



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université L'Arbi Ben M'Hidi, Oum-El Bouaghi

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

N° d'ordre.....

N° de série.....

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER 2

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

**Etude rétrospective de la thérapie ciblée
anti HER2 positif du cancer du sein
dans la Wilaya d'Oum El Bouaghi**

Présenté par:

Remache Mohammed Amine

Devant le jury :

Président : Boulahbel. S

Prof

Université d'Oum EL Bouaghi

Rapporteur : Mechri. A

MAA

Université d'Oum EL Bouaghi

Examineur : Hamadouche. N

MCA

Université d'Oum EL Bouaghi

Année universitaire : 2022-2023



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université L'Arbi Ben M'Hidi, Oum-El Bouaghi

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

N° d'ordre.....

N° de série.....

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER 2

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

**Etude rétrospective de la thérapie ciblée
anti HER2 positif du cancer du sein
dans la Wilaya d'Oum El Bouaghi**

Présenté par:

Remache Mohammed Amine

Devant le jury :

Président : Boulahbel. S

Prof

Université d'Oum EL Bouaghi

Rapporteur : Mechri. A

MAA

Université d'Oum EL Bouaghi

Examineur : Hamadouche. N

MCA

Université d'Oum EL Bouaghi

Année universitaire : 2022-2023

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de professeur superviseur, Dr. MFCRQ Adem, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Adressons nos sincères remerciements Aux membres du jury Pr Boulahbel. S et MAA Hamadouche. N pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nos remerciement s'adresse également à tout nos professeurs de l'Université Farbi Ben M'hidi. Nous vous disons merci beaucoup pour tous vos.

Dédicace

Avec l'aide de dieu le tout puissant clément

Je dédie le fruit de ce travail

*À mes parents, vous m'avez inculqué les valeurs de
détermination et de persévérance dès mon plus jeune âge.
Votre soutien inébranlable ont été les fondations solides
sur lesquelles j'ai pu construire ma réussite académique.
Je vous suis éternellement reconnaissant pour toutes les
opportunités que vous m'avez offertes.*

*À ma femme bien-aimée, tu as toujours été là pour me
rappeler la force qui réside en moi.*

À mon chère frère Med Redha

À mes chères sœurs Athlem et Merieme

*À mes deux précieuses filles Jesnime et Hafsa, vous êtes la
lumière de ma vie et ma plus grande fierté. Vos sourires
radieux, votre curiosité infinie et votre innocence pure ont
été des moteurs puissants pour persévérer dans mes études.
Je souhaite que cette mémoire vous inspire à poursuivre
vos rêves et à embrasser le pouvoir de l'éducation. Vous
êtes l'espoir et la promesse d'un meilleur avenir.*

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Table des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction

Partie Théorique

Chapitre I : Cancer du sein

1. Anatomie et physiologie du sein.....	1
2. La cancérogenèse.....	3
2.1. Caractéristiques des cellules cancéreuses.....	4
2.2. Etapes de la cancérogenèse.....	4
2.3. Angiogenèse.....	5
2.3.1. Les étapes de l'angiogenèse.....	6
2.3.2. Facteurs angiogéniques.....	6
2.4. Métastase.....	7
2.5. Les gènes impliqués dans la cancérogenèse.....	8
2.5.1. Les oncogènes.....	9
2.5.2. Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur.....	9
3. Les facteurs de risque du cancer du sein.....	9
3.1. Age et sexe.....	9
3.2. Facteurs hormonaux.....	10
3.2.1. Endogène.....	10
3.2.2. Exogènes.....	11
3.3. Facteurs génétiques.....	11
3.4. Facteurs environnementaux et diététiques.....	12

Table des matières

4. Diagnostic du cancer du sein.....	13
4.1. Diagnostic clinique.....	13
4.2. Diagnostic radiologique.....	13
4.2.1. Echo-Mammographie bilatérale.....	13
4.2.2. IRM mammaire.....	14
4.3. Diagnostic anatomopathologique.....	14
4.3.1. Les Carcinome in situ.....	14
4.3.2. Les adénocarcinomes infiltrant.....	15
4.4. Bilan d'extension.....	15
5. Classification du cancer du sein.....	16
5.1. Classification TNM.....	16
5.2. Classification moléculaire.....	17
6. Traitement.....	18
6.1. La chirurgie.....	18
6.2. La radiothérapie.....	19
6.3. La chimiothérapie.....	19
6.4. Hormonothérapie.....	19
Chapitre II : La therapie ciblée	
1. La thérapie ciblée.....	21
2. Mécanisme d'action des thérapies ciblées.....	21
2.1. Les anticorps monoclonaux.....	21
2.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase.....	22
3. Différents cibles de la thérapie ciblée.....	23
3.1. Les inhibiteurs des récepteurs HER.....	23
3.1.1. La cible EGFR (HER1).....	24
3.1.2. La cible HER2.....	24
3.2. Autre cible.....	25
4. Les médicaments ciblant le récepteur HER2.....	26
4.1. Trastuzumab (Herceptin®).....	26
4.1.1. Mécanisme d'action du Trastuzumab.....	27
4.1.2. Posologie et Mode d'administration.....	28

Table des matières

4.1.3. Profil de toxicité.....	28
4.2. Pertuzumab (PERJETA®).....	29
4.3. Lapatinib (Tyverb®).....	31

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

1. Design de l'étude.....	33
2. Population de l'étude.....	33
3. Critères d'inclusion.....	33
4. Critères d'exclusion.....	33
5. Analyse des données.....	33

Chapitre II : Résultats et discussion

1. Caractéristiques de la population.....	35
1.1. Age au diagnostic.....	35
1.2. Répartition géographique.....	36
1.3. Antécédents Familiaux.....	37
1.4. Contraception Orale.....	38
1.5. Ménopause.....	39
2. Caractéristique de la maladie.....	40
2.1. Siege de la Tumeur.....	40
2.2 Type histologique.....	40
2.3 Grade de différenciation cellulaire SBR.....	41
2.4 Index de prolifération Ki67.....	43
2.5 Situation Métastatique des patientes et Siège des métastases.....	44
3 Traitement reçu.....	45
3.1 Chimiothérapie.....	45
3.2 Thérapie ciblée (Trastuzumab).....	46
3.3 Toxicité Cardiaque.....	47
3.4 Survie globale.....	48

Table des matières

3.5 Survie sans rechute.....50

Conclusion

Références

Liste des abréviations

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ACMO: Anticorps monoclonal

ACR : American College of Radiology

ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AJCC: American Joint Commission of Cancer

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ATP: Adénosine-Triphosphate

BRCA1: Breast Cancer gene 1

BRCA2: Breast Cancer gene 2

CA-15-3: Cancer antigen 15-3

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CDR : Régions déterminantes de la complémentarité

CIS: Carcinome in situ

CLI: Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Cancer lobulaire in situ

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CO : Contraception orale

DCI : La dénomination commune internationale

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor,

ErbB1 : Gène de HER1

ErbB2 : Gène de HER2

Fab : Fragment antigen-binding

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FGF: Fibroblast growth factor

HER: Human Epidermal growth factor Receptors

HER1 (EGFR): Human Epidermal growth factor Receptors 1

Liste des abréviations

HER2: Human Epidermal growth factor Receptors 2

IGF1: Insulin-Like Growth Factor-1

IGF2: Insulin-Like Growth Factor-2

IGg : Immunoglobulines G

IL-3 : Interleukine 3

IV: Intraveineuse

LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone

Mab: Monoclonal antibody

mTOR : Mamalian Target of rapamycin

NK: Natural killer

Raf : Rearrangement activated fibrosarcoma

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SBR: Scarff, Bloom et Richardson

TGF- β :Transforming growth factor beta

THS: Traitement hormonal substitutif

TKI : Inhibiteurs de tyrosine kinase

TNM : T : Tumeur primitive. **N :** Node (ganglion) **M :** Métastases.

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Liste des Tableau

Tableau 1 : La classification TNM 8e édition.....	16
Tableau 2 : Classification moléculaire des cancers du sein et corrélation histopathologique.....	18
Tableau 3 : Répartition géographique par Région.....	36
Tableau 4 : Antécédents Familiaux de cancer.....	37
Tableau 5 : Prise de contraception orale par les patientes.....	38
Tableau 6 : Répartition des patientes en fonction de la ménopause.....	39
Tableau 7 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur.....	40
Tableau 8 : Répartition des patientes selon le type histologique du cancer.....	41
Tableau 9 : Répartition des patientes en fonction du grade SBR.....	42
Tableau 10 : Répartition des patientes en fonction de l'index de prolifération.....	43
Tableau 11 : Répartition des patientes selon la situation métastatique.....	44
Tableau 12 : Répartition des patientes en fonction du type de chimiothérapie reçu.....	45
Tableau 13 : Répartition des patientes selon la survie globale en fonction de la situation métastatique ou non.....	49
Tableau 14 : Répartition de la population selon la rechute au traitement.....	50

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du sein.....	2
Figure 2 : Les ganglions mammaires et vascularisation mammaire.....	3
Figure 3 : Les étapes de la cancérogénèse.....	5
Figure 4 : Les étapes de l'angiogenèse dans la vascularisation tumorale.....	6
Figure 6 : Différents modes de progression métastatique en fonction des types de cancer.....	7
Figure 7 : Les différentes étapes du processus métastatique.....	8
Figure 8 : Stratégies des thérapies ciblées anticancéreuses.....	23
Figure 9 : Potentiel prolifératif malin induit par le signal intracellulaire dépendant de l'EGFR.....	24
Figure 10 : Voies de signalisation en aval des récepteurs HER2.....	26
Figure 11 : Médicament Trastuzumab (Herceptin®).....	27
Figure 12 : Le complexe trastuzumab-HER2.....	28
Figure 13 : Complexe Pertuzumab-HER2.....	30
Figure 14 : Double blocage Trastuzumab-pertuzumab.....	31
Figure 15 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.....	35
Figure 16 : Répartition géographique du cancer du sein HER2 positif dans la wilaya d'OEB....	36
Figure 17 : Contraception Orale des patientes.....	38
Figure 18 : Répartition des patientes en fonction de la ménopause.....	39
Figure 19 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur.....	40
Figure 20 : Répartition des patientes selon le type histologique du cancer.....	41
Figure 21 : Répartition des patientes en fonction du grade SBR.....	42
Figure 22 : Répartition des patientes en fonction de l'index de prolifération.....	43
Figure 23 : La situation métastatique ou non métastatique de la population.....	44
Figure 24 : Répartition des patientes selon la chimiothérapie dans les situations non métastatique et métastatique.....	46
Figure 25 : Répartition des patientes en fonction des modalités d'administration du Trastuzumab.....	47
Figure 26 : Répartition des patientes en fonction de la survie des patientes.....	48
Figure 27 : Survie globale en fonction de la situation métastatique.....	49
Figure 28 : Répartition des malades selon les rechutes au traitement.....	50
Figure 29 : Survie sans Rechute au Trastuzumab.....	51

Introduction

Introduction

Le cancer du sein demeure l'un des problèmes de santé publique les plus préoccupants de notre époque. Son fardeau continue de croître, affectant des millions de femmes chaque année. En 2020, l'Organisation mondiale de la santé a recensé 2,3 millions de femmes atteintes de cancer du sein, avec 2 261 419 nouveaux cas dans le monde et environ 12 536 nouveaux cas en Algérie, cette affection est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes, où elle a entraîné 684 996 décès dans le monde et 4116 décès en Algérie en 2020 (Globocan 2020).

En termes de survie, le cancer du sein a un très bon pronostic s'il est diagnostiqué et traité précocement, au cours des dernières décennies, le cancer du sein a été l'objectif de plusieurs recherches scientifiques et son arsenal thérapeutique a connu des avancées majeures, notamment grâce à l'utilisation de thérapies systémiques telles que la chimiothérapie et l'hormonothérapie (D. Sylvie Dansereau & Résumé, 2006).

Cependant, malgré ces progrès, les limites de ces traitements classiques sont de plus en plus évidentes, dont la réponse était souvent partielle, de courte durée et imprévisible, tandis que les effets indésirables demeurent nombreux. Il était donc impératif d'explorer de nouvelles approches pour améliorer les résultats cliniques en respectant la qualité de vie des patients atteints de cancer du sein. Dans ce sens le développement de la biologie moléculaire et la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation et la croissance cellulaires a permis d'établir que le cancer était une maladie de la signalisation cellulaire par la détection de nombreuses altérations génomiques au niveau de celles-ci mettant en évidence l'implication majeure des voies de signalisation cellulaire dans les processus de cancérogenèse (D. Molnar-Stanciu et al., 2012a).

De ce fait, L'une des avancées a été la validation clinique de molécules capables de cibler et d'inhiber des voies métaboliques pro-oncogéniques appelés les thérapies ciblées. Cela était début d'une nouvelle révolution en termes de thérapie anticancéreuse en utilisant des substances plus sélectives, qui entraînent moins d'effets secondaires. Ces nouveaux agents incluent des anticorps monoclonaux se lient à des antigènes des cellules cancéreuses, mais également des molécules impliquées dans le blocage de réactions enzymatiques clés. Ces avancées révolutionnaires ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques et ont le potentiel d'améliorer significativement les résultats du traitement du cancer du sein (D. Molnar-Stanciu et al. 2012a).

L'objectif de notre étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité du traitement par Trastuzumab dans le cancer du sein surexprimant le récepteur HER2, ainsi la sécurité de cette approche thérapeutique, et d'en discuter les résultats de l'analyse des dossiers médicaux de patientes atteints de cancer du sein HER2 positif traités par cette thérapie.

Partie bibliographique

Chapitre I : Cancer du sein

1 Anatomie et physiologie du sein

Le sein est une glande mammaire exocrine Situées au-dessus des muscles grands pectoraux et grands dentelé, reliée à ceux-ci par une couche de tissu conjonctif. Il s'étend de la 3ème à la 7ème côte et se caractérise par une densité variable (G.J. Tortora, 1994).

À l'extérieur, le sein prend la forme discoïde, aplatie d'avant en arrière, avec un contour irrégulier. Le tissu cutané du complexe aréolaire du mamelon est constitué des glandes sudoripares, des glandes sébacées et des follicules pileux. Le promontoire du mamelon est entouré d'une zone circulaire de peau pigmentée appelée aréole. La plupart des femmes ont un certain degré d'asymétrie mammaire. Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme, la grossesse et la lactation, il peut être de 200 g chez la jeune fille, tandis que chez la femme allaitante peut atteindre 500 g, voir 900 g dans certains cas (G.J. Tortora, 1994) (L.Aude, 2016).

Chaque glande mammaire contient entre 15 et 20 lobes qui sont séparés par du tissu adipeux. À l'intérieur de chaque lobe on retrouve plusieurs compartiments plus petits appelés lobules, composés de tissu conjonctif. Ces lobules comprennent des amas de glandes appelés alvéoles qui sont responsables de la production de lait maternel. Ces alvéoles sont reliés entre eux par des canaux galactophores. Près du mamelon, ces canaux s'élargissent pour former les sinus lactifères, où le lait peut être entreposé, ces sinus s'étendent sous forme de canaux lactifères qui prennent fin dans le mamelon (G.J. Tortora, 1994). (*Figure 1*)

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétro-glandulaire et un réseau antérieur, celui-ci est composé d'un réseau sous-dermique et d'un réseau pré-glandulaire (à la surface de la glande). Un réseau anastomotique intra-glandulaire assure la distribution du réseau antérieur. Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent l'alimentation du sein. Les deux pédicules principaux sont les branches perforantes des deuxième, troisième et quatrième intercostales issues de l'artère thoracique interne (auparavant dénommée artère mammaire interne, naissant de l'artère subclavière), irriguant le quadrant supéro-interne. Les trois pédicules accessoires sont l'artère thoracique latérale, l'artère sub scapulaire et l'artère acromio-thoracique (A. Fitoussi, 2011).

Drainage lymphatique mammaire est constitué :

- d'un riche réseau cutané dans la couche profonde du derme

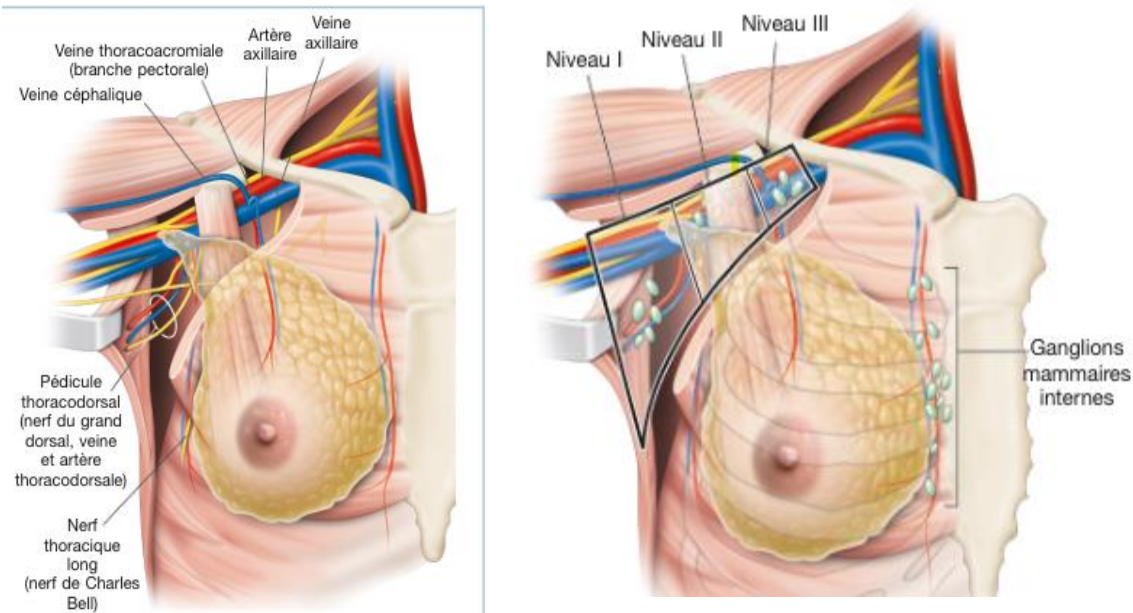


Figure 2 : Les ganglions mammaires et vascularisation mammaire.(A. Fitoussi, 2011.)

A la puberté les sécrétions hormonales liées aux premiers cycles ovulatoires stimulent la croissance et la multiplication des canaux sous l'influence des œstrogènes. Le tissu glandulaire, les lobules et les alvéoles se développent sous l'action de la progestérone. Le parenchyme de soutien se développe au cours de chaque cycle menstruel, durant les quels, les seins subissent des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérones.

Après la ménopause la glande mammaire s'atrophie vue la diminution de la sécrétion d'hormones ovarienne qui décline rapidement (la principale source d'œstrogènes, à ce stade provient de l'aromatation périphérique des précurseurs des hormones stéroïdiennes sexuelles secrétées par les glandes surrénales.) (G.J. Tortora, 1994) (L.Aude, 2016).

