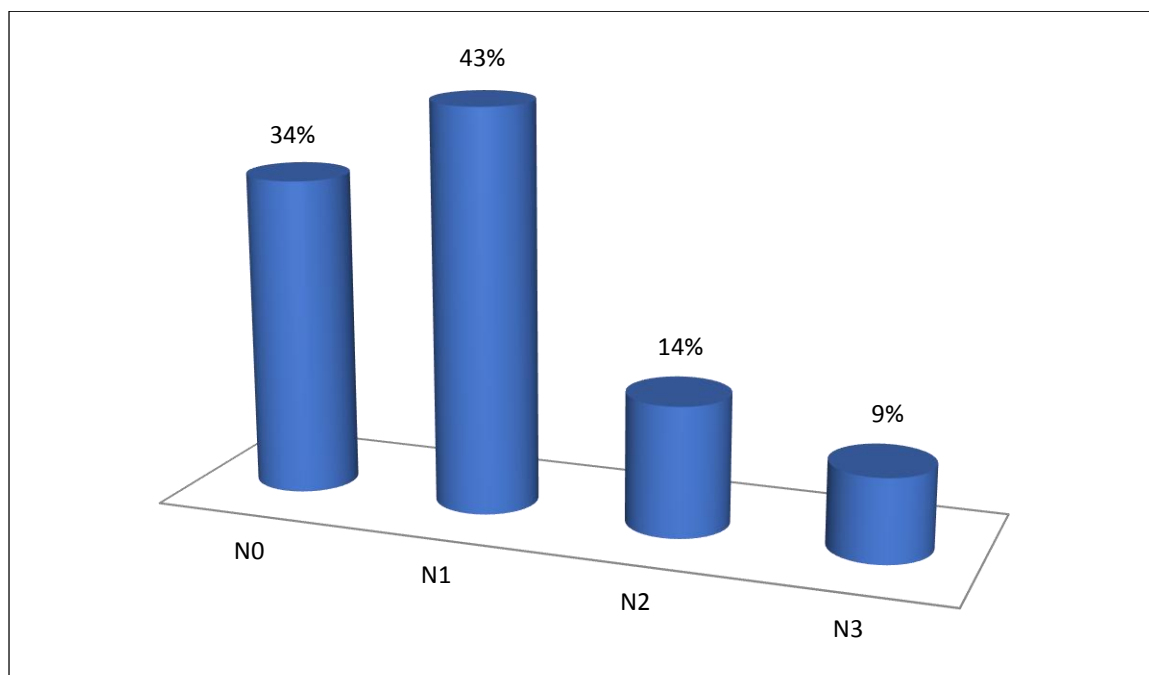
26 patientes avait une taille tumorale classée T2 (soit 37% des cas) et 17 patientes avec une taille T3 (soit 24% des cas), alors que 14 patientes avaient une taille T1 qui représentait 20% et T4 était présente chez 13 patientes (soit 19%) (Figure31).



**Figure 31** : Répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon leurs tailles tumorales TNM.

## 2.6. Statut ganglionnaire selon TNM

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les Formes N0 ont été Présente chez 24 patientes soit 34% des cas , les Formes N1 chez 30 patientes soit 43 %, N2 chez 10 patientes soit 14 % , et enfin la forme N3 chez 6 patientes soit 9% (Figure 32).



**Figure 32** : Répartition des patientes selon le N de la classification TNM.

## 2.7. Métastases selon TNM

Sur l'ensemble des patientes, 18 patientes soit 26% présentaient des métastases répartis en métastase d'emblée et rechute métastatique (**Tableau 9**).

**Tableau 9** : Répartition des patientes selon le type de métastase.

	Nombre de cas	%
Métastase de Novo	7	10
Rechute métastatique	11	16

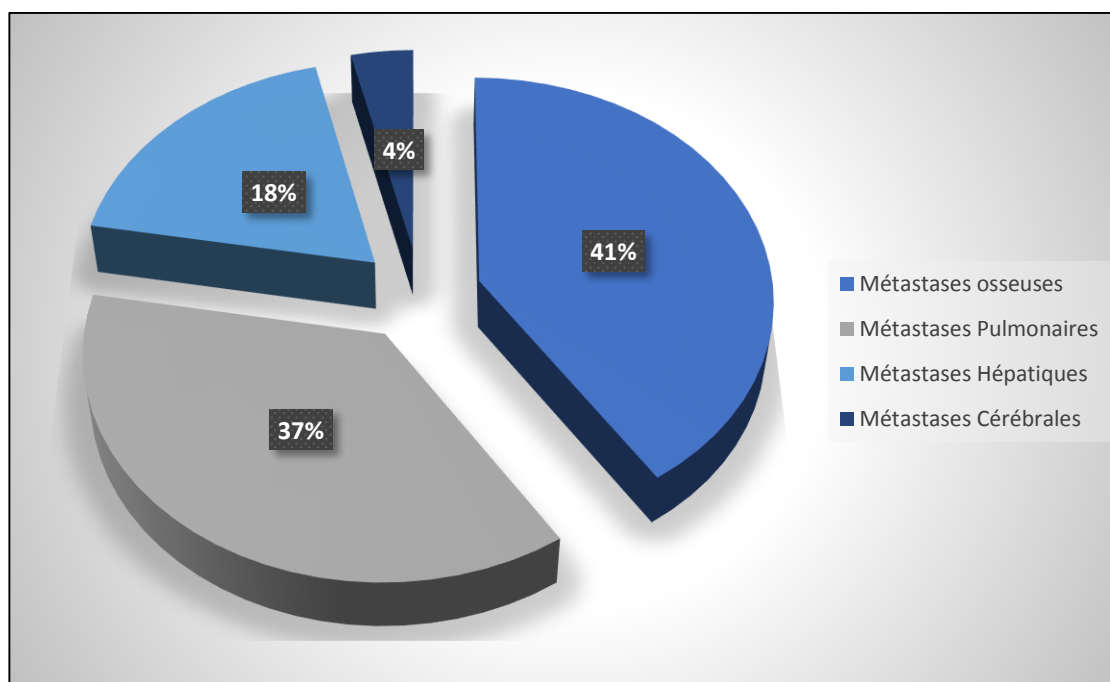
### - Délai de rechute métastatique

Dans les cas de rechute, la médiane du délai de rechute a été de 129 mois [6-252].

### - Sites métastatiques

Au terme du bilan d'extension :

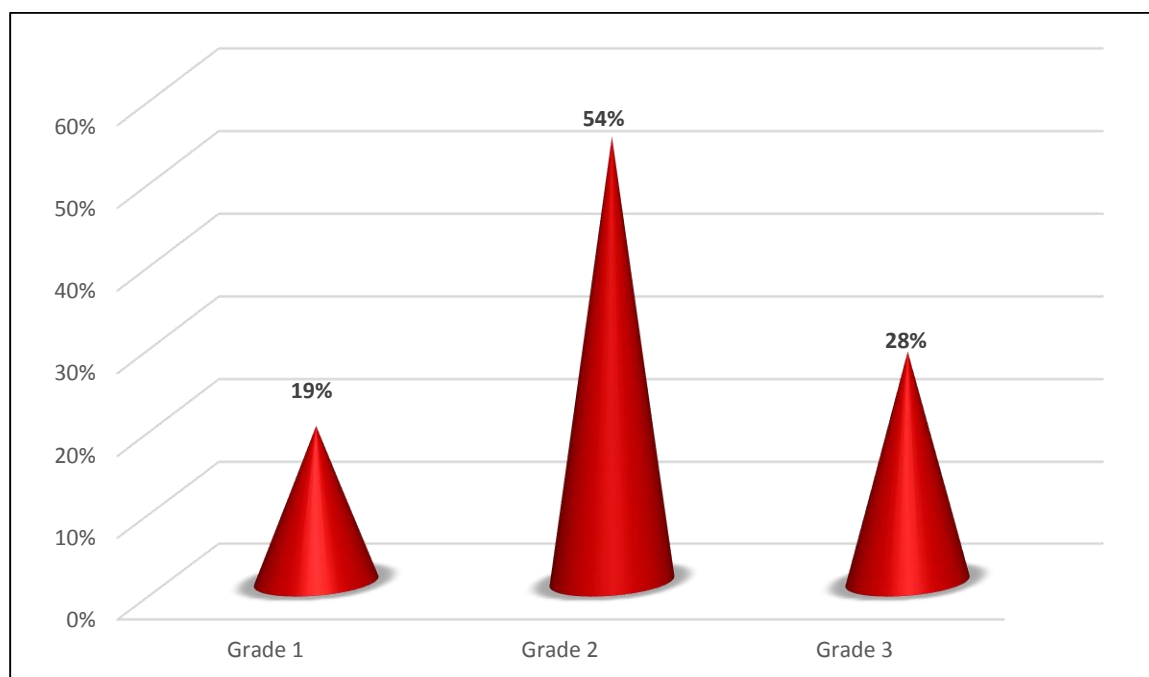
Les métastases osseuses occupaient la première place avec un pourcentage de 41% avec 11 cas, suivies de métastases pulmonaires avec 37% (10 cas), les métastases hépatiques ont été présente chez 5 patientes soit 18 % , et enfin les métastases cérébrales ont été retrouvé chez une seule patiente soit 4% de cas (**Figure 33**).



**Figure 33** : Répartition des patientes selon le site de métastase.

## 2.8. Grade SBR

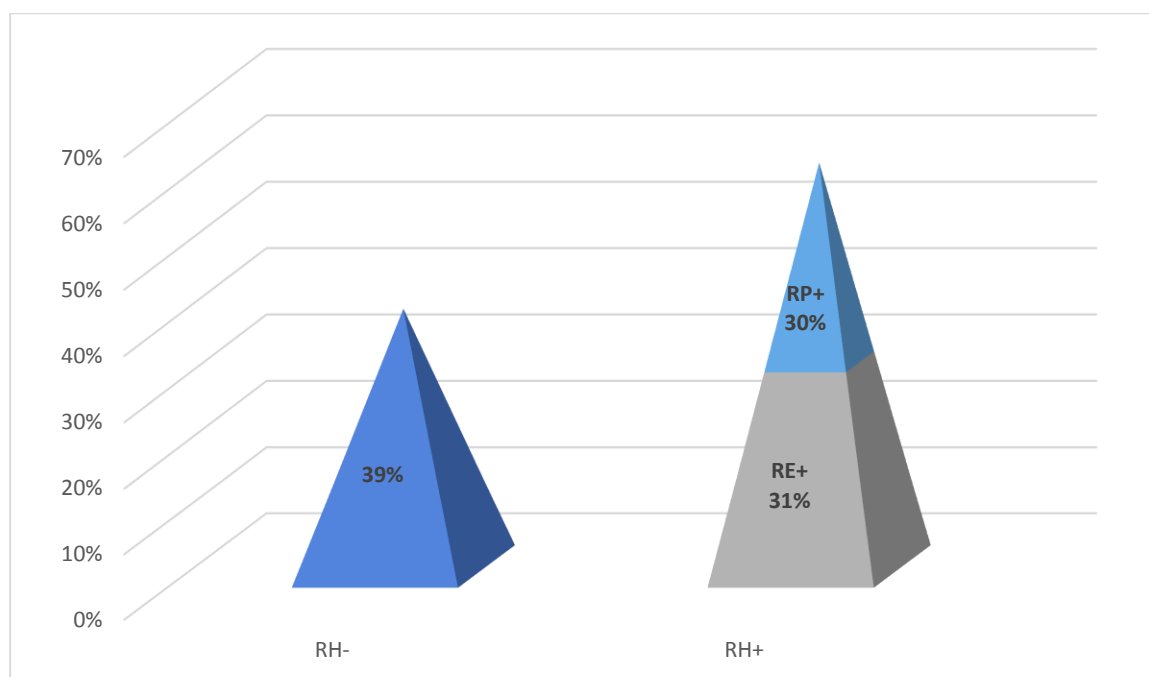
Le grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) avait été précisé chez toutes les patientes. La majorité des patientes avaient le Grade II (soit 54% de cas), le Grade III avait été noté chez 28% de cas, alors que 19% avaient le Grade I (Figure 34).



**Figure 34 :** Répartition des patientes selon le grade SBR.

## 2.9. Récepteurs hormonaux

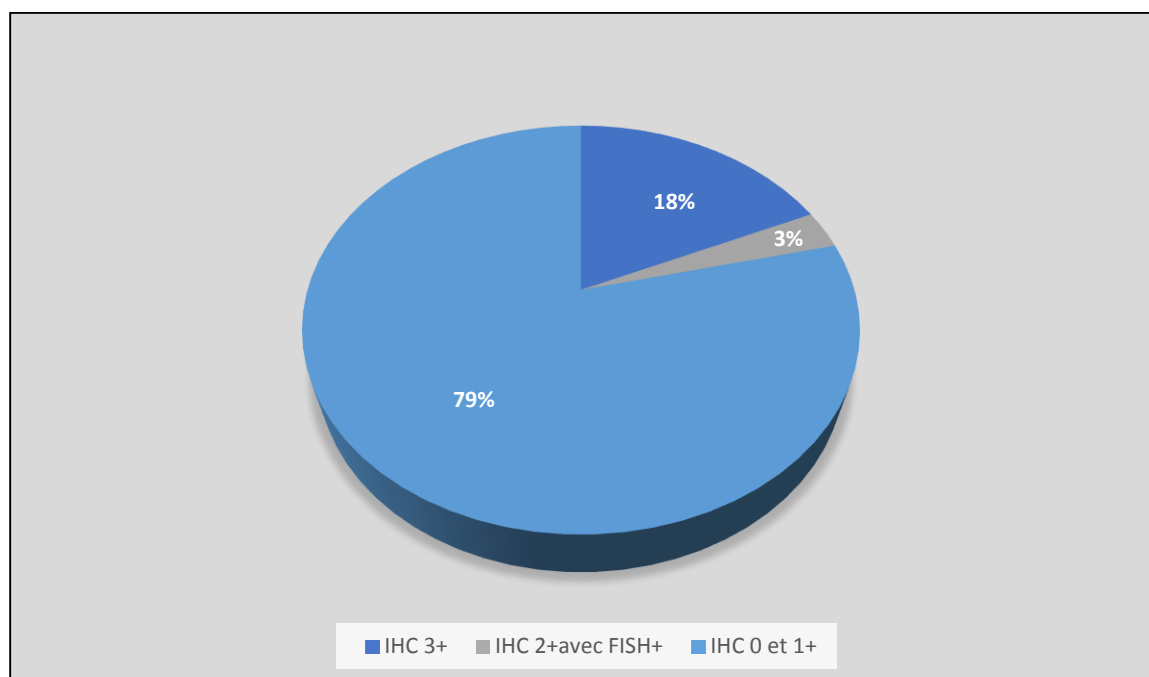
61 % de nos patientes (43 cas ) avaient des récepteurs hormonaux positifs dont 31% des RE+ et 30% des RP+, alors que 39 % (27 cas) avaient des récepteurs hormonaux négatifs (Figure 35).



**Figure 35** : Répartition selon les récepteurs hormonaux.

## 2.10. Typage HER2

La quasi-totalité des patientes 260 cas (79%) avaient un statut HER2 négatif, 60 cas (18 %) portaient un statut HER2 positif avec un score 3+ évalué par méthode immunohistochimique, tandis que 10 patientes avaient un score 2+ (3 %) ,chez cette catégorie, le complément IHC par FISH avait porté le diagnostic de l'HER2 positif (Figure 36).