2 La cancérogenèse

La cancérogenèse est l'ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse. Cette transformation est le résultat de la prolifération incontrôlée des cellules sous l'effet de l'accumulation des altérations génomiques avec l'activation des oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (B. Stewart & Kleihues, 2005) (G. Lasfargues, 2018).

2.1 Caractéristiques des cellules cancéreuses

● **Autonomisation de la cellule** : La croissance d'une cellule cancéreuse est stimulée de façon indépendante des signaux extracellulaire par la production autocrine de facteurs de croissance, ou par l'induction de la production et de la surexpression des récepteurs des facteurs de croissance. La cellule cancéreuse devient insensible aux inhibiteurs physiologiques de la croissance cellulaire qui se traduit par des dysfonctionnements dans les mécanismes de régulation négative de la prolifération cellulaire.

Les cellules cancéreuses s'échappent à l'apoptose par la sécrétion autonome de facteurs de survie cellulaire comme l'Insulin-Like Growth Factor-1,2 (IGF1), (IGF2) et l'Interleukine 3 (IL-3) (M. Selby, 2005) (L. Aude, 2016).

● **Capacité de susciter l'angiogenèse** : Les cellules cancéreuses stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à travers un processus appelé angiogenèse (M. Selby, 2005).

● **Acquisition d'un pouvoir invasif** : Les cellules tumorales malignes ont la capacité d'acquérir un pouvoir invasif qui leur permet d'infiltrer les vaisseaux sanguins et de se propager à d'autres organes (métastases), pour cela, les cellules cancéreuses sécrètent des enzymes protéolytiques qui dégradent la matrice extracellulaire, ce qui leur permet de se déplacer, ainsi elles perdent leur capacité d'adhérence au site primitif ce qui les rend plus mobiles (M. Selby, 2005) (L. Aude, 2016).

● **Dérégulation du métabolisme énergétique** : Se traduit par une conversion accrue du glucose en lactate, même en présence d'oxygène, cette caractéristique connue sous le nom d'effet Warburg, permet aux cellules cancéreuses de produire des acides nucléiques indispensables à la duplication de leur génome (M. Selby, 2005).

● **Echappement au système immunitaire** : Les cellules cancéreuses ont le pouvoir d'échapper au système immunitaire grâce aux plusieurs mécanismes tel que, la non expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à leur surface. Ce qui les rend insuffisamment immunogènes (M. Selby, 2005).

2.2 Etapes de la cancérogénèse

La cancérogénèse est un processus multi- étapes dont certaines sont irréversibles, d'autres réversibles (*Figure 3*) (Stewart & Kleihues, 2005) :

- **Initiation** : C'est la première étape où l'ADN est altéré de manière irréversible par un agent cancérigène génotoxique dit initiateur, tel que des produits chimiques, des virus ou des radiations, ce qui rend les cellules endommagées (initiales) capables de s'échapper au contrôle normal de division cellulaire (Stewart & Kleihues, 2005) (L. Aude, 2016).
- **Promotion** : L'agent promoteur exerce son action pendant plusieurs années en favorisant l'expression d'une lésion génétique préalablement induite par un agent initiateur ainsi, il facilite la multiplication des cellules initiales donnant un aspect hyperplasique. Au cours d'une des divisions ultérieures, une nouvelle mutation ou une nouvelle initiation aura lieu, augmentant encore le dérèglement précédent. Parmi les facteurs de promotion on peut citer la nutrition, les substances toxiques, et les infections chroniques (B. Stewart & Kleihues, 2005) (L. Aude, 2016).
- **Progression** : Les cellules acquièrent les caractéristiques des cellules cancéreuses, qui vont se multiplier, remplacer les cellules normales du tissu, envahir les tissus avoisinants et entraîner un bouleversement de l'architecture de l'organe. L'évolution se fait d'abord localement puis peut s'étendre à d'autres endroits du corps induisant des métastases.(L. Aude, 2016).

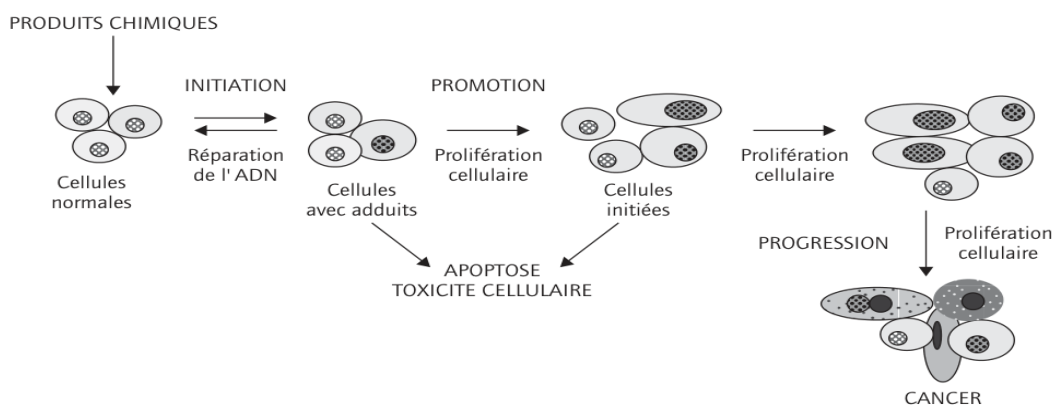


Figure 3: Les étapes de la cancérogenèse (G. Lasfargues, 2018).

2.3 Angiogenèse

L'angiogenèse des cellules cancéreuses joue un rôle crucial dans leur développement et leur capacité d'invasion. Les processus par lesquels de nouveaux vaisseaux sanguins et lymphatiques se forment sont appelés angiogenèse et lymph-angiogenèse, respectivement. Les deux jouent un rôle essentiel dans la formation d'un nouveau réseau vasculaire pour fournir, aux cellules

cancéreuses, des nutriments, de l'oxygène et des cellules immunitaires, ainsi que pour éliminer les déchets (N. Nishida et al., 2022).

2.3.1 Les étapes de l'angiogenèse (Figure 4) (N. Nishida et al., 2022)

- La membrane basale dans les tissus est endommagée localement, il y a une destruction immédiate et hypoxie
- Les cellules endothéliales activées par des facteurs angiogéniques migrent
- Les cellules endothéliales prolifèrent et se stabilisent
- Les facteurs angiogéniques continuent d'influencer le processus angiogénique.

2.3.2 Facteurs angiogéniques

Plusieurs protéines ont été identifiées agissent comme activateurs angiogéniques, y compris les facteurs de croissances (VEGF, FGFb, TGF- β ...). Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est un puissant agent angiogénique dans les tissus néoplasiques, ainsi que dans les tissus normaux. Sous l'influence de certaines cytokines et d'autres facteurs de croissance, la famille du VEGF apparaît dans les tissus cancéreux et le stroma adjacent, et joue un rôle important dans la néo-vascularisation (N. Nishida et al., 2022).

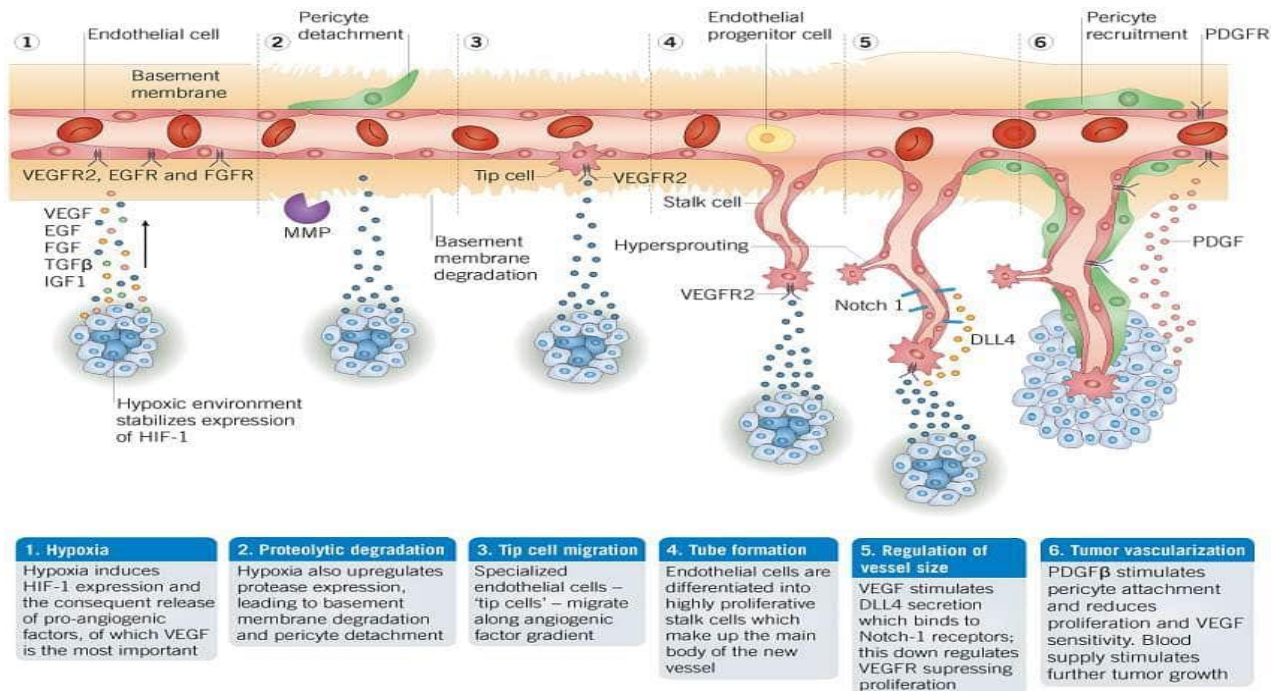


Figure 4 : Les étapes de l'angiogenèse dans la vascularisation tumorale.

(<https://www.tocris.com/cn/cell-biology/angiogenesis>)

2.4 Métastase

La métastase est le développement de foyers tumoraux loin de la tumeur d'origine, elle est la principale cause de mortalité chez les patients atteints de cancer, avec une grande variation de survie en fonction de la localisation primitive et du type histologique. La progression métastatique implique plusieurs processus biologiques, les connaissances actuelles sont limitées vis-à-vis les mécanismes moléculaires de la formation des métastases. La compréhension de ces mécanismes est essentielle pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces (F. Coussy et al., 2019).

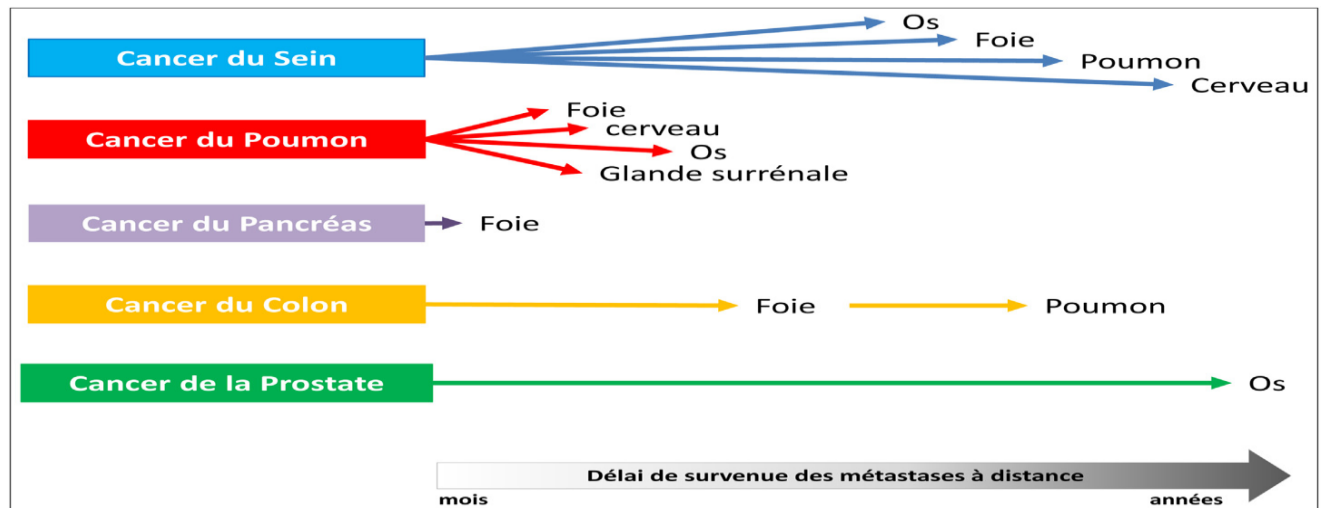


Figure 6 : Différents modes de progression métastatique en fonction des types de cancer

(F. Coussy et al., 2019).

Les voies principales de la dissémination des cellules cancéreuses :

- **La voie lymphatique :** conduisant à l'invasion des ganglions lymphatiques qui drainent la région du site primitif. Les cellules cancéreuses quittent le lieu d'origine de la tumeur maligne via les capillaires lymphatiques, qui drainent tous les organes et se rassemblent au niveau des ganglions lymphatiques. Ce relais ganglionnaire est envahi de façon ordonnée et les cellules cancéreuses passent successivement d'un ganglion à l'autre (J. Robert, 2013).
- **La voie sanguine :** L'extension sanguine des cancers par la migration des cellules cancéreuses, via les vaisseaux sanguins, conduit à l'invasion d'organes et la formation des métastases à distance comme au niveau du foie, cerveau, os ou au niveau du poumon dont le pronostic est toujours sombre (J. Robert, 2013).

La propagation métastatique exige l'acquisition, par les cellules tumorales, de propriétés spécifiques correspondant successivement à toutes les étapes du processus métastatique; et elles doivent en effet (*Figure 7*) :

- Perdre les propriétés d'adhérence sur leur support original
- Se mouvoir pour franchir des barrières vasculaires
- Quitter la circulation lymphatique ou sanguine pour gagner l'organe où elles s'implanteront en échappant des cellules circulantes chargées de la surveillance immunitaire
- Acquérir des propriétés d'adhérence sur un support dans le site secondaire afin de permettre l'ancrage d'une nouvelle localisation tumoral
- Enfin disposer des capacités de prolifération afin de reconstituer une nouvelle masse tumorale maligne (J. Robert, 2013).

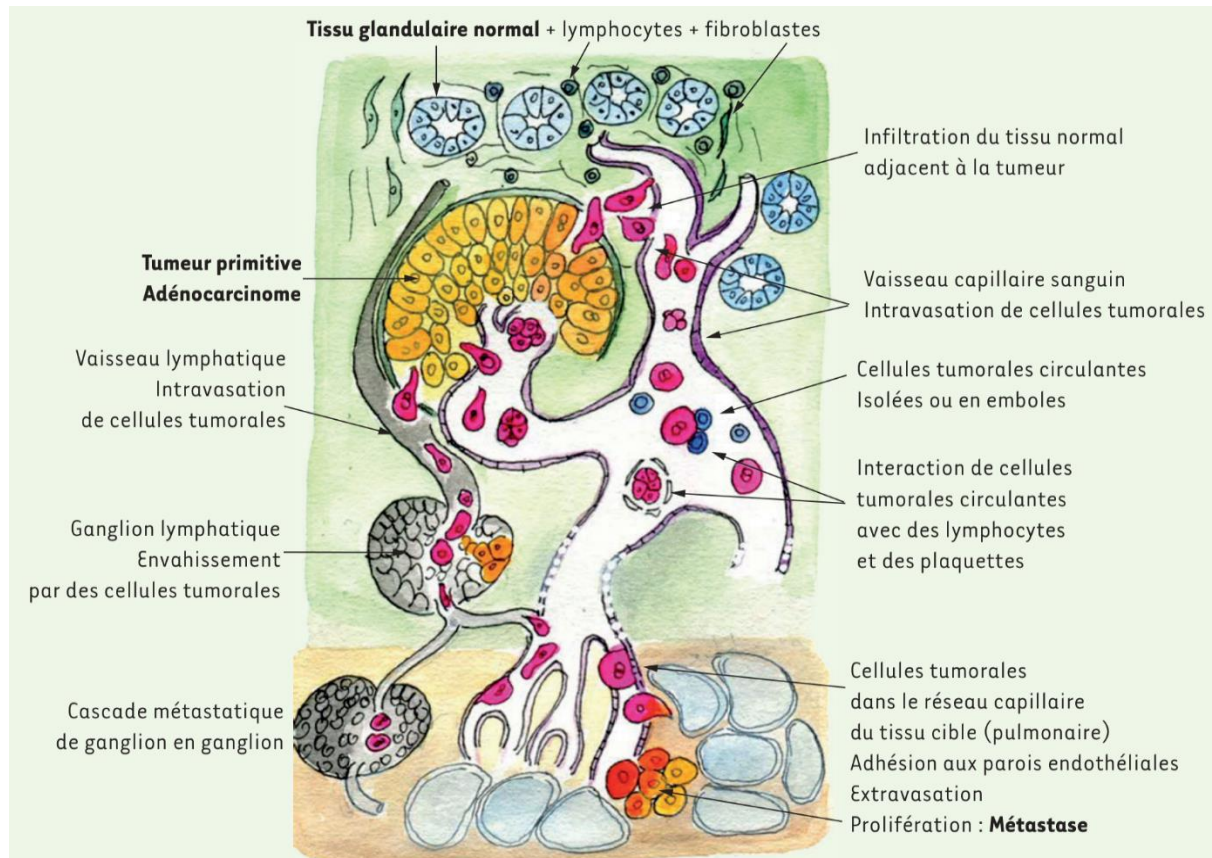


Figure 7: Les différentes étapes du processus métastatique (F. Bidard & Poupon, 2012).

2.5 Les gènes impliqués dans la cancérogenèse

On distingue deux familles de gènes impliqués dans la cancérogenèse :

2.5.1 Les oncogènes

Sont des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans la cascade de transmission du signal, depuis le milieu extracellulaire jusqu'au noyau de la cellule, aboutissant à la prolifération cellulaire. Les mutations peuvent rendre ces gènes hyperactifs pouvant être des mutations ponctuelles qui activent une enzyme de manière constitutive, ou des délétions qui suppriment les régions régulatrices négatives des protéines ; c'est l'exemple des gènes codant pour des facteurs de croissance et leurs récepteurs membranaires aboutissant à une surexpression de ces derniers afin de moduler le phénomène prolifératif des cellules cancéreuses (M. Selby, 2005).

2.5.2 Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

Sont des gènes qui, à l'état normal, inhibent la prolifération cellulaire. Quand leur rôle de régulation négative est perdue (exemple : en cas de mutation), son inactivation aboutit à la transformation et à la prolifération cellulaire (M. Selby, 2005).