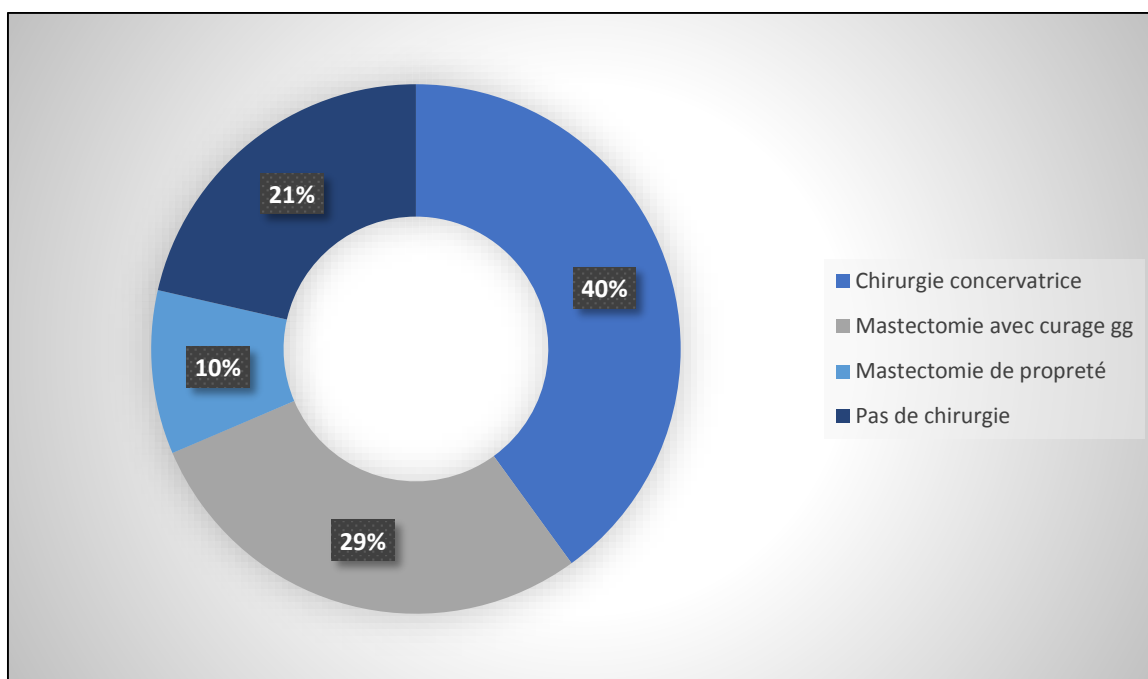


**Figure 36** : Répartition des patientes selon le statut HER2 évalué par méthode immunohistochimique.

### 3. ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

#### 3.1. Chirurgie

55 des 70 patientes ont subis une exérèse tumorale , dont 28 ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice (40% de cas) , 20 par mastectomie avec curage ganglionnaire(29% de cas), et 7 par mastectomie de propreté (10% de cas) (**Figure 37**).



**Figure 37** : Répartition selon le type de chirurgie.

#### 3.2. Chimiothérapie

##### 3.2.1. Traitement néo–adjuvant et adjuvant et protocole de chimiothérapie

Une chimiothérapie néo–adjuvante a été administrée chez 6% (4 cas) tandis que la chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 69% (48 cas) des patientes selon 2 schémas séquentiel de la chimiothérapie (**Tableau 10**).

**Tableau 10** : Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer du sein en néo–adjuvant et adjuvant .

Protocole	Effectifs	Pourcentage
FEC100 + Docetaxel + Trastuzumab	40	77
AC60 +Paclitaxel +Trastuzumab	12	34

- ✓ Le protocole FEC100 et Docetaxel a été utilisé chez 40 patientes :
  - 3 cures de FEC 100 (5 Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) : une cure chaque 3 semaine.
  - 3 cures de Docetaxel : une cure chaque 3 semaine. + Trastuzumab
    - ✓ Le protocole AC60 et Docétaxel a été utilisé chez une 12 patientes :
      - 4 cures de AC60 (Adriamycine, Cyclophosphamode ) : une cure chaque 3 semaine.
      - 4 cures de Docétaxel : une cure chaque 3 semaine+ Trastuzumab.
        - ✓ La dose cumulative d'Anthracyclines

La patiente la moins exposée aux Anthracyclines a reçu une dose cumulée de 200 mg/m<sup>2</sup>, alors que la patiente la plus exposée a reçu une dose cumulée de 360 mg/m<sup>2</sup>. En moyenne, les patientes ont reçu 280 mg/m<sup>2</sup> d'Anthracyclines.

### **3.2.2. Protocole de chimiothérapie en situation métastatique**

Les patientes qui ont reçu un traitement pour leur maladie métastatique étaient en nombre de 18, elles ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de Trastuzumab en différentes lignes.

#### **▪ Chimiothérapie de la première ligne métastatique**

Une chimiothérapie première ligne métastatique a été administrée chez 18 (100 % de cas de cancer du sein métastatique) dont 10 cas n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement (55,5%) (**Tableau 11**).

**Tableau 11** : Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la première ligne métastatique.

Protocole	Effectifs	Pourcentage
Taxane	16	88
Capécitabine	2	11

▪ **Chimiothérapie de la deuxième ligne métastatique**

Une chimiothérapie 2ème ligne métastatique a été administrée chez 8 (44%) patientes (Tableau 12).

**Tableau 12** : Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la deuxième ligne métastatique.

Protocole	Effectifs	Pourcentage
Taxane	4	22
Capécitabine	4	22

▪ **Chimiothérapie de la troisième ligne métastatique**

Une chimiothérapie 3ème ligne métastatique a été administrée chez 3 (16 %) patientes (Tableau 13).

**Tableau 13** : Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la troisième ligne métastatique.

Protocole	Effectifs	Pourcentage
Taxane	1	5
Vinorelbine	2	11

### 3.3. Thérapie ciblée (Tableau 14)

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

La dose moyenne de charge est de 630 mg (380 mg–880 mg), alors que la dose moyenne d'entretien est de 480 mg (300 mg–660 mg).

La moyenne du nombre de cure en néo–adjuvant est de 5 cures [4–6].

La moyenne du nombre de cure en adjuvant est de 12 cures [6–18].

La médiane du nombre de cure en métastase est de 26 cures [10–42].

**Tableau 14** : Nombre de cycle et dose du Trastuzumab durant la période d'analyse.

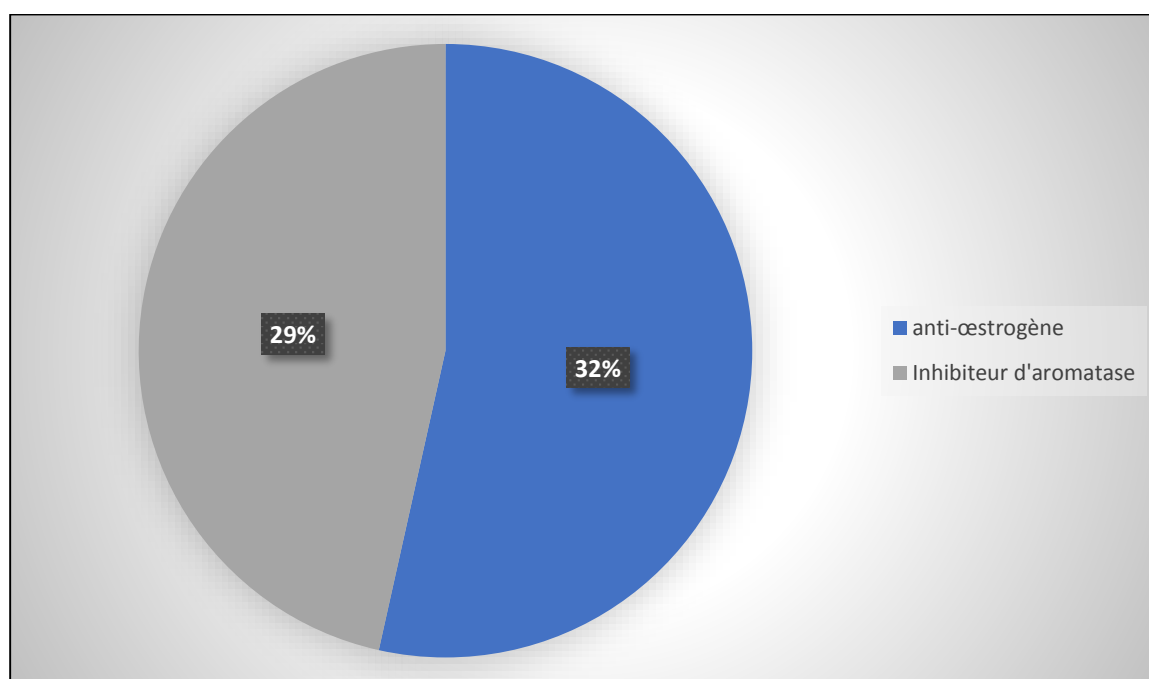
	Minimum	Maximum	Moyenne
Dose de charge	380 mg	880 mg	630 mg
Dose d'entretien	300 mg	660 mg	480 mg
Nombre de cure en néo–adjuvant	4 cures	6 cures	5 cures
Nombre de cure en Adjuvant	6 cures	18 cures	12 cures
Nombre de cure en métastase	10 cures	42 cures	26 cures

### 3.4. Hormonothérapie

Une hormonothérapie a été prescrite chez 43 patientes soit 61% de cas avec une expression des récepteurs hormonaux.

Elle a consisté à administrer des anti-oestrogènes type Tamoxifène chez 23 patientes (32%) et des inhibiteurs de l'aromatase chez 20 patientes (29%) (**Figure 38**).

L'hormonothérapie a été concomitante au Trastuzumab chez toutes les patientes RH+.

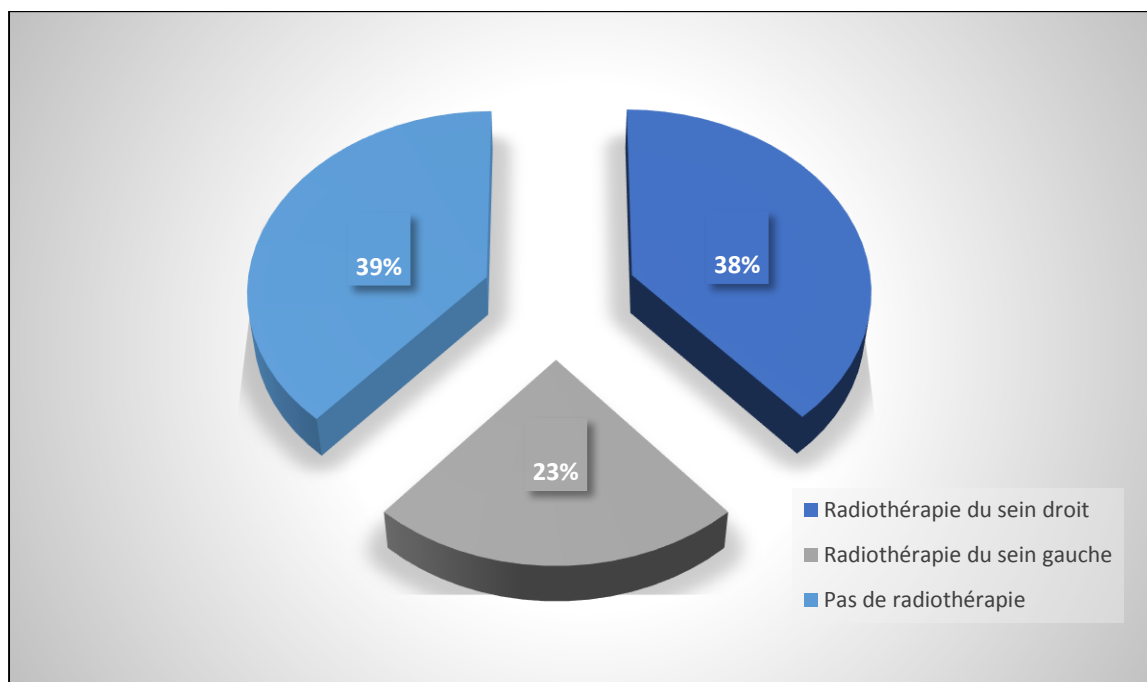


**Figure 38** : Répartition des patientes selon leur traitement hormonal entrepris.

### 3.5. Radiothérapie

61 % ont reçu une radiothérapie adjuvante : 38% sur le sein droit, 23% sur le sein gauche .Tandis que 39 % n'ont pas reçu de radiothérapie (**Figure 39**).

La radiothérapie a été concomitante au Trastuzumab chez toutes les patientes.



**Figure 39** : Répartition des patientes selon la radiothérapie.

## 4. TOLÉRANCE CARDIAQUE DU TRASTUZUMAB

### 4.1. Technique de mesure

Le moyen du monitoring cardiaque est l'échographie cardiaque Transthoracique.

### 4.2. Tolérance cardiaque en adjuvant

#### 4.2.1. Moyenne de la FEV

- La moyenne de la FEV avant le début du Trastuzumab chez nos patientes était de 66, 5% [55% – 81%].

- La moyenne de la FEV à la fin du traitement était de 62,3 % [38% – 73%].

Soit une diminution en valeur absolue de 4,2 %. Cette différence est significative sur le plan statistique avec un  $p < 0,001$ .

#### 4.2.2. Cardiotoxicité asymptomatique (Tableau 15 )

L'insuffisance cardiaque asymptomatique a été remarquée chez 10 patientes (soit 20 % de cas) :

- Une baisse de la FEVG inférieure à 50% a été notée chez 3 patientes.
- Un déclin de la FEVG supérieur à 10 points et inférieur à 15 points en valeur absolue chez 6 patientes.
- Un déclin de la FEVG supérieur à 15 points en valeur absolue chez 4 patientes.

**Tableau 15** : Caractéristiques de la réduction de la FEVG parmi les patientes en situation adjuvante présentant une cardiotoxicité.

Critères de cardiotoxicité	Nombre de patientes	% patientes avec cardiotoxicité	% du total des patientes
Baisse FEVG < 50%	3	30	5,7
Baisse FEVG > 10 points et <15 points	6	60	11,5
Baisse FEVG > 15 points	4	40	7,6

#### 4.2.3. Cardiotoxicité symptomatique

Lors du suivi clinique de nos patientes, nous avons noté 1 cas d'insuffisance cardiaque (soit 2% de cas) classée stade II selon les critères de la NYHA.

#### 4.2.4. Interruption du traitement

L'interruption du traitement a concerné 7 patientes, ce qui représente 63% des patientes ayant une cardiotoxicité et 13% de l'ensemble de la population traitée en adjuvant. 6 (85,7%) patientes ont récupéré une FEVG normale .La médiane de la durée d'arrêt et de la récupération de la FEVG était d'un mois et demi.

#### 4.2.5. Les mesures médicamenteuses associées

Aucune prescription de médicaments pour l'insuffisance cardiaque n'a été relevée.

### 4.3. Tolérance cardiaque en métastase

#### 4.3.1. Moyenne de la FEV

- La moyenne de la FEV avant le début du Trastuzumab chez nos patientes était de 66% [53%–80%].
- La moyenne de la FEV à la fin du traitement était de 62% [46% – 75%] .

Soit une diminution en valeur absolue de 4 %. Cette différence est significative sur le plan statistique avec un  $p < 0,001$ .

#### 4.3.2. Cardiotoxicité asymptomatique (Tableau 16)

L'insuffisance cardiaque asymptomatique a été remarquée chez 5 patientes (soit 28 % de cas) :

- Une baisse de la FEVG inférieure à 50% a été notée chez 3 patientes.
- Un déclin de la FEVG supérieur à 10 points et inférieur à 15 points en valeur absolue chez 3 patientes.
- Un déclin de la FEVG supérieur à 15 points en valeur absolue chez 2 patientes.

**Tableau 16** : Caractéristiques de la réduction de la FEVG parmi les patientes en situation métastatique présentant une cardiotoxicité.

Critères de cardiotoxicité	Nombre de patientes	% patients avec cardiotoxicité	% du total des patientes
Baisse FEVG < 50%	3	60	16,6
Baisse FEVG > 10 points et <15 points	3	60	16,6
Baisse FEVG > 15 points	2	40	11,1

### 4.3.3. Cardiotoxicité symptomatique

Lors du suivi clinique de nos patientes, nous n'avons noté aucun cas d'insuffisance cardiaque.

### 4.3.4. Interruption du traitement

L'interruption du traitement a concerné 2 patientes, ce qui représente 40 % des patientes ayant une cardiotoxicité , et 11% de l'ensemble de la population traitée en métastase.

Toutes les patientes ont récupéré une FEVG normale.

### 4.3.5. Les mesures médicamenteuses associées

Aucune prescription de médicaments pour l'insuffisance cardiaque n'a été relevée.

## 5. FACTEURS DE RISQUE DE CARDIOTOXICITÉ

Dans notre série, tous les facteurs qu'on a évalué étaient non significatives sur le plan statistique.