3 Les facteurs de risque du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle dont les causes ne sont pas entièrement connues malgré le très grand nombre d'études épidémiologiques, le risque de développer un cancer du sein est très inégal d'un pays à l'autre, conduisant à faire l'hypothèse que les facteurs de risque varient selon les populations à travers le monde, et il est difficile d'en tirer un bilan exhaustif d'autant plus que ces facteurs de risque interagissent entre eux, et varient selon le type histologique du cancer et leur biologie moléculaire. La connaissance de ces facteurs de risque aide à réduire le risque du cancer par le développement des moyens de prévention primaire (A. Nkondjock & Ghadirian, 2005).

3.1 Age et sexe

L'âge est un facteur de risque important, plus la femme vieillit, plus elle risque de développer un cancer du sein, on distingue généralement trois périodes, la période reproductive (entre 20 et 50 ans) où le risque augmente très rapidement avec l'âge, à partir de 50 ans (moment de la ménopause) où l'incidence est plus modérée, puis le risque atteint un plateau à partir de 80ans (Fournier et al., 2022).

L'incidence du cancer du sein est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (moins de 1 %), cette différence s'explique en partie par le fait que les femmes sont plus exposées aux hormones, en particulier les œstrogènes (A. Fournier et al., 2022).

3.2 Facteurs hormonaux

Le cancer du sein est une maladie la plupart du temps hormono-dépendante, le niveau d'exposition aux œstrogènes et la durée d'imprégnation oestrogénique sont considérés comme facteurs de risque vus que les hormones oestrogéniques stimulent la croissance et la multiplication des cellules glandulaire mammaires, ce qui augmente le nombre de divisions cellulaires et favorise l'accumulation d'altérations génétiques aléatoires.

Chez les femmes pré-ménopausées, 60% des œstrogènes endogènes sont produites par les ovaires sous forme d'estradiol, tandis que les glandes surrénales en produisent environ 40% sous forme d'estrone. Après la ménopause, les ovaires s'atrophient, et la production des œstrogènes se fait à partir de l'aromatisation périphérique des androgènes au niveau des glandes surrénales (A. Nkondjock & Ghadirian, 2005).

Les facteurs de risque hormonaux peuvent être endogènes ou bien exogène :

3.2.1 Endogène

- **Puberté précoce** : De nombreuses études ont montré que la précocité de la survenue des premières règles (avant l'âge de 12 ans) augmente le risque de cancer du sein, l'explication biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale durant la période d'activité des ovaires, mais il n'a pas été encore possible de mettre en évidence plus clairement le rôle exact de ces hormones stéroïdes endogènes dans la genèse du cancer du sein (A. Fournier et al., 2022) (Hélène Sancho-Garnier 1, 2019).
- **Ménopause tardive** : Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause, différemment des femmes qui ont leur ménopause précoce, celles dont les menstruations cessent après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, cette association semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (A. Fournier et al., 2022).

- **La nulliparité** : Le risque du cancer du sein se réduit d'au moins 25 % chez les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans, par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur semble augmenter avec le nombre d'enfants (A. Fournier et al., 2022).
- **L'allaitement** : Les études récentes ont montré que l'allaitement constitue un facteur protecteur contre le cancer du sein mais uniquement en cas où cet allaitement est prolongé, pour chaque année d'allaitement le risque diminue d'environ 4 %. Le rôle protecteur de l'allaitement pourrait être dû à la sécrétion de prolactine ce qui entraîne la diminution du niveau d'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme, et/ou dû à la longue période anovulatoire avec une réduction de la sécrétion d'œstrogène (Hélène Sancho-Garnier 1, 2019).

3.2.2 Exogènes

- **Contraceptifs oraux** : L'utilisation à long terme de la contraception orale (CO) est associée à une augmentation du risque de cancer du sein prouvé dans une méta-analyse de 54 études épidémiologiques, qui a montré que le risque de cancer du sein est augmenté significativement de 24% chez les femmes qui prennent les pilules contraceptif. Ce risque est variable selon la durée du traitement, et selon le type de pilule utilisé. Cependant, ce risque diminue dès l'arrêt de la consommation (Hélène Sancho-Garnier 1, 2019).
- **Traitement hormonal substitutif (THS)** : Ce traitement est prescrit pour les femmes ménopausées afin de pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes (bouffés de chaleur, douleurs articulaire ; dépression..). Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein par rapport aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, ce risque augmente avec la durée d'utilisation (A. Fournier et al., 2022).

3.3 Facteurs génétiques

Certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein principalement les deux gènes, BRCA1 et BRCA2, qui semblent les plus impliqués. Les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent plus de risque par rapport à la population générale. Il est admis que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes, et 6 % pour les hommes. Le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques est expliqué en partie par le fait d'avoir en commun le même

environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations (A. Fournier et al., 2022).

3.4 Facteurs environnementaux et diététiques

- **Rayonnements ionisants :** Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le tissu mammaire étant l'un des organes les plus radiosensible comme en témoigne les études effectuées sur les survivantes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki, le risque semble relatif à la dose donnée, et à la période, ainsi au l'âge jeune d'exposition, les mammographies répétées à l'occasion d'un dépistage systématique pourraient favoriser l'apparition d'un cancer du sein cependant noter que actuellement les doses d'exposition sont jusqu'à cinq fois plus faibles grâce aux contrôles de qualité mis en place et au passage de l'analogique au numérique (Hélène Sancho-Garnier 1, 2019).
- **Agents chimiques :** Les pesticides organochlorés, sont une piste sérieuse pour le cancer du sein en raison de leur capacité à agir comme des perturbateurs endocriniens et de leur présence répandue dans l'environnement, ils vont mimer l'action des hormones physiologiques, par leur structure chimique en se fixant sur les récepteurs hormonaux et perturbent ainsi l'équilibre hormonal naturel qui peut provoquer un pouvoir carcinogène sur les cellules mammaires. En 2014, des scientifiques américains ont identifié 17 substances cancérigènes, notamment des produits chimiques présents dans l'essence, le gasoil et autres substances d'échappement des véhicules, ainsi que des textiles anti-tâches, des dissolvants, des décapants à peinture et des dérivés de désinfectants utilisés dans le traitement de l'eau potable, ces substances ont été liées à des tumeurs mammaires chez les animaux (Hélène Sancho-Garnier 1, 2019) (L. Aude, 2016).
- **Alcool et Tabac :** L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. La consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour augmente le risque d'environ 7 %, ce risque est lié à l'augmentation du niveau des hormones et une production accrue de facteur de croissance IGF. Ce dernier agit comme un mitogènes, inhibant l'apoptose et interagit avec les œstrogènes. Une production accrue de ce facteur augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause. La cigarette est une importante source de substances carcinogènes, pourtant, Les études sur celle-là restent controversées. En effet, certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit,

d'autres aucun risque, et d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme (A. Fournier et al., 2022).

4 Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic de cancer du sein peut être évoqué soit devant des signes radiologiques frustes, mis en évidence lors d'un cliché de dépistage, soit devant des signes cliniques souvent découverts par la patiente elle-même. Aucun examen biologique permet le diagnostic de certitude de cancer de sein, tandis que, le dosage des marqueurs tumoraux (CA 15.3 et ACE) à visée diagnostique n'est pas recommandé, sauf dans le cadre de la surveillance de l'efficacité du traitement dans le cas où le taux de ces marqueur est initialement élevé (S. Sami et al., 2016).

4.1 Diagnostic clinique

Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule découvert fortuitement ou par autopalpation (à partir de 1cm de diamètre, le nodule est palpable). Ce nodule, peut se situé à n'importe quel quadrant du sein, et il est souvent de consistance dure, habituellement non douloureux. Parmi les signes cliniques (S. Sami et al., 2016) :

- Une fossette ou une ride creusant la surface du sein, avec rétraction de la peau ou inflammation Un aspect de "peau d'orange"
- Une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur
- Un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé
- Un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre
- Palpation des adénopathies axillaire qui peuvent être fixes ou mobiles
- Douleurs osseuses ou bien des céphalées évoquant des métastases osseuses ou cérébrales.

4.2 Diagnostic radiologique

4.2.1 Echo-Mammographie bilatérale

La mammographie est considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de cancer du sein, car elle peut détecter des cancers de petite taille à un stade précoce. Pour une meilleure efficacité de l'examen, il est préférable de le réaliser pendant la deuxième semaine du cycle menstruel, l'utilisation de la classification ACR (American College of Radiology) permet l'orientation du médecin dans son diagnostic. Les images mammographie peuvent être classées en 05 catégories allant de ACR1 (mammographie normal) à l'ACR5 (anomalie évocatrice d'un cancer) (D. Emile et al., 2016) (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

4.2.2 IRM mammaire

Examen incontournable en pathologie mammaire, qui peut intervenir à toutes les étapes du cancer (du dépistage au suivi post thérapeutique). Vu la difficulté d'accessibilité et le coût, ses indications doivent être prises en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) afin de faire bénéficier les patientes qui ont vraiment besoin. Ses indications sont (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016) :

- Femmes jeunes à haut risque (mutation génétique prouvée, familles à risque)
- Recherche d'un cancer controlatéral chez des femmes jeunes déjà porteuses d'une tumeur mammaire (carcinome lobulaire)
- Dans certaines situations diagnostiques difficiles (couple mammo-échographie non concluant) avec examen clinique suspect
- Adénopathie métastatique avec couple mammo-échographie négatif
- Pour les tumeurs profondes, recherche d'une extension à la paroi avant geste chirurgical
- En pré opératoire, évaluer la réponse tumorale après un traitement néo-adjuvant
- Recherche de récurrence chez des patientes porteuses de prothèse mammaire.

4.3 Diagnostic anatomopathologique

Pour établir un diagnostic de certitude de cancer du sein (diagnostic cyto/histologique), une biopsie percutanée est réalisée, consiste à prélever des fragments de tissus au niveau d'une anomalie du sein, à l'aide d'une aiguille, à travers la peau. Le Prélèvement biopsique peut distinguer 02 types histologiques.

4.3.1 Les Carcinome in situ (CIS)

Le carcinome in situ désigne une prolifération tumorale épithéliale maligne limitée à l'épithélium sans franchir la membrane basale, il ne présente pas de risque métastatique. On peut distinguer :

- **Le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ (CCIS) :** C'est le type le plus fréquent des cancers in situ du sein, représentant 80 à 90 % des cas. Il naît à partir des cellules canaliculaires atypiques. La maladie de Paget est un cancer canalaire in situ de haut grade. Elle se développe dans les canaux galactophores et peut se propager à l'aréole ou au revêtement cutané du sein (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

- **Le cancer lobulaire in situ** : Également connu sous le nom de néoplasie lobulaire in situ ou carcinome lobulaire in situ (CLIS), est moins fréquent que le (CCIS). Il représente environ 10 à 15% des cancers du sein in situ, et il n'est pas considéré comme des cancers, ne nécessitant souvent aucun traitement mais juste une surveillance à long terme (G. MacGrogan, 2016) (L. Aude, 2016).

4.3.2 Les adénocarcinomes infiltrant

Appelés également carcinomes infiltrant, dans lesquels les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien, y compris les ganglions lymphatiques, ce qui peut conduire à une possible propagation métastatique (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

- **Le carcinome canalaire infiltrant (CCI)** : est le type histologique le plus fréquent, représentant environ 80% des cas, caractérisé souvent par une lésion solide en forme d'étoile et peut être dur ou rétracté.
- **Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** : est plus rare, représentant environ 10% des cas, ce dernier est caractérisé par l'absence d'architecture glandulaire et des cellules rondes et régulières (G. MacGrogan, 2016).

4.4 Bilan d'extension

Le bilan d'extension est une étape essentielle dans le diagnostic et la prise en charge de tout cancer. C'est l'ensemble d'examen clinique et radiologique destinés à évaluer l'étendue de la maladie et la présence ou non de propagation métastatique dans les autres organes. Il comporte, selon les cas, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, la scintigraphie osseuse et le scanner cérébral s'il existe des signes d'appel. Il est important de noter que le bilan d'extension est effectué avant tout traitement, car il permet de déterminer le stade de la maladie et éventuellement la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour chaque stade (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

5 Classification du cancer du sein

5.1 Classification TNM

La classification TNM 8e édition, mise en place aux États-Unis à compter du 1er janvier 2018 par l'AJCC (American Joint Commission of Cancer). Cette classification repose sur trois critères pour décrire l'extension anatomique des tumeurs mammaires :

- T pour l'extension de la tumeur primitive (de T0 à T4).
- N pour l'absence ou la présence et l'extension des localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (de N0 à N3).
- M pour l'absence ou la présence de métastases à distance (de M0 ou M1).

Cette classification clinique pré-thérapeutique, ou cTNM, est basée sur les constatations faites avant le traitement, qui comprennent l'examen clinique, l'imagerie, les biopsies, l'exploration chirurgicale et d'autres examens complémentaires.

Tableau 1: La classification TNM 8e édition

T-Tumeur Primitive	
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	1 Carcinome canalaire in situ
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
N- Adénopathies régionales	
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)
cN0	Absence de métastase ganglionnaire
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2	
- cN2a	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
- cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
- cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux
M-Métastases à distance	
- MX :	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 :	Absence de métastases à distances

- M1 : Présence de métastase(s) à distance
--

5.2 Classification moléculaire

La biologie moléculaire, analysée lors des examens histopathologique et immunohistochimique des biopsies mammaires, permet d'observer la particularité des cellules cancéreuse mammaire de surexprimé des récepteurs hormonaux à œstrogène (RE) et à progestérone (RP), ainsi de récepteur HER2 (récepteur au facteur de croissance épidermique 2), permettant de contribuer une classification selon le degré de cette expression afin de choisir le traitement le plus adéquat pour chaque classe moléculaire. C'est une nouvelle classification qui subdivise le cancer du sein en sous-groupes dites (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016) :

- **Luminales** : qui expriment les récepteurs hormonaux. Ils se subdivisent en luminal A et B, selon leur index de prolifération KI67
- **HER2** : qui surexpriment la protéine HER2, ou présentent une amplification du gène HER2, avec ou sans expression des RH
- **Triples négatifs** : n'exprimant ni RE, ni RP, ni HER2.

Tableau 2: Classification moléculaire des cancers du sein et corrélation histopathologique. (<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-296/inhibiteurs-de-la-parp-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>)

luminal A	luminal B	HER2	Basaloïde
Forte expression des récepteurs hormonaux	Expression modérée des récepteurs hormonaux	Faible expression des récepteurs hormonaux	Absence d'expression des récepteurs hormonaux
Bas grade tumorale	Haut grade tumorale	amplification du gène HER2	Instabilité génétique
Index de prolifération KI67 bas	Index de prolifération KI67 élevé	-	-

6 Traitement

Les traitements du cancer du sein consistent à enlever la tumeur et à supprimer toutes les cellules cancéreuses, ils ont pour but de guérir et de réduire le risque de récurrence. Différents types

de traitements sont effectués, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

6.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement le plus anciennement utilisé pour traiter les cancers du sein. Deux types de chirurgie peuvent être pratiqués :

- **La chirurgie conservatrice** (tumorectomie, mastectomie partielle) a pour but d'enlever la totalité de la tumeur sans enlever la totalité du sein. La tumeur est enlevée avec une large marge de tissu autour d'elle, cette marge de sécurité limite ainsi le risque de récurrence. Le mamelon et l'aréole sont conservés (sauf pour certaines tumeurs, situées derrière le mamelon et l'aréole). Cette technique n'entraîne pas une déformation importante du sein, et s'accompagne toujours d'une radiothérapie (N. Clere, 2016) (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).
- **La mastectomie totale** : consiste à enlever la glande mammaire dans son intégralité y compris l'aréole et le mamelon. La reconstruction est possible environ un an après la fin du traitement de radiothérapie. Parfois, elle est réalisée en même temps que la mastectomie (reconstruction immédiate) (N. Clere, 2016) (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

6.2 La radiothérapie

Elle consiste à recourir à des rayons X qui atteignent la tumeur et détruisent les cellules cancéreuses. L'énergie choisie, exprimée en Gray (Gy), est adaptée à l'épaisseur du tissu à traverser et de la tumeur à traiter. L'ionisation du milieu par transfert d'énergie produit des radicaux libres instables qui induisent des coupures sur les brins d'acide désoxyribonucléique (ADN), provoquant la mort cellulaire. Seules les cellules en division sont radiosensibles, cette radiosensibilité est supérieure pour les tissus tumoraux du fait de la division rapide des cellules cancéreuses (N. Clere, 2016) (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

6.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie cytotoxique est un traitement médicamenteux administré par voie intraveineuse et quelque fois par voie orale. Ces médicaments agissent sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps, soit en les détruisant, soit en les empêchant de se multiplier.

La chimiothérapie est généralement prescrite dans trois situations : avant la chirurgie (chimiothérapie neo-adjuvante), après une chirurgie (chimiothérapie adjuvante), ou bien pour traiter des métastases (chimiothérapie palliative) (N. Clere, 2016) (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

6.4 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est le traitement du cancer du sein hormono-dépendant, c'est-à-dire pour réagir à une hormonothérapie la tumeur maligne primitive doit posséder et exprimer au moins un des deux récepteurs hormonaux (progestérone et/ou œstrogènes). Le bénéfice de ce traitement est directement proportionnel au niveau d'expression de ces récepteurs (Philippe Descamps, François Goffinet, 2016).

L'objectif principal de ce traitement est de diminuer la sécrétion hormonale et privation de leur influence afin de ralentir ou de stopper la croissance des cellules cancéreuses. Le choix de l'hormonothérapie est orienté en fonction de l'état hormonal de la malade (ménopausée ou non). On distingue :

- **La suppression de l'activité ovarienne**, par chirurgie ou par radiothérapie des ovaires, c'est le cas de la castration définitive des hormones, soit par l'utilisation des analogues LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) dans le cas de suppression ovarienne transitoire (Clere, 2016).
- **Les anti-œstrogènes**, sont des médicaments qui se lient aux récepteurs des œstrogènes et antagonisent leur effet. Ils entrent en compétition avec les œstrogènes endogènes synthétisés et sécrétés chez la femme. (De Cremoux, 2011).
- **Les inhibiteurs d'aromatase** (De Cremoux, 2011).

Chapitre II : La thérapie ciblée

1 La thérapie ciblée

L'une des limites des chimiothérapies classiques est leur manque de sélectivité, altérant à la fois les cellules cancéreuses et les cellules saines, ce qui entraîne de nombreux effets indésirables, parfois limitants pour la poursuite du traitement. Le développement de la biologie moléculaire, à la fin du XXe siècle, a considérablement amélioré la connaissance du processus tumoral et a permis d'identifier des "cibles" thérapeutiques nouvelles comme des oncogènes, des antigènes de surfaces et des facteurs de croissance, le développement de molécules dirigées contre celles-ci appelées thérapies ciblées. Le profil biologique de la tumeur oriente ainsi la décision thérapeutique (S. Faure, 2015).