### 5.1. Facteurs de risque liés à la patiente

**Tableau 17 :** Caractéristiques des facteurs de risque liés à la patiente.

Facteurs de risque	Totale N=70	Groupe avec cardiotoxicité N=15	Groupe sans Cardiotoxicité N=55	P
Age $\geq$ 50ans	41	14	31	NS
Obésité	12	5	7	NS
HTA	5	3	2	NS
Diabète	18	8	10	NS
Valvulopathie	3	2	1	NS
FEVG Baseline	66,5%	64%	68%	NS

## 5.2. Facteurs de risque liés aux traitements

**Tableau 18** : Caractéristiques des facteurs de risque liés aux traitements.

Facteurs de risque	Totale N=70	Groupe avec cardiotoxicité N=15	Groupe sans cardiotoxicité N=55	P
Anthracyclines	52	15	37	NS
Taxanes	70	15	55	NS
Radiothérapie	43	10	33	NS

### **III. DISCUSSION**

La discussion développera les données de la littérature et certains articles particulièrement intéressants seront détaillés, d'autres ne seront repris que dans des tableaux récapitulatifs. La revue de la littérature a été effectuée par la recherche dans les banques de données disponibles (Pub-Med, Med-Line, science direct).

Il est très difficile de faire la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature point par point, car toutes les études n'ont pas les mêmes objectifs que les nôtres.

#### **1. INCIDENCE DU CANCER DU SEIN HER2+**

Le gène HER2 neu (ou C-erbB2) est une oncoprotéine, codée par le gène neu situé sur le chromosome 17 dans la bande q21, impliquée dans le processus tumoral. Ce gène est activé dans le cancer du sein. Cette activation entraîne une surexpression de la protéine HER2 [125].

L'amplification de ce dernier entraîne sa duplication en un grand nombre de copies dans le noyau des cellules tumorales. Environ 20 à 30% des cancers du sein présentent une surexpression de la protéine HER2 et/ou une amplification du gène HER2 [5], qui est surexprimé dans 22 % des cancers non avancés, 35 % des cancers localement avancés et métastatiques et dans 40 % des cancers inflammatoires [126].

Dans le cancer du sein, le statut HER2 est un marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif [92]. La positivité du statut HER2 est en effet, associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et induisent des métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales [5].

La protéine HER2 est surexprimée dans 21% des cas de notre série . Ce taux reste dans les limites du taux de positivité de 20 à 30 % recommandé.

Ce taux est également respecté dans plusieurs études : l'étude Dickens C et al. en Afrique du Sud (24%) [127], l'étude tunisienne de Fourati A et al. (27%) [128], l'étude égyptienne de Salhia B et al. (25%) [129] et l'étude marocaine de El Idrissi E et al. (29%) [130]. D'autres auteurs Clarks Ca et al. [131] et Melissa R et al. [132] ont trouvé des taux d'expression plus bas (tableau 19).

**Tableau 19** : Comparaison de la surexpression d'HER2 selon différentes séries de la littérature.

Série	Nombre de cas	HER2(%)
Clarks Ca et al, USA [131]	91 908	16
Dickens C et al , Afrique du Sud [127]	8 857	24
Melissa R et al , Angleterre [132]	103 568	10
Salhia B et al , Egypte [129]	359	25
Fourati A et al , Tunis [128]	966	27
El Idrissi E et al , Maroc [130]	2 260	29
Notre série	330	21

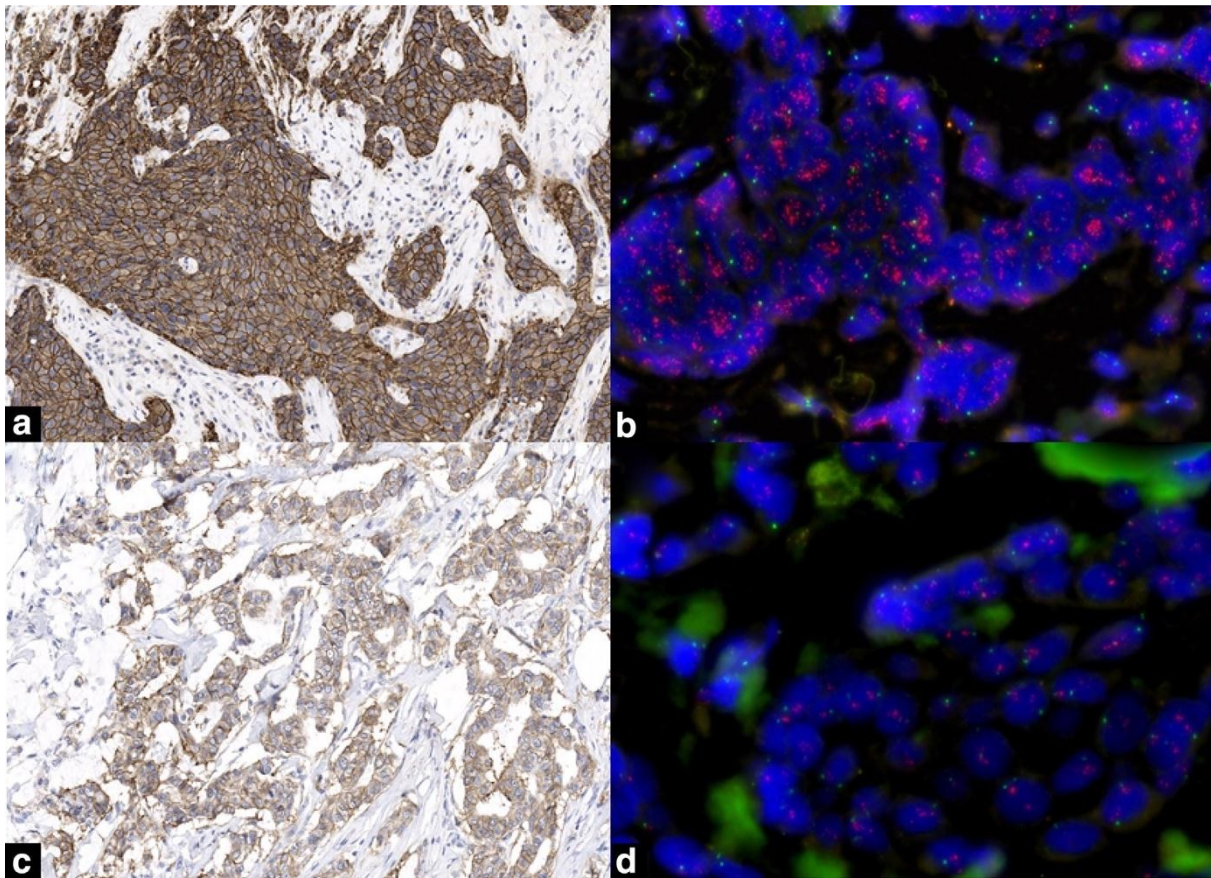
## 2. DÉTERMINATION DU STATUT HER2

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour le pronostic et pour établir le plan thérapeutique en situation métastatique, comme en situation adjuvante [49].

Les deux techniques les plus évaluées sont la recherche de la surexpression de la protéine par IHC ou la recherche de l'amplification du gène par l'utilisation de l'hybridation in situ (FISH), ces deux techniques étant adaptées à une utilisation en

routine sur des échantillons tumoraux frais ou archivés, inclus en paraffine [125] (Figure 40).

- L'IHC constitue la méthode la plus largement utilisée [133] [134], de réalisation simple et rapide, elle est peu coûteuse et accessible à la plupart des laboratoires [135]. Elle est effectuée sur une partie de la pièce tumorale après biopsie [134]. C'est un système semi-quantitatif se basant sur l'intensité du marquage immunohistochimique et le pourcentage des cellules tumorales présentant un marquage membranaire circonférentiel. Elle couple la fixation d'anticorps spécifiques à une technique de coloration pour différencier les cellules surexprimant l'HER2 des cellules négatives. Le niveau d'expression de l'HER2 est exprimé selon l'intensité et le pourcentage de fixation cellulaire de l'anticorps anti-HER2 gradé sur une échelle de 0 à 3+ .
- L'étude d'hybridation par fluorescence in situ permet une visualisation directe sur la coupe tissulaire, dans les noyaux des cellules tumorales invasives, du nombre de copies du gène HER2, soit par une méthode en fluorescence FISH, soit une méthode impliquant un chromogène : L'Hybridation In Situ Chromogénique (CISH). Cette expression du résultat sous la forme d'une variable discontinue (le nombre de signaux) fait de l'HIS la technique de référence par rapport à l'IHC [134] [136], celle-ci, donne une variation continue d'intensité du marquage, plus difficile à évaluer pour les niveaux intermédiaires. De plus, les résultats de la FISH sont moins sensibles aux conditions de fixation que ceux de l'IHC. Le résultat de l'examen est donc donné en nombre moyen de signaux HER2 par noyau, ou en rapport du nombre de signaux HER2 sur signaux centromériques [134].



**Figure 40 :** Exemples de la surexpression de la protéine HER2 et de l'amplification du gène HER2 dans les carcinomes infiltrants du sein [125].

*a et c : exemples d'immunohistochimie (anticorps polyclonal DAKO A 485) :*

- *a : score 3+ avec un marquage membranaire complet d'intensité forte des cellules carcinomateuses ;*
- *c : score 2+ avec un marquage membranaire complet d'intensité modérée des cellules carcinomateuses.*

*b et d : exemples d'analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur coupe tissulaire de noyaux interphasiques du carcinome infiltrant du sein (Double sonde ErbB2 en rouge et centromère du chromosome 17 en vert ; HER2 PathVysion ABBOTT-VYSIS) :*

- *b : amplification de fort niveau avec plus de 15 copies de l'HER2 par noyaux, avec présence de clusters de signaux signant l'amplification et deux signaux du centromère du chromosome 17 ;*
- *d : amplification de faible niveau du gène HER2 avec 6 à 10 copies du gène HER2, sans cluster et deux signaux verts du centromère du chromosome 17.*

Le résultat est exprimé selon une graduation de 0 à 3+.

- S'il est de 0 ou de 1+, la recherche est négative, il n'y a pas de surexpression de l'HER2.
- S'il est de 3+, le résultat est positif, il y a une surexpression de l'HER2.
- Lorsque le résultat est de 2+, il est incertain. La technique d'Hybridation In-Situ est alors utilisée pour confirmer ou infirmer la surexpression d'HER2. Le résultat est alors soit négatif, soit positif.

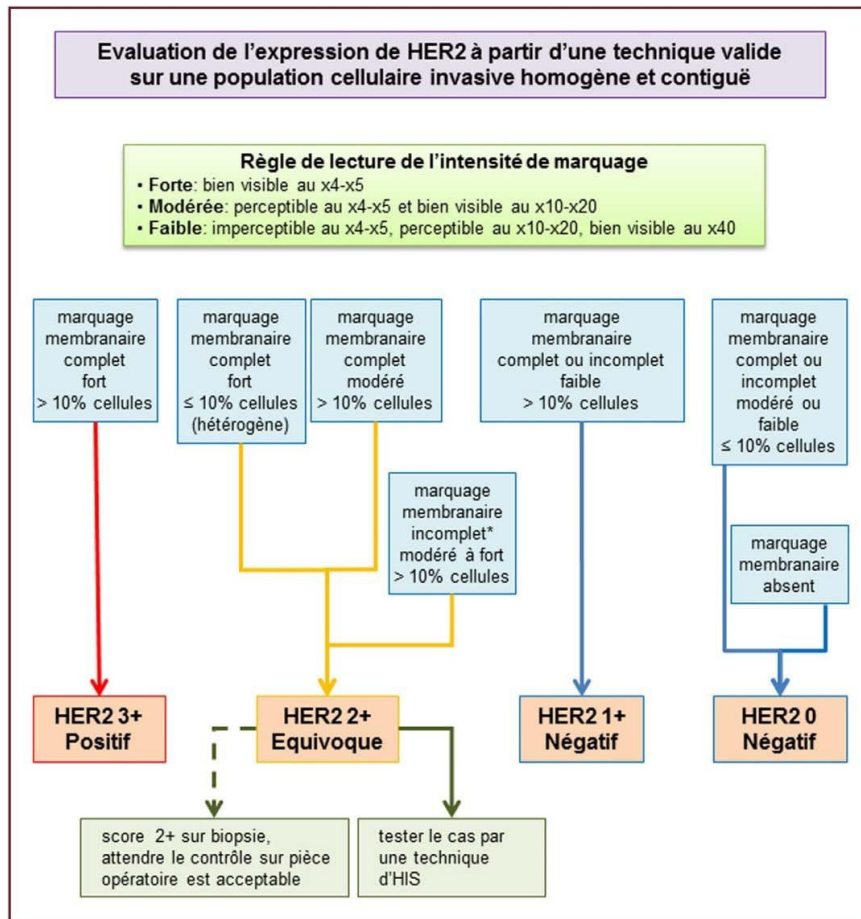
En cas de test HER2 positif, une thérapie ciblée anti-HER2 pourra alors être proposée.

Ainsi les indications d'une thérapeutique anti-HER2 sont résumées dans le **tableau 20**.

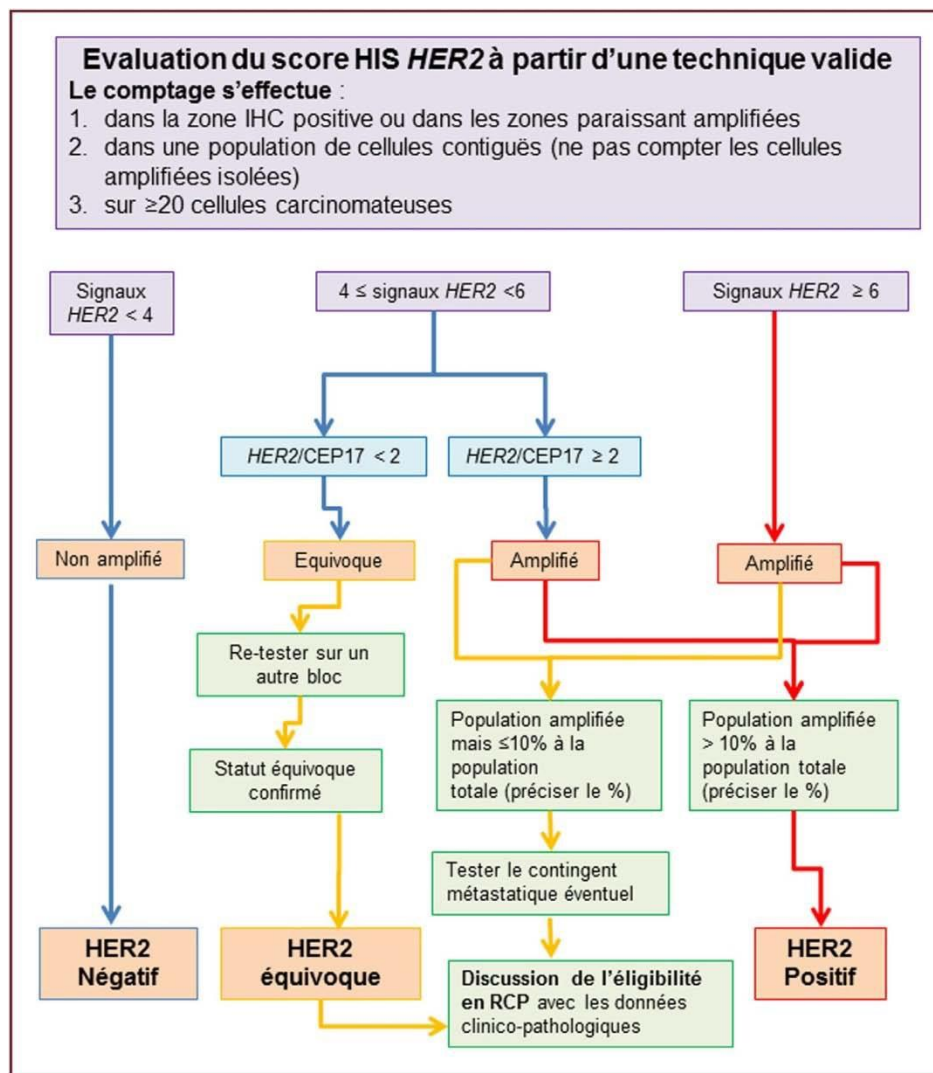
**Tableau 20** : thérapie ciblée en fonction du statut HER2 [134].

	marquage	Indication thérapeutique anti HER2
0+	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives	non
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	non
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de $\geq$ 10% de cellules invasives	OUI, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	oui

Le Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) en France a proposé des algorithmes (**figure 41 et 42**) pour le diagnostic des tumeurs HER2 positives [137] :