Le principe de cette thérapie ciblée consiste à utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules cancéreuses, ce sont des médicaments qui agissent en bloquant la prolifération et la propagation des cellules tumorales malignes. Ces médicaments peuvent avoir pour cible des récepteurs membranaires extracellulaire ou une cible intracellulaire, comme ils peuvent être actives en monothérapie ou en association à une chimiothérapie ou à une radiothérapie (C. Dreyer et al., 2009).

Le rôle des protéines de la famille des récepteurs HER (Human Epidermal growth factor Receptors) dans la croissance tumorale maligne est décrit depuis les années 1980, dont la première publication concernant le rôle d'HER2 dans le cancer du sein daté en 1987, puis l'étude de Slamon avait recherché une altération du gène HER2/neu particulièrement dans 189 cancers mammaires primaires. Ce qui fait plusieurs études ont montré que l'avènement des thérapies ciblées anti-HER2 ciblant ce récepteur pouvaient permettre d'inhiber la croissance des cellules tumorales maligne surexprimant l'HER2 (C. Brugère-Chakiba, 2015).

2 Mécanisme d'action des thérapies ciblées (Figure 8)

2.1 Les anticorps monoclonaux (AcMo)

C'est en 1975 que Kohler and Milstein montrent la possibilité de produire un anticorps monoclonal à partir de la fusion cellulaire des hybrides de cellules myéломateuses et de lymphocytes B normaux provenant de souris. Cette découverte qui leur apporta le prix Nobel est à l'origine de la cible thérapeutique ouverte par ces AcMo. Néanmoins, les anticorps qui en résultent sont souvent fortement antigéniques, pour résoudre ce problèmes, plusieurs méthodes ont été utilisée afin de produire des anticorps qui apparaissent plus compatible et moins ou non

immunogènes pour le système immunitaire chez l'homme (human-like), une de ces méthodes consiste à greffer des régions de séquence de protéines provenant des anticorps humains sur des anticorps murins (relatif aux souris ou aux rat) (K. Bouzid et al., 2012) (D. Sylvie Dansereau & Résumé, 2006).

Les AcMo sont des immunoglobulines G (IgG), préférentiellement dérivées d'un fragment constant d'IgG1 administré par voie injectable intraveineuse (IV), et sont constitués de 4 chaînes polypeptidiques, 2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes. Les deux extrémités correspondent à la partie variable régions déterminantes de la complémentarité (CDR), alors que le reste de la molécule correspond à la région constante. Les Fab sont les sites de liaison à l'antigène, la partie variable détermine la sélectivité et l'affinité de la liaison avec l'antigène cible, tandis que l'activité effectrice est portée par le fragment constant. (K. Bouzid et al., 2012) (M. LION, 2015).

La dénomination commune internationale (DCI) des anticorps monoclonaux se caractérise par le suffixe "mab" pour Monoclonal anti-body (ex ; trastuzumab) (Sylvie Dansereau & Résumé, 2006).

La stratégie ciblée anticancéreuse des anticorps monoclonaux vise à :

- Un ciblage du domaine extracellulaire du récepteur, conduisant au blocage de ce dernier ce qui va empêcher le signal induit par la fixation du ligand à son récepteur
- En neutralisant le ligand, le clivage du domaine extracellulaire va être inhibé
- Une activation de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
- Une inhibition du signal intracellulaire
- Une réduction de l'angiogenèse
- Une diminution de la réparation de l'ADN

En outre Les mécanismes d'action des AcMo sont différents selon la molécule recombinante tous agissent en extracellulaire directement par liaison sur le récepteur (S. Faure, 2015) (Molnar-Stanciu et al., 2012) (M. Namer et al., 2010).

2.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de kinase (TKI) sont de petites molécules inhibant l'activité tyrosine kinase des récepteurs par compétition avec l'adénosine-tri-phosphate (ATP). Ils entraînent l'inhibition intracellulaire de la phosphorylation de la tyrosine et donc, l'inhibition de la transduction du

signal en aval. Ces molécules sont spécifiques de leurs cibles. Elles ont l'avantage d'avoir un poids moléculaire faible, ce qui leur permet d'atteindre plus facilement les tumeurs malignes, mais aussi d'avoir une formulation galénique rendant possible l'administration par voie orale. La DCI des TKI se caractérise par le suffixe "*tinib*"(M. LION, 2015).

Cette stratégie a été mise au point dans les années 2000, en s'intéressant tout d'abord à des tyrosines kinase. Cette catégorie de molécules s'est largement développée depuis 15 ans et ne concerne plus uniquement des protéines à activité tyrosine kinase, mais également celles à activité sérine-thréonine kinase comme Raf (Rearrangement activated fibrosarcoma) ou mTOR (Mamalian Target of rapamycin) (S. Faure, 2015).

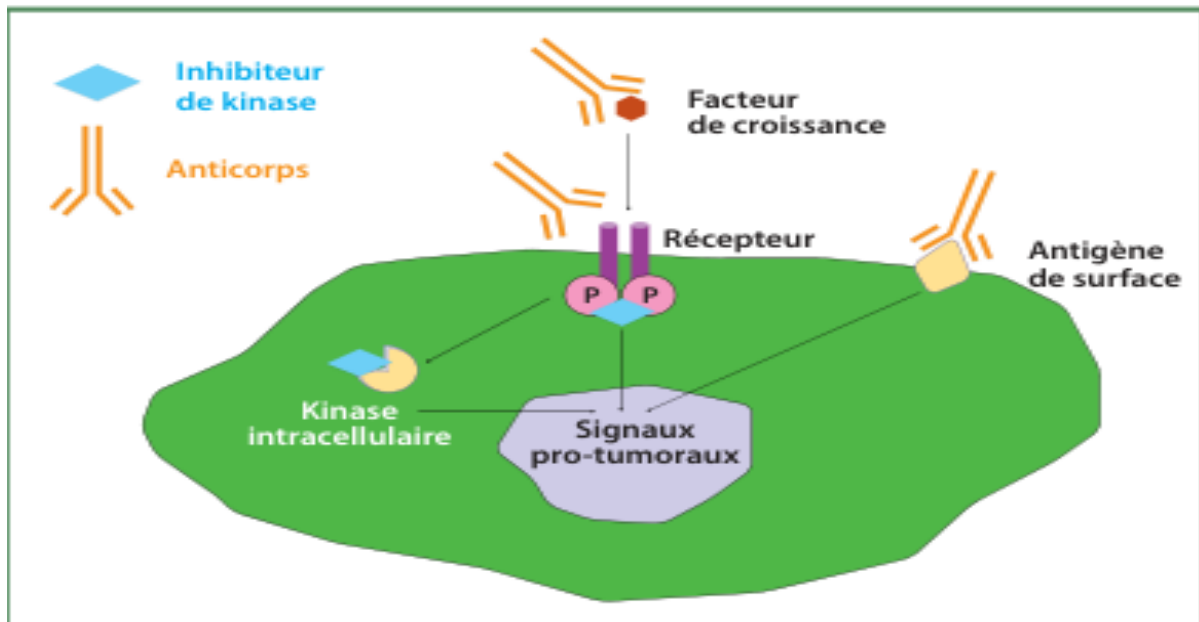


Figure 8 : Stratégies des thérapies ciblées anticancéreuses. (S.Faure, 2015).

3 Différents cibles de la thérapie ciblée

3.1 Les inhibiteurs des récepteurs HER

La famille HER (HER1, HER2, HER3, HER4) sont des récepteurs transmembranaires présentant un domaine N-terminal extracellulaire portant le site de fixation du ligand, un domaine transmembranaire et un domaine C-terminal intracellulaire qui porte l'activité tyrosine kinase, ayant de fortes homologies, en l'absence de ligand le récepteur sous forme monomérique est inactif, après liaison du ligand, il subit une homo- ou hétéro-dimerisation, des modifications conformationnelles en extracellulaire et une autophosphorylation de la tyrosine kinase

intracellulaire, activant les différentes cascades de signalisation intracellulaire qui jouent un rôle important dans la survie et la prolifération cellulaires. Ces voies de signalisation sont souvent dérégulées dans les cellules tumorales malignes, c'est pourquoi des biomolécules ont été développés afin de bloquer ces voies de signalisation (S.Faure, 2015) (C. Dreyer et al., 2009). Deux récepteurs de cette famille ont été les cibles de la thérapie anticancéreuse et qui sont les récepteurs HER2 et HER1(ou EGFR) :

3.1.1 La cible EGFR (HER1)

Le HER1 est le premier membre à avoir été identifié en 1977, on le nomme le récepteur du facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). C'est un récepteurs exprimé à l'état physiologique dans de nombreux types de tissus d'origine épithéliale, mésenchymateuse ou encore neurale, leur rôle est la régulation de la croissance et la différenciation de la cellule normale, en effet, son dysfonctionnement lui confère un potentiel prolifératif malin (Sylvie Dansereau & Résumé, 2006). (*Figure 9*)

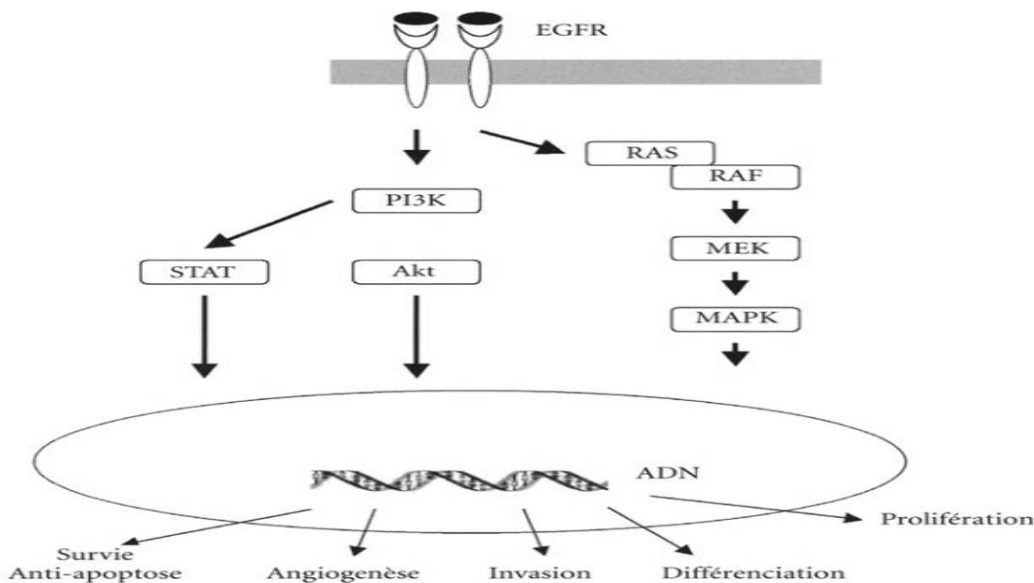


Figure 9 : Potentiel prolifératif malin induit par le signal intracellulaire dépendant de l'EGFR.(G.Blay et Les, 2017).

3.1.2 La cible HER2

Le récepteur HER2 est une protéine transmembranaire codée par le gène ErbB2, il n'a pas de ligand connu différemment des autres sous-types, du fait que son domaine extracellulaire garde

une conformation « ouverte » permanente. Les mutations touchant ce récepteur sont rares et sa surexpression semble être le mécanisme principal par lequel il promeut l'oncogénèse, en effet, la surexpression d'HER2 confère à la cellule cancéreuse un avantage prolifératif. Ce récepteur est surexprimé dans plusieurs cancers, dont le plus connu est le cancer du sein (10 à 20 % des cancers du sein primitifs). Il s'agit d'un indicateur de mauvais pronostic surtout s'il s'associe à d'autre facteur comme le grade élevé de l'indifférenciation cellulaire SBR (Scarff, Bloom et Richardson), statut négatif des récepteurs hormonaux, infiltration lymphoïde, index mitotique élevé, de ce fait, les patientes atteinte du cancer du sein surexprimant l'HER2 vont présenter des métastases cérébrales dans 25 à 30%.

Plusieurs thérapeutiques anti-HER2 ont été développées, sous deux formes, des anticorps monoclonaux tels que le Trastuzumab et le Pertuzumab, ou un inhibiteur de tyrosine kinase comme le Lapatinib. Seuls les patients surexprimant l'HER2 sont éligibles pour un traitement par ces thérapies (M. LION, 2015) (G. Blay et Les, 2017). (*Figure 10*)

3.2 Autre cible

Inhibiteurs de l'angiogénèse (Bevacizumab, Sorafenib), Inhibiteurs du récepteur l'Anaplastic lymphoma kinase (ALK) (Ceritinib et Crizotinib), Inhibiteurs de la protéine kinase BRAF est un gène humain situé sur le chromosome 7 et responsable de la production de la protéine B-Raf (Dabrafenib, Vemurafenib.) (C. Dreyer et al., 2009).

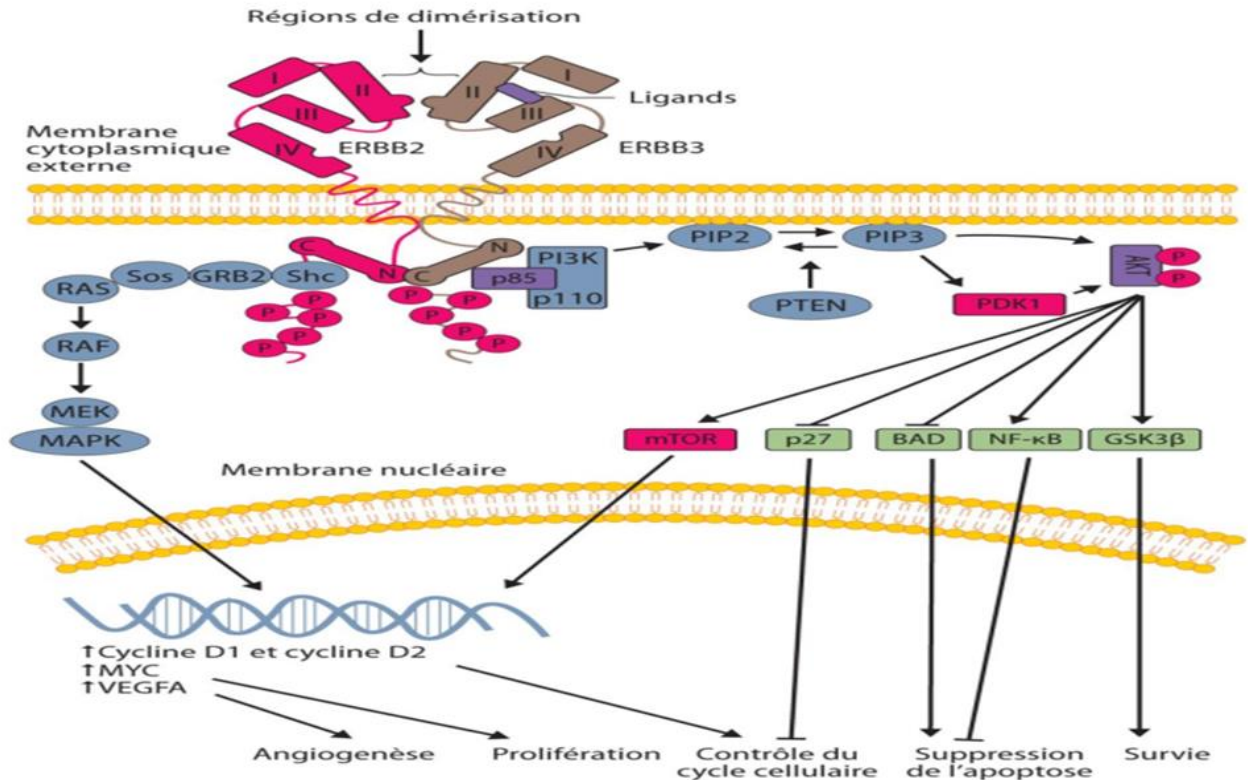


Figure 10 : Voies de signalisation en aval des récepteurs HER2 (C. Brugère-Chakiba, 2015).

4 Les médicaments ciblant le récepteur HER2

4.1 Trastuzumab (Herceptin®)

C'est la thérapie ciblée qui a révolutionné l'arsenal thérapeutique du cancer du sein, développé par le laboratoire américain GENENTECH et Commercialisé sous le nom Herceptin®, a été le premier composé de thérapie ciblant l'HER2, ce médicament est approuvé au Canada depuis 1999 pour le traitement des patientes atteinte de cancer du sein métastatique avec une surexpression HER2 à l'étude immuno-histochimique. (Sylvie Dansereau, 2006) (M. LION, 2015). Son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe date d'août 2000.

C'est un anticorps monoclonal humain de type anti-HER2, le développement du Trastuzumab a débuté en 1984 avec l'identification de l'oncogène HER2/neu.



Figure 11 : Medicament Trastuzumab (Herceptin®)

4.1.1 Mécanisme d'action du Trastuzumab

Le Trastuzumab, forme humanisée d'anticorps monoclonal de type IgG 1 qui cible le domaine extracellulaire des récepteurs HER2 où il se fixe au sous-domaine 4, cette fixation stimule l'immunité cellulaire innée en recrutant les cellules effectrices, essentiellement les cellules natural killer (NK) et macrophages, l'interaction du domaine Fc du récepteur de ces cellules avec le fragment Fc de l'IGg (Trastuzumab) conduise à l'activation de ces cellules, et donc, à la lyse et la destruction de la cellule cancéreuse qui a perdu l'expression des molécules les antigènes des leucocytes humains (HLA) de classe I, ce processus est appelé cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ADCC. (*Figure 12*)

La Fixation du Trastuzumab au domaine extracellulaire du récepteur HER2, bloque le clivage du système d'enzymes protéolytique de ce dernier et donc l'internalisation du récepteur et sa dégradation induisant le blocage de la signalisation cellulaire.

Le Trastuzumab possède d'autres propriétés immunologiques, il induit une présentation croisée d'antigènes malin des cellules cancéreuses et la production des cytokines immunomodulatrices ce qui stimule le déclenchement d'une réponse adaptative immune spécifique (réponse des lymphocytes T spécifique des antigènes tumoraux). Ainsi, Le Trastuzumab inhibe l'angiogenèse des cellules cancéreuses par l'inhibition de facteurs pro-angiogéniques (VEGFr).

Enfin, Il a également été démontré que le Trastuzumab interagit de façon additive ou synergique avec certains cytotoxiques, notamment les sels de platines et les Taxanes

(chimiothérapie) ou avec la radiothérapie, via l'inhibition de la réparation des dommages de l'ADN induits par ces thérapies (C. Brugère-Chakiba, 2015) (M. Namer et al., 2012).

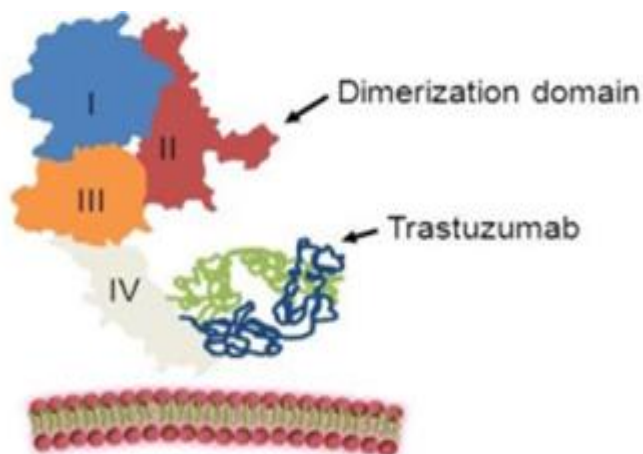


Figure 12 : Le complexe trastuzumab-HER2 (S. Hubbard, 2005b).

4.1.2 Posologie et Mode d'administration

Le Trastuzumab est administré toutes les trois semaines, la première injection (dit dose de charge) à la dose de 8 mg/kg, puis les injections suivantes à la dose de 6 mg/Kg de manière concomitante avec le Paclitaxel (chimiothérapie).

La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes et s'il est bien toléré, les doses suivantes d'entretien peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. La perfusion intraveineuse du trastuzumab doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique et préparé à prendre en charge des réactions allergique ou des symptômes en rapport avec la perfusion tels que la dyspnée, fièvre, frissons ou d'autres symptômes d'urgence.

4.1.3 Profil de toxicité

Les données de pharmacovigilance, publiées par Cook-Bruns, ont montré que la cardiotoxicité et les réactions au cours de perfusion étaient les deux principaux effets secondaires. Le trastuzumab est généralement bien toléré, cependant des réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion sont rapportées chez 40 % des patientes caractérisés par un syndrome pseudo grippal (céphalées, fièvres, sueurs, réaction cutanées, hypotension, nausées et asthénie), survenant essentiellement durant la première perfusion puis disparus par la suite (G. Blay & Les, 2017).

La principale toxicité du trastuzumab est le risque de cardiotoxicité qui a été déclenché lors d'une étude pivot de phase III chez les patientes au stade métastatique essentiellement pour les protocoles qui associent le Trastuzumab aux anthracyclines (chimiothérapie cardiotoxique), en effet, un comité indépendant a été formé afin d'analyser de façon rétrospective les différentes données de cette toxicité, sur sept essais de phase II et III, chez des patientes ayant une insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie sous Trastuzumab, imposant la surveillance régulière de la fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) et l'arrêt transitoire ou définitif si celle-ci baisse de plus de 15%.

Le mécanisme expliquant la dysfonction cardiaque secondaire à l'utilisation du Trastuzumab n'est pas clairement compris, même si plusieurs hypothèses ont été avancées expliquant cette toxicité par l'expression du récepteur HER2 par la cellule myocardique, qui est indispensable pour la survie cardiomyocytaire ainsi que pour le maintien d'une activité de contractilité cardiaque normale, ce qui fait la destruction et l'atteinte de la voie de l'HER2 via un mécanisme immunitaire (J. Morère et al., 2007).

La surveillance de la FEVG doit être effectuée tous les 3 mois, si elle diminue de 15 % ou plus par rapport au taux du départ ou atteinte un niveau inférieur à la limite inférieure de la normale (< 50 %), une fenêtre thérapeutique doit être effectuée pendant quatre semaines, puis réévaluation ; Si la FEVG reste basse, le Trastuzumab doit être interrompu (N. Ismaili et al., 2013).

4.2 Pertuzumab (PERJETA®)

Le pertuzumab est un AcMo humanisé de type IgG1, ciblant un épitope du récepteur HER2 localisé sur le sous-domaine extracellulaire (sous-domaine II) diffère de celui ciblé par le trastuzumab qui est le sous-domaine IV, sa fixation empêche l'hétéro-dimérisation ligand-récepteur et alors l'inhibition des voies de signalisation intracellulaire ce qui conduit à un arrêt de la prolifération cellulaire et à l'apoptose, ainsi le pertuzumab permet d'activer la ADCC, ce mécanisme d'action est complémentaire de celui du Trastuzumab, donc, leur association entraîne une synergie en double blocage du récepteur contre les cellules cancéreuses surexprimant l'HER2. (*Figure 13*)

Le pertuzumab a obtenu son AMM en mars 2013 suite aux résultats de l'étude randomisée, multicentrique, en double aveugle contrôlée de phase III CLEOPATRA, comparant l'efficacité de l'association Trastuzumab et chimiothérapie à celle de l'association

Pertuzumab/Trastuzumab/chimiothérapie chez des patientes atteinte de cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable, surexprimant l'HER2, et qui a objectivé une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression de 6,1 mois dans le groupe traité par le double blocage (S. Hubbard, 2005a). (*Figure 14*)

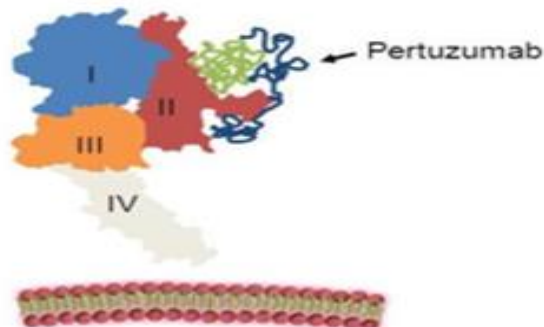


Figure 13: Complexe Pertuzumab-HER2

La dose de charge du Pertuzumab est de 840 mg suivie d'une administration hebdomadaire de 420 mg en IV lente. Un taux de réponse de 24 % est observé chez des patientes en rechute prétraité par Trastuzumab, de plus ce médicament apparait dépourvu de toxicité cardiaque (K. Bouzid et al., 2012).

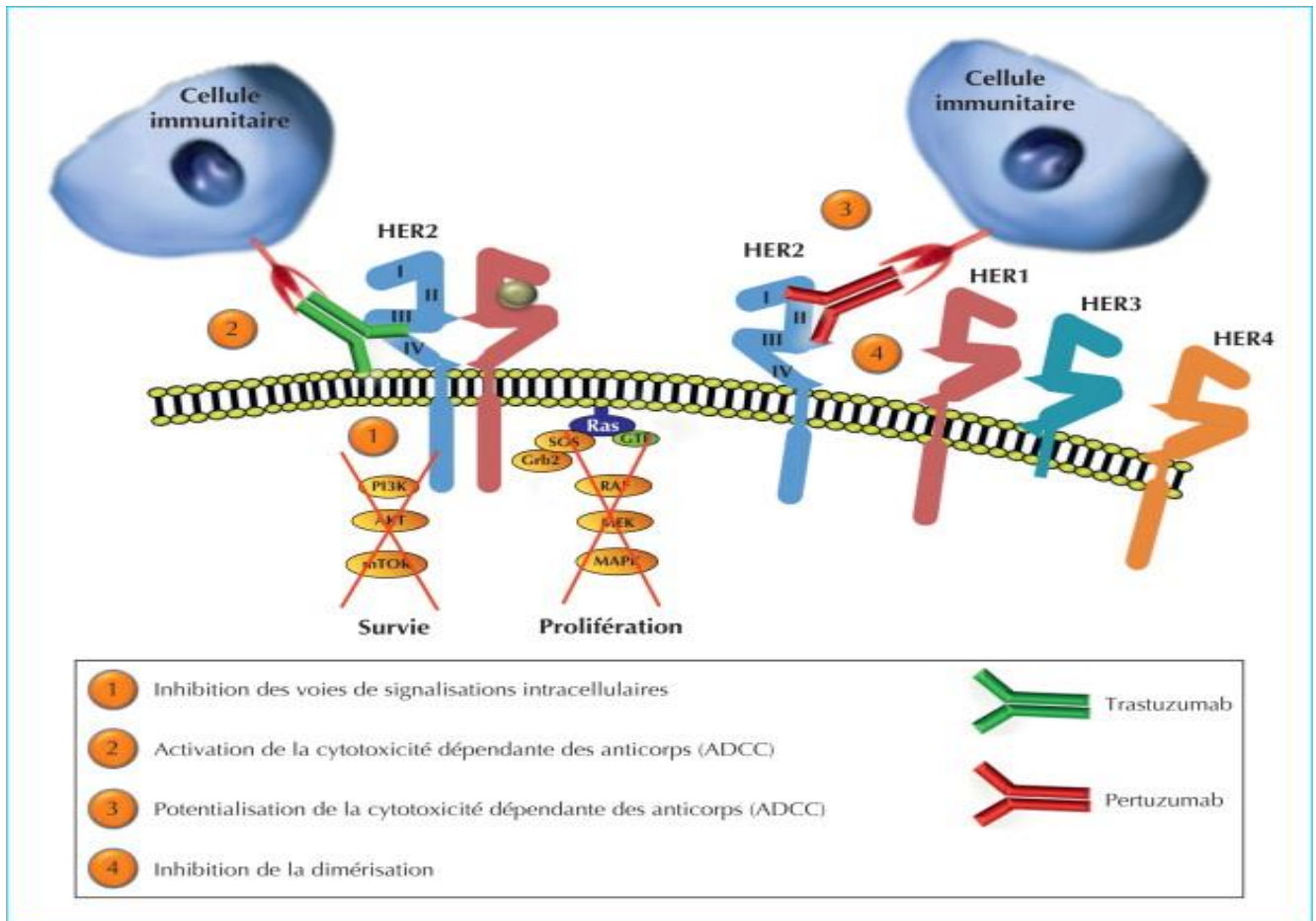


Figure 14 : Double blocage Trastuzumab-pertuzumab.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115303088>)

4.3 Lapatinib (Tyverb®)

Le Lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase, cette petite molécule administrée par voie orale, va se fixer sur les sites intracellulaires des récepteurs HER1 et HER2. Ça veut dire qu'elle se lie au site intra-cytoplasmique de liaison à l'ATP du récepteur tyrosine kinase, empêchant ainsi la phosphorylation et l'activation du récepteur, ce qui conduit à l'inhibition de la signalisation des cellules cancéreuses, et donc à l'apoptose et à l'arrêt de la croissance cellulaire (Brugère-Chakiba, 2015).

En 2008, le Lapatinib a obtenu son AMM pour le traitement du cancer du sein HER2 positif, en association à la chimiothérapie, chez les patientes atteintes du cancer de sein HER2 positif avancé ou métastatique, en échec thérapeutique après un traitement antérieur ayant inclus le Trastuzumab avec chimiothérapie à base des anthracyclines (M. LION, 2015).

Cette AMM a été obtenu après un essai de phase III qui a comparé un traitement par chimiothérapie seul à un traitement associant CT et Lapatinib, il était noté une augmentation significative de la survie sans progression (8,4 mois contre 4,4 mois, $p < 0,001$) dans le bras CT/Lapatinib (C. Dreyer et al., 2009).

L'association du Trastuzumab et du Lapatinib (double blocage intra et extra cellulaire) a été évaluée au cours d'une étude de phase III dans des cancers du sein HER2 positif métastatiques lourdement prétraités ayant progressé sous trastuzumab, pour les 296 patientes évaluées, l'association du Lapatinib au trastuzumab permettait une amélioration de la survie sans rechute par rapport au Lapatinib seul. De plus, cette molécule est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et donc pourrait avoir une action sur les métastases cérébrales (C. Brugère-Chakiba, 2015) (D. Molnar-Stanciu et al., 2012).

La tolérance globale du Lapatinib est plutôt bonne, avec d'assez rares effets indésirables. Les toxicités cliniques les plus fréquemment retrouvées, sont les diarrhées, syndrome mains-pieds, nausées, éruptions cutanées et fatigue, les taux de toxicité cardiaque ne sont pas clairement définis, mais elle semble être extrêmement rare (D. Molnar-Stanciu et al., 2012).

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

1. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, analytique, sur les dossiers des patientes prises en charge au niveau du service d'oncologie médicale de l'établissement hospitalier public (EPH) Ibn Sina de la wilaya d'Oum Bouaghi (OEB) pendant l'année 2021. Durant cette année ils ont enregistré 381 malades atteints de cancer, 129 malades atteintes de cancer du sein y compris 21 patientes avec cancer du sein HER2 positif.

2. Population de l'étude

Cette étude concerne les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif (21 patientes) quel que soit le stade de la maladie, localisé ou métastatique, ayant reçu au moins une cure de la thérapie ciblée anti HER2 Trastuzumab.

3. Critères d'inclusion

- Patientes suivies au niveau du service d'oncologie médicale de l'EPH d'Ibn sina d'OEB et enregistré durant l'année 2021
- Immunohistochimie de toute les patientes comporte un score 3 positif de la surexpression des récepteurs HER2 quel que soit le statut des récepteurs hormonaux ou de l'index de prolifération tumoral Ki67
- FEVG de toutes les patientes était dans les normes ($\geq 50\%$) sans retentissement cardiaque
- Les patientes ont reçu au moins une seule cure de Trastuzumab.

4. Critères d'exclusion

- Patiente ne présente pas une classification moléculaire HER2 positif
- Patiente atteinte d'une cardiopathie chronique avec FEVG inférieure à 50%.

5. Analyse des données

Les données recueillies étaient enregistrés sur une fiche comportant les données épidémiologiques des patientes (Age, sexe, région, allaitement, ATCD personnels et familiaux, parité, contraception orale), le type et le grade histologique, l'étude immunohistochimique, siège de la tumeur, siège des métastases, protocole thérapeutique, toxicité cardiaque, ainsi l'évolution, Mars 2023 est fixé comme le mois de dernière nouvelle.

L'ensemble des analyses ont été informatisées et réalisées par le logiciel SPSS et le logiciel Microsoft Excel.

La comparaison des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du « Test de Khi2 » en respectant les conditions de validité (coefficient P inférieur à 0,05).

Les courbes de survies ont été réalisées selon la méthode de « Kaplan-Meier » et comparées par le « Test de LogRank ».

Chapitre II : Résultats et discussion

1 Caractéristiques de la population

1.1 Age au diagnostic

Dans notre étude, l'âge moyen de la population est de 54,76 ans, avec une médiane d'âge de 57 ans dont la patiente la plus jeune était âgée de 38 ans, hormis la doyenne était de 83 ans, et selon les résultats statistiques la tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 35 ans et 45 ans avec un pourcentage de 28,6 %. Au-delà de 45 ans en remarque un pourcentage compris entre 23,8 % et 19 % entre l'âge de 45 ans et 75 ans, avec une baisse remarquable des cas de plus de 75 ans.

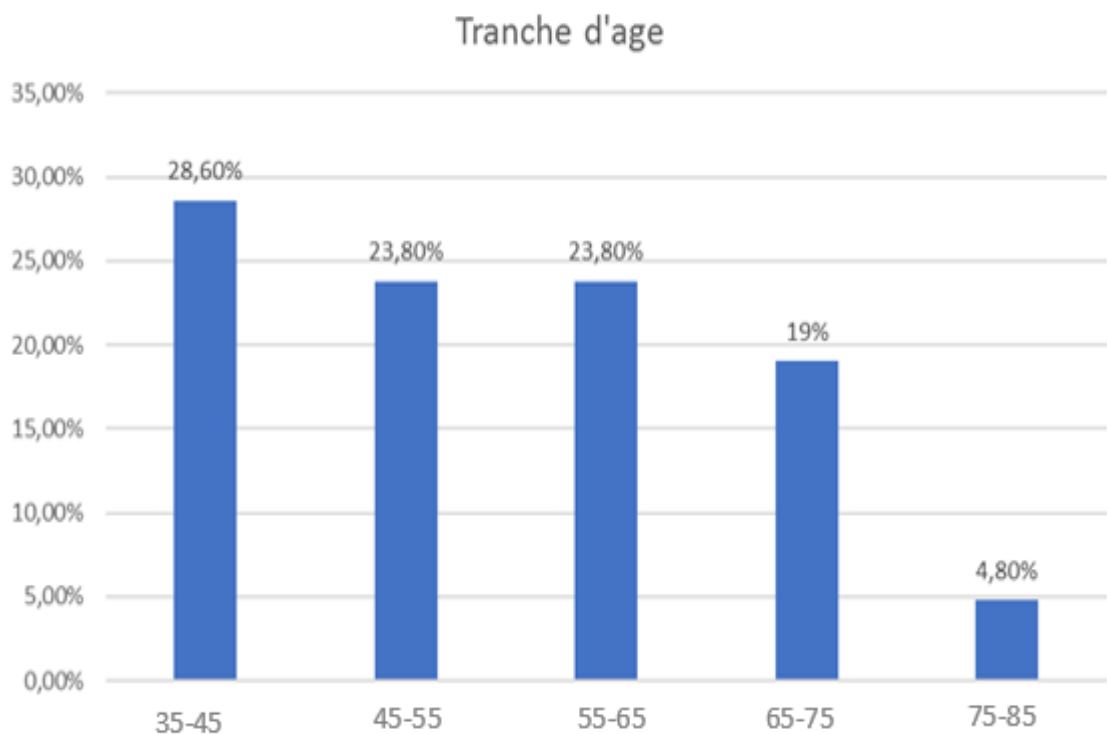


Figure 15: Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge, il est très rare avant 30 ans, et près de 25 % des cas incidents sont survenus avant l'âge de 50 ans (J. Morère et al., 2007).

L'Age compris entre 25 ans et 45 ans représente un facteur de risque du cancer du sein, cela peut être expliqué par l'exposition aux œstrogènes aux cours de cette période. Plusieurs

études montrent que les œstrogènes sont parmi les plus importants facteurs de risque de ce cancer, qui est considéré comme un cancer hormono-dépendant (A. Fournier et al., 2022).

D'après l'étude fait en 2017 au Maroc (CHU Marrakech) sur 45 patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif, l'âge moyen dans cette série était de 48,62 ans avec une médiane d'âge de 47 ans, avec des extrêmes de 31 ans et 76 ans (M. MANSOURI, 2017).

1.2 Répartition géographique

Nous remarquons d'après les données du tableau ci-dessous que 42,9 % des cas sont originaire et demeurant à Ain Beida, alors que la région la moins fréquente est Meskiana avec 4,8 %.