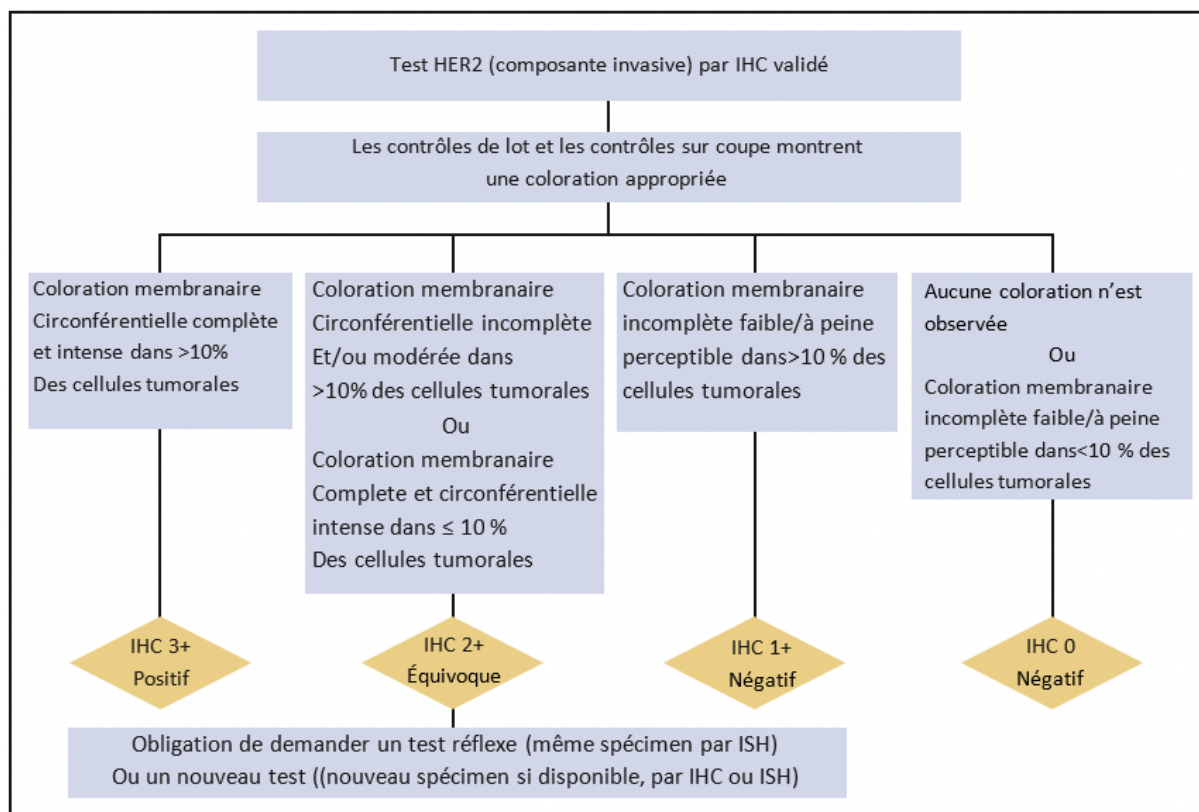


**Figure 41** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEPFICS [137].

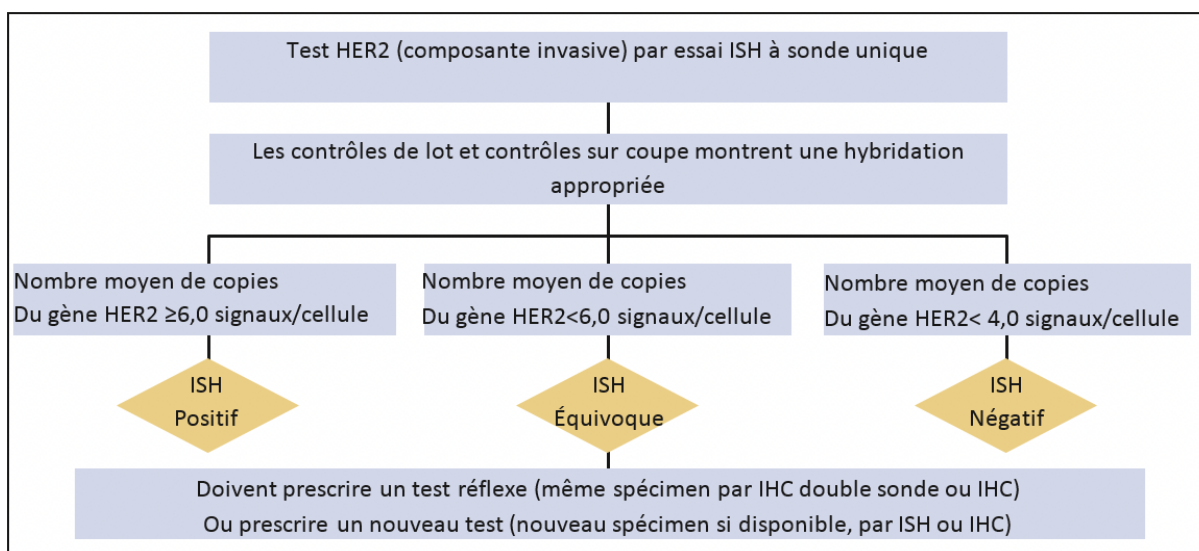


**Figure 42** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEPICs [137].

Les recommandations américaines de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et CAP (Collège of American Pathologists) proposent aussi la détermination du statut HER2 d'abord, en IHC. Ensuite, en FISH si le statut IHC est 2+ selon les algorithmes suivants [134] :



**Figure 43** : Algorithme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon l'ASCO/ CAP [134].



**Figure 44** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ selon l'ASCO/ CAP [134].

Sur les 330 patientes de notre série, l'évaluation de l'HER2 était 0, 1+ dans 79 % de cas , 2+ dans 3 % de cas , et de 3+ dans 18 % de cas , ce qui concorde avec les données de la littérature (**Tableau 21**).

**Tableau 21** : Comparaison des scores de l'expression de l'HER2 entre notre série et celles de la littérature.

Séries	Nombre de cas	HER2 score 0 et 1	HER2 score 2	HER2 score3
Rasmussen B [138]	6984	61,5%	17,7%	20,8%
Asmouki et al [139]	1620	66%	19%	15%
Hammas et al [140]	130	78%	8 %	23%
Medjdoub et al [93]	50	70%	4%	26%
Notre série	330	79%	3%	18%

### **3. RÉCEPTEURS HORMONAUX**

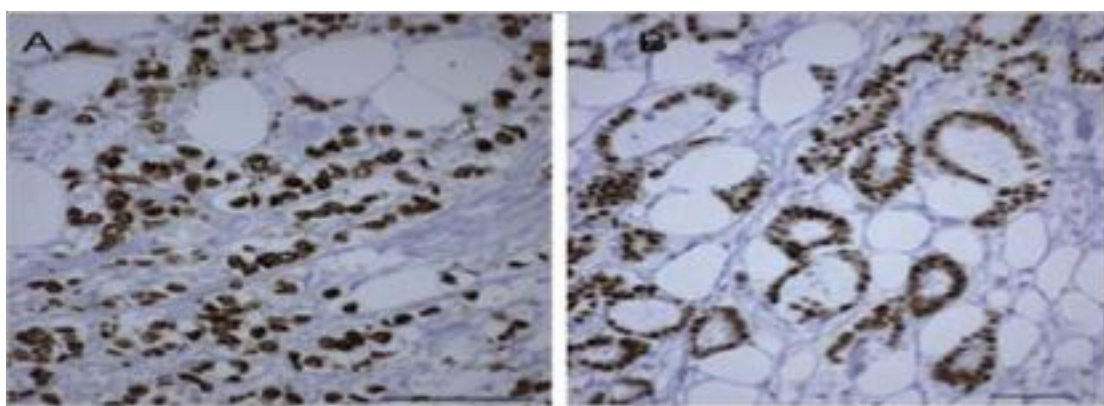
Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein.

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale, tandis que la positivité des récepteurs aux progestérones prouve la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [16].

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard, et remplace le dosage biochimique.

La détermination des RH est systématiquement recherchée pour toute tumeur invasive et s'effectue à partir des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et

peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archives. L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, œstrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et en intensité moyenne de noyaux marqués. Le seuil de positivité est fixé à 10 % des cellules marquées (Figure 45).



**Figure 45** : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes (A) et des récepteurs aux progestérones (B) de carcinomes mammaires différents (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm) [141].

70% des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux œstrogènes positifs, l'étude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RE) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RE - par rapport aux patientes RE + [141].

Les récepteurs aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal [141].

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux [141] :

**Tableau 22** : Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux [141].

Le statut des récepteurs hormonaux	La probabilité de la réponse au traitement hormonal
RE+ RP+	70%
RE- RP-	10%
RE+ RP-	82%
RE- RP+	85%

Les études multifactorielles menées dans les grandes séries de la littérature montrent que la positivité des récepteurs à l'œstrogène (RE) et surtout à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [142].

Dans notre série 31% des patientes avaient des RE+, tandis que 30% avaient des RP+, ce qui est supérieur aux données rapportées par la littérature (**Tableau 23**).

**Tableau 23** : Comparaison de la positivité des récepteurs hormonaux entre les séries.

Série	Nombre de cas	RE+ (%)	RP+ (%)
Clarks Ca et al, USA [131]	14 705	13,4	11,6
Dickens C et al , Afrique du Sud [127]	2 125	16	17
Salhia B et al , Egypte [129]	89	16	11
Fourati A et al , Tunis [128]	260	16	15
El Idrissi E et al , Maroc [130]	655	18	19
Notre série	70	31	30

#### **4. MÉTASTASES DE NOVO ET RECHUTE MÉTASTATIQUE**

Deux formes de maladie métastatique sont décrites classiquement : le cancer du sein traité au stade précoce qui devient métastatique au cours du temps et plus rarement le cancer du sein métastatique d'emblée [143].

Le cancer du sein métastatique d'emblée est considérée comme maladie incurable avec une survie globale à 5 ans < 20% et une médiane de survie de 16 -29 mois [144].

Les formes métastatique d'emblée se voient dans 3,5 et 6% des cas, ce taux est de 11% selon Boufettal [145], 11,3% selon la série tunisienne de Bouzid [17] et Dans l'étude réalisée au centre d'oncologie et d'hématologie de Marrakech 22 % [146].

Concernant le taux de rechutes métastatiques, 15,8% de rechutes selon Boufettal [145], 27,4% de rechutes selon la série tunisienne de Bouzid [17] et 23% de rechutes selon Belbaraka [146].

Dans notre série, 10% de nos patientes présentaient des métastases d'emblée alors que 16% présentent des rechutes métastatiques, ce qui rejoint les données de la littérature (**Tableau 24**).

**Tableau 24** : Comparaison du taux des métastases de novo et de rechutes selon les différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de cas	Métastases de novo (%)	Rechutes métastatiques (%)
Boufettal [145]	648	11	15,8
Bouzid [17]	124	11,3	27,4
Belbaraka [146]	138	22	23
Notre Série	70	10	16

Les cancers du sein métastatiques peuvent aussi être classés en fonction de la localisation des métastases (**Tableau 25**) :

Fréquemment la localisation métastatique peut être l'atteinte osseuse (près de 50 %) ,celle-ci est suivie de l'atteinte pleuropulmonaire ainsi que hépatique.

Seulement 10 à 15 % de patientes se présentent lors de la première rechute avec des métastases multiples [147].

**Tableau 25** : Fréquence des localisations des métastases du cancer du sein [147].

Localisations	Fréquences (%)
Os	30 à 60
Poumon et plèvre	15 à 30
Peau et rechute locale	20 à 35
Foie	5 à 15
Cerveau et SNC	1
Divers (ovaires,estomac,choroïde)	5
Sites multiples	10

Notre étude présente 41% de patientes ayant des métastases osseuses, suivie de métastases pulmonaire chez 37% de cas, 18% ayant des métastases hépatiques et seulement 4% avec des métastases cérébrales , ce qui est cohérent avec les données de la littérature.

## **5. CARDIOTOXICITÉ DU TRASTUZUMAB**

Le Trastuzumab a constitué une véritable révolution dans le traitement du cancer du sein surexprimant l'HER2 [148].

En situation métastatique, chez les patientes surexprimant l'HER2, l'association Trastuzumab–chimiothérapie apporte un bénéfice clinique en terme de survie sans récurrence et de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule [149] .

En situation néo–adjuvante et adjuvante, l'utilisation du Trastuzumab entraîne plus de 50% de réponse pathologique complète, et améliore la survie sans rechute ainsi que la survie globale [150] [151] [152].

Néanmoins, sa toxicité majeure est cardiaque, Celle-ci serait attribuée au

blocage du récepteur HER2 au sein des cellules myocardiques [153] [154], d'où le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant et pendant le traitement.

L'incidence de la cardiotoxicité due au traitement au Trastuzumab varie selon la définition utilisée, que le Trastuzumab soit ou non combiné à des Anthracyclines (séquentielles ou concomitantes) et/ou d'autres agents bloquants le gène HER2 comme le Pertuzumab et le Lapatinib ,la durée du traitement et le type de technique d'imagerie utilisée [155] .

La définition de la cardiotoxicité liée au Trastuzumab utilisée dans l'essai Herceptin Adjuvant (HERA) réalisé par Suter et al. , selon laquelle la cardiotoxicité est considérée comme toute diminution de la FEVG accompagnée de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) , ou une diminution de la FEVG initiale  $\geq 10\%$  avec une valeur résultante  $< 50\%$  chez les patients asymptomatiques [156].

Nonobstant, toutes les études menées à ce jour ne suivent pas cette définition. A titre d'exemple, la définition d'une cardiotoxicité selon le comité d'examen et d'évaluation cardiaque (CREC) est donnée par un ou plusieurs faits suivants: [155]

- Réduction de la FEVG, globale ou plus spécifique dans le septum interventriculaire;
- Symptômes ou signes associés à l'ICC;
- Signes associés de CHF, y compris, mais sans s'y limiter, le galop S3, la tachycardie ou les deux;
- Baisse de la FEVG d'au moins 5% à  $< 55\%$  en présence de signes ou symptômes d'ICC, ou réduction de la FEVG  $\geq 10\%$  à  $< 55\%$  sans signes ou symptômes d'ICC [157].

Une autre définition est celle établie par le consensus de l'American Society of Échocardiography en collaboration avec l'European Association of Cardiovascular ,

basée sur une diminution asymptomatique de la FEVG de 10% avec une valeur résultante inférieure à 55%, et confirmée 2 à 3 semaines après le diagnostic par une nouvelle technique d'imagerie [158].

Ce manque d'accord rend difficile la comparaison des résultats de notre étude avec ceux de la littérature qui ont été guidés par une définition différente de la cardiotoxicité.

De nombreux effets indésirables cardiaques ont été décrits associés au traitement par Trastuzumab, notamment: dysfonctionnement ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque congestive (ICC), troubles de la conduction et du rythme, syndrome coronarien aigu, hypertension, pathologie péricardique, vasospasme et une cardiomyopathie dilatée. La cardiomyopathie dilatée a le plus mauvais pronostic, surtout si elle ne répond pas au traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque, avec une mortalité à 2 ans de 60% [5].

Contrairement à la cardiotoxicité liée aux Anthracyclines, celle liée au Trastuzumab ne s'agit pas d'un processus dose-dépendant, elle est réversible avec l'arrêt du traitement, et la reprise du traitement est souvent possible. Par ailleurs, des biopsies cardiaques après exposition au Trastuzumab ne montrent pas une destruction myocytaire qui caractérisent l'exposition aux Anthracyclines [5].

Ces divergences ont conduit à adopter une nouvelle terminologie en matière de la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie, c'est à dire la cardiotoxicité de type I est associée aux Anthracyclines et se caractérise par une destruction des myocytes et un tableau d'insuffisance cardiaque, qui semble être dû à la mort directe des cardiomyocytes induite par le stress oxydatif. Il s'agit d'un processus irréversible, dose-dépendant [5].

La cardiotoxicité de type II est associée au Trastuzumab.