Tableau 3: Répartition géographique par Région

Région	Effectifs	Pourcentage (%)
Ain Beida	9	42,9
Oum Bouaghi	4	19,0
Berriche	2	9,5
Meskiana	1	4,8
Ain Fekroun	5	23,8
Total	21	100,0

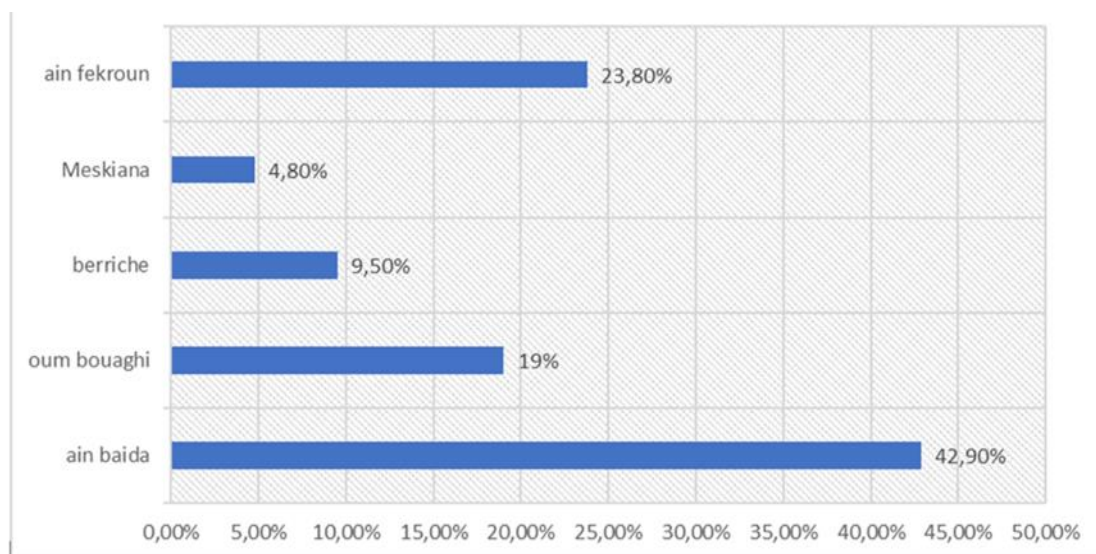


Figure 16 : Répartition géographique du cancer du sein HER2 positif dans la wilaya d'OEB

Ces résultats sont corrélés avec une étude statistique faite par le service d'oncologie médicale de l'EPH d'Ibn Sina-OEB et présenté au cours de la 1^{ère} journée de formation en oncologie, le 29 Octobre 2022, objectivant une incidence très élevée du cancer du sein dans la région d'Ain Beida avec un pourcentage de 40 %. Ceci fait appel à d'autres études épidémiologiques plus précises pour expliquer ce pic d'atteinte dans cette région.

1.3 Antécédents Familiaux

Parmi les 21 patientes ayant un cancer du sein type HER2, 10 patientes ne présentent pas d'antécédents familiaux de cancer, alors que le reste des patientes (52,4 %) avaient des antécédents familiaux de cancer, dont 38,1 % sont des antécédents familiaux de cancer du sein et sont réparties comme suit :

- 3 cas: Mère et tante maternelle atteintes de cancer du sein
- 3 cas: cousines et tante paternelle atteinte de cancer du sein
- 2 cas: sœur et fille atteinte de cancer du sein

Les antécédents familiaux de d'autre type de cancer (estomac, ovaire et cancer du côlon) représentent 14,3 %.

Tableau 4: Antécédents Familiaux de cancer

	Effectifs	Pourcentage %
cancer du sein	8	38,1
Autre cancer	3	14,3
pas d'ATCD	10	47,6
Total	21	100,0

Le cancer du sein tend à former des grappes dans certaines familles, Cette histoire familiale est associée, probablement, en raison de l'interaction entre les facteurs liés au mode de vie et les variations génétique. Les femmes dont la maladie s'est développée chez une proche parente du premier degré (mère, fille ou sœur) présentent un risque 2 fois plus élevé de cancer du sein, si cette parente a reçu son diagnostic de cancer dans un âge jeune avant sa ménopause, le risque est 3 fois plus élevé (C. Tlemsani & Delalogue, 2014).

5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires, les mutations les plus fréquentes sont celle qui touchent les gènes BRCA1 ou BRCA2, empêchant le gène d'agir comme suppresseur de

tumeur en réparant l'ADN endommagé. Une femme porteuse de la mutation au BRCA1 a une probabilité de 57 à 65% d'être atteinte du cancer du sein avant 70 ans, alors qu'une femme porteuse de la mutation au BRCA2 a une probabilité de 45 % à 55 % d'être atteinte du cancer du sein avant 70 ans (C. Tlemsani & Delalogue, 2014).

1.4 Contraception Orale

On remarque d'après les données de la présente étude que 10 femmes (47,6 %) ont utilisé la contraception orale, versus 11 femmes (52,4 %) qui ne l'ont pas utilisée.

Tableau 5 : Prise de contraception orale par les patientes

Contraception Orale	Effectifs	Pourcentage %
OUI	10	47,6
NON	11	52,4
Total	21	100,0

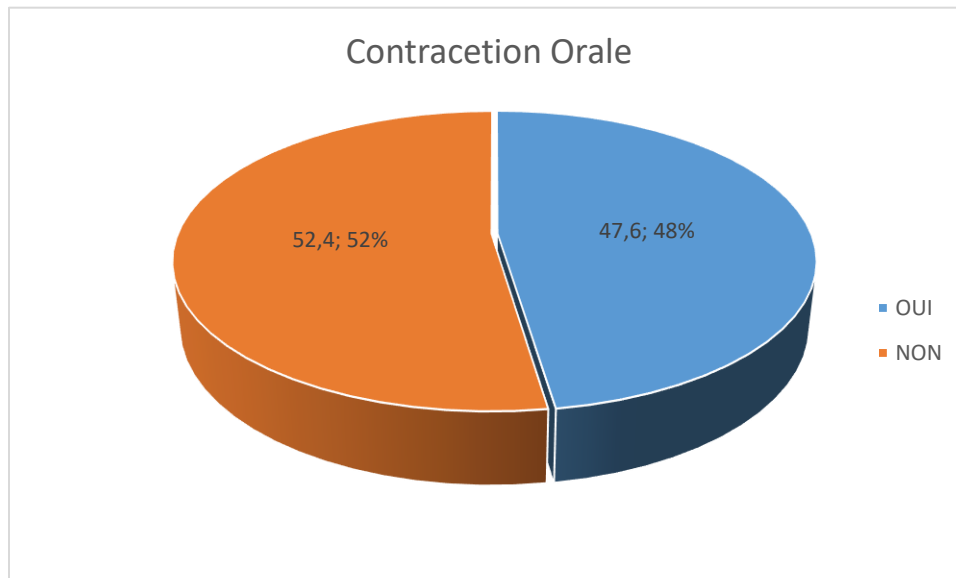


Figure 17 : Contraception Orale des patientes

Selon la littérature, l'augmentation du risque de cancer du sein par la prise d'une contraception orale apparaît minime, il est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, les études restent encore insuffisantes (A. Nkondjock & Ghadirian, 2005).

1.5 Ménopause

Dans la population étudiée, 13 patientes (61,9 %) étaient ménopausique, cependant leurs âges de la ménopause n'ont pas été mentionnés sur les dossiers, et 8 patientes (38,1 %) avaient une activité génitale positive (non ménopausique). Parmi les ménopausée deux patientes présentent une ménopause retardée (25 %).

Tableau 6 : Répartition des patientes en fonction de la ménopause.

Situation ménopausique	Effectifs	Pourcentage %
Ménopause	13	61,9
non ménopausique	8	38,1
Total	21	100,0

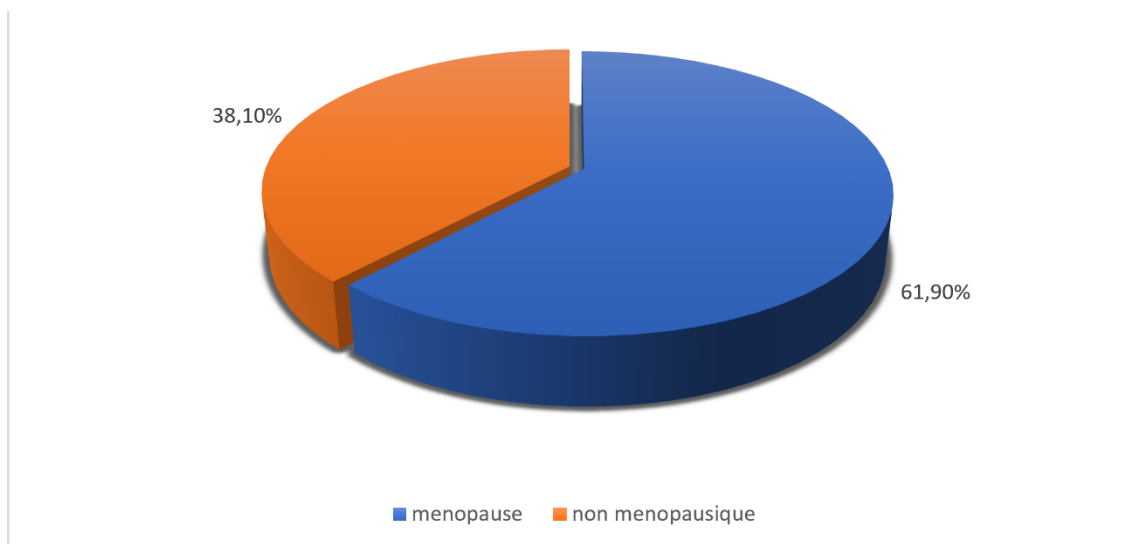


Figure 18 : Répartition des patientes en fonction de la ménopause.

Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (A. Nkondjock & Ghadirian, 2005).

2 Caractéristique de la maladie

2.1 Siège de la Tumeur

Selon l'examen clinique mentionné sur les dossiers médicaux des patientes de notre étude, l'atteinte est unilatérale intéressant le sein gauche chez la plupart des malades avec un pourcentage de 57,1 %, versus 42,9 % avec une atteinte droite.

Tableau 7 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur

siège de la tumeur	Effectifs	Pourcentage %
sein droit	9	42,9
sein gauche	12	57,1
Total	21	100,0

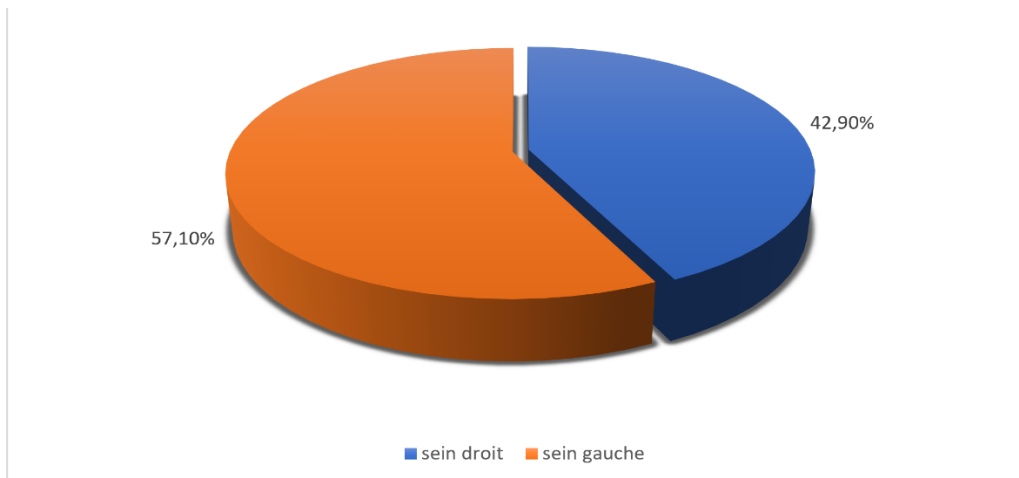


Figure 19 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur

Le cancer du sein est le plus souvent unilatéral, pour la majorité des auteurs, Les cancers du sein bilatéraux synchrones sont rares avec une fréquence entre 1,5 et 3,2 % (A. Khalil et al., 2016).

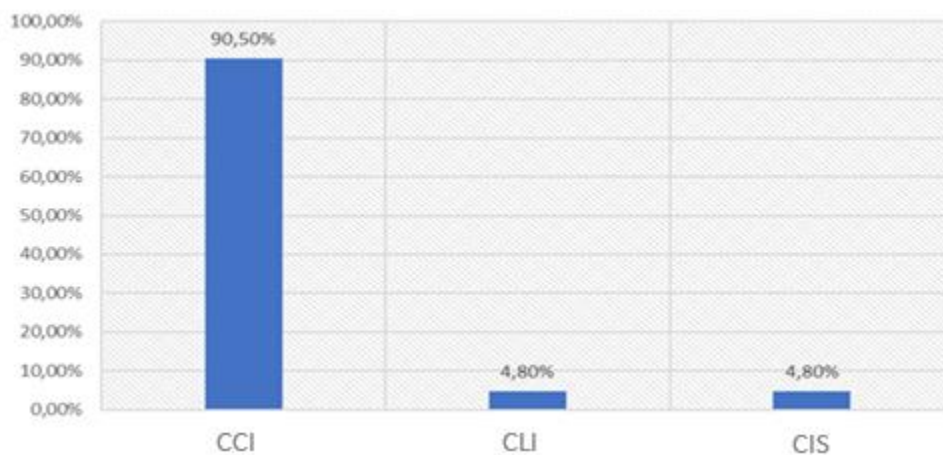
Les données de la littérature sont insuffisantes pour expliquer cette unilatéralité gauche.

2.2 Type histologique

D'après les résultats obtenus, on voit clairement que le type histopathologique le plus fréquent est le CCI chez 19 cas (90,50 %), tandis que le CLI vient en 2^{ème} rang, puis le carcinome in situ avec (4,8 %).

Tableau 8 : Répartition des patientes selon le type histologique du cancer

Type histologique	Effectifs	Pourcentage %
CCI	19	90,5
CLI	1	4,8
CIS	1	4,8
Total	21	100

**Figure 20:** Répartition des patientes selon le type histologique du cancer

Le carcinome canalaire infiltrant (actuellement dit carcinome infiltrant non spécifique) est la forme la plus fréquente de tumeur maligne du sein, le carcinome lobulaire infiltrant est plus rare (R. Gérard-Marchant & Contesso, 1981).

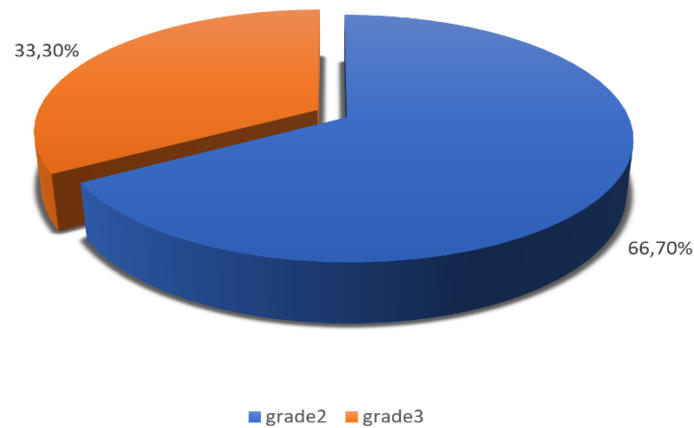
Sur le plan pronostic, le type histologique joue un rôle faible, par rapport aux autres facteurs pronostiques anatomopathologiques essentielle comme la taille et le grade histologique, ainsi l'index mitotique (G. MacGrogan, 2016).

2.3 Grade de différenciation cellulaire SBR

Selon les résultats ci-dessous, on remarque que la plupart des cas présente des carcinomes indifférenciés de haut grade (grade 2 et grade 3), avec prédominance du grade 2 (66,7 %).

Tableau 9 : Répartition des patientes en fonction du grade SBR

SBR	Effectifs	Pourcentage %
grade2	14	66,7
grade3	7	33,3
Total	21	100,0

**Figure 21**: Répartition des patientes en fonction du grade SBR

La différenciation tumorale est appréciée par le grade Scarff et Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston, en effet, il existe une différence pronostique nette entre les carcinomes de grade faible 1 et les carcinomes de haut grade 2 et 3, en effet, Les cancers dont l'aspect du tissu est très proche du tissu normal sont dits de faible grade et ils ont tendance à évoluer et à s'étendre plus lentement que les cancers avec un grade plus élevé qu'ils ont un mauvais pronostic (G.MacGrogan, 2016).

Différentes études ont été menées dans le but de déterminer si les caractéristiques des cancers du sein HER2 positives étaient différentes de celles des tumeurs HER2 négatives, pour cela une étude italienne est faite sur 1928 patiente atteinte de cancer mammaires primitives objectivant que les patiente HER2 positives (438 patientes) ont tous un haut grade SBR (grade 3) (C. Brugère-Chakiba, 2015).

2.4 Index de prolifération Ki67

D'après les résultats, on voit que l'index mitotique est supérieur (sup) à 20% dans 81% des cas (17 patientes), en revanche les malades qui ont un index de prolifération faible inférieur (inf) à 20% représentent seulement 19% soit 04 cas.

Tableau 10: Répartition des patientes en fonction de l'index de prolifération

Ki67	Effectifs	Pourcentage %
sup à 20%	17	81,0
inf à 20%	4	19,0
Total	21	100,0

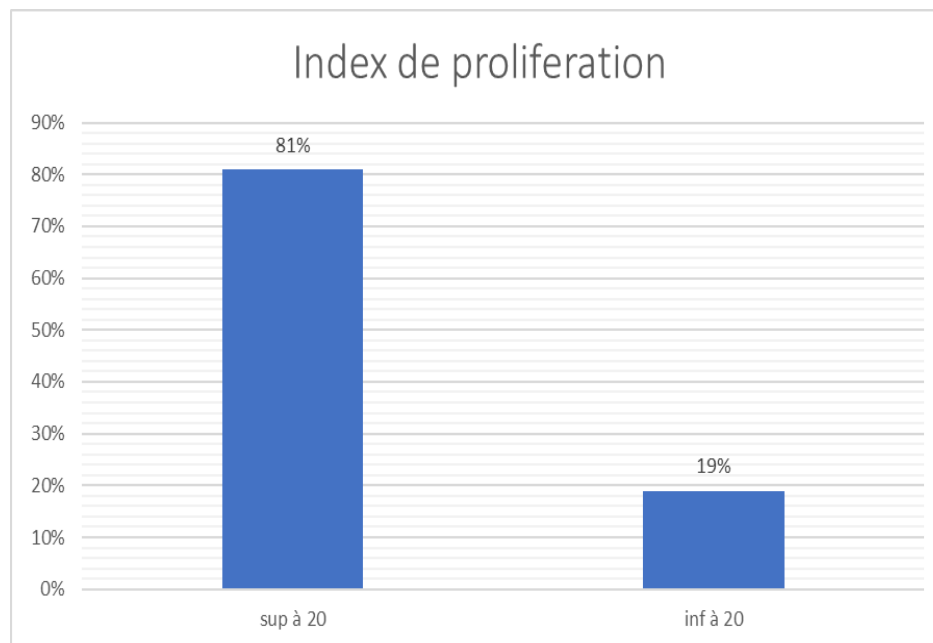


Figure 23: Répartition des patientes en fonction de l'index de prolifération

Une expression élevée de Ki67 est associée le plus souvent à une positivité des récepteurs HER2, C'est une protéine qui s'exprime pendant les phases de division cellulaire (G1, G2, S et M) et prédire le nombre des cellules cancéreuses qui sont en cours de mitose. Les études récentes confirment la relation entre un pronostic défavorable et un index Ki67 élevé, en effet, Le niveau d'expression de Ki67 est un facteur pronostique prédisant la survie sans rechute et la survie globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (S. Kilickap et al., 2014).

2.5 Situation Métastatique des patientes et Siège des métastases

L'étude a été menée sur 21 patientes dont 07 cas métastatiques soit (33,3%) de la population et 14 cas non métastatiques (66,7 %).

Après avoir diagnostiqué un cancer du sein chez la population à étudier ; un bilan d'extension a été demandé comprenant un scanner thoraco-abdomino-pelvien, et une scintigraphie osseuse à la recherche des métastases à distance.

D'après les réponses obtenues dans cette étude, les malades diagnostiquées avec des métastases synchrones sont représentés par (7 cas) dont la localisation métastatique la plus fréquemment retrouvées chez ces patientes est la localisation osseuse (4 cas).

Tableau 11 : Répartition des patientes selon la situation métastatique

situation métastatique	Effectifs	Pourcentage %
Metastatique	7	33,3
non metastatique	14	66,7
Total	21	100,0

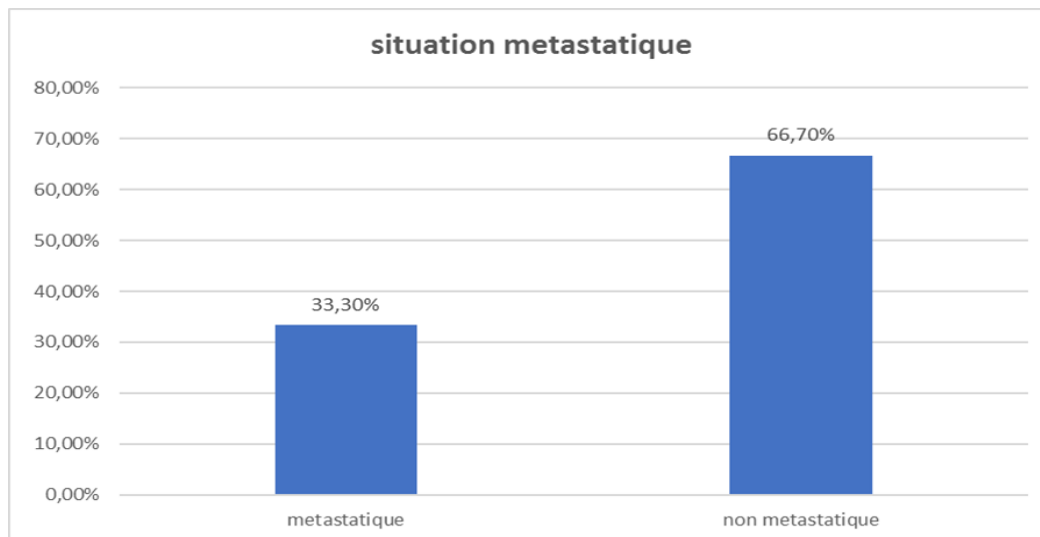


Figure 23 : La situation métastatique ou non métastatique de la population

La dissémination métastatique n'est pas un processus aléatoire, ce phénomène de préférence des cellules tumorales vis-à-vis d'un organe secondaire donné a été mis en évidence, il y a déjà plus d'un siècle par Stephen Paget, ce chirurgien britannique a étudié plusieurs centaines de patientes atteintes de cancer du sein, et après autopsie, a constaté que les cellules cancéreuses mammaires disséminaient de façon privilégiée au niveau du foie, du cerveau, des poumons et des os. (F. Coussy et al., 2019).

3 Traitement reçu

3.1 Chimiothérapie

Vu que la plupart de la population étudiée est non métastatique, 47,6 % des patientes ont reçu une chimiothérapie des stades localisée dont 28.6 % (6 patiente) ont bénéficié d'une chimiothérapie avant de se faire opérée (néoadjuvante) et 19 % (04 patiente) en Adjuvante après le geste chirurgicale. Les patientes, avec métastases, ayant reçu une chimiothérapie palliative représente 33.3 %. 04 patientes n'ont pas reçu de chimiothérapie vu leurs âges.

Tableau 12 : Répartition des patientes en fonction du type de chimiothérapie reçu

Type de Chimiothérapie	Effectifs	Pourcentage %
chimio adjuvante	4	19,0
chimio néo- adjuvante	6	28,6
chimio palliative	7	33,3
pas de chimiothérapie	4	19,0
Total	21	100,0

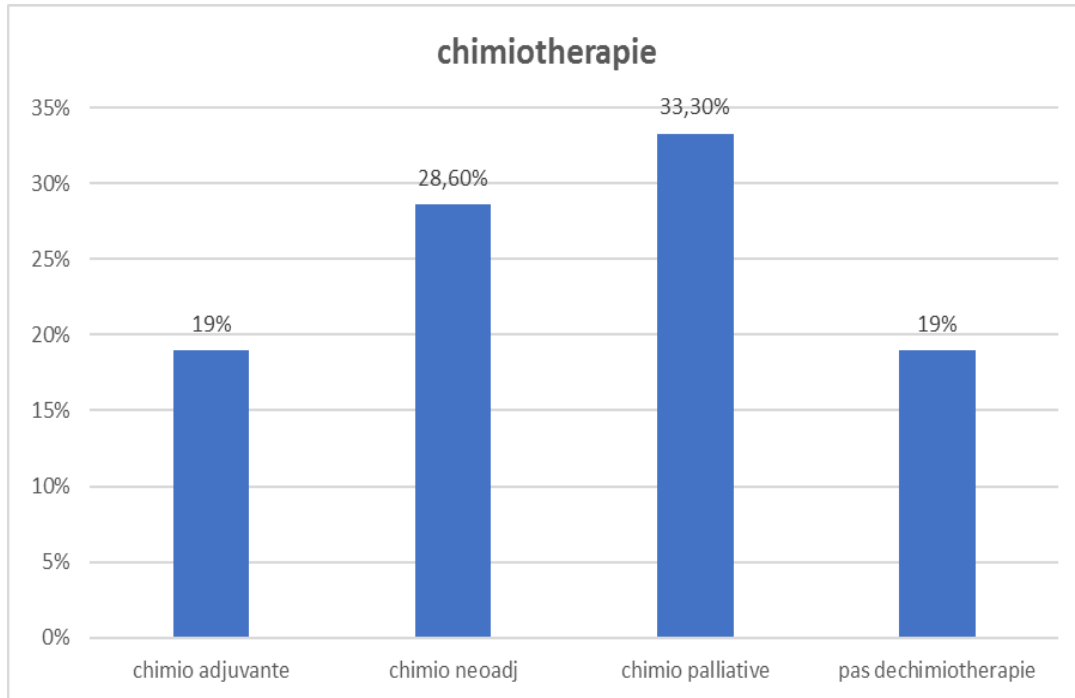


Figure 24: Répartition des patientes selon la chimiothérapie dans les situations non métastatique et métastatique

3.2 Thérapie ciblée (Trastuzumab)

Dans la population étudiée ; 61.90 % des patientes ont reçu un couplé de chimiothérapie et Trastuzumab avant d'être mise sous Trastuzumab en monothérapie pendant une année c'est le cas des patientes non métastatiques. 07 patientes ont bénéficiés de Trastuzumab en continu couplé à la chimiothérapie (28.6 %) c'est le cas des patiente métastatique.

Le traitement par Trastuzumab a été interrompu chez 9.5 % soit 02 malade à raison de :

- Première malade : Accident vasculaire ischémique AVC après 03 séances
- Deuxième malade : apparition des métastases cérébrales diffuses après 06 cures (5 MOIS) aboutissant au décès de la patiente.

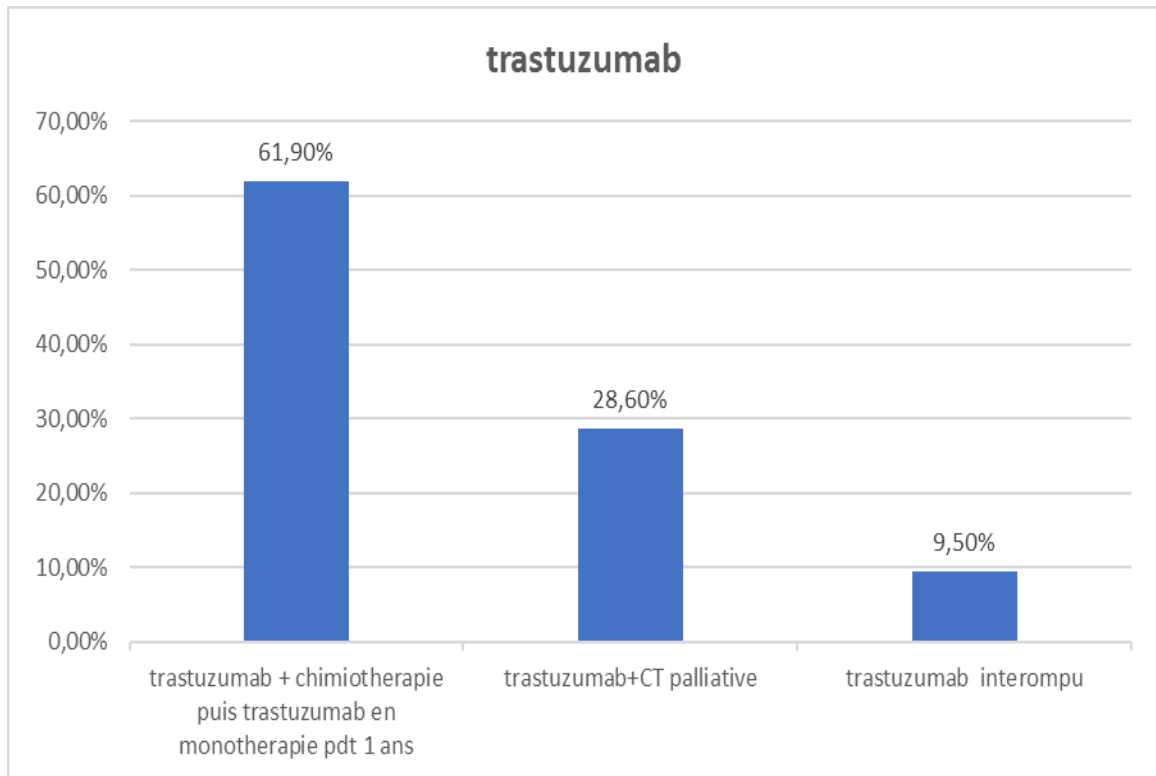


Figure 25 : Répartition des patientes en fonction des modalités d'administration du Trastuzumab

Selon plusieurs études, le protocole thérapeutique adapté pour la prise en charge du carcinome mammaire HER2+ repose sur l'administration du Trastuzumab en concomitant avec la chimiothérapie (N. Ismaili et al., 2013).

3.3 Toxicité Cardiaque

Dans la présente étude ; Une échocardiographie, pour chaque patiente, était demandé par l'oncologue avant de débiter les cures du Trastuzumab. Une très bonne tolérance du Trastuzumab a été remarquée chez les patientes ; les effets indésirables liés à la perfusion ne sont pas mentionnés sur les dossiers des patientes. Une seule patiente a présenté une diminution de la FEVG plus de 20% qui était réversible après avoir procédé à une fenêtre thérapeutique de 2 mois.

Dans l'essai multicentrique HERA, une analyse à 3,6 ans de suivi, l'incidence de l'arrêt du Trastuzumab suite à la toxicité cardiaque a été faible de 5,1 %.

L'étude FinHER, qu'est un essai randomisé multicentrique de phase 3, a comparé une chimiothérapie en association avec le trastuzumab versus une chimiothérapie sans trastuzumab, ainsi elle a évalué la survenue d'une toxicité cardiaque au cours, objectivant une meilleure tolérance et aucune cardiotoxicité n'était observée dans le bras traité par Trastuzumab (N. Ismaili et al., 2013).

3.4 Survie globale

Mars 2023, est le mois de la fin d'analyse des donnée, on a conté 05 décès et 16 malade qui sont toujours en vie.

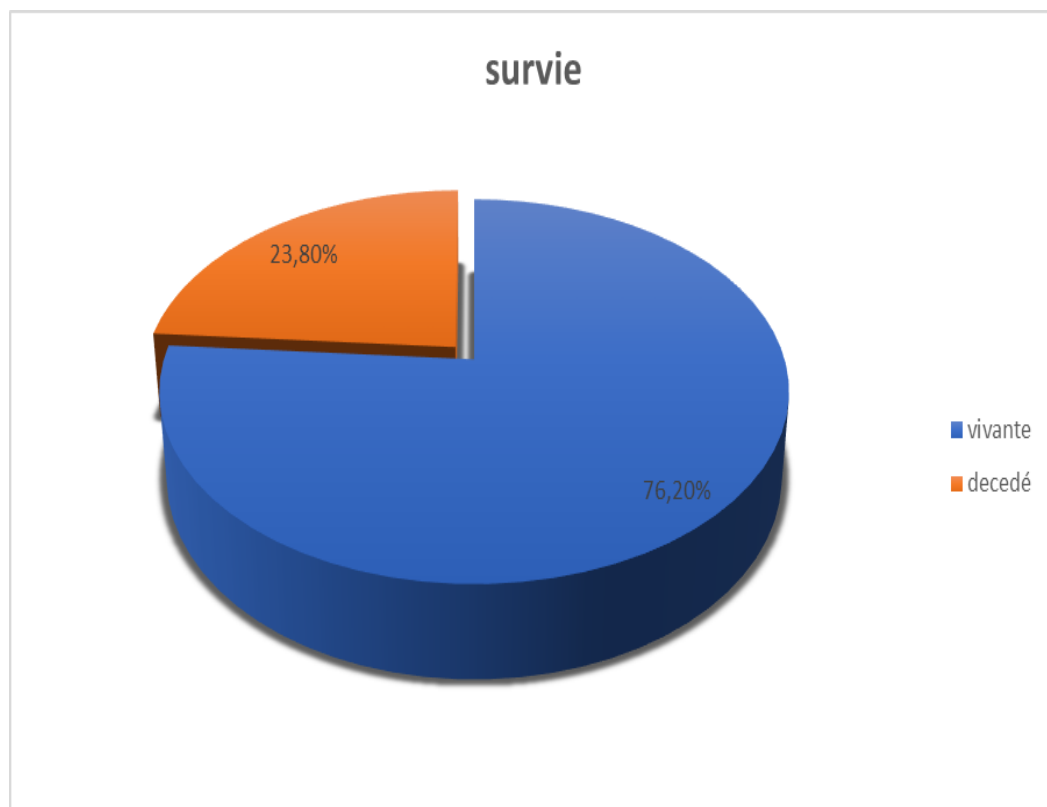


Figure 26 : Répartition des patientes en fonction de la survie des patientes

Tableau 13 : Réparation des patientes selon la survie globale en fonction de la situation métastatique ou non

situation métastatique	Total	nombre de décès	Patientes vivantes	
			Nombre	Pourcentage %
Métastatique	7	4	3	42,9
non métastatique	14	1	13	92,9
Total	21	5	16	76,2

D'après la courbe de survie de « Kaplan Meier », les 5 décès enregistrés concernent 04 cas métastatiques et une seule patiente non métastatique.

La survie globale chez les patientes en situation non métastatique est de 92,9 % à 2 ans, alors que, la probabilité de survie globale chez les patientes en situation métastatique enregistre une diminution, elle passe de 85,7 % à 1 an, à 35,7 % à 2 ans.

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant : $\text{Khi}^2 = 5,66$, avec $p\text{-value} = 0,02 < 0,05$. La différence entre les deux variables est significative, elles sont donc dépendantes.

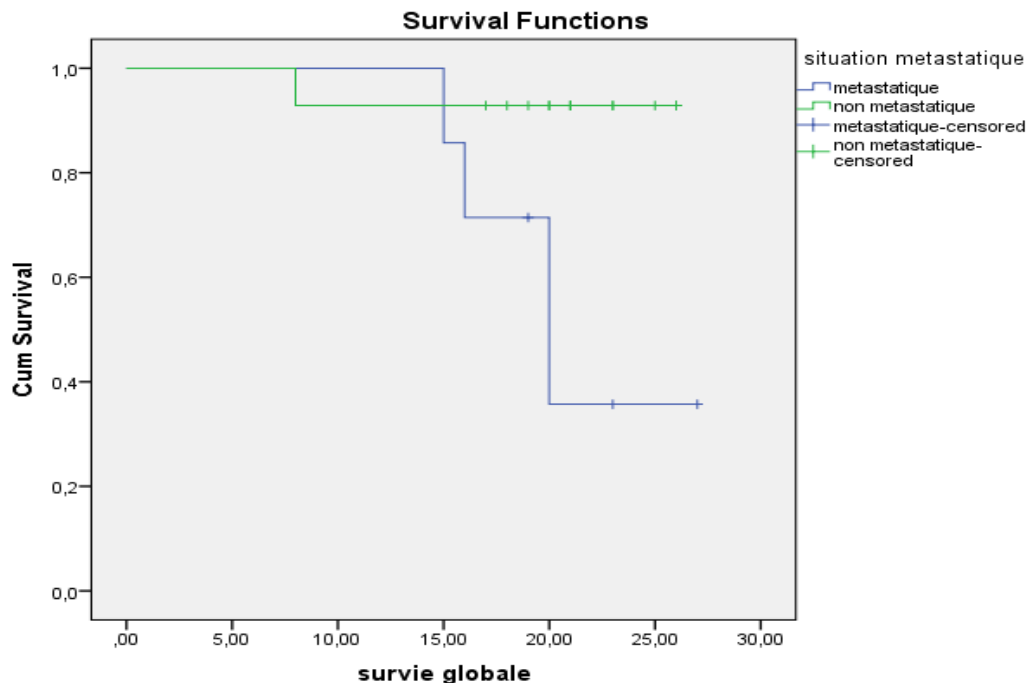


Figure 27 : Survie globale en fonction de la situation métastatique

3.5 Survie sans rechute

Sur 21 patientes, les rechutes sont survenues chez seulement 06 malades, dont 02 non métastatique.

A l'aide de la courbe de survie de « Kaplan Meier » ci-dessous, l'évaluation de la survie sans rechute au traitement par Trastuzumab dans la population à étudié donne les résultats suivants :

- Sur 21 patientes, les rechutes sont survenues chez 4 patientes en situation métastatique, et 02 patientes en situation non métastatique
- Pour les patientes non métastatique: survie sans rechute est de 92,9 % à 1 an puis elle subit une diminution légère à 2 ans et passe à 81,3 %
- Pour les patientes métastatiques : la probabilité de survie sans rechute est de 85,7% à un an et de 71,4 % à 18 mois et elle diminue jusqu'à 35,7 % à 2 ans.

Tableau 14 : répartition de la population selon la rechute au traitement

	Effectifs	Pourcentage %
rechute	6	28,6
control de la maladie	15	71,4
Total	21	100,0

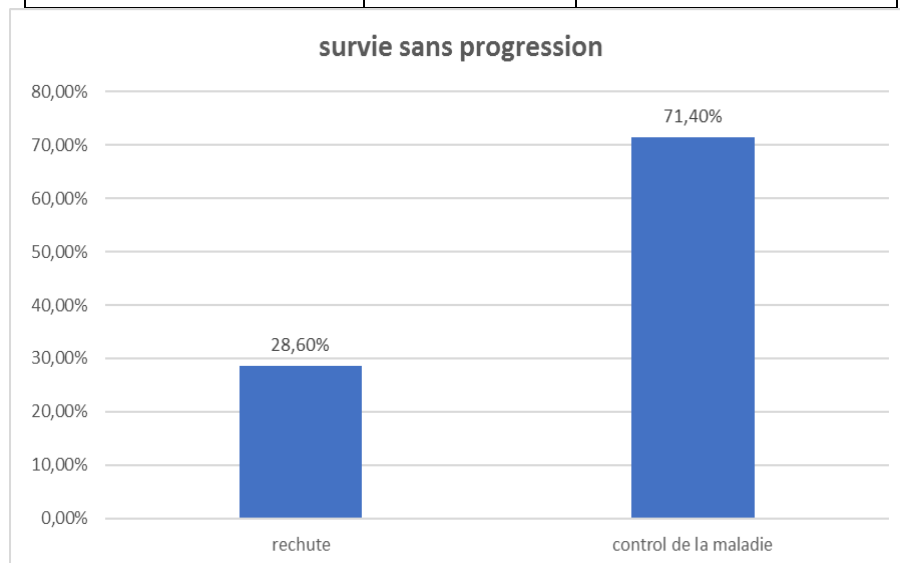


Figure 28 : répartition des malades selon les rechutes au traitement

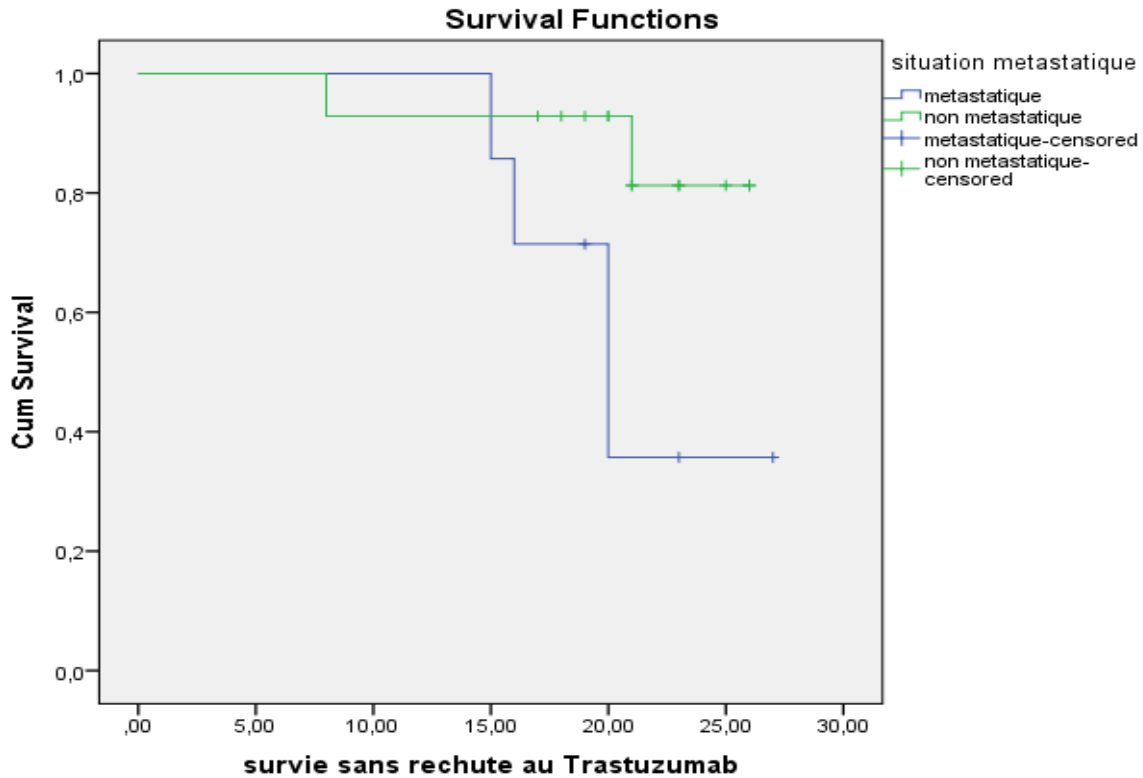


Figure 29: Survie sans Rechute au Trastuzumab

La survie globale, et la survie sans rechute, sont les deux critères essentiels pris pour accomplir l'objectif principal de cette étude qui consiste à évaluer l'efficacité du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, en comparant les résultats sus cités avec des études menées sur des populations ont presque les mêmes caractères en termes d'épidémiologie, caractéristique de la maladie et de la situation métastatique :

L'étude de NSABP-B31/ NCCTG N9831 (North Central Cancer Treatment Group) concerne la population non métastatique, a inclus 2 043 patientes présentant un cancer du sein HER2 (+), Les patientes étaient randomisées entre une chimiothérapie seule et une chimiothérapie associée au Trastuzumab. Avec un recul médian de 24 mois, Les résultats étaient en faveur d'un avantage statistiquement significatif de l'association Trastuzumab-chimiothérapie en termes de SSR avec un pourcentage de 85,3 %, versus 67,1 % et en terme de SG (91,4 % versus 86,6 %).

Dans notre étude, la survie globale chez les patientes en situation non métastatique est de 92,9 % à 2 ans, tandis que, la survie sans rechute est de 92,9 % à 1 an puis elle subit une diminution légère à 2 ans et passe à 81,3% (M. Campone et al., 2011).

Alors que l'étude observationnelle rétrospective, monocentrique, de l'institut Bergonié (Bordeaux), mené à évaluer l'efficacité du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2 positif des stades métastatique, entre le 1er octobre 2007 et le 1er janvier 2013, intéressant 188 patientes, ayant reçu au moins une dose de Trastuzumab ; la prise en charge thérapeutique repose dans 39 des cas sur un traitement par chimiothérapie seule, et sur le Trastuzumab couplé à la chimiothérapie dans le deuxième bras, Les résultats ont montré que la probabilité de Survie globale à 1 an est de 84 % puis elle passe à 40 % à 5 ans. Elle est estimée à moins de 19 % à 10 ans (T. GENEVEE, 2014).

Ces taux sont en concordance avec ceux obtenus dans la présente étude, la probabilité de survie globale chez les patientes en situation métastatique est de 85,7 % à 1 an puis elle passe jusqu'à 35,7 % à 2 ans.

Conclusion

Le trastuzumab, premier traitement par anticorps monoclonal humanisé ciblant un oncogène, représente une vraie révolution concernant la prise en charge et l'histoire naturelle du cancer du sein surexprimant HER2

Dans le présent travail et afin d'évaluer l'efficacité de cette thérapie, différents critères ont été mis en considération principalement la survie globale, et la survie sans rechute, dont la survie globale de nos patientes en situation non métastatique est de 92.9 % à 2 ans, et la survie sans rechute était de 92,9 % à 1 an puis passe à 81,3 % à 2 ans. Pour la population métastatique la survie globale et la survie sans rechute sont respectivement de 85,7 % et 35,7 % à 2 ans.

Les résultats obtenus sont clairement en faveur du bénéfice apporté par le Trastuzumab qui était supérieur au risque de survenue des effets secondaires interrompant la poursuite de ce traitement. De ce fait nous pouvons conclure que le Trastuzumab est efficace dans le traitement du cancer du sein HER2+ et avec une bonne tolérance.

Références

- ❖ Aude, L. C. (2016). *RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE*. Université de Bourgogne.
- ❖ Bidard, F. C., & Poupon, M. F. (2012). Biologie du processus métastatique. In *Medecine/Sciences* (Vol. 28, Issue 1, pp. 89–95). <https://doi.org/10.1051/medsci/2012281022>
- ❖ Blay, G. des G. J.-Y., & Les. (2017). *Les Therapies*. Springer-Verlag France,.
- ❖ Bouzid, K., Bedairia, N., & Marty, M. (2012). Anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie. *Pathologie Biologie*, 60(4), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.05.008>
- ❖ Brugère-Chakiba, C. (2015). *Traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif: à propos de l'étude EORTC LAPATAX* [Université Bordeaux Segalen]. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01199203>
- ❖ Campone, M., Berton-Rigaud, D., Bourbouloux, E., Sophie, S., Zanetti, A., & Frenel, J. S. (2011). Les cancers du sein HER2: Que devons-nous retenir dans notre pratique clinique quotidienne? In *Bulletin du Cancer* (Vol. 98, Issue 2, pp. 154–163). John Libbey Eurotext. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1306>
- ❖ Clere, N. (2016). Les traitements du cancer du sein. *Actualites Pharmaceutiques*, 55(558), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.012>
- ❖ Coussy, F., Bonin, F., Azorin, P., Tariq, Z., & Driouch, K. (2019). Biology of metastases and molecular mechanisms of their formation. In *Bulletin du Cancer* (Vol. 106, Issue 1, pp. 24–36). John Libbey Eurotext. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.11.010>
- ❖ De Cremoux, P. (2011). Hormonothérapie des cancers du sein. In *Bulletin du Cancer* (Vol. 98, Issue 11, pp. 1311–1319). John Libbey Eurotext. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1466>
- ❖ Dreyer, C., Raymond, E., & Faivre, S. (2009). Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. In *Revue de Medecine Interne* (Vol. 30, Issue 5, pp. 416–424). <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.12.022>
- ❖ Emile, D., Marc, E., & Joseph., G. (2016, March). Référentiels Cancers du sein. *Direction de La Communication - Direction de l'organisation Médicale et Des Relations Avec Les Universités*, 36.

- ❖ Faure, S. (2015). Anti-cancer targeted therapies (1/2). *Actualites Pharmaceutiques*, 54(546), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.03.014>
- ❖ Fitoussi, A. (2011). *Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction*. Elsevier Masson SAS.
- ❖ Fournier, A., Touillaud, M., & Clavel-Chapelon, F. (2022). *Facteurs de risque de cancer du sein*. <https://hal.science/hal-03575330>
- ❖ G.J. Tortora, S. R. G. (1994). *Principes d'anatomie et de physiologie* (Deuxième é). DE BOECK SUP.
- ❖ GENEVEE, T. (2014). *Prescription de Trastuzumab IV dans le carcinome mammaire métastatique HER2+ : données épidémiologiques, modalités de prescription, évaluation de l'efficacité au sein d'un CLCC et proposition d'une dose IV standardisée*. UNIVERSITE DE BORDEAUX 2 - Victor Segalen.
- ❖ Hélène Sancho-Garnier 1, M. C. 2. (2019). Breast cancer epidemiology. In *Presse Medicale* (Vol. 48, Issue 10, pp. 1076–1084). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>
- ❖ Hubbard, S. R. (2005a). EGF receptor inhibition: attacks on multiple fronts. *Cancer Cell*, 7, 287--288. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.004>
- ❖ Hubbard, S. R. (2005b). EGF receptor inhibition: Attacks on multiple fronts. In *Cancer Cell* (Vol. 7, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.004>
- ❖ Ismaili, N., Elmajjaoui, S., Tahri, A., Benjaafar, N., Errihani, H., & Belbaraka, R. (2013). Le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein. *Presse Medicale*, 42(7–8), 1069–1080. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.01.054>
- ❖ Khalil, A. I., Bendahhou, K., Mestaghanmi, H., Saile, R., & Benider, A. (2016). Cancer du sein bilatéral synchrone: Expériences du centre Mohammed VI pour le traitement des cancers CHU Ibn Rochd Casablanca. *Pan African Medical Journal*, 25, 1–6. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.121.9967>
- ❖ Kilickap, S., Kaya, Y., Yucel, B., Tuncer, E., Babacan, N. A., & Elagoz, S. (2014). Higher Ki67 expression is associates with unfavorable prognostic factors and shorter survival in breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(3), 1381–1385. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.3.1381>
- ❖ Lasfargues, G. (2018). *Cancer et travail. Comprendre et agir pour éliminer les cancers*

- professionnel.*
- ❖ LION, M. (2015). *Biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements par thérapies ciblées dans le cancer du sein.* l'UNIVERSITE DE LORRAINE Mention.
 - ❖ MacGrogan, G. (2016). Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce. In *Cancer du Sein.* Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/b978-2-294-74449-5.00005-8>
 - ❖ MANSOURI, M. A. (2017). *PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2 POSITIF.* CADI AYYAD.
 - ❖ Molnar-Stanciu, D., Guimas, V., Bensalem, A., & Thiery-Vuillemin, A. (2012). Thérapie ciblée et cancer du sein: État de l'art. *Pathologie Biologie*, 60(4), 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.05.012>
 - ❖ Morère, J.-F., Penault-Llorca, F., Aapro, M. S., & Salmon, R. (2007). *Le cancer du sein.* Springer-Verlag.
 - ❖ Namer, M., Gligorov, J., Héry, M., & Spielmann, M. (2010). *Cancer du sein en situation métastatique : Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie -- Nice · Saint-Paul-de-Vence 7-9 Janvier 2010.* Springer-Verlag France.
 - ❖ Namer, M., Héry, M., Spielmann, M., Gligorov, J., & Penault-Llorca, F. (2012). *Cancer du sein: Compte-rendu du 12e cours supérieur francophone de cancérologie-Nice Saint-Paul-de-Vence 19-22 Janvier 2011.*
 - ❖ Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., & Nishida, N. (2022). *Vascular Health and Risk Management Angiogenesis in Cancer Angiogenesis in cancer.* <https://doi.org/10.2147/vhrm.s23213>
 - ❖ Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (2005). Risk factors and risk reduction of breast cancer. In *Medecine/Sciences* (Vol. 21, Issue 2, pp. 175–180). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>
 - ❖ Philippe Descamps, François Goffinet, B. R.-T. (2016). Cancer du sein Dépistage et prise en charge. In *Elsevier Masson.*
 - ❖ R. Gérard-Marchant, & Contesso, D. G. (1981). Types histologiques des tumeurs du sein. In *Classification Histologique Internationale des Tumeurs n°2* (2^{eme}, Issue 1, p. 71). ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis-9165>
 - ❖ Robert, J. (2013). Biologie de la métastase. *Bulletin Du Cancer*, 100(4), 333–342.

<https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1724>

- ❖ Sami, P. S., Bensalem, P. A., Benzidane, P. N., Bouzid, P. K., Ferhat, P. R., Kouchkar, D. A., & Terki, P. N. (2016). *Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein* (Direction). Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière.
- ❖ Selby, M. A. K. and P. J. (2005). *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer* (Fourth Edi).
- ❖ Stewart, B. W., & Kleihues, P. (2005). *LE CANCER DANS LE MONDE* (C. mondiale de la S. (OMS)e international de R. sur le C. (CIRC) (ed.)). Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC).
- ❖ Sylvie Dansereau, D. F., & Résumé. (2006). *La thérapie ciblée en oncologie. 39.*
- ❖ Tlemsani, C., & Delalogue, S. (2014). Identification et prise en charge d'un haut risque de cancer du sein. État des lieux 2014. *Oncologie*, 16(9–10), 413–418. <https://doi.org/10.1007/s10269-014-2447-2>

website

- ❖ <https://www.tocris.com/cn/cell-biology/angiogenesis>
- ❖ <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-296/inhibiteurs-de-la-parp-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>
- ❖ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115303088>

Résumé

Résumé

Le développement de la biologie moléculaire et la compréhension du rôle de la surexpression du récepteurs HER2 dans la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses mammaires, a permis le développement de la thérapie ciblée anti-HER2 englobant des anticorps monoclonaux qui se complexent aux récepteurs de la surface cellulaire cancéreuse comme le Trastuzumab.

L'objectif de notre étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité du traitement par Trastuzumab dans de cancer du sein surexprimant le récepteur HER2, ainsi la sécurité de cette nouvelle approche thérapeutique. C'est une étude mené sur les données des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, suivies au niveau du service d'oncologie médicale de l'EPH Ibn Sina de la wilaya d'Oum Bouaghi, entre l'année 2021 et 2023, et ayant reçu au moins une cure de la thérapie ciblée anti HER2

En comparaison avec les données de la littérature, les résultats étaient en faveur d'un grand bénéfice de cette thérapie dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer mammaire HER2 positif avec une meilleure tolérance par rapport aux autres thérapies classiques.

Les mots clé : cancer du sein, récepteurs HER2, thérapie ciblée, Trastuzumab.

Abstract

The development of molecular biology and the understanding of the role of HER2 receptor overexpression in the growth and proliferation of breast cancer cells have led to the development of targeted therapy against HER2, including monoclonal antibodies that bind to cancer cell surface receptors like Trastuzumab.

The objective of our retrospective study is to evaluate the effectiveness of Trastuzumab treatment in HER2-positive breast cancer on the HER2 receptor, as well as the safety of this new therapeutic approach. This is a retrospective study conducted on data from known patients with HER2-positive breast cancer, who were followed at the Medical Oncology Department of EPH Ibn Sina in the Oum Bouaghi province Between the year 2021 and 2023, received at least one course of targeted anti-HER2 therapy.

In comparison with the literature data, the results strongly support a significant benefit of this therapy in the management of known HER2-positive breast cancer patients, with better tolerance compared to other conventional therapies.

Keywords: breast cancer, HER2 receptors, targeted therapy, Trastuzumab.

ملخص

تطور علم الأحياء الجزيئي وفهم دور افراط تعبير المستقبلات HER2 في نمو و تكاثر الخلايا السرطانية سمح بتطوير علاج موجه و مضاد يستهدف هاته المستقبلات و الذي يتضمن أجسام مضادة ترتبط بمستقبلات السطح للخلية السرطانية مثل تراستوزوماب.

الهدف من دراستنا هو تقييم فعالية العلاج بالتراستوزوماب في سرطان الثدي الذي يعبر عن مستقبل HER2، وكذلك سلامة هذا النهج العلاجي الجديد. هاته الدراسة اجريت على بيانات المرضى المصابين بسرطان الثدي من نوع HER2+، والذين تم متابعتهم في قسم الأورام السرطانية بمستشفى ابن سينا في ولاية أم البواقي، ما بين عام 2021 و 2023، والذين تلقوا على الأقل جرعة واحدة من العلاج المستهدف المضاد لـ HER2+.

بمقارنة دراستنا مع البيانات العلمية المعتمدة كانت النتائج التي تحصلنا عليها تشير إلى فائدة كبيرة لهذا العلاج من حيث الرعاية الصحية للمرضى ضد هذا المرض مع عدم وجود اعراض جانبية خطيرة.

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي، مستقبلات HER2 ، العلاج المستهدف، تراستوزوماب