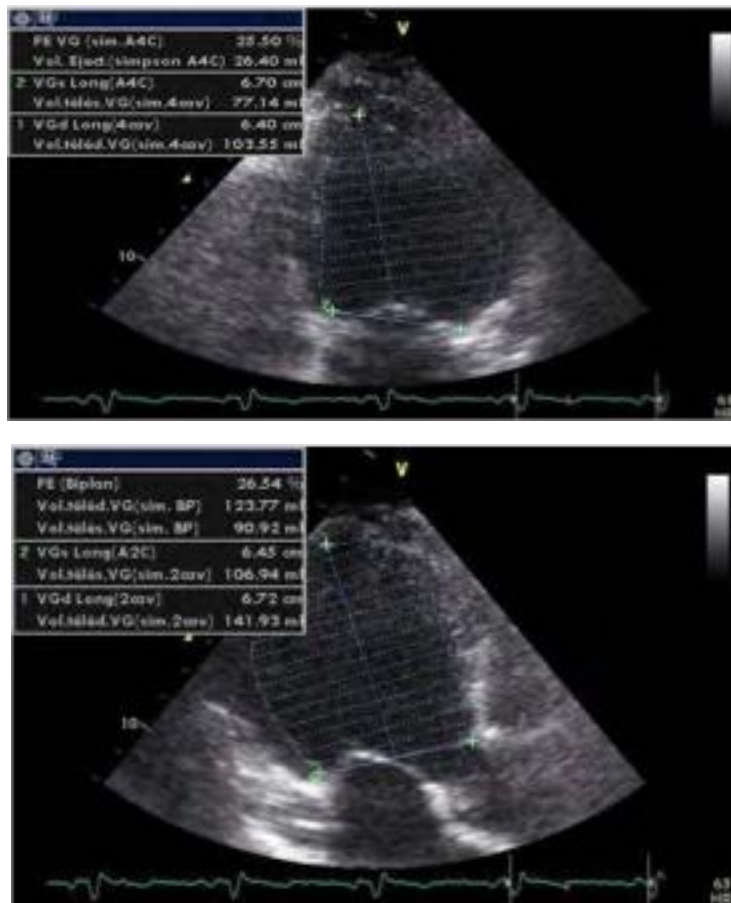
### 5.1. Modalités Diagnostiques

Toutes les patientes susceptibles d'être traitées par Trastuzumab, et en particulier celles déjà exposées aux Anthracyclines et au Cyclophosphamide (AC), doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant : anamnèse , examen clinique, électrocardiogramme, et échographie cardiaque ou scintigraphie cardiaque.

Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par le Trastuzumab .

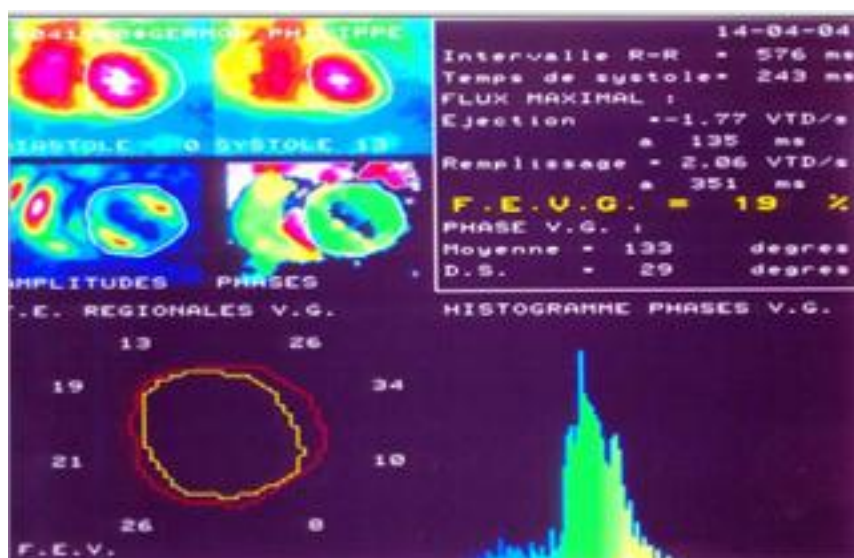
L'échographie cardiaque en tant qu'examen non invasif, simple et non couteux constitue l'examen de choix pour le diagnostic positif et différentiel de cette pathologie.

Elle permet une mesure en 2D et 3D de la FEVG et de la fonction diastolique, le calcul du strain longitudinal global qui est un paramètre évaluant la fonction ventriculaire gauche longitudinale (la diminution de plus de 15% du strain longitudinal global est un prédicteur de survenue de dysfonction ventriculaire gauche [120]) , la recherche d'une IM fonctionnelle, le retentissement sur les cavités droites et la dilatation ou l'hypertrophie des cavités gauches [159] (**Figure 46**).



**Figure 46** : Technique de mesure des volumes ventriculaires gauches par la méthode Simpson biplan [159].

La ventriculographie isotopique est l'examen de référence pour la mesure de la fraction d'éjection, souvent demandée en complément d'une échographie cardiaque [160]. Elle permet de calculer précisément la FEVG, peut également permettre d'apprécier le remplissage diastolique du ventricule, la fonction du ventricule droit et un éventuel asynchronisme de contraction entre les deux ventricules ou d'une partie d'un ventricule (Figure 47).



**Figure 47** : Ventriculographie isotopique : Mesure de la FEVG [160].

D'autres examens peuvent être utilisés : Le cathétérisme cardiaque gauche, l'IRM cardiaque...

Il est recommandé d'utiliser la même modalité de surveillance pour les évaluations de référence et le suivi de la FEVG [155].

Néanmoins, la plupart des auteurs s'accordent à dire que la baisse de la fonction systolique mesurée par la FEVG est souvent un phénomène tardif dans le mécanisme physiopathologique de la cardiotoxicité induite par le Trastuzumab [161]. Ce qui signifie que lorsque nous détectons une baisse de la FEVG par échocardiographie, il y a une forte probabilité que des lésions myocardiques sévères soient déjà produites, de sorte que l'évaluation de la fonction cardiaque par cette méthode seule réduit considérablement la fenêtre temporelle pour la prévention des effets cardiotoxiques des traitements [162], de ce fait il est recommandé de doser les biomarqueurs cardiaques.

Dans notre cas le monitoring de la FEVG s'est fait par échographie cardiaque transthoracique chaque 3 mois.

## 5.2. Cardiotoxicité du Trastuzumab en adjuvant

La monothérapie au Trastuzumab en milieu adjuvant a une incidence relativement faible de cardiotoxicité de 3 à 7 %, mais, lorsqu'elle est administrée en même temps que la Doxorubicine et le Cyclophosphamide, l'incidence déclarée de cardiotoxicité peut augmenter jusqu'à 27 % dans les essais cliniques [163]. Cela semble que c'est dû à la toxicité cumulative de l'administration simultanée de ces agents, car la réparation du stress oxydatif induit par l'Anthracycline est entravée par le Trastuzumab qui bloque la voie en aval d' HER2 nécessaire à la réparation cardiaque [164].

Fait intéressant, l'utilisation concomitante du Trastuzumab et de l'Épirubicine semble être beaucoup moins cardiotoxique [165], ce qui entraîne une augmentation de l'utilisation, même dans le contexte du néo-adjuvant. Bien que les deux agents soient des Anthracyclines, on est toujours dans l'ambiguïté par rapport à l'Épirubicine, un quatre-épimère de Doxorubicine, est moins cardiotoxique [166].

Six essais capitaux ont été publiés en adjuvant, la comparaison de leurs résultats en matière de tolérance cardiaque du Trastuzumab s'avère difficile à cause de la différence en méthode de surveillance et critères de toxicité utilisés dans chaque étude [167] (**Tableau 26**).

NSABP B-31/NCCTG N9831 menée par Romond et al. publiée en 2005 [168] sont deux essais randomisés, qui ont un design similaire, et dont les données sont combinées pour évaluer le bénéfice du Trastuzumab en adjuvant dans le traitement du cancer du sein opéré HER2 positif, ils ont comparé un groupe traité par Anthracyclines et Cyclophosphamide suivi par du Paclitaxel à un groupe soumis au même protocole avec l'ajout du Trastuzumab débuté en même temps que la chimiothérapie par Taxane. Ils décrivent, une baisse de la FEVG plus fréquente dans le groupe traité par Trastuzumab dans l'ordre de 34% , ainsi qu'une insuffisance

cardiaque grave stade III/IV de la NYHA chez 4.1% de cas et 18,9 % de patientes ont interrompu le traitement par Trastuzumab en raison de la cardiotoxicité [169] [170] .

Dans l'étude BCIRG menée par Slamon et al. parue en 2011, les patientes ont été réparties en deux groupes. Le premier groupe recevait une chimiothérapie classique à base d'Anthracyclines et de Cyclophosphamide suivi par du Docetaxel. Le deuxième groupe était soumis au même protocole avec administration concomitante du Trastuzumab au Docetaxel.

Là aussi, il y a eu une baisse de plus de dix points de la FEVG qui a été observée chez 18,6% des patientes dans le groupe Trastuzumab contre 11,2% dans le groupe observation et une insuffisance cardiaque chez 2% [150] .

L'étude HERA de Piccart-Gebhart et al. dont les résultats définitifs parus en septembre 2013 comparaient des durées de traitement (un an de traitement par Trastuzumab versus deux ans) chez des patientes ayant eu une chirurgie, une radiothérapie et au moins 4 cycles de chimiothérapie adjuvante. Il est apparu que 4,1% des patientes traitées par Trastuzumab pendant un an ont présenté une baisse d'au moins 10% de leur FEVG contre 2,21% dans le groupe d'observation.

Pour les patientes traitées par Trastuzumab pendant deux ans, les résultats ont montré que la baisse était encore plus fréquente dans le bras Trastuzumab (7,1%) ainsi que 2% des cas d'insuffisance cardiaque.

Ce qui signifie de cette étude que la durée de l'exposition au Trastuzumab augmente le risque d'avoir une toxicité cardiaque , lors de cette étude 5,1% des patientes ont interrompu le traitement par Trastuzumab [171] [172].

Au Maroc, une étude publiée en 2011 menée par Tanz et al. dans l'Institut National d'Oncologie de Rabat (INO) étudiant la tolérance cardiaque du Trastuzumab chez 53 patientes traitées en adjuvant. Cette étude a rapporté une baisse asymptomatique de la FEVG chez 38%, une incidence d'insuffisance cardiaque de 3,7%, et 17% des patientes ont dû suspendre le traitement par Trastuzumab [35] .

Une étude récente menée par Fernando Rodriguez-Serrano en 2020 a rapporté un taux de dysfonctionnement ventriculaire gauche de 20,5%, et un taux d'insuffisance cardiaque de 2 % [5].

Au total, sur la période de notre étude, 48 (68%) patientes ont reçu le Trastuzumab en traitement adjuvant, 4 patientes (6%) en néo-adjuvant, 10 patientes (20%) ont développées une cardiotoxicité asymptomatique, 60% avaient un déclin de FEVG supérieur à 10 points et 40% supérieur à 15 points, cette incidence de 20% de la dysfonction ventriculaire gauche dans notre étude est similaire à celle décrite dans l'étude BCIRG [150] qui a rapporté une incidence de 18,6% et aussi l'étude rapportée par Fernando Rodriguez Serrano [5] (20,5%), est inférieure au résultat de l'étude menée à INO [35] (38%) et à l'étude de NSABP/NCCTG [168] (34%), la tolérance paraît meilleure dans les résultats décrits dans l'étude Herceptin Adjuvant (HERA) [172] qui a rapporté une incidence de 7,1%.

La moyenne de la FEVG de Baseline a été de 66,5% [55% – 81%] au début du traitement par Trastuzumab, elle a chuté à 62,3%±7 [38% – 73%] en fin de traitement, soit une réduction de 4,2% de la valeur absolue, cette réduction était statistiquement significative avec un  $p < 0,001$  Cette valeur rappelle la valeur retrouvée dans l'étude déjà citée qui a été réalisé à l'INO [35].

Notamment, 13% (7 cas) de nos patientes ont dû suspendre le traitement du Trastuzumab en raison de la cardiotoxicité. ce taux de suspension du traitement est plus élevé que le nombre indiqué dans l'essai clinique HERA [172] (5.1%), et plus proche du taux indiqué par INO [35].

L'insuffisance cardiaque grave stade III/IV de la NYHA a été rapportée chez 2% de cas dans l'étude HERA [172] et l'étude BCIRG [150], ce taux est cohérent avec notre résultat sauf que la toxicité observée dans celui-ci est de classe II de NYHA.

**Tableau 26** : Comparaison des Résultats de la toxicité cardiaques du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein en adjuvant selon les différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de cas	FEVG de base (%)	↓ asymptomatique de la FEVG (%)	L'insuffisance cardiaque symptomatique (%)	Interruption du Traitement (%)
NSABP + NCCTG [168] Romand et al.	4045	≥ 55	34	4,1	18,9
BCIRG [150] Slamon et al.	3200	≥50	18,6	2	--
HERA [172] Piccart-Gebhart et al.	5102	≥55	7,1	2	5,1
INO [35] Tanz et al.	53	≥55	38	3,7	17
Fernando Rodríguez-Serrano [5]	66	≥50	20,5	2	--
Notre étude	52	≥50	20	2	13

### 5.3. Toxicité cardiaque en traitement métastatique

La cardiotoxicité du trastuzumab a été rapportée pour la première fois lors de l'essai phare mené par Slamon et al. en 2001.

Cette étude internationale de phase III multicentrique, prospective, conduite chez 469 patientes présentant un cancer du sein métastatique, en première ligne et surexprimant l'oncogène HER2. Ces patientes ont été randomisées entre un bras de chimiothérapie seule versus un bras de chimiothérapie plus Trastuzumab. Celles qui avaient reçu une chimiothérapie par Anthracyclines bénéficiaient d'un traitement par Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 3 heures, à J1 et J21). Quant aux autres, elles

recevaient une association d'Anthracyclines : Doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) ou Epirubicine (75 mg/m<sup>2</sup>) et Cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>).

l'incidence du dysfonctionnements cardiaques est de 50% dans le bras Trastuzumab – chimiothérapie (27% dans le bras Trastuzumab + Anthracycline + Cyclophosphamide, 13% dans le bras Trastuzumab + Paclitaxel) et de 9 % dans le bras chimiothérapie seule (8% dans le bras Anthracycline + Cyclophosphamide seul, 1 % dans le bras Paclitaxel seul), et le taux d'insuffisance cardiaque a atteint 16 % des malades .

Basées sur ces résultats, l'utilisation d'un schéma concomitant Anthracyclines– Trastuzumab a été bannie et la surveillance de la fonction cardiaque au cours du traitement est devenue systématique [149].

Un deuxième groupe d'experts, sous la conduite des laboratoires Roche, a rapporté dans une étude rétrospective l'incidence des évènements cardiaques symptomatiques. Cette analyse a porté sur 25 000 patientes traitées par Trastuzumab seul ou en association à la chimiothérapie rapportant une incidence de défaillance cardiaque de 6 à 8,8%. En association avec la chimiothérapie, le taux d'incidence varie de 34,8% à 38% alors qu'avec la chimiothérapie seule, elle varie entre 7 et 13,6% [173].

La troisième étude a été rapportée par Marty et al., il s'agit d'une étude rétrospective. Les auteurs rapportent l'incidence d'évènements cardiaques sur les données cliniques de 6 essais de phase II ou III comportant le Trastuzumab seul ou en association (Docétaxel, Anastrozole, Capécitabine, Cisplatine, Gemcitabine, Paclitaxel). Ces essais ont regroupé 603 patientes.

Parmi les 603 patientes incluses, Ils rapportent 11 incidents cardiaques, soit un taux d'incidence de 2,7%. Parmi ces 11 patientes, 5 ont présenté une IC [174].

Une autre étude randomisée menée par McNeil C où 7% des patientes ont développées une insuffisance cardiaque asymptomatique et 28% avaient une cardiotoxicité lorsqu'elles étaient traitées avec une combinaison du Trastuzumab, Anthracycline et Cyclophosphamide [175].

Dans l'étude de Ewer et Vogel l'incidence de la cardiotoxicité liée au Trastuzumab est de l'ordre de 2% à 7% lorsqu'il est utilisé en monothérapie, 2% à 13% en association avec le Paclitaxel et près de 24% en association avec les Anthracyclines [176]. Dans cette étude le taux d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) était de l'ordre de 1,5% à 5,1% et le taux de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de 3,5% à 19% [176] [177].

Dans notre étude, La moyenne de la FEVG de Baseline était de 66% [53%–80%] au début du traitement par Trastuzumab, elle a chuté à 62% [46%–75%] en fin du traitement, soit une réduction de 4% de la valeur absolue, cette réduction était statistiquement significative avec un  $p < 0,001$ .

Sur les 18 cas rapportés de cancer du sein métastatique, la cardiotoxicité a été observée chez 5 patientes (28%), 40% avaient un déclin de la FEVG supérieur à 15 points et 60% supérieur à 10 points, ce taux d'incidence de cardiotoxicité est proche de celui rapporté dans l'étude phase III de Slamon qui est de 27% [149], et McNeil C qui est de 28% [175] supérieur au résultat de l'étude de Ewer et Vogel où le déclin de la FEVG a été observé chez 3,5–19% des patientes [176] [177].

En situation métastatique, la décision d'arrêt est plus complexe, étant donné que le bénéfice clinique est fourni par le Trastuzumab.

Dans l'étude phase III de Slamon et al. le Trastuzumab a été interrompue en raison d'un dysfonctionnement cardiaque dans 8 % de cas.

L'ensemble des patientes qui ont interrompu le traitement ont fini par le reprendre après la récupération de la FEVG normale .

Dans notre cas le Trastuzumab a été interrompue en raison d'un dysfonctionnement cardiaque chez 2 patientes (11%) parmi les 18 en métastase, un taux proche à celui rapporté dans l'étude phase III de Slamon et al. qui est de 8%.

Ces résultats suggèrent que le risque de l'insuffisance cardiaque congestive, après un traitement par Trastuzumab, en pratique clinique, est équivalent ou supérieur au risque rapporté à ce jour par les essais cliniques précédemment cités.

Par conséquent, il y a une nécessité d'une surveillance continue de la fonction cardiaque congestive chez les femmes qui ont reçu le Trastuzumab et la prudence lors de l'utilisation du Trastuzumab en dehors des N essais cliniques [150].

#### **5.4. Réversibilité de la cardiotoxicité**

Bien que l'on estime que la cardiotoxicité induite par le Trastuzumab est réversible, certains auteurs suggèrent que dans environ 50 % elle n'est que partiellement réversible et que dans 12 à 29 % elle est irréversible [178]. Il convient de mentionner que ces patients dans ces rapports ont tous été prétraités avec des Anthracyclines, ce qui est une cause connue de la cardiotoxicité irréversible [179].

L'étude d'Ewer, Vooletich et al. Publiée en 2005 s'est intéressée spécifiquement à la réversibilité de cette cardiotoxicité. La moyenne de la FEVG après le traitement par Anthracyclines approchait les 61%. Après 4 à 5 mois de traitement par Trastuzumab, elle avait diminuée à 43% et dans un mois et demi après l'arrêt du traitement, la FEVG avait remontée à 56% [154] [180].

Dans un essai de phase III évaluant la chimiothérapie avec ou sans Trastuzumab en situation métastatique [179], 33 patientes ont poursuivies le Trastuzumab pour une médiane de 26 semaines, malgré la survenue d'un événement cardiaque (le plus souvent une baisse de la FEVG). Les symptômes ont été réversibles chez 75% des patientes ayant reçu un traitement cardiologique adapté.

Dans notre série, une reprise de la fonction cardiaque normale après l'interruption du traitement a été notée chez 88,8% des cas après un délai moyen d'arrêt de deux mois et demi.

## **6. FACTEURS DE RISQUE POTENTIALISANT LA CARDOTOXICITÉ DU TRASTUZUMAB**

La vitesse de progression et le degré de sévérité de la toxicité cardiaque au Trastuzumab sont variables. L'existence de facteurs favorisants peut expliquer la totalité ou une partie de cette variabilité. Leur accumulation est associée à un risque accru de survenue d'une forme sévère de l'insuffisance cardiaque.

La connaissance de ces facteurs prédisposant est importante pour l'identification des sujets particulièrement exposés qui devraient bénéficier d'une surveillance étroite [177].

On distingue deux types de FDR : ceux qui sont liés à la patiente et ceux qui sont liés au traitement.

### **6.1. Facteurs de risque liés à la patiente**

Les facteurs de risque pouvant potentialiser ou aggraver la toxicité cardiaque du Trastuzumab ont été analysés dans les études précitées.

#### **6.1.1. Age**

Il est admis que l'incidence des cancers augmente manifestement avec l'âge du fait que multiples facteurs tels que l'affaiblissement de l'immunité, l'altération des gènes suppresseurs de tumeurs, la diminution des capacités de la cellule à réparer les lésions de l'ADN induites par les carcinogènes, ainsi que l'exposition prolongée à des facteurs cancérigènes environnementaux.

Dans une analyse rétrospective, les femmes de plus de 65 ans avaient un risque accru de cardiotoxicité lorsqu'elles étaient traitées par Trastuzumab, avec un rapport

de risque (HR) = 2,08 [181].

Les données de de l'étude de la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study B31/N9831 ont montré que l'âge avancé est un facteur de risque du développement de ICC lié au Trastuzumab [178].

### **6.1.2. Sexe féminin**

Les femmes sont dotées d'un risque multiplié par deux par rapport aux hommes. Le déterminisme de cette différence demeure inconnu. Certains auteurs ont suggéré le rôle possible de la constitution corporelle spécifique quant à la teneur en graisse [182].

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

### **6.1.3. L'existence de Facteurs de risque cardiovasculaire**

Certaines situations comme le diabète, la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme, l'obésité, la maladie coronarienne, la fibrillation auriculaire ou l'insuffisance rénale entraînent un risque accru de développer une insuffisance cardiaque 3 ans après l'initiation du traitement par Trastuzumab, en particulier chez les femmes âgées, avec un maximum d'incidence de 45% [5].

## **6.2. FDR liés au traitement**

### **6.2.1. Chimiothérapie**

L'un des plus importants facteurs de risque est l'administration concomitante d'Anthracyclines. Il a été largement démontré qu'il existe une relation claire entre la dose cumulée d'Anthracyclines et la cardiotoxicité induite par le Trastuzumab.

Une méta-analyse de 11 882 patients a montré un risque accru d'insuffisance cardiaque chez ceux qui ont reçu B du Trastuzumab et des Anthracyclines ensemble par rapport à ceux qui n'ont reçu que le Trastuzumab [183].

Dans l'étude réalisée par BCIRG, le taux d'insuffisance cardiaque clinique a été 5 fois plus faible dans le groupe de patients traités par Trastuzumab sans Anthracyclines [150].

Cette association entre les Anthracyclines et le Trastuzumab conduit à la conclusion que lorsque les deux thérapies sont administrées de manière concomitante ou séparées par un intervalle de temps maximum de 90 jours, l'incidence du dysfonctionnement ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque congestive s'élève respectivement à 28 % et 27 % .

En effet, le risque diminue à mesure que le temps entre l'administration des deux médicaments augmente, avec une incidence de 4,3% si le délai est supérieur à 90 jours [5].

### **6.2.2. Radiothérapie**

La radiothérapie permet une réduction importante du risque de rechute locorégionale, et une réduction de la mortalité spécifique, au prix d'une toxicité cardiaque. L'association de cette thérapie avec le Trastuzumab pose le problème de l'addition de leur toxicité, surtout au niveau cardiaque [184].

Dans une étude rétrospective française analysant la fonction cardiaque avant et après la radiothérapie chez 146 patientes sous Trastuzumab, une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche a été retrouvée dans 5 à 10% de cas [185].

Dans une autre étude rétrospective réalisée au centre de radiothérapie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech , sur 33 patientes traitées par Trastuzumab concomitant à une radiothérapie adjuvante. La fraction d'éjection ventriculaire gauche était normale pour toute les patientes avant la radiothérapie. Après la radiothérapie, elle a été altérée chez 15 patientes (15,2 %), dont deux (6,1 %) nécessitant un arrêt temporaire du Trastuzumab . Une insuffisance cardiaque congestive symptomatique est survenue chez une patiente (3 %).

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de différences statistiquement significatives en analysant les différents facteurs de risques cardio-vasculaire entre le groupe avec et sans cardiotoxicité ce qui peut être dû à la petite taille de l'échantillon.

## 7. SURVEILLANCE

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

Une vigilance accrue est nécessaire chez les patientes à risque. La fonction cardiaque doit être évaluée avant le début et à la fin du traitement par le Trastuzumab en situation néo- adjuvante, adjuvante et métastatique. L'évaluation de la FEVG doit être réalisée après la fin des cures d'Anthracyclines si reçues. Les patientes avec une FEVG normale et sans symptômes d'insuffisance cardiaques peuvent bénéficier du Trastuzumab.

Les patientes avec un risque modéré de cardiotoxicité sont celles qui ont une FEVG limite (habituellement entre 40 à 50 %), un âge supérieur à 50 ans, et une hypertension artérielle. Chez ces patientes, l'administration du Trastuzumab n'est indiqué que si le bénéfice de cette thérapie est supérieur au risque de cardiotoxicité majeure [149].

Le traitement par Trastuzumab est généralement sans danger chez les patientes atteintes de maladie coronarienne ou valvulaire, mais une surveillance plus attentive est souhaitable.

Les modalités de surveillance des patients sous Trastuzumab ne sont pas bien codifiées. Plusieurs groupes ont proposé des protocoles de surveillance, mais aucun n'a été validé.

En règle générale, les recommandations européennes et américaines suggèrent un monitoring de la FEVG par une échographie cardiaque transthoracique chaque 3 mois pour les patientes en cours du traitement [186] . Après un an de Trastuzumab en milieu adjuvant, il est fortement recommandé de surveiller la FEVG tous les 6 mois pendant au moins 2 ans. Si le Trastuzumab est retenu en raison d'un dysfonctionnement cardiaque important du ventricule gauche, une surveillance cardiaque devrait être effectuée mensuellement.

En cas d'installation de signes cliniques d'insuffisance cardiaque : tachycardie, œdème ou une dyspnée à l'effort une évaluation cardiologique plus approfondie est nécessaire à la recherche d'une toxicité cardiaque [179]. Si la FEVG diminue de 16% ou plus par rapport à la FEVG initial ou de 10 à 15% à un niveau inférieur de la FEVG normal, le Trastuzumab est suspendu pendant quatre semaines. Par la suite, si la FEVG reste en dessous de ces niveaux, le Trastuzumab doit être interrompu. Ainsi, si la patiente souffre d'insuffisance cardiaque symptomatique en recevant le Trastuzumab, celui-ci doit être interrompu.

Les recommandations de la surveillance de la fonction cardiaque du Trastuzumab selon CREC sont résumées dans le tableau suivant (**Tableau 27**).

**Tableau 27** : Recommandations de la surveillance de la fonction cardiaque chez les patients sous Trastuzumab selon le CREC et conduite à tenir en cas d'altération.

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

## **8. PREVENTION DE LA CARDIOTOXICITÉ**

La détection précoce de la carditoxicité dérivée du Trastuzumab pourrait prévenir les effets réversibles et irréversibles sur la fonction cardiaque , car l'arrêt précoce du Trastuzumab et/ou la mise en œuvre précoce de thérapies cardio-protectrices ont un impact positif sur les résultats cardiaques [155].

L'une des grandes questions de ces dernières années en cardio-oncologie était de savoir s'il existait une place pour un traitement cardioprotecteur (basé sur des IEC et/ou des bêtabloquants) en prophylaxie chez tous les patients allant recevoir du Trastuzumab.

Il n'existe pas d'informations concernant le Trastuzumab, pour ce qui est d'autres chimiothérapies cardiotoxiques ,plusieurs grands essais ont testé cette hypothèse avec les IEC , les ARA2 et les bêtabloquants et aucun essai n'a à ce jour démontré son efficacité en termes de prévention de survenue des évènements cardiovasculaires. Il n'est donc pas recommandé d'instaurer un traitement cardioprotecteur par IEC/ARA2 ou bêtabloquants chez des patientes avec un cancer du sein qui seront traitées par Anthracyclines. En revanche, il convient d'administrer un IEC ou un ARA2 en priorité en cas d'hypertension artérielle [120].

Certaines mesures sont nécessaires pour minimiser cette toxicité cardiaque:

1-L'évitement des associations concomitantes cardiotoxiques (les Anthracyclines, la radiothérapie ...) : les patientes ayant précédemment reçu des Anthracyclines présentent un risque de cardiotoxicité avec le traitement par Trastuzumab, bien que ce risque soit plus faible qu'avec une utilisation simultanée de Trastuzumab et des Anthracyclines [112],parce que la demi-vie d'élimination du Trastuzumab est d'environ 3-4 semaines, le Trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement. Les patientes qui

reçoivent des Anthracyclines après l'arrêt de Trastuzumab peuvent présenter un risque élevé de cardiotoxicité . Dans la mesure du possible, les médecins doivent éviter les traitements à base d'Anthracyclines jusqu'à 24 semaines après l'arrêt de Trastuzumab. Si des Anthracyclines sont utilisées, la fonction cardiaque du patient doit être surveillée avec précaution [187].

2-Développement de nouvelles méthodes d'exploration cardiaque certains auteurs suggèrent la détection précoce de la cardiotoxicité par le dosage des biomarqueurs cardiaques (Troponine, NT-pro BNP , MPO) avant la survenue du dysfonctionnement ventriculaire gauche et/ou d'insuffisance cardiaque symptomatique.

Daniela Cardinale a réalisé de nombreux travaux en ce sens et a montré que les patientes avec un cancer du sein traitées par thérapie anti HER2 ont présenté une élévation de la Troponine qui précède la survenue du dysfonctionnement ventriculaire gauche. De plus, une élévation de la troponine était associée à une augmentation de 17,6 fois du risque de cardiotoxicité induite par le Trastuzumab, ainsi qu' une probabilité plus faible de récupération de la FEVG après interruption du traitement [116].

Cela a conduit plusieurs organisations à considérer l'utilisation de la troponine I comme un marqueur précoce de la cardiotoxicité secondaire au traitement par Trastuzumab, comme c'est le cas avec le consensus établi par l'American Society of Echocardiography et l'European Association of Cardiovascular Imaging [188].

3-Amélioration de nouvelles techniques de radiothérapie.

4-Utilisation de durées plus courtes du trastuzumab pouvant être une option pour les patients atteints d'une maladie cardiaque et ceux qui présentent un risque plus faible de récurrence [189].

5- Information et éducation des patients.

# CONCLUSION

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

L'avènement des thérapeutiques ciblées a constitué une avancée majeure dans le traitement des cancers.

Dans le cas du cancer du sein, le traitement par Trastuzumab chez les patientes surexprimant l'HER2 a révolutionné la prise en charge de ces patientes et a rendu leur pronostic proche de ceux des patientes présentant un cancer du sein HER2 négatif.

La cardiotoxicité liée à l'administration du Trastuzumab a apparu sous forme d'un dysfonctionnement de la fonction ventriculaire gauche, le plus souvent asymptomatique et réversible chez la majorité des patientes.

La tolérance cardiaque dans notre étude rejoint celle rapportée par la littérature.

La cardiotoxicité doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en œuvre pour tenter de réduire ce risque.

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

# RESUME

## **RESUME**

### **Introduction**

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

Environ 20 à 30% des cancers du sein invasifs présentent une surexpression de la protéine HER2 et/ou une amplification du gène HER2 , Cette caractéristique a été associée à une croissance tumorale accélérée , a des métastases précoces et donc à un mauvais pronostic jusqu'à l'avènement du Trastuzumab .

Le Trastuzumab(HERCEPTIN®) est un anticorps monoclonal qui a constitué une véritable révolution concernant la prise en charge et l'histoire naturelle du cancer du sein surexprimant l'HER2 ( quelle que soit la phase de la maladie ).

Cependant, le Trastuzumab est à l'origine de la survenue d'évènements cardiovasculaires, d'où le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant et pendant le traitement .

### **Patientes et Méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patientes suivi pour cancer du sein HER2 positif au service d'Oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès (HMMI) sur une période de 6 ans, allant de janvier 2012 à décembre 2017.

Les objectifs de notre études est d'évaluer la tolérance cardiaque du Trastuzumab en traitement néo-adjuvant, adjuvant et métastatique, étudier les différents facteurs de risque prédisposant à la survenue de cette cardiotoxicité afin de discuter nos résultats aux données de la littérature, et Proposer des mesures préventives de la cardiotoxicité.

## **Résultats**

La réduction asymptotique de la FEVG a été observée chez 20% (10) parmi les 52 traitées en adjuvant et néo-adjuvant et 2% ont développées une insuffisance cardiaque. Le Trastuzumab a été interrompu provisoirement en raison de la cardiotoxicité chez 6 patientes (soit 11,5%) et un arrêt définitif chez 1 patiente (soit 2%).

D'un autre coté une cardiotoxicité asymptotique a été rapportée chez 28% (5) parmi celles traitées en métastase, aucune patiente n'as présentées une insuffisance cardiaque. Le Trastuzumab a été interrompu provisoirement chez 2 patientes (soit 11%).

Une reprise de la fonction cardiaque normale après l'interruption du traitement a été notée chez 88,8% de cas après un délai moyen d'arrêt de deux mois et demi.

Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires nous n'avons pas trouvé de différences statistiquement significatives en les analysant entre le groupe avec et sans cardiotoxicité ce qui peut être dû à la petite taille de l'échantillon.

## **Conclusion**

L'atteinte cardiaque reste asymptotique chez la majorité des patientes, l'interruption du traitement est souvent provisoire avec une réversibilité de la toxicité, cependant un suivi rigoureux des patients sous Trastuzumab est demandé pour déceler une éventuelle insuffisance cardiaque.

## **Mots clés**

Cancer du sein ,HER2, Trastuzumab, Cardiotoxicité.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Breast cancer is the most common female cancer in the world. Its incidence continue to increase, but mortality has dropped considerably, because to the growth of various cancer treatments.

Approximately 20–30% of invasive breast cancers over-express the HER2 protein and/or HER2 gene amplification, This characteristic was associated with Accelerated tumor growth, early metastasis and therefore poor prognosis until the advent of Trastuzumab .

Trastuzumab (HERCEPTIN®) is a monoclonal antibody that has been a true revolution in the treatment and natural history of cancer of the breast HER2 (whatever the phase of the disease).

The major toxicity is especially the cardiac toxicity, a careful monitoring of the left ventricular ejection fraction (LVEF) before and during treatment with ultrasound is recommended.

### **Patients and Methods**

This is a retrospective study of patients followed for breast cancer HER2+ at the Oncology Department of the Moulay Ismail Meknes Military Hospital (HMMI) on a period of 6 years, from January 2012 to December 2017.

The objectives of our study are to evaluate the cardiac tolerance of Trastuzumab in neo-adjuvant, adjuvant and metastatic treatment, study the different risk factors predisposing to the occurrence of this cardiotoxicity in order to discuss our results at the data from the literature, and Propose preventive measures for cardiotoxicity.

## **Results**

Asymptomatic decrease of LVEF was observed in 20% (10) of the 52 patients treated in adjuvant and neo-adjuvant ,and 2% developed heart failure. The Trastuzumab was temporarily suspended because of a cardiotoxicity for 6 patients (or 11.5%) and a final arrest has been made for 1 patient (or 2%).

On the other hand, asymptomatic cardiotoxicity was reported in 28% (5) of those treated for metastasis, The patient did not present with heart failure, Trastuzumab has been temporarily suspended for 2 patients (11%).

Resumption of normal cardiac function after discontinuation of treatment was noted in 88.8% of cases after an average delay of two and a half months.

Concerning cardiovascular risk factors, we did not find any statistically significant differences when analyzed between the with and without the group. cardiotoxicity which may be due to the small sample size.

## **Conclusion**

Cardiac dysfunction is still asymptomatic in the majority of patients, treatment discontinuation is often temporary with a reversibility of toxicity, but rigorous monitoring of patients on trastuzumab is required to detect a possible heart failure.

## **KEYWORDS**

Breast cancer, HER2, Trastuzumab, Cardiotoxicity.

## ملخص

### مقدمة

يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى النساء في جميع أنحاء العالم، حيث يظل معدل الإصابة في ارتفاع، لكن بالمقابل انخفضت نسبة الوفاة به بشكل ملحوظ، وذلك نتيجة تقدم مختلف العلاجات المضادة للسرطان. حوالي 20% إلى 30% من سرطانات الثدي موجبة المستقبل HER2، هذه الخاصية كانت مرتبطة بنمو سريع وابتثاث وورمي مبكر، حتى ظهور التراستوزوماب.

تراستوزوماب مضاد أجسام وحيد النسل أثبتت فعاليته في علاج سرطان الثدي موجب المستقبل HER2، كيف ما كانت المرحلة المرضية، غير أن التراستوزوماب له آثار الجانبية هي على وجه الخصوص سمية القلب مما يستوجب مراقبة مستمرة بالتخطيط بالصدى للجزء المقذوف للبطين الأيسر.

### أدوات و أساليب

يتعلق الأمر بدراسة رجعية للحالات المصابة بسرطان الثدي موجب المستقبل HER2، أنجزت بمصلحة طب الأورام في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس على مدى 6 سنوات من يناير 2012 إلى دجنبر 2017. هذا العمل الرجعي يهدف إلى تقييم سمية القلب الناجمة عن استعمال تراستوزوماب خلال المراحل المحلية و المنتشرة، دراسة مختلف عوامل الخطر المهيئة لحدوث السمية القلبية، من أجل مناقشة نتائجنا مع بيانات الأدبيات، واقتراح إجراءات وقائية.

### النتائج

الانخفاض بدون أعراض للجزء المقذوف للبطين الأيسر لوحظ عند (10) 20% من 52 حالة التي تلقت العلاج بالتراستوزوماب في سرطان الثدي المحلي، القصور القلبي سجل عند حالة واحدة (2%). التوقف المؤقت عن العلاج عند 6 حالات (11,5%) بسبب السمية القلبية بينما التوقف النهائي سجل عند حالة واحدة (2%). من جهة أخرى الانخفاض بدون أعراض للجزء المقذوف للبطين الأيسر سجل عند (5) 28% من الحالات التي تلقت العلاج بالتراستوزوماب في سرطان الثدي المنتشر، لا أحد أصيب بقصور القلب، بينما التوقف المؤقت عن العلاج سجل عند حالتان (11%). لوحظ استعادة الوظيفة الطبيعية للقلب بعد التوقف عن العلاج لدى 88.8% من الحالات بعد مدة متوسطة دامت شهرين و نصف.

تحليل عوامل الخطر التي قد تحفز هذه السمية ليست لها دلالة على المستوى الإحصائي مما يمكن ترجيحه إلى

النقص في عدد العينات.

### خلاصة

يبقى الاختلال الوظيفي للقلب بسبب تراستوزوماب بدون أعراض عند غالبية المرضى مع استعادة الوظيفة الطبيعية للقلب لكن تبقى هنالك دائما حاجة ملحة للمتابعة المستمرة للمرضى.

### الكلمات الدالة

سرطان الثدي - HER2 - التراستوزوماب - السمية القلبية .

# ANNEXES

## **Annexe 1:**

### **Types histologiques selon la classification OMS 2019**

- Reclassement d'entités (classées en variantes de NST)
    - Carcinome avec faits médullaires
    - Carcinome à différenciation neuroendocrine
    - Formes exceptionnellement rares (sébacé, oncocytaire, riche en lipides, à cellules claires) Sous-types spéciaux
  
  - Lobulaire
  - Tubuleux
  - Cribriforme
  - Mucineux
  - Cystadénocarcinome mucineux
  - Micropapillaire
  - Avec différenciation apocrine
  - Métaplasique
- 
- Regroupement d'entités -Tumeurs papillaires
  - Papillome
  - Carcinome in situ papillaire
  - Carcinome papillaire encapsulé
  - Carcinome papillaire solide (in situ et infiltrant)
  - Carcinome papillaire infiltrant
- 
- Tumeurs neuroendocrines (diffuses)
  - Tumeur neuroendocrine (bien différenciée, bas grade)
  - Carcinome neuroendocrine (haut grade)
- 
- Groupe des tumeurs rares et de type salivaire
  - Carcinome à cellules acineuses
  - Adénoïde kystique
  - Secrétaire
  - Mucoépidermoïde
  - Adénocarcinome polymorphe
  - Carcinome à cellules hautes avec polarité inversée

## **Annexe 2 :**

### **Classification de la dyspnée Selon l'échelle de la New York Heart Association (NYHA)**

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

# REFERENCES

# BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] WHO . Classification of Tumours Editorial Board . Breast tumour,Lyon (France): International Agency for Research on Cancer . 2019.
- [2] Globocan 2018 Morocco. The Global Cancer Observatory . 2019.
- [3] Sighoko D, Kamaté B, Traore C, Mallé B et al . Breast cancer in pre-menopausal women in West Africa: Analysis of temporal trends and evaluation of risk factors associated with reproductive life . 2013 Feb, 22: 828–835.
- [4] Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P et al . Meta-analysis of gene-expression profiles in breast cancer:toward unified understanding of breast cancer sub-typing and prognosis signatures. Breast Cancer Research 2008, 10: 65.
- [5] Blancas I , Francisco J ,José M, Fernando Rodriguez-Serrano. NT-proBNP comme facteur prédictif de cardiotoxicité pendant le traitement par trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. 11 sept 2020.
- [6] Laval T, Durand A , Liatard K et Guillemette . L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliative. Médecine Palliative Soins de Support – Accompagnement . 2011,10,2, 51–63.
- [7] L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en oncologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.Les traitements des cancers du sein . 2013.
- [8] Dr Guillaume M . CHRU de Rennes. Anatomie <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/rennes/007.html> [en ligne].
- [9] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Fig4\\_Determinants.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Fig4_Determinants.png). Les déterminants de la performance cardiaque.
- [10] Data source: Globocan 2018 World Graph production.Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>). 2018.
- [11] Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC). l'agence spécialisée de l'organisation mondiale de la santé sur le cancer.

- [12] Benider A, Bendahhou K. Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008–2012 , Edition 2016. Disponible sur:  
<http://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casab>.
- [13] Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? Gynécol Obstét Fertil 2011, 39:486–490.
- [14] Thangjam S, Laishram RS, Debnath K. Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective, South Asian Journal of Cancer 2014 ; 3:97–100 .
- [15] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012 ; 13:1141–51.
- [16] Organization WH, others. International Agency For Research on Cancer GLOBOCAN 2012: estimated cancer. incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, 2013.
- [17] Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas , Gynécologie Obstétrique Fertil. 2013;41(6):356–360.
- [18] Lerebours F, Espié M. Le risque hormonal: sa place par rapport aux autres risques de cancer du sein Existe-t-il un profil de risque en France? la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire-SFSPM; Disponible sur:  
<http://documents.irevues.inist.fr/bitstre>. 2004.
- [19] Espié M, Hamy AS, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein, EMC-Gynécologie 2012. 2012;7(4):1–17.

- [20] Eisinger, F, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). Bulletin du cancer, 2004. 91(3): p. 219–237.
- [21] Parsa P. Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. Asian Pacific J Canc Prev 2009;10:545–50.
- [22] Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses Health Study. Am J Epidemiol 2000;152:950–64.
- [23] Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J. and al. Réseau français des registres de cancer (FRANCIM), l'Institut de veille sanitaire et de l'INSERM. Paris. Actes. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 99–105. 2003.
- [24] Louise M, Stewart, B, D'Arcy J, Holman M, Roger Hart et al. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? Fertility and Sterility 2012 ; 98:334–340.
- [25] Fournier A, Mesrine S, Boutron–Ruault MC, Clavel–Chapelon F. Estrogen–progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? J Clin Oncol 2009 ; 27:5138–43.
- [26] Bricou A, Delpech Y, Barranger E. Hyperplasies atypiques du sein. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2009 ; 37:814–819 .
- [27] Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. 2005 ; 21 :175–80.
- [28] Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh SF. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). Cancer Causes Control 2002; 13:299–305.
- [29] Lise A, Guigon M. Etude bibliographique du cancer du sein. Thèse, 2006.

- [30] Zografos GC, Panou M . Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004; 14: 721–740.
- [31] Société canadienne du cancer « Les facteurs de risques du cancer du sein » . <http://www.cancer.ca/fr> .
- [32] Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010 ; 19:2496–2502.
- [33] Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 435– 44.
- [34] Charaka A, Khali M , Elaabassi F, Elfakir S , Zidouh M , Nejari C . Participation des femmes au programme national de détection précoce du cancer du sein au Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 63S (2015) S61–S89 P12.11.
- [35] R. Tanz , T. Mahfoud , A. Bazine , R. Khmamouch Y. Bensouda N et al. Tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant : revue à travers 53 observations. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2011 ; 40, 144–148.
- [36] Tardivon A , Malhaire C. Cancer du sein : Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie . *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)*, 2009, vol. 34–8000–A–40.
- [37] Alleman I, Couvert–Mullot H, Béranger C, Gisserot O. Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs. *Le Pharmacien Hospitalier.* 2010 ; 45(1) : 25–32.
- [38] Galanta C, Berlière M , Leconte I, Marbaix E . Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* (2010) 20, 9–17.
- [39] Varga Z, Diebold J, Dommann–Scherrer C, Frick H et al . How Reliable Is Ki–67 Immunohistochemistry in Grade 2 Breast Carcinomas . A QA Study of the Swiss Working Group of Breast– and Gynecopathologists. *PLoS One.* 2012; 25;7(5): 37379.

- [40] Louwman M, Ribot J, Roukema J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107.
- [41] Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I et al. Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer/radiothérapie.* 2010;14:S136-S146.
- [42] Foo CS, Chong CK, Chng HC, Tay KH. Breast cancer in young Asian women: study on survival. *ANZ J Surg.* 2005; 75(7):566-572.
- [43] Gonçalves A, Viens P, Sobol H, Maraninchi D, Bertucci F. Altérations moléculaires des cancers du sein : applications cliniques et nouveaux outils d'analyse. *La Revue de Médecine Interne,* 2005 ; 26 (6): 470-478.
- [44] Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases. *J. Clin. Oncol,* 2003.
- [45] Ross JS, Gray GS. Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story. *Clin Leadersh Manag,* 2003; 17: 333-340.
- [46] Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS. Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée,* 2005 ; 20 (2): 92-95.
- [47] Scholl S, Beuzeboc P, Pouillart P. Targeting Her2 in other tumor types. *Annals of Oncology,* 2001; 1: S81-S87.
- [48] Smith I, Procter M, Gelber R D, Guillaume S et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet,* 2007; 369: 29-36.
- [49] Jacot W, Romieu G, Lamy PJ. Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles . *Médecine Nucléaire,* 2010; 34(1): 52-57.

- [50] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Clin. Oncol*, 2003; 21: 3357–3365.
- [51] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M et al. Molecular portraits of human breast tumours., *Nature* 2000, 406(6797):747–752.
- [52] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M. Tailoring therapies–improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology Off Journal of European Society Medical Oncology*. 2015;26(8):1533–46.
- [53] Emmanuelle Charafe-Jauffret, Christophe Ginestier. Entités moléculaires du cancer du sein : la différence est dans l'origine. *Annales de pathologie* (2012) 32S, S35—S36.
- [54] Mailliez , Audrey. Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* (2014) 24, 159—164.
- [55] Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS. *Cancer du sein : Questions et réponses au quotidien*. 2e ed. Paris : Masson, 2003 ; 104–173.
- [56] Tadros AB, Smith BD, Shen Y, Lin H et al. Ductal Carcinoma In Situ and Margins <2 mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. *Ann Surg*. 2019; 269:150–157.
- [57] Voogd A et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *Journal of clinical oncology*, 2001. 19(6): p. 1688–1697.
- [58] Barranger E, Classe JM, Clough KB, Giard S, Houvenaeghel G . Veille bibliographique et recommandation : Chirurgie du sein et axillaire. *Oncologie* 2011 ; 13:727–54.

- [59] Naumann D, Rusius V, Margiotta C et al. Factors Predicting Trastuzumab-related Cardiotoxicity in a Real-world Population of Women with HER2+ Breast Cancer. *Anticancer research*. 2013, 33: 1717–1720.
- [60] Van der Sangen MJC, Poortmans PMP, Scheepers SWM, Lemaire BMD et al. Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013 ; 39:892–898.
- [61] Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *The Breast* 2015 ; 24:175–181.
- [62] Boudiaf A . Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein . février 2016.
- [63] Alami H et al . Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein: Est-cela fin du curage pour les petites tumeurs NO? *Espérance médicale*, 2004.11(104): p. 212–215.
- [64] Paillocher N et al. Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans: À propos de 13 cas. *La Presse Médicale*, 2006. 35(1–12): p.1642–1648.
- [65] [www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_onco\\_sent\\_node.pdf](http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_onco_sent_node.pdf)
- [66] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001 ; 30:96–102.
- [67] Guides d'information cancer info : Comprendre la chimiothérapie. L'Institut National du cancer, 2008 .
- [68] Mousseau M, Garnier C. Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Med. Nucl*, 2002 ; 26 : 7–21.
- [69] Jones KL, Buzdar AU. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2004; 11: 391–406.

- [70] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994–1004.
- [71] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144:646–74.
- [72] Charles E. Geyer M.D, John Forster. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2006.
- [73] Schleich W et al. Potential long-term cost savings due to significant clinical benefit of pertuzumab in combination with trastuzumab for the néoadjuvante treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early stage breast cancer. 2015.
- [74] Abahssain H, Lalya I, Tazi MA, Mrabet FZ et al. La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans. *Cancer Radiothérapie* 2010 ; 14:621.
- [75] Early Breast Cancer Trialist Collaborative group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 366:2087–106.
- [76] Localisations- Cancer du sein – Traitements – La radiothérapie. 2015 [cited 2016 Jul 31]. Available from:  
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-dusein/traitements/la-radiotherapie.html>.
- [77] Roemer-becuwe. Traitements anticancéreux et de douleurs dans le cancer du sein. Thèse médecine 2002 ; 23.
- [78] Vennin P, Belkacémi Y, Chauvet MP. Surveillance après traitement des cancers du sein invasifs. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008; 36(2): 183–189.

- [79] Khatcheressian J et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Clinical Oncology*, 2012.
- [80] Christa K, Castiglione GM . Trastuzumab. *NOVA Forum Med. Suisse* 2007; 7:879–883.
- [81] Clifford A, Hudis MD. Trastuzumab : Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med*, 2007; 357:39–51.
- [82] Hubert P. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs .*Bull Cancer*, 2007 ; 94 : 137–145.
- [83] Dansereau S, Ferron D. La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'iceberg , Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB. *Pharmactuel*, 2006; 3 : 39.
- [84] Fumoleau P, Campone M, Coudert B, Mayer F, Favier L, Ferrant E. Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER). *Bull Cancer*, 2007; 94: 147–170.
- [85] Tse C. serum HER2 : un nouveau marqueur ? *Médecine Nucléaire*, 2010 ; 34(1) : 66–71.
- [86] Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw*, 2006; 4(3): S1–S22.
- [87] Bennisroune A, Gardin A, Aunis D, Cremel G, Hubert P. Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004 ; 50 : 23–38.
- [88] Xuesai Z, Jianhe C, Zhibing W. A new anti-HER2 antibody that enhances the anti-tumor efficacy of Trastuzumab and Pertuzumab with a distinct mechanism of action. *Molecular Immunology* 119, (2020) 48–58.
- [89] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001 ; 411 : 355–65.

- [90] Holbro T, Hynes N. ErbB receptors directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004 ; 44 : 195–217.
- [91] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127–37.
- [92] Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F. HER2 neu role in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(1):56–62.
- [93] Medjdoub A, Tahari Z, Sahraoui T, El Kebir FZ. Etude du profil d'expression de la protéine HER2 dans 50 cas de cancers mammaires dans la wilaya d'Oran . *Cancer African J. Cancer* 2009;1:127–129.
- [94] Joensuu H, Kellokumpu–Lehtinen P–L, Bono P, Alanko T et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 ;354(8):809–820.
- [95] Singer C, Köstler W, Hudelist G. Predicting the efficacy of trastuzumab–based therapy in breast cancer: current standards and future strategies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*; 2008; 1786: 105–113.
- [96] Résumé des caractéristiques du produit: Trastuzumab. Laboratoire Roche.Octobre 2010.
- [97] Guiu S, Coudert B, Favier L, Arnould L, Fumoleau P. Thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique HER2–positif. présent et futur *Bulletin du Cancer*, 2010 ; 97(3) : 365– 83.
- [98] Belkacémi Y, Laharie–Mineur H, Gligorov J, Azria D. Bénéfice et risques potentiels de l'association du trastuzumab à la chimiothérapie et à la radiothérapie dans le cancer du sein non métastatique.*Cancer/Radiothérapie*, 2007 ; 11(5) :266–275.
- [99] Beuzeboc P. Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein . *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 164–172.

- [100] Buron C, Doz M, Vincent Salomon A, Couturier J, Beuzeboc P, Livartowski A. Réflexion sur les facteurs favorisant la diffusion d'une innovation, exemple de l'Herceptin®. Bull Cancer, 2007; 94(3): 297–306.
- [101] Bethune Volters A, Guepratte S, Labroquère M, Hacene K, Neumann R, Carney W, Pichon M . HER2 sérique, cancer du sein et trastuzumab (Herceptine®) . Immuno-analyse et Biologie Spécialisée, 2004; 19(5): 250–254.
- [102] Andre F, Nahta R, Conforti R, Boulet T, Aziz M, Yuan L . Expression patterns and predictive value of phosphorylated AKT in early-stage breast cancer. Ann Oncol 2008 ; 19 : 315–20.
- [103] Raban N. Herceptin : avancées thérapeutiques dans les stades précoces, 4ème Rencontre Régionale de Cancérologie Gynécologique. Poitiers. 2006.
- [104] Institut National du cancer, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps), Haute Autorité de Santé (HAS). Référentiel de bon usage, cancer du sein 2010.
- [105] Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. Cancer Treat Rev 2011;37(4):300–11.
- [106] Jiang Z and Zhou M. Neuregulin signaling and heart failure. Curr Heart Fail Rep 7: 42–47, 2010.
- [107] Classification TNM du cancer du sein. 7e édition 2010.
- [108] Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW and Leahy DJ. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. Nature 421: 756–760, 2003.
- [109] Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, Wettschureck Net al . Conditional mutation of the ERBB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci USA 99: 8880–8885, 2002.

- [110] Suter T, Cook–Bruns N , Barton C . Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *The Breast* (2004) 13, 173–183.
- [111] Pentassuglia L and Sawyer DB. The role of neuregulin–1beta/ErbB signaling in the heart. *Exp Cell Res* 315: 627–637, 2009.
- [112] Tsang W, Gordon Moe MD. Le trastuzumab et l'insuffisance cardiaque. *Conférences scientifiques*, 2007 ; 4 (12).
- [113] Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Metsios GS, Carroll D and Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 4: 302–312, 2010.
- [114] Lemmens K, Doggen K and Keulenaer GW. Role of neuregulin–1 /ERBB signaling in cardiovascular physiology and disease: Implications for therapy of heart failure. *Circulation* 116: 954–960, 2007.
- [115] Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: A review on cardiotoxicity. *Target Oncol* 6: 189–195, 2011.
- [116] D Cardinale, A Colombo, R Torrisci, M Sandri et al. Trastuzumab–induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*, 28 (2010), pp. 3910–3916.
- [117] H Okumura, K Iuchi et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline–induced cardiotoxicity. *Acta Haematol*, 2000; 103:158– 163.
- [118] Dolci A, Dominici R , Cardinale D , Sandri MT , Panteghini M . Biochemical markers for prediction of chemotherapy–induced cardiotoxicity: systematic Review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008 ; 130 (5): 688 – 695.
- [119] Wojtacki J, Lewicka–Nowak E, Lesniewski–Kmak K. Anthracycline induced cardiotoxicity: clinical course, risks factors, pathogenesis, detection and prevention review of the literature. *Med Sci Monit* 2000; 6:411–20.

- [120] Martin Nicol . Cancer du sein et cardiotoxicité des traitements: prévenir, dépister et structurer le suivi cardio-gynécologique. 2020 Published by Elsevier.
- [121] Becker K et al. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 2001 ; 57 : 475–84.
- [122] Ewer, Michael S et Steven M. Cardiotoxicity of anticancer treatments, *Cardiol.* 12, 547–558 ,2015.
- [123] Pierre Saintigny et al . Toxicités cardiaques de quelques agents anticancéreux. *Bull Cancer* 2004 ; 91 (numéro spécial) : S174–84.
- [124] Giraud P, Cosset J M . Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. *Bull Cancer* 2004 ; 91 (numéro spécial) : S147–53.
- [125] Carine Ngo, Marick Laé , Julia Ratour , Frédérique Hamel et al . Contrôle de qualité interne de la détermination du statut HER2 dans les cancers du sein : expérience d'un centre de lutte contre le cancer. 7 juin 2017.
- [126] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2–positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *The Lancet.*2010; 375(9712):377–384.
- [127] Dickens C, Pfeiffer RM, Anderson WF, Duarte R, Kellett P, Schüz J. Investigation of breast cancer sub–populations in black and white women in South Africa. *Breast Cancer Research Treatment.* 2016;160(3):531–7.
- [128] Fourati A, Boussen H , Goucha A, Dabbabi B, Gamoudi A. Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. *Asian Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2014;10:69–74.
- [129] Salhia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH. Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology. *BioMed Central Women's Health.* 2011;30(9);11:44.

- [130] Elidrissi Errahhali , Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BioMed Central Womens Health*. 2017;9;17(1):3.
- [131] Clarke CA, Keegan T, Yang J, Press DJ, Kurian A . Age-specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover. *Journal of National Cancer Institute*. 2012;104(14):1094-101.
- [132] Gannon M , Dodwell D , Jauhari Y , Horgan K et al . Initiation of adjuvant chemotherapy and trastuzumab for human epidermal growth receptor 2-positive early invasive breast cancer in a population-based cohort study of older women in England. *Journal of Geriatric Oncology* 2020.
- [133] Penault-Llorca F. Ciblage thérapeutique dans le cancer du sein. *Annales de Pathologie*, 2009 ; 29 (5): S71-S73.
- [134] Wolff A , Hammond M, Allison K , Harvey BR et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36:2105-2122.
- [135] Couturier J, Vincent-Salomon A, Mathieu MC, Valent A, Bernheim A. Diagnostic de l'amplification du gène HER2 dans les cancers du sein: Le point de vue génétique. *Pathologie Biologie*, 2008; 56(6):375-379.
- [136] Gosselin C, Dagenais P. Performance diagnostique des techniques de détermination du statut HER-2 dans le cancer du sein. Extrait du rapport préparé pour l'AETMIS.
- [137] MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A et al. Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: mise à jour 2014. *Annales de Pathologie*. Elsevier; 2014. p. 366-372.

- [138] Rassmussen B. Evaluation of quality assurance in HER2 analysis in breast carcinomas from patients registred in Danish breast cancer group (DBCG) in the period of 2002–2006. a nation wide study including correlation between HER–2 status and other prognostic variables. *Acta oncologica*, 2008; 47: 784–788.
- [139] Asmouki H. Traitement chirurgical des cancers du sein au Chu Mohammed VI Marrakech. 2018.
- [140] Évaluation de l'immuno–marquage par les recepteurs hormonaux et l'hercept test dans le cancer du sein . thèse de medecine fes 2009.
- [141] Moise N, Hery M, Serin D, Spielmann M. Compte–rendu du cours superieur francophone de cancerologie . Saint– Paul–de–Vence, 16–18 janvier 2003.
- [142] Morabito A, Magnani E, Gion M, Sarmiento R, Capaccetti B, Longo R et al. Prognostic and Predictive Indicators in Operable Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2003 ; 3:381–390.
- [143] Gaillard T, Latouche A, Houzard S, Rouzier R . Indications et réalisations du bilan d'extension dans le cancer du sein en France. *Gynecologie Obstetrique Fertilité et Sénologie* 2019.
- [144] Charitansky H , Fourquet A . Traitement locorégional du cancer du sein métastatique d'emblée . cancer, gov, Hortobagy 1998.
- [145] Boufettal H, Noun M, Samouh N. Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. *Cancer, Radiothérapie* 2010 ; 14:698–703.
- [146] Belbaraka R . Prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif. 2017.
- [147] Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. Traitement locorégional dans Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. Paris, Elsevier Masson Ed; 2009.
- [148] Pecoraro M, Pinto A, Popolo A .Trastuzumab–induced cardiotoxicity and role of mitochondrial connexin 43 T in the adaptive response .*Toxicology in Vitro* 67 (2020) .

- [149] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. 2001 . N Engl J Med 344:783–792.
- [150] Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365(14):1273–83.
- [151] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al . Adjuvant trastuzumab in the treatment of her2 positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer 7:153, 2007.
- [152] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al . Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659–1672, 2005.
- [153] Yeh E, Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol 53: 2231–2247, 2009.
- [154] Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment. J Clin Oncol 2005; 23(31); pp: 7820–7826.6.
- [155] Nathalie I. Bouwer A, Agnes J , Crista L et al . Cardiac monitoring in HER2-positive patients on trastuzumab treatment: A review and implications for clinical practice. The Breast 52 (2020) 33:44.
- [156] T Suter, M Procter, D van Veldhuisen, M Muscholl et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial . J Clin Oncol, 25 (2007), pp. 3859–3865.
- [157] J Gavila, M Segui, L Calvo, T Lopez, J Alonso, M Farto, et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. Clin Transl Oncol, 19 (2017), pp. 91–104.

- [158] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society . Eur Heart J. 2016 2016 ; 37:2768e801.
- [159] Bountiukos M, Doorduijn JK, Roelandt JR et al. Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity. Eur J Echocardiogr 2003; 4(4):300–305 .
- [160] Daou D, Van Krieking SD, Coaguila C, Lebtahi R, Fourme T, Sitbon O et al. Automatic quantification of right ventricular function with gated blood pool SPECT. J Nucl Cardiol 2004 ;11:293–304.
- [161] Lang R, Bierig M, Devereux R , Flachskampf F et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. J Am Soc Echocardiogr, 18 (2005), pp. 1440–1463.
- [162] Valachis A, Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. Breast Cancer, 7 (2015), pp. 21–35.
- [163] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002 ; 20:1215–21.
- [164] Hahn VS, Lenihan DJ . Cancer therapy–induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies . J Am Heart Assoc 2014;3:e000665.
- [165] Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta–analysis of randomised controlled trials. BMC Canc 2010;10:337.

- [166] Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast* 2012 ;21:142–9.
- [167] Saad A, Abraham J. Trastuzumab and cardiac toxicity: monitoring in the adjuvant setting. *Community Oncol* 2007;4:739:44.
- [168] Perez E, Romond E, Suman V, Jeong J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B–31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744–52.
- [169] Halyard YM, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer : tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009 ; 27:2638–44. .
- [170] Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, and Singal PK. Trastuzumab induced cardiac dysfunction: A dual–hit. *Exp Clin Cardiol* 16: 70–74, 2011.
- [171] Procter A, Suter T, Azambuja E, Dafni U et al. Longer term assessment of trastuzumab–related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3422–8.
- [172] Cameron D, Piccart gebhart MJ, Gelber RD, Procter M et al. 11 years follow–up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2–positive early breast cancer: final analysis of the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389(10075).
- [173] Christine Y, Preeyaporn S, Anna K. Katie C et al. Trastuzumab therapy in Australia: Which patients with HER2 metastatic breast cancer are assessed for cardiac function. *The Breast* 22 (2013) 482:487.
- [174] C Vicente, N Serrano, V Alonso, Palomo P and Huarte R. Cardiotoxicity associated with trastuzumab in normal clinical practice. *Farm Hosp.* 2009; 33(4):202–207.

- [175] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with HER2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 4265–4274.
- [176] Ewer MS, O'Shaughnessy JA. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer* 7:600–607, 2007.
- [177] Tan-Chiu E, Romond E et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel, With or Without trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpressing Breast cancer . *J Clin Oncol* 2005 ; pp.7811–7819.
- [178] Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal . *J Clin Oncol* 2012;30:3792e9.
- [179] Keefe DL et al . Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002 Oct 1;95(7):1592–600.
- [180] Freedman NJ, Ginsburg GS. Novel and « neu » therapeutic possibilities for heart failure . *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48; pp: 1448–1450.
- [181] H Tsai, C Isaacs, A Freedman, A Barac et al. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin®) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*, 144 (2014), pp. 163–170.
- [182] Hutchins L, Unger J, Crowley J et al . Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials., *New England Journal of Medicine* 2000 341, pp. 2061:2067.

- [183] T Chen, T Xu, Y Li, C Liang et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis, *Cancer Treat Rev*, 37 (2011), pp. 312–320.
- [184] G Hortobagyi. Trastuzumab in the treatment of breast cancer., *N Engl J Med* 2005;353:1734–6.
- [185] Taghian A, Jagsi R, Makris A, Goldeberg S et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: practice is culture driven rather than evidence based , *Int J Radiat Oncol Biol* 2004 ; 60:706–14.
- [186] Fox KF et al. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer*. 2006 Nov 20;95(10):1454.
- [187] RCP (résumé des caractéristiques du produit) Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion., Laboratoires Roche, 2010.
- [188] J Plana, M Galderisi, A Barac, M Ewer et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *J Am Soc Echocardiogr*, 27 (2014), pp. 911–939.
- [189] Lujia C , Wenqi Z , Xiaolei H , Man Y et al . Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Cancer Treatment Reviews* 75 (2019) 12–19.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+024401+ | +015115+ 8 +0.0X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/170

سنة 2020

السمية القلبية لتراستوزوماب عند المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي  
تجربة في قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس  
( بصدد 70 حالة )

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/11/17

من طرف

الآنسة خولة بومديان

المزودة في 1993/04/03 بمكناس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

سرطان الثدي - HER2 - التراستوزوماب - السمية القلبية

### اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد محمد الفتوحى أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
الأعضاء	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
	السيد توفيق أفريشة أستاذ مبرز في علم الأشعة
	السيد محمد سيناء أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي