



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERRI Tizi-Ouzou

جامعة مولود معمري تيزي وزو

Faculté de Médecine

كلية الطب

Département de Pharmacie

قسم الصيدلة

N° D'ORDRE :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

Sous le thème

**Etude rétrospective évaluant l'efficacité du Trastuzumab dans la prise en charge du cancer du sein HER2+ au niveau du service d'oncologie, unité de Belloua, CHU de Tizi-Ouzou**

Soutenu publiquement le 18/07/2022

Réalisé par :

CHEBILI Sara

OUMOUSA Lyasmine

DJAOUANI Ferroudja

YOUSSAIDENE Cylia

Encadré par : Dr ALLEL Lynda

Co-encadré par : Pr TIBICHE Arezki

Membres de Jury :

Pr HADHOUM. N M.C.B Faculté de médecine UMMTO Présidente de Jury

Dr AMMOUR.H M.A.H.U C.H.U Examinatrice

Dr SELLAH. N M.A.H.U Faculté de médecine UMMTO Examinatrice

2021/2022

*Pour le souvenir de tous ceux que cette maladie a emporté ;*

*Pour l'espérance qui habite ceux qui se battent contre elle ;*

*Pour le respect de ceux qui en sont guéris ;*

*A tous les patients qui croient en nous.*

# *Remerciements*

*Nous remercions Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadrant **Dr ALLEL Lynda**, pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail, et qui a fait preuve d'écoute, de patience et de compréhension.*

*A notre présidente de jury, **Pr HADHOUM Nadia**, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury. Veuillez accepter, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.*

*Nous remercions également le **Pr TIBICHE**, notre co-encadrant pour le temps qu'il a pris pour nous malgré son emploi du temps très chargé. Merci de nous avoir guidé et d'avoir su répondre à nos interrogations et nos attentes quant à la réalisation de ce travail. Nous vous sommes reconnaissantes pour votre présence et votre disponibilité.*

*Nous tenons aussi à exprimer notre gratitude au **DR SELLAH N**, Maître-Assistante en Pharmacognosie et au **DR AMMOUR H**, maître-assistante en oncologie, d'avoir accepté de consacrer leur temps afin d'évaluer notre travail et nous honorer autant que membres de jury.*

*Un vif remerciement au **Dr GACEM** et à toute l'équipe du service d'oncologie médicale de l'unité Balloua du CHU de Tizi-Ouzou, qui nous a autorisé la réalisation de ce travail.*

*Enfin, nous tenons à remercier nos familles et nos amis, qui ont été un soutien très important pour la réussite de nos études.*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour*

*A ma tendre maman*

*Celle qui m'a donné la vie, qui m'as élevé, qui m'a toujours poussé vers la réussite, la personne la plus digne de mon estime, quoi que je fasse ou je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été une source de force pour tout surmonter.*

*A mon très cher papa*

*Mon épaule solide, l'oreille attentive compréhensive, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager durant toutes ces longues années d'études, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.*

*A mes très chers frères Lounes, Rayane et Amine, sur qui j'ai pu et pourrai, compter dans le futur. Puissions-nous rester unis et solidaires. A mes deux tantes paternelles Zahia et Ferroudja, ma grand-mère qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je ressens pour vous.*

*A mes tantes et oncles maternels qui m'ont toujours infailliblement soutenu.*

*A toi Nass, qui a partagé avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail et qui m'a chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.*

*A mes meilleures Djoudjou, Mélissa et Lyasmine, mes plus belles découvertes durant mon cursus, avec qui j'ai partagé des moments précieux et sans qui ce travail n'aura pas vu le jour.*

*A tous mes amis,*

*A tous ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité,*

*A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.*

**SARA**

*Je dédie ce travail*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*A mes très chers parents Karim et Dahbia que j'adore*

*Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Vos sacrifices et vos efforts sans limites furent pour moi un constant encouragement. Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier. Que dieu vous garde et vous accorde une longue vie.*

*A mes très cher(e)s frères et sœurs*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour les sentiments fraternels, d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard.*

*A ma tante Nadja*

*Une femme extraordinaire, forte et douce, qui n'a jamais cessé de prier pour moi, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A toute ma famille paternelle et maternelle*

*A mon quadrinôme*

*Mélissa, Djoudjou et Sara pour leur patience et compréhension tout au long de ce projet.*

*A tous mes enseignants tout au long de mes études.*

*A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et de diminuer leurs souffrances.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer*

**LYASMINE**

*C'est avec une grande fierté et une vive émotion que je dédie le fruit de mes longues années d'études ;*

***À la mémoire de ma chère tante Djazira***

*Disparue très tôt mais qui restera à jamais dans le cœur et dans la mémoire.*

***À la mémoire de mes grands-parents Belaid et Kaïssa***

*J'ai voulu que vous soyez là pour admirer ma réussite, votre enfant est aujourd'hui Docteur.*

***À mon cher papa Belaid***

*Permetts-moi de t'exprimer mon grand amour, mon attachement et ma haute considération. Tu es mon exemple éternel et mon soutien moral. Je suis fière de la femme que je suis devenue grâce à toi. Merci, n'est qu'un simple mot devant tous les sacrifices et les efforts que tu as déployé pour mon éducation et ma formation.*

***À ma très chère maman Nouara***

*Ton amour, ta générosité et ton soutien m'ont guidé tout au long de mon chemin, quelques soit les termes et les éloges embrassées, je ne parviendrai jamais à t'exprimer ma reconnaissance, ma gratitude et mon amour. Je te souhaite longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

***À mes frères Amazigh et Yani***

*Les prunelles de mes yeux, merci pour votre amour inconditionnel, vous me comblez de joie incessamment.*

***À ma chère tante et confidente Aziza***

*Dans les bons comme les moins bons moments tu étais là, je t'aime du plus profond de mon cœur.*

***À mon oncle Farid et ma tante Saïda***

*Les mots ne peuvent pas exprimer ma reconnaissance et mon amour à votre égard. Vous avez toujours répondu présents pour m'aider et m'encourager.*

***À mes deux étincelles Lahna et Narimane***

*Avec qui je retrouve mon âme d'enfant, vous êtes mes anges adorés.*

***À mon compagnon de route***

*Qui me soutient et me pousse à devenir meilleure jour après jour. Tu as toujours cru en moi, tu n'as jamais cessé de m'épauler depuis le premier jour. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi. Je remercie le bon Dieu qui a croisé nos chemins.*

***À Sara, Meli et Lyasmine***

*Nous avons enduré pas mal d'épreuves ensemble, merci pour tous les beaux souvenirs. Je vous souhaite toute la réussite et le bonheur.*

***À tous ceux qui m'ont accompagné durant ces années, que ce travail traduise ma gratitude envers vous.***

***FERROUDJA***

*Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de Dieu Tout Puissant*

*À mes très chers parents*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous. Que Dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*

*À mes très chers frères Lyès et Yanis, ceux avec qui j'ai partagé mes rires ; ceux qui sont toujours près de moi à m'encourager et me motiver à faire ressortir le meilleur de moi-même.*

*À ma sœur Lyza et son mari Slimane qui m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.*

*À mon grand-père adoré Saïd, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, tes douaas et tes encouragements.*

*À la mémoire de mes grands-mères, que Dieu les accueille en son vaste paradis.*

*A tous mes cousins, cousines, tantes et oncles, Et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.*

*À mes consœurs : Lyasmine, Sara et Djoudjou merci pour votre patience, votre tolérance et pour tous les moments qu'on a partagé ensemble afin de donner naissance à ce travail.*

**CYLIA**

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

DEDICACES

LISTE DES ABREVIATIONS.....iv

LISTE DES TABLEAUX.....viii

LISTE DES FIGURES.....ix

INTRODUCTION GENERALE ..... 1

OBJECTIFS DE L'ETUDE ..... 3

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : CANCER DU SEIN

1 ANATOMIE DU SEIN..... 4

2 PHYSIOPATHOLOGIE..... 5

3 EPIDEMIOLOGIE ..... 5

4 LES FACTEURS DE RISQUES ..... 6

4.1 LES FACTEURS NON MODIFIABLES.....7

4.2 LES FACTEURS MODIFIABLES ..... 8

5 CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE..... 9

6 CLASSIFICATION TNM ..... 9

7 FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DU CANCER DU SEIN ..... 11

7.1 DEFINITIONS GENERALES ..... 11

7.2 FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LE CANCER DU SEIN..... 11

8 DIAGNOSTIC ..... 13

9 TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN ..... 13

9.1 LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT..... 13

9.2 CHOIX DE LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE..... 14

9.3 TYPES DE TRAITEMENT ..... 14

10 SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE ..... 16

CHAPITRE II : THERAPIES CIBLEES

1 DESCRIPTION..... 17

2 CLASSIFICATION DES THERAPIES CIBLEES..... 17

2.1 SELON LEUR NATURE..... 17

2.2	SELON LEURS CIBLES .....	18
3	TOXICITE DES THERAPIES CIBLEES.....	22
CHAPITRE III : TRASTUZUMAB		
1	SYNTHESE DES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	25
2	PRESENTATION DU TRASTUZUMAB .....	28
3	LA CIBLE HER2.....	29
4	MECANISME D’ACTION .....	32
5	PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES .....	35
6	INDICATIONS DU TRASTUZUMAB DANS LE CANCER DU SEIN .....	36
7	POSOLOGIE ET MODALITES D’ADMINISTRATION.....	37
7.1	CANCER DU SEIN PRECOCE .....	37
7.2	CANCER DU SEIN METASTATIQUE.....	37
8	EFFETS INDESIRABLES .....	38
8.1	CLASSEMENT SELON LA FREQUENCE DE SURVENUE .....	38
8.2	TOXICITE CARDIAQUE .....	39
PARTIE PRATIQUE		
MATERIEL ET METHODES		
1	TYPE DE L’ETUDE .....	41
2	LIEU ET PERIODE DE L’ETUDE .....	41
3	POPULATION DE L’ETUDE .....	41
4	RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES .....	41
5	CRITERES D’INCLUSION .....	41
6	CRITERES DE NON INCLUSION .....	41
7	ANALYSE STATISTIQUE .....	41
RESULTATS		
1	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION .....	43
2	ANALYSE DESCRIPTIVE .....	47
2.1	SIEGE DE LA TUMEUR.....	48
2.2	TYPE HISTOLOGIQUE.....	49
2.3	GRADE SBR .....	49
2.4	MARQUEUR DE PROLIFERATION KI67 : .....	50
2.5	CLASSIFICATION TNM .....	51
2.6	STATUT HER2.....	54
2.7	STATUT HORMONAL (RH) .....	55

2.8	TRAITEMENT .....	56
3	EVOLUTION DES CSHER2+ .....	67
3.1	SURVIE GLOBALE.....	67
3.2	SURVIE SANS RECHUTE .....	70
3.3	SURVIE SANS RECIDIVE .....	71
3.4	SURVIE SANS RECHUTE METASTATIQUE.....	72
DISCUSSION		
1	FACTEURS DE RISQUE .....	75
1.1	AGE.....	75
1.2	ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER DU SEIN.....	75
1.3	FACTEURS HORMONAUX.....	76
2	FACTEURS PRONOSTIQUES .....	77
2.1	AGE.....	77
2.2	TYPE HISTOLOGIQUE.....	77
2.3	TAILLE DE LA TUMEUR .....	77
2.4	ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE .....	78
2.5	GRADE SBR .....	78
2.6	LE MARQUEUR DE PROLIFERATION TUMORALE KI67 .....	78
2.7	STATUT HORMONAL.....	79
2.8	STATUT HER2+.....	79
3	ANATOMOPATHOLOGIE.....	79
3.1	SIEGE DE LA TUMEUR.....	79
3.2	LOCALISATION DES METASTASES .....	80
4	EFFICACITE DU TRASTUZUMAB DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN HER2+ .....	80
5	TOLERANCE.....	83
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....		
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		
ANNEXES		
RESUME		

## Liste des abréviations

**AC** : Anticorps

**ADAM** : A disintegrin and metalloprotease

**ADCC** : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AJCC** : American Joint Commission on Cancer

**Akt** : Ak transforming factor

**ALK** : Anaplastic lymphoma kinase

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ASCP** : American Society for Clinical Pathology

**ATP** : Adenosine triphosphate

**BRAF** : B-Raf proto-oncogène

**Cbl** : B-cell lymphoma

**CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant

**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer

**Cish** : Chromogenic in Situ Hy-bridization

**Chr** : Chromosome

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant

**CSHER2+** : Cancer du Sein HER2+

**CTL4** : Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**EGF** : Epidermal growth factor

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**ERB1:** Eukaryotic Ribosome Biogenesis Protein 1

**ERB2 :** Eukaryotic Ribosome Biogenesis Protein 2

**FcRn :** The neonatal Fc receptor

**FEVG :** Fraction d'éjection du ventricule gauche

**18 FDG :** Glucose et fluor-18

**Fish :** fluorescent in situ hybridization

**5FU :** 5-Fluorouracile

**GRK :** G protein-coupled receptor kinase

**HER :** Human Epidermal Growth Factor Receptor

**HH :** Ligand Hedgehog

**HTA :** Hypertension Artérielle

**IC :** Insuffisance Cardiaque

**Ig :** Immunoglobuline

**IgG1 :** Immunoglobuline G1

**IHC :** Immunohistochimie

**INO :** Institut National d'Oncologie

**INSP :** Institut National de Santé Publique

**ITK :** Inhibiteur de Tyrosine Kinase

**LAL :** Leucémie Aiguë Lymphoblastique

**LLC :** Leucémie Lymphoïde Chronique

**LMC :** Leucémie Myéloïde Chronique

**MAPK :** Mitogen Activated Protein Kinase

**MEK :** Mitogen/extracellular signal-regulated kinase

**mTOR :** mammalian Target Of Rapamycin

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**NK** : Les cellules Natural Killer

**PARP** : Poly (ADP-Ribose) Polymérase

**PD** : Programmed cell death

**PI3K** : La phosphoinositide 3-kinase

**PM** : Poids moléculaire

**PTCH** : Protein patched homolog

**PTEN** : Phosphatase and TENsin homolog

**RANK** : Receptor activator of nuclear factor kappa-B

**RAF** : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

**RAS** : Rat sarcoma virus

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RE** : Récepteurs aux œstrogènes

**RH** : Récepteurs hormonaux

**RP** : Récepteurs aux progestérones

**SBR** : Grade Scarff-Bloom-Richardson

**SMO** : Récepteur Smoothened

**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences

**TDM** : Tomodensitométrie

**THM** : Traitement hormonal de la ménopause

**TEP** : Tomographie par émission de positons

**TNM** : Tumor, lymphnode, métastasis (tumeur, adénopathie, métastase)

**UICC** : The Union for International Cancer Control

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGFr** : Vascular Endothelial Growth Factor receptor

## LISTE DES TABLEAUX

<b>TABLEAU I : CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CANCER DU SEIN.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLEAU II : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES THERAPIES CIBLEES... 23</b>	<b>23</b>
<b>TABLEAU III : RECOMMANDATIONS POUR EVALUER L'INTENSITE DE LA COLORATION PAR IHC.....</b>	<b>32</b>
<b>TABLEAU IV : EFFETS INDESIRABLES DU TRASTUZUMAB.....</b>	<b>39</b>
<b>TABLEAU V : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA TRANCHE D'AGE. ....</b>	<b>43</b>
<b>TABLEAU VI : AUTRES ATCD PERSONNELS. ....</b>	<b>44</b>
<b>TABLEAU VII : REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'AGE DES MENARCHES.....</b>	<b>45</b>
<b>TABLEAU VIII : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA MENOPAUSE. ....</b>	<b>47</b>
<b>TABLEAU IX : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA TAILLE DE LA TUMEUR DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>51</b>
<b>TABLEAU X : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE STATUT GANGLIONNAIRE DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>52</b>
<b>TABLEAU XI : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU STATUT HER2. ....</b>	<b>54</b>
<b>TABLEAU XII : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE STATUT HORMONAL DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>55</b>
<b>TABLEAU XIII : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE GESTE CHIRURGICAL DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>57</b>
<b>TABLEAU XIV : REPARTITION DE LA POPULATION EN SITUATION NON METASTATIQUE SELON LE TYPE DE LA CHIRURGIE. ....</b>	<b>58</b>
<b>TABLEAU XV : REPARTITION DE LA POPULATION EN SITUATION METASTATIQUE SELON LE TYPE DE LA CHIRURGIE. ....</b>	<b>58</b>
<b>TABLEAU XVI : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE ASSOCIE AU TRASTUZUMAB DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>59</b>
<b>TABLEAU XVII : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>61</b>
<b>TABLEAU XVIII : REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'ADMINISTRATION DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>63</b>

## Liste des figures

<b>FIGURE 1 : ANATOMIE DU SEIN</b> .....	4
<b>FIGURE 2 : STRUCTURE HISTOLOGIQUE DU LOBULE MAMMAIRE</b> .....	4
<b>FIGURE 3 : TENDANCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES (TAUX D'INCIDENCE ANNUELLE BRUTE) ALGER 2008-2017</b> .....	6
<b>FIGURE 4 : REPARTITION DES CANCERS DU SEIN PAR TRANCHE D'AGE</b> .....	6
<b>FIGURE 5 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN</b> .....	10
<b>FIGURE 6 : CLASSIFICATION PTNM DU CANCER DU SEIN</b> .....	11
<b>FIGURE 7 : THERAPIE CIBLEE : VOIES DE SIGNALISATION ET ENTITES CIBLEES.</b> .....	22
<b>FIGURE 8 : STRUCTURE DE BASE D'UN ANTICORPS</b> .....	25
<b>FIGURE 9 : ETAPES PRELIMINAIRES DE LA PRODUCTION D'UNE PROTEINE RECOMBINANTE</b> .....	27
<b>FIGURE 10 : STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE DU TRASTUZUMAB</b> .....	29
<b>FIGURE 11 : STRUCTURE GENERALE DU RECEPTEUR HER2</b> .....	30
<b>FIGURE 12 : ACTIVATION DES RECEPTEURS HER/ERBB.</b> .....	31
<b>FIGURE 13 : INTERACTION DU TRASTUZUMAB ET LE RECEPTEUR HER2</b> .....	33
<b>FIGURE 14 :MECANISME D'ACTION DU TRASTUZUMAB</b> .....	34
<b>FIGURE 15 : SURVEILLANCE DE LA FEVG CHEZ LES PATIENTS SOUS TRASTUZUMAB</b> .....	40
<b>FIGURE 16 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES TRANCHES D'AGE.</b> .....	43
<b>FIGURE 17 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE <math>\leq</math> 35ANS ET <math>&gt;</math> 35ANS.</b> .....	44
<b>FIGURE 18 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'UTILISATION DE LA CONTRACEPTION.</b> .....	46
<b>FIGURE 19 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA PARITE</b> .....	46
<b>FIGURE 20 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE L'ALLAITEMENT MATERNEL</b> .....	47
<b>FIGURE 21 : REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA SITUATION METASTATIQUE OU NON METASTATIQUE.</b> .....	48
<b>FIGURE 22 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE SIEGE DE LA TUMEUR.</b> ..	48
<b>FIGURE 23 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE DU CANCER.</b> .....	49
<b>FIGURE 24 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU GRADE SBR.</b> .....	50
<b>FIGURE 25 : REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DU MARQUEUR DE PROLIFERATION KI67</b> .....	51
<b>FIGURE 26 : REPARTITION DES PATIENTES SELON DE LA TAILLE DE LA TUMEUR DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE</b> .....	52
<b>FIGURE 27 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE STATUT GANGLIONNAIRE DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE</b> .....	53
<b>FIGURE 28 : REPARTITION DES METASTASES SELON LE SIEGE.</b> .....	54

<b>FIGURE 29 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU STATUT DE L'ONCOGENE HER2.</b>	55
<b>FIGURE 30 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE STATUT HORMONAL DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.</b>	56
<b>FIGURE 31: REPARTITION DES PATIENTES SELON LE GESTE CHIRURGICAL DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.</b>	57
<b>FIGURE 32: REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE.</b>	59
<b>FIGURE 33 : ASSOCIATION DE LA RADIOTHERAPIE AU TRASTUZUMAB.</b>	60
<b>FIGURE 34 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU TRAITEMENT PAR CHIMIOOTHERAPIE.</b>	60
<b>FIGURE 35 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LES SITUATIONS NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.</b>	62
<b>FIGURE 36 : DIFFERENTES CLASSES DE CHIMIOOTHERAPIE UTILISEES.</b>	62
<b>FIGURE 38 : MODALITES D'ADMINISTRATION DU TRASTUZUMAB.</b>	64
<b>FIGURE 39 : DIFFERENTES CLASSES DE CHIMIOOTHERAPIE ASSOCIEES AU TRASTUZUMAB.</b>	65
<b>FIGURE 37 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'ADMINISTRATION DE THERAPIES CIBLEES AUTRES QUE TRASTUZUMAB.</b>	67
<b>FIGURE 40 : STATUT DES PATIENTES A LA DATE DE DERNIERE NOUVELLE (31/12/2021).</b>	68
<b>FIGURE 41 : SURVIE GLOBALE.</b>	69
<b>FIGURE 42 : COMPARAISON DE SURVIE GLOBALE ENTRE CSHER2+ M0/M1.</b>	70
<b>FIGURE 43 : SURVIE SANS RECHUTE.</b>	71
<b>FIGURE 44 : SURVIE SANS RECIDIVE.</b>	72
<b>FIGURE 45 : SURVIE SANS RECHUTE METASTATIQUE.</b>	73

***INTRODUCTION  
GÉNÉRALE***

Le cancer du sein est l'affection maligne la plus courante chez les femmes dans le monde, le stade de développement de la maladie est très important dans la prise en charge thérapeutique. Diagnostiqué et traité précocement, le cancer du sein a un très bon pronostic en terme de survie. En terme de traitement, de nombreuses innovations sont apparues au cours de ces dernières années avec le développement des thérapies ciblées, qui sont une alternative nouvelle et prometteuse aux traitements conventionnels du cancer du sein.

En effet, une meilleure connaissance des mécanismes de l'oncogénèse, de la croissance et de la progression tumorale ont conduit à considérer davantage le cancer sous un angle « moléculaire ». Dans certains cas, la connaissance des anomalies moléculaires impliquées dans le processus de cancérisation a permis de définir des éléments diagnostiques et pronostiques en complément des données classiques histopathologiques et cliniques. Ces données peuvent aussi être utilisées pour permettre le développement d'agents anticancéreux plus ciblés, ayant chacun un mode d'action propre et des effets indésirables distincts des effets classiques de la chimiothérapie.

Parmi ces agents, on retient le Trastuzumab qui est le premier anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre un onco-récepteur ; la protéine HER2 surexprimée dans 15 à 20% des cancers du sein. Il inhibe la prolifération des cellules tumorales en se liant avec une haute affinité au domaine extracellulaire du récepteur HER2. Cette molécule a montré son efficacité en monothérapie et a une action synergique avec la chimiothérapie avec un profil de toxicité largement acceptable en comparaison à celui de la chimiothérapie.

Dans la première partie de ce travail, nous procéderons à quelques rappels sur le cancer du sein et sa prise en charge. Ensuite, nous aborderons les principales classes des thérapies ciblées ainsi que leurs effets indésirables les plus marqués. Enfin, nous détaillerons les principales caractéristiques du Trastuzumab (pharmacodynamie et pharmacocinétique).

Dans la seconde partie analytique, seront exposés les différents résultats de l'analyse observationnelle rétrospective visant principalement à évaluer l'efficacité du Trastuzumab dans la prise en charge du cancer du sein HER2+. Les patientes sont suivies au niveau du service d'oncologie à l'unité de Belloua au CHU de Tizi-Ouzou, durant la période allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 au 30 juin 2021. L'efficacité du Trastuzumab est évaluée via différents indicateurs : survie globale, survie sans récurrence, survie sans rechute et survie sans événement à distance.

Le trastuzumab est un traitement qui peut sauver les vies des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+. Vingt ans après sa découverte, cet anticorps aura bouleversé le pronostic dans une population de patientes atteintes d'une forme de cancer du sein parmi les plus graves.

L'efficacité du trastuzumab a été clairement établie en situation métastatique et non métastatique. Il est parfois responsable de troubles cardiaques qui nécessitent une surveillance régulière des patientes avant, au cours et après arrêt du traitement afin de les prévenir.

## **Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'efficacité du traitement par Trastuzumab dans la maladie précoce et métastatique du cancer du sein HER2+ et d'en discuter les résultats à travers une revue de la littérature.

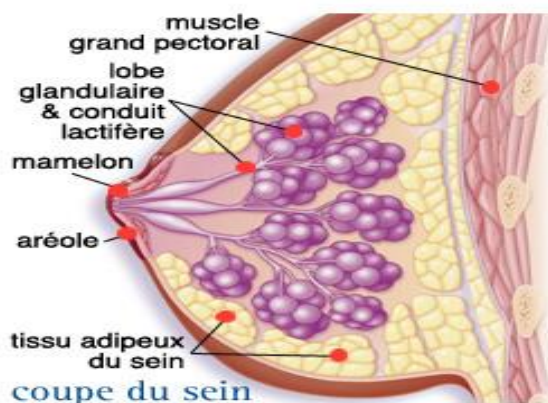
Quant à l'objectif secondaire, il consistera à définir les facteurs pronostiques pour le cancer du sein HER2+.

***PARTIE***  
***THÉORIQUE***

# ***CHAPITRE I***

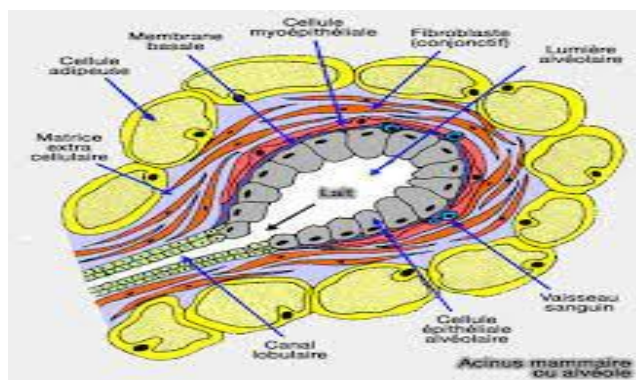
## 1 Anatomie du sein

Cet organe est présent chez les deux sexes mais se développe et devient fonctionnel exclusivement chez la femme. L'architecture de la glande mammaire évolue tout au long de la vie, en fonction de l'âge et du stade de la vie reproductive. Elle se construit sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone et des facteurs de croissance. Le sein est une glande exocrine. La plus grande partie du sein est constituée de tissu graisseux qui comble l'espace situé entre les différentes structures de l'organe. La glande mammaire est composée de lobes (15 à 20 par sein), qui chacun, se divisent en lobules, plus petits, reliés entre eux par des canaux galactophores. La glande entre en action lors de l'allaitement, en produisant le lait à partir des lobules qui empruntera les canaux galactophores vers le mamelon (Figure 1) (1).



**Figure 1** : Anatomie du sein (2).

Les lobules mammaires sont composés d'une couche de cellules externes : les cellules épithéliales alvéolaires, d'une membrane basale et d'une couche cellulaire interne. Autour de celles-ci se trouve un tissu conjonctif composé de fibroblastes et de tissu adipeux. Un canal lobulaire part de la cavité du lobule pour rejoindre le canal galactophore (Figure 2).



**Figure 2** : Structure histologique du lobule mammaire (3).

Le sein est parcouru par un système lymphatique qui se prolonge jusqu'à l'aisselle. A intervalles réguliers sur les canaux lymphatiques se trouvent les ganglions lymphatiques qui ont un rôle immunitaire important. Ils sont retrouvés à plusieurs niveaux :

- Au niveau de l'aisselle (creux axillaire) : ganglions axillaires ;
- Au niveau de la clavicule : ganglions claviculaires ;
- Sous la clavicule : ganglions sous-claviculaires ;
- A l'intérieur du thorax, autour du sternum : ganglions mammaires internes.

Ce système constitue en complément de la voie sanguine, un mode de dissémination des cellules cancéreuses vers d'autres organes (4).

## **2 Physiopathologie**

Le cancer du sein se développe majoritairement à partir des cellules épithéliales du sein ou des cellules souches mammaires. Comme tout autre cancer, le cancer du sein est lui aussi un processus qui résulte d'une accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule. Les trois grandes étapes de la cancérisation sont :

- **L'initiation** : Une lésion majeure de l'ADN se produit et transforme la cellule normale en cellule cancéreuse.
- **La promotion** : la cellule transformée prolifère en un groupe de cellules anormales formant par la suite une tumeur.
- **La progression** : la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. L'évolution se fait d'abord localement puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps induisant des métastases (5).

## **3 Epidémiologie**

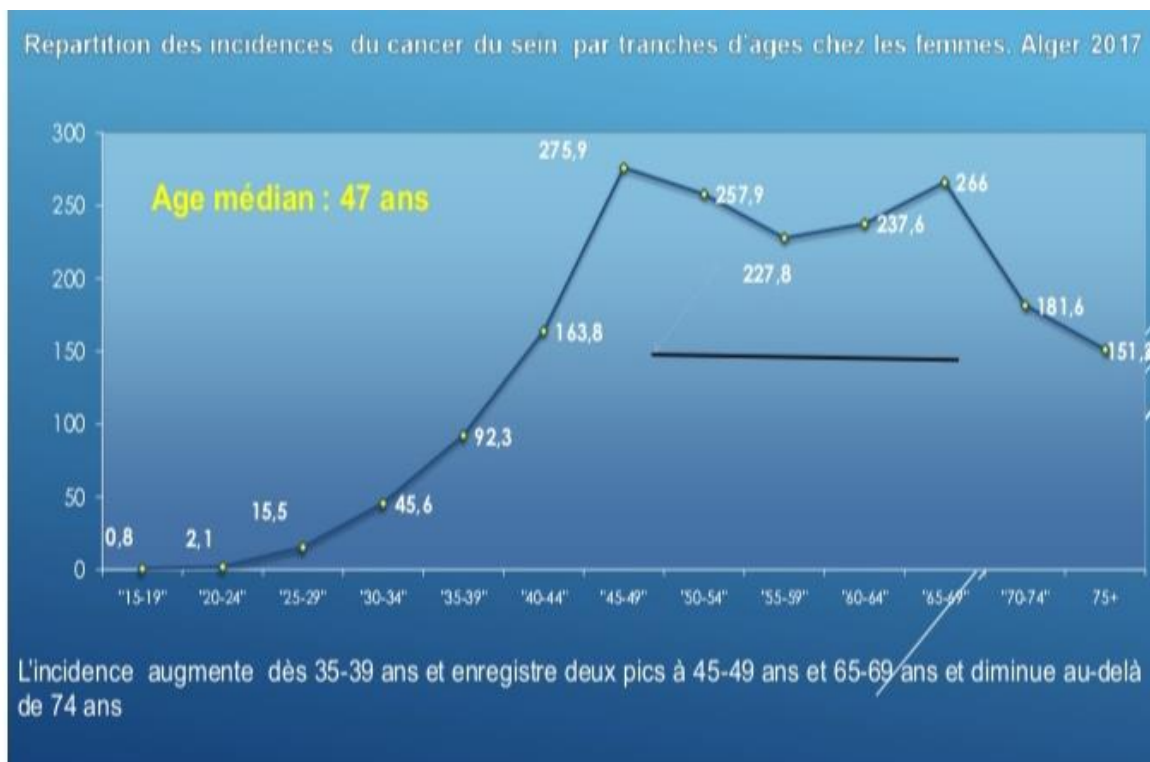
Selon une nouvelle étude publiée en 2021 par le CIRC et l'OMS, le cancer du sein touche désormais plus de patients dans le monde et dépasse même celui du poumon. D'une manière générale, le fardeau mondial du cancer a augmenté pour atteindre 19,3 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès en 2020.

En Algérie, selon l'étude faite par l'INSP d'Alger en décembre 2019 ; le taux moyen d'incidence est de 49,3 nouveaux cas pour 100000 femmes. Dans toutes les wilayas, plus de 40% des cancers sont des cancers du sein avec près de 14000 cas chaque an.

Son taux d'incidence a augmenté entre 1997 et 2017 de 3.7% par an durant la décennie 90 et de 7% à partir de 2014 (figure 3) (6).

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sein	62.4	84.3	65.3	70.7	70.2	69	75.7	79.7	79.7	88.4

**Figure 3 :** Tendence du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelle brute) Alger 2008-2017 (6).



**Figure 4 :** Répartition des cancers du sein par tranche d'âge (6).

Les figures (3) et (4) montrent la gravité du problème en Algérie. Toutes les tranches d'âge entre 20 ans et 70 ans sont touchées ; deux pics d'incidence sont enregistrés, l'un à 49 ans et le second moins important, à 69 ans. L'âge médian de ce cancer est de 47 ans (7).

Cette élévation d'incidence s'est également accompagnée de modifications au niveau de la répartition par rapport à l'âge, qui conduit à s'interroger sur la place des facteurs de risque déjà connus dans la genèse du cancer du sein (8).

#### 4 Les facteurs de risques

Comme tout cancer, le cancer du sein est une maladie multifactorielle mettant en jeu plusieurs facteurs de risques. Ces derniers peuvent être intrinsèques, c'est-à-dire, propres à l'individu (sexe, âge, hérédité génétique, etc.) et qui ne peuvent être modifiés ou extrinsèques

(environnement, mode de vie), sur lesquels on peut parfois avoir une action pour diminuer le risque de survenue du cancer.

#### **4.1 Les facteurs non modifiables**

##### **4.1.1 Age et sexe**

Le sexe constitue le principal facteur de risque du cancer du sein, puisque 99% des sujets atteints sont des femmes. Cela montre l'importance de l'imprégnation hormonale dans le développement de ce cancer.

Le risque de développer un cancer augmente avec l'âge, cela est valable pour le cancer du sein qui peut survenir dans un intervalle d'âge très large (7).

##### **4.1.2 Facteurs génétiques**

La présence d'antécédents familiaux multiplie par 2 à 3 le risque du cancer du sein. Le score d'Eisinger basé sur les antécédents familiaux et la mutation du gène BRCA1 ou 2 permet notamment d'indiquer la nécessité ou non d'une consultation d'oncogénétique ou encore de graduer le risque du cancer du sein en l'absence de mutations. Deux grandes catégories de facteurs génétiques expliquent l'existence d'un risque familial :

- **Gènes à haut risque**

Les femmes porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 (gènes suppresseurs de tumeur) ont un risque élevé de développer un cancer du sein. L'existence de ces mutations chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, reste très minoritaire. Elles ne sont retrouvées que dans 2 à 5 % de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein.

- **Gènes à faible pénétrance**

On appelle variants génétiques communs des variations de nucléotides de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dont la fréquence est supérieure à 1 % dans la population. Les études récentes d'associations pangénomiques ont permis d'identifier près de 70 variants génétiques communs qui sont faiblement associés au risque (9).

##### **4.1.3 Age précoce des premières menstruations**

De nombreuses études montrent que la survenue des menstruations avant l'âge de 12 ans augmente le risque du cancer du sein. Ceci est expliqué par l'exposition précoce et prolongée aux œstrogènes (7).

##### **4.1.4 Ménopause tardive**

Le risque du cancer du sein augmente d'environ 3% à partir de l'année présumée de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque du cancer du sein semble être une production prolongée des hormones ovariennes (7).

#### 4.1.5 Densité mammaire

Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié par deux à six fois. Les études estiment que 30% des cas de cancer du sein sont attribuables à des seins à une densité mammaire supérieure à 50% à la mammographie par rapport à la densité moyenne (7).

#### 4.1.6 Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. On distingue histologiquement deux groupes :

- **Les lésions prolifératives** : Sans atypie qui multiplie le risque par deux ou avec atypie qui augmentent ce risque d'au moins quatre fois.
- **Les lésions non prolifératives avec ou sans atypie** : Généralement ces lésions ne sont pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible (7).

### 4.2 Les facteurs modifiables

#### 4.2.1 L'alimentation

L'alimentation joue un rôle dans l'apparition de tous les types de cancer, mais il n'est pas clairement défini quels sont les aliments en cause.

Concernant le cancer du sein, il faut limiter la consommation de compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes, ceux-ci pouvant mimer l'imprégnation œstrogénique (7).

#### 4.2.2 Alcool et tabac

L'alcool serait susceptible de faire augmenter les taux d'œstradiols circulants.

Le tabac est un facteur de risque du cancer du sein qui reste controversé. Les études portant sur ce sujet ont trouvé des résultats contradictoires (7).

#### 4.2.3 Surpoids et obésité

Avant la ménopause, le risque de cancer du sein semblerait diminuer car l'obésité engendre des cycles menstruels anovulatoires. Cependant, à partir de la ménopause, le risque s'accroît fortement car l'excès de tissu adipeux entraîne la production d'œstrogènes via l'aromatase dans ce même tissu (7).

#### 4.2.4 Les traitements hormonaux de la ménopause (THM)

L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un œstrogène et un progestatif, ce risque augmente avec la durée totale de l'utilisation. Il est plus augmenté durant les trois premières années de l'utilisation, ceci est dû probablement à une réactivation

des lésions néoplasiques mammaires infra-cliniques au moment de l'utilisation d'un traitement, ce risque se poursuit encore quelques années après l'arrêt du traitement (7).

## 5 Classification anatomopathologique

Elle est basée sur l'étude des tissus ou des cellules prélevées par biopsie, cytoponction ou lors d'une intervention chirurgicale. Son objectif est de déterminer la nature de la lésion, son statut et son stade d'extension (Tableau I).

**Tableau I** : Classification anatomopathologique du cancer du sein (10).

CARCINOMES CANALAIRES	CARCINOME IN SITU(CIS) ou CARCINOME INTRA CANALAIRE.	-Prolifération épithéliale maligne de cellules canalaire à l'intérieur des canaux galactophoriques. -Pas de franchissement de la membrane basale, donc pas de risque d'envahissement ganglionnaire ni de métastases à distance. -Aspect radiologique typique : foyer de microcalcifications.
	CARCINOME INFILTRANT SANS AUTRES INDICATION S/ NON SPECIFIQUE.	-1 <sup>er</sup> type histologique le plus fréquent. -Aucune caractéristique histologique spécifique ; c'est un groupe hétérogène de tumeurs. Il s'agit d'une masse spéculée. -Il peut être de grade SBR I, II ou III.
CARCINOMES LOBULAIRES	CARCINOME LOBULAIRE IN SITU	-Prolifération épithéliale maligne de cellules lobulaires à l'intérieur des lobules galactophoriques. -Pas de risque d'envahissement ganglionnaire. -Atteinte multifocale possible, pouvant aller jusqu'à l'atteinte de la glande mammaire. -Radiologiquement muet, d'où l'importance de l'échographie mammaire.
	CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT	-2 <sup>ème</sup> type histologique le plus fréquent. -Potentiel d'extension métastatique sur des sites plus variés que le carcinome infiltrant non spécifique. -Caractérisé par la perte de l'ecadhérine.
FORMES PLUS RARES	Carcinomes : mucineux, métaplasiques, médullaires, papillaires, tubuleux, sarcomes, lymphomes,...	

## 6 Classification TNM

La classification TNM est un système international de classement des cancers selon leur extension anatomique. Elle a été développée par le professeur français Pierre Denoix de

l'institut Gustave-Roussy, entre 1943 et 1952. L'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) l'ont unifiée en 1987 (11).

La lettre T détermine la taille de la tumeur initiale (clinique et imagerie) ainsi que l'envahissement d'autres parties de l'organe atteint ou des tissus qui l'entourent.

La lettre N signifie la présence ou non d'adénopathies (clinique et radiologie). La localisation est ganglionnaire lymphatique régionale (axillaire, mammaire interne ou sus-claviculaire).

La lettre M renseigne sur la présence ou non de métastases à distance de la tumeur initiale.

Lorsqu'il s'agit de tumeurs multifocales, c'est la taille de la plus grande tumeur qu'on utilise pour réaliser la classification TNM et pTNM (figures 5, 6). Cette dernière est une classification histo-pathologique post-chirurgicale (10).

<p><b>TAILLE DE LA TUMEUR (T)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tx</b> Détermination de la tumeur primitive impossible</li> <li>- <b>T0</b> Pas de signe de tumeur primitive (tumeur non palpable)</li> <li>- <b>Tis</b> Carcinome <i>in situ</i></li> <li>- <b>T1</b> Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension               <ul style="list-style-type: none"> <li>T1mic micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>T1a Tumeur &gt; 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>T1b Tumeur &gt; 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>T1c Tumeur &gt; 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</li> </ul> </li> <li>- <b>T2</b> Tumeur &gt; 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- <b>T3</b> Tumeur &gt; 5 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- <b>T4</b> Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)               <ul style="list-style-type: none"> <li>T4a Extension à la paroi thoracique</li> <li>T4b Extension à la peau</li> <li>T4c A la fois 4a et 4b</li> <li>T4d Tumeur inflammatoire</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>ADENOPATHIES (N)</b></p> <p>Détectées à l'examen clinique ou radiologique (échographie axillaire+++)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Nx</b> Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire</li> <li>- <b>N0</b> Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional</li> <li>- <b>N1</b> Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles</li> <li>- <b>N2</b> Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires               <ul style="list-style-type: none"> <li>N2a Ganglions axillaires homolatéraux fixés</li> <li>N2b Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques</li> </ul> </li> <li>- <b>N3</b> Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents               <ul style="list-style-type: none"> <li>N3a Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux</li> <li>N3b Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects</li> <li>N3c Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>METASTASES (M)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mx</b> Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance</li> <li>- <b>M0</b> Pas de métastases retrouvées</li> <li>- <b>M1</b> Métastases</li> </ul>

Figure 5 : Classification TNM du cancer du sein (12).

<p style="text-align: center;"><b>TAILLE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR (pT)</b></p> <p style="text-align: center;">Seule la fraction infiltrante de la tumeur est prise en compte</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pT1</b> Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension <ul style="list-style-type: none"> <li>pT1mic micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>pT1a Tumeur &gt; 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>pT1b Tumeur &gt; 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>pT1c Tumeur &gt; 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</li> </ul> </li> <li>- <b>pT2</b> Tumeur &gt; 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- <b>pT3</b> Tumeur &gt; 5 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- <b>pT4</b> Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b) <ul style="list-style-type: none"> <li>pT4a Extension à la paroi thoracique</li> <li>pT4b Extension à la peau</li> <li>pT4c A la fois 4a et 4b</li> <li>pT4d Tumeur inflammatoire</li> </ul> </li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>STATUT HISTOLOGIQUE GANGLIONNAIRE (pN)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pNx</b> Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)</li> <li>- <b>pN0</b> Absence de signe d'envahissement ganglionnaire histologique (ultrastadification non réalisée) <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ En cas d'ultrastadification ganglionnaire (Cf. Cadre)</li> <li>pN0(i-) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire histologique y compris après ultrastadification (étude négative en immunohistochimie)</li> <li>pN0(i+) Présence de cellules tumorales isolées (≤ 0,2mm)</li> <li>pN1Mic Présence de micrométastases (&gt; 0,2 mm mais &lt; 2 mm)</li> </ul> </li> <li>- <b>pN1</b> Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions axillaires</li> <li>- <b>pN2</b> Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions</li> <li>- <b>pN3</b> Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III de Berg)</li> </ul>

**Figure 6 : Classification pTNM du cancer du sein (12).**

## 7 Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein

### 7.1 Définitions générales

Un facteur pronostique : permet de prédire l'évolution de la maladie (risque de rechute et de survie), en l'absence de tout traitement.

Un facteur prédictif : permet d'évaluer l'évolution de la maladie sous traitement, donc de choisir le plan thérapeutique adéquat (13).

### 7.2 Facteurs pronostiques dans le cancer du sein

- **Age :** Les patientes moins de 40 ans présentent des tumeurs de formes avancées au diagnostic et sont agressives. Les taux de rechute et de mortalité sont élevés.
- **Type histologique :** On distingue des carcinomes dits de bon pronostic, notamment les carcinomes tubuleux, mucineux, juvénile sécrétant. Ils ont un caractère morphologique stricte et le taux de survie est de 90% à 10 ans. En revanche, les carcinomes métaplasiques et micropapillaires ont un mauvais pronostic.
- **Taille tumorale :** Elle est en corrélation avec le risque d'envahissement ganglionnaire et avec la survie. Une tumeur de 40 mm a un risque potentiel métastatique d'environ 50%.

Tandis qu'une tumeur de taille  $< 1\text{mm}$ , sans envahissement ganglionnaire a un risque métastatique faible et la survie sans rechute est de 91% à 10 ans.

- **Statut ganglionnaire** : Il existe un parallélisme entre le nombre de ganglions envahis et le risque de rechute ; au-delà de 10 ganglions, la survie à 5 ans est  $< 25\%$ .
- **Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)** : Comprend 3 grades (1, 2, 3). Il est né de l'addition de 3 critères à savoir l'architecture (nombre de tumeurs), l'atypie cytonucléaire et le nombre de mitoses. Ces 3 critères sont cotés de 1, 2 et 3.  
Plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic.
- **Emboles tumoraux** : Définis par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux (sanguins et la lymphatiques) en périphérie du carcinome invasif. Leur association à un envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic.
- **Statut des récepteurs hormonaux (RH)** : Il existe 2 isoformes du RE : RE  $\alpha$  et RE  $\beta$ . Ils sont activés par les œstrogènes. Dans le cancer du sein, c'est le RE  $\alpha$  qui est incriminé et est recherché en pratique. On évalue également l'expression des RP qui sont activés par les RE. Les cancers dits RE+ sont de bon pronostic, moins agressifs que les RE-. Les patientes ayant une tumeur RE+/RP+ répondraient mieux à l'hormonothérapie que celles RE-/RP-. Donc ce statut est à la fois pronostique et prédictif de la réponse au traitement.
- **Statut des récepteurs HER2** : sont des protéines transmembranaires, de type récepteurs à facteurs de croissance, à activité tyrosine kinase. Quand les cellules cancéreuses fabriquent en excès des copies du gène codant pour ce récepteur (surexpression), le cancer est dit HER2+. Il est agressif, a un risque élevé de rechute après traitement et a un pronostic moins favorable qu'un cancer du sein HER2-. Le statut de ces récepteurs est également un facteur prédictif du bénéfice clinique qu'apportent les thérapies anti-HER2.
- **Marqueur de prolifération Ki67** : Il s'agit d'une protéine nucléaire exprimée pendant la division cellulaire, présente à différentes phases du cycle cellulaire sauf en phase G0. Son pourcentage est mesuré par la méthode IHC, il indique le pourcentage de cellules en cours de division. La valeur de Ki67 a un intérêt pronostique, un taux élevé est un indice d'agressivité tumorale et donc d'une sensibilité importante à la chimiothérapie.
- **Qualité des limites d'exérèse chirurgicale** : l'atteinte de leurs berges augmente le risque de récurrence locale (13).

## 8 Diagnostic

### 8.1 Circonstances de découverte

-Présence d'anomalie de la mammographie de dépistage ;  
-Tuméfaction, anomalie du mamelon (écoulement séro-sanglant...), sein inflammatoire, adénopathie (12).

### 8.2 Diagnostic clinique

- **Interrogatoire** : sur les facteurs de risques, les antécédents familiaux, gynécologiques et obstétricaux, date d'apparition de l'anomalie.
- **Examen clinique** : il est bilatéral et comparatif. On recherche une ride cutanée, un capiton, une rétraction du mamelon, etc. Une palpation met en évidence un nodule (dur, irrégulier et indolore) et permet d'explorer les aires ganglionnaires (dans le creux axillaire, sus-claviculaire). Enfin, pour rechercher les métastases, un examen gynécologique complet est réalisé (12).

### 8.3 Diagnostic histologique (de certitude)

C'est un examen postopératoire, il repose sur une biopsie transcutanée de la lésion et une analyse anatomopathologique du produit de la biopsie (12).

### 8.4 Examens complémentaires

-Mammographie bilatérale ;  
-Écographie mammaire (surtout chez les jeunes femmes aux seins denses) (12).

### 8.5 Bilan d'extension

Réalisé pour rechercher les métastases. Il repose sur l'une de ces options :

-Radiographie du thorax, écographie abdominale, scintigraphie osseuse ;  
-Scanner thoraco-abdominal et scintigraphie osseuse ;  
-TEP-TDM au 18FDG (Tomographie par Emission de Position, examen qui combine 2 images ; la scintigraphie et le scanner. Il consiste à injecter le radioactif 18FDG qui se fixe sur les tissus cancéreux) (12).

## 9 Traitement du cancer du sein

### 9.1 Les objectifs du traitement

- Curatif : vise à guérir définitivement le cancer ou au moins, à induire une rémission.
- Palliatif : vise à arrêter ou à ralentir l'évolution du cancer et à offrir un confort de vie au patient ; le traitement palliatif allonge l'espérance de vie et améliore sa qualité.

## **9.2 Choix de la stratégie thérapeutique**

Le choix d'un traitement dépend de différents facteurs, les plus importants sont :

- Le type du cancer du sein ;
- L'envahissement ou non des récepteurs hormonaux à la surface des cellules cancéreuses ;
- La présence ou non de métastases dans d'autres organes ;
- L'âge de la personne et son état général (14).

## **9.3 Types de traitement**

La prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein est multidisciplinaire, elle prend en compte les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente mais surtout les propriétés anatomopathologiques de la tumeur. En effet, la prise en charge varie en fonction du type histologique de la tumeur et du stade de la maladie. Elle repose sur plusieurs techniques de chirurgie, de radiothérapie et de traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapie ciblée, hormonothérapie et immunothérapie) (14).

### **9.3.1 La chirurgie**

La chirurgie reste le traitement de référence et de première intention du cancer du sein, le but est d'obtenir une résection complète de la tumeur avec des marges saines afin de réduire les risques de rechute. En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, d'une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente, deux types de chirurgie peuvent être proposés :

- La chirurgie dite « conservatrice » ou encore appelée tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur. Elle est réalisée lorsqu'il s'agit d'une lésion unique et de petite taille.
- La chirurgie dite « non conservatrice », également appelée mastectomie, consiste à pratiquer une ablation complète du sein atteint. Elle est réalisée en cas de tumeurs multifocales et/ou de grande taille (7).

Il convient, quand la preuve de la nature cancéreuse de la lésion est faite, de réaliser un bilan d'extension afin de discuter de l'opportunité d'un traitement néo adjuvant.

### **9.3.2 La radiothérapie**

La radiothérapie consiste à irradier par les rayonnements ionisants la zone de la tumeur afin de détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier. Le principe de la radiothérapie repose sur un traitement localisé qui permet de limiter des effets néfastes sur les cellules saines. Trois types de radiothérapie existent :

- La radiothérapie externe : la plus utilisée, consiste à diriger des rayonnements issus d'une source externe à travers la peau.

-La curiethérapie (brachythérapie) ou radiothérapie interne : consiste à placer une source radioactive directement au niveau de la zone en question et permet de minimiser encore mieux les effets sur les cellules saines.

-La radiothérapie métabolique : elle repose sur l'administration par voie orale ou intraveineuse d'éléments radio pharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire (14).

### **9.3.3 Traitements médicamenteux**

#### **9.3.3.1 Chimiothérapie toxique**

La chimiothérapie est un traitement général dont l'objectif est de réduire les récurrences, elle peut être systémique ou régionale. Les cancers de stade 0 et 1 ne sont pas concernés par la chimiothérapie, elle peut être utilisée dans plusieurs situations :

-En préopératoire, afin de réduire le volume d'une tumeur et faciliter l'exérèse : traitement néo-adjuvant ;

-En postopératoire, afin de compléter le geste chirurgical et éviter les récurrences : traitement adjuvant ;

-En association à la radiothérapie, afin d'augmenter la sensibilité de la tumeur à cette dernière : traitement chimio radio concomitant (15).

#### **9.3.3.2 Hormonothérapie**

Il s'agit d'un traitement systémique empêchant la croissance et la propagation des cellules cancéreuses du sein dites « RH+ ». Les cellules peuvent présenter des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone ou bien aux deux hormones.

L'approche thérapeutique adoptée dépendra du type du carcinome mammaire, de la patiente et de l'objectif de l'hormonothérapie :

-Soit, le médicament bloque la liaison entre le récepteur et l'hormone (Tamoxifène) ;

-Soit, il bloque directement la production d'hormone (Exemestane) ;

-Soit, en s'opposant à l'action des hormones, tels que le Tamoxifène et Fulvestrant qui sont des médicaments anti-œstrogènes. Ils entrent en compétition avec les œstrogènes et occupent les récepteurs présents à la surface des cellules bloquant ainsi leur effet stimulant des cellules cancéreuses (15).

#### **9.3.3.3 Immunothérapie**

L'utilisation de ces médicaments repose sur le postulat selon lequel l'organisme est capable de détecter la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses et de les éliminer.

L'utilisation d'immunomodulateurs a pour objectif de stimuler le système immunitaire afin d'accroître l'élimination des cellules cancéreuses, il s'agit principalement des interférons et de l'Interleukine-2 (15).

**9.3.3.4 Thérapies ciblées**

Sont des molécules thérapeutiques liant spécifiquement une protéine impliquée dans le développement tumoral. Elles agissent sur les mécanismes de régulation de la multiplication, la différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse. Deux grandes familles de thérapies ciblées ont été développées : les inhibiteurs de protéines kinases et les anticorps monoclonaux (15).

**10 Surveillance post-thérapeutique**

Assurée par les acteurs de la prise en charge de la patiente, selon une répartition régulière, tous les 4 à 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuellement à vie.

Elle comporte :

- Un interrogatoire qui est indispensable (symptômes, douleur, rougeur, nodule) ;
- Un examen clinique et gynécologique complet avec un examen mammaire et palpation des aires ganglionnaires ;
- Une mammographie annuelle et/ou une échographie mammaire ; la première mammographie doit être réalisée dans les 6 mois suivants puis chaque année.

Le but de sa réalisation est la mise en évidence des rechutes (locales, ganglionnaires ou métastatiques) (16).

# ***CHAPITRE II***

## 1 Description

Les thérapies ciblées font partie de ce qu'on appelle la « médecine de précision ». Ce sont des médicaments qui agissent en bloquant la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies.

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées dans les années 2000 et sont venues compléter un arsenal thérapeutique jusqu'alors limité, représenté en grande partie par la classe des chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques) pour lesquelles les activités de recherche et de développement venaient à s'essouffler. Quelques années plus tard, une quarantaine de thérapies ciblées sont désormais autorisées dans le traitement des cancers suite à l'accélération de la recherche pour identifier et comprendre les différents mécanismes de l'oncogenèse, en effet, une vingtaine de mécanismes distincts ont pu être élucidés et bloqués par une ou plusieurs thérapies ciblées autorisées.

A l'heure actuelle, la prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient, entraînant ainsi, une indication moins fréquente et plus spécifique ne s'appliquant qu'à une sous-partie de la population de malades (17).

## 2 Classification des thérapies ciblées

### 2.1 Selon leur nature

#### 2.1.1 Les anticorps monoclonaux

Ce sont des molécules de haut poids moléculaire, à usage hospitalier pour la plupart, administrées par voie parentérale (sous cutanée ou intraveineuse). Ils possèdent une structure et des fonctions similaires à celles des immunoglobulines endogènes. On trouve des anticorps murins, chimériques et humanisés. Leur DCI porte le suffixe « -mab ». Ils sont spécifiques de leur cible extracellulaire qui est soit un récepteur transmembranaire (Trastuzumab), soit une molécule du milieu extracellulaire (Bévacizumab). Cette liaison anticorps-cible permet de bloquer la transmission de signaux de croissance, de prolifération ou d'angiogenèse mais également de stimuler une réponse immunitaire (18–22).

#### 2.1.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinases

Ce sont des molécules de bas poids moléculaire, administrées par voie orale, capables de diffuser en intracytoplasmique. Leur nom se termine par le suffixe « -nib ». Elles inhibent des

protéines à activité tyrosine kinase, qu'il s'agisse de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur. La majorité des ITK ont un spectre d'inhibition plus au moins large. Il existe des petites molécules qui pénètrent dans les cellules, parfois jusqu'à l'intérieur du noyau (par exemple, l'Olaparib inhibe PARP (Poly [ADP-Ribose] Polymérase) (18–22).

## 2.2 Selon leurs cibles

### 2.2.1 Thérapies ciblant les voies de signalisation d'une cellule cancéreuse

#### 2.2.1.1 Les inhibiteurs des récepteurs membranaires

- **Inhibiteurs du récepteur EGFR** : Afatinib, Cétuximab, Erlotinib.

Leur indication concerne essentiellement les cancers présentant une mutation ou une surexpression de l'EGFR. Aussi appelé HER1 ou ErbB1, il appartient à une grande famille de récepteurs à activité tyrosine kinase, qui comprend aussi HER2 (ou ErbB2), HER3 et HER4. La fixation du ligand EGF sur son récepteur entraîne l'activation des différentes voies de signalisation cellulaires. Sur les cellules cancéreuses, une surexpression du récepteur HER1 ou de son ligand provoque une prolifération cellulaire, une inhibition de l'apoptose et une stimulation de l'angiogenèse, de l'invasion et de la formation des métastases (18,21).

- **Inhibiteurs du récepteur HER2** : Lapatinib, Pertuzumab et Trastuzumab.

Trouvent leur intérêt dans les cancers surexprimant ce type de récepteur, notamment 20 à 25% des cancers du sein et certaines tumeurs de l'estomac. HER2 présente une interaction avec HER3 formant un complexe actif capable d'activer les voies de signalisation. L'interaction est empêchée par le Trastuzumab par exemple (18,20).

- **Inhibiteurs du récepteur ALK** : Certinib et Crizotinib.

ALK est un récepteur qui une fois activé, déclenche des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la prolifération et la migration cellulaires. Il peut être surexprimé ou activé de manière constante suite à la fusion d'une oncoprotéine à sa partie intracellulaire. Ces inhibiteurs empêchent donc cette fusion en se fixant sur le site d'activité tyrosine kinase du récepteur ALK (18).

- **Inhibiteurs du récepteur SMO** : Vismodegib.

A l'état physiologique, le récepteur SMO est inhibé par le récepteur PTCH1, lorsque le ligand Hedgehog (HH) se lie à PTCH1, il y aura levée d'inhibition du SMO qui déclenche la voie de signalisation intracellulaire Hedgehog (HH). L'activation continue du récepteur SMO suite à des mutations, que ce soit du PTCH1 ou SMO, induit une activation permanente de la voie HH

menant à une prolifération accrue. Vismodegib inhibe le récepteur SMO en se fixant à sa partie intracellulaire (18).

### 2.2.1.2 Les inhibiteurs des protéines cytoplasmiques des cascades de signalisation

#### ✚ Les protéines impliquées dans la voie de signalisation des MAP kinases

La voie des MAP kinases est une cascade de signalisation intracellulaire qui joue un rôle dans la croissance, la différenciation et la survie cellulaires. Elle comprend les protéines RAS, les protéines RAF, les protéines MEK et les protéines ERK (18,21).

- **Inhibiteurs de la protéine kinase BRAF** : Dabrafenib, Vemurafenib.

BRAF est une protéine à activité sérine-thréonine kinase faisant partie de la famille des enzymes de signalisation RAF. La mutation génétique de BRAF est retrouvée dans 40% des mélanomes. Les inhibiteurs de cette protéine empêchent l'activation de la voie RAF, avec pour conséquence une apoptose et une inhibition de la carcinogénèse.

- **Inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2** : Trametinib.

Dans la voie de signalisation des MAP kinases, les protéines MEK sont une deuxième cible des thérapies ciblées après la protéine BRAF pour bloquer la transduction du signal et donc arrêter la croissance cellulaire (18).

#### ✚ Les protéines impliquées dans d'autres voies de signalisation

- **Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl** : Imatinib, Dasatinib.

Il s'agit de mimétiques de l'ATP qui se fixent à la tyrosine kinase soluble Bcr-Abl, retrouvée dans certaines LMC et LAL, suite à une altération génétique du Chr Philadelphie qui résulte d'une translocation d'ADN issue des Chr 9 et 22 (18,23).

- **Inhibiteurs de la protéine mTOR (mammalian Target of Rapamycin)**

Everolimus, Temsirolimus.

La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la résistance à l'apoptose et à la prolifération cellulaire, ainsi qu'à l'angiogenèse. Elle est fréquemment dérégulée dans le cancer du rein à cellules claires et certains lymphomes. La plupart des protéines qui la constituent peuvent être mutées, délétées ou surxprimées selon le cas, elle est négativement régulée par PTEN considéré de ce fait comme un gène suppresseur de tumeur.

Partant du principe que la rapamycine possède des propriétés antitumorales de par son action inhibitrice sur la protéine mTOR ; plusieurs dérivés de cette molécule sont développés en

oncologie. Ces inhibiteurs forment un complexe avec la protéine mTOR et inhibent son activité (18,21).

- **Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton : Ibrutinib.**

Le récepteur BCR une fois activé, induit la phosphorylation des protéines dont la tyrosine kinase de Bruton (Btk). Cette dernière intervient dans la signalisation cellulaire contrôlant la maturation, la migration des LB et leur capacité d'adhérence à d'autres cellules. Elle est surexprimée dans certains cancers comme la LLC et le lymphome à cellule du manteau (18).

## **2.2.2 Thérapies ciblant l'angiogénèse**

Au-delà d'un certain volume, une néovascularisation est nécessaire à la croissance tumorale. C'est ce qu'on appelle la néoangiogénèse. La présence de néo-vaisseaux sanguins au sein de la tumeur maligne favorisera la dissémination des cellules cancéreuses (20).

### **2.2.2.1 Inhibiteurs des récepteurs VEGFr : Axitinib, Sorafenib.**

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est sécrété en quantité importante par les cellules tumorales afin de répondre aux besoins en oxygène et en nutriments. Les récepteurs VEGFr présents au niveau des cellules endothéliales possèdent une action tyrosine kinase : la liaison du ligand VEGF à son récepteur déclenche une signalisation cellulaire augmentant la survie et la prolifération cellulaires. Les inhibiteurs se lient aux domaines tyrosine kinase de ces récepteurs afin d'inactiver la signalisation et donc la néoangiogénèse (18,20).

### **2.2.2.2 Inhibiteurs du ligand VEGF : Aflibercept, Bevacizumab.**

Les anticorps monoclonaux se fixent aux VEGF et empêchent leur liaison avec leur récepteur sur les vaisseaux sanguins, bloquant ainsi le message d'angiogénèse aux cellules endothéliales. La vascularisation de la tumeur est ainsi freinée (18,20).

### **2.2.3 Thérapies multicibles : les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase Imatinib, Vandetanib.**

Le récepteur du facteur de croissance des cellules souches KIT fait partie de la famille des récepteurs ayant une activité tyrosine kinase tout comme le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGFr. Ils jouent un rôle important dans l'activation de la différenciation et la survie cellulaires.

Les inhibiteurs multicycliques ont la capacité de se fixer sur plusieurs sites intracellulaires tyrosine kinase de nombreux récepteurs comme VEGFr, PDGFr, KIT ou EGFr ainsi que sur de nombreuses protéines de signalisation comme BRAF ou Bcr-Abl (18).

## **2.2.4 Thérapies ciblant le système immunitaire**

### **2.2.4.1 Anticorps monoclonaux ciblant les antigènes des cellules cancéreuses : Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumab.**

Ces thérapies sont principalement utilisées dans le traitement des LLC et certaines formes de lymphomes. Ils se fixent aux antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales pour permettre une reconnaissance et une destruction de ces dernières par le système immunitaire (18).

### **2.2.4.2 Inhibiteurs des récepteurs des lymphocytes**

- **Inhibiteurs du CTLA-4** : Ipilimumab.

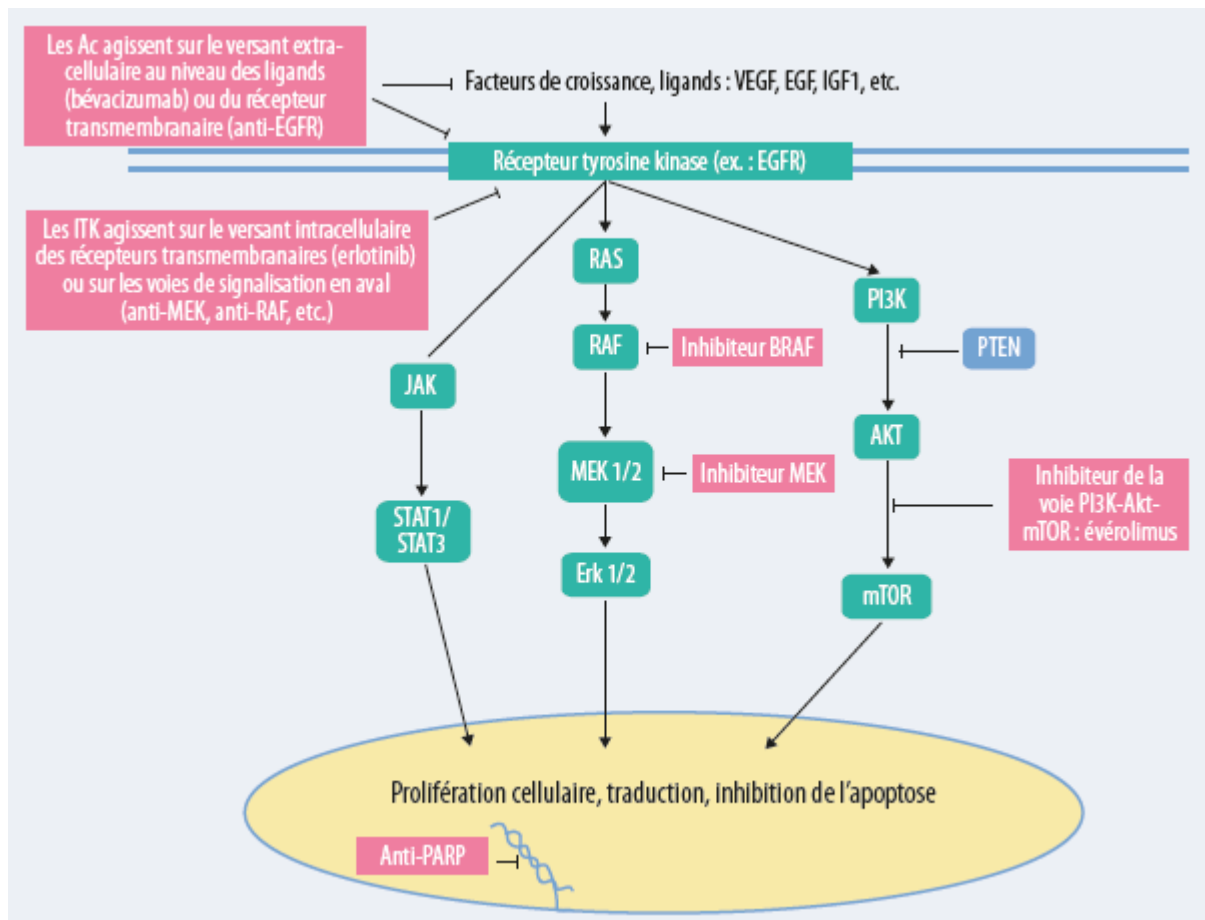
A l'état physiologique, le CTLA-4 est une protéine régulatrice qui inhibe les LT cytotoxiques. Le principe de l'Ipilimumab consiste à lever cette inhibition en se fixant au CTLA-4, alors les LT deviennent de nouveaux actifs sur les cellules cancéreuses.

- **Inhibiteurs du récepteur PD-1** : Pembrolizumab.

Les LT possèdent un récepteur PD-1 : la liaison des ligands PD-L1 et PD-L2 à ce dernier à l'état physiologique inhibe l'action immunitaire des lymphocytes. La cellule cancéreuse produit une quantité excessive de ligands du récepteur PD-1 entraînant sa saturation. Il en résulte une inhibition permanente de la réponse immunitaire par les LT. Pembrolizumab joue un rôle dans la levée de cette inhibition par fixation au récepteur PD-1 et en empêchant la fixation des ligands produits par les cellules cancéreuses (18).

### **2.2.5 Thérapies ciblant l'atteinte du tissu osseux : inhibiteurs du ligand de RANK**

Le tissu osseux est en remaniement permanent par un équilibre entre résorption et formation osseuses. L'os est dégradé par les ostéoclastes, ces dernières possèdent un récepteur RANK : la fixation de son ligand RANK-L provoque la maturation et l'activation de ces cellules (19). Les cellules tumorales présentes au niveau de l'os stimulent la sécrétion du ligand RANK-L, il y aura donc une quantité importante d'ostéoclastes activés qui permettront à la tumeur de se développer. Le Denosumab se lie au RANK-L et empêche sa fixation aux ostéoclastes, ils seront donc inactivés et entrent en apoptose (18).



**Figure 7 :** Thérapie ciblée : Voies de signalisation et entités ciblées (21).

### 3 Toxicité des thérapies ciblées

Bien que le mécanisme des nouvelles thérapies en cancérologie soit plus ciblé que celui des chimiothérapies cytotoxiques, il est important de considérer leur importante morbidité.

En effet, des effets indésirables très différents de ceux rencontrés avec des molécules plus anciennes sont décrits, ces derniers sont basés sur le mécanisme de nouvelles classes de médicaments qui affectent pratiquement tous les organes du corps (Tableau II).

Tableau II : Principaux effets indésirables des thérapies ciblées (18,24–39).

Effets secondaires	Thérapies ciblées	Mécanisme d'action
Insuffisance cardiaque	Trastuzumab, Lapatinib	Anti HER2
	Sunitinib, sorafenib	Anti VEGF
Hypertension artérielle	Bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib	Anti VEGF
Thrombo-embolie	Sorafenib, sunitinib, bevacizumab, pazopanib	Anti VEGF
Toxicité hématologique	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib	Anti VEGF
Folliculite	Erbitux, panitumumab, erlotinib, gefitinib	Anti EGFR
	Lapatinib	Anti HER2
Syndrome main-pied	Sunitinib, sorafenib, pazopanib	Anti-VEGF
	Dabrafenib, vemurafenib	Anti-BRAF
	Lapatinib	Anti HER
Xérose / eczéma	Erlotinib, gefitinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
	sunitinib, sorafenib, pazopanib,	Anti-VEGF
	Temsirolimus, Everolimus	Inhibiteurs de mTOR
Fissures	Erlotinib, gefitinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
Ulcérations muqueuses	Erlotinib, gefitinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Temsirolimus, Everolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Sunitinib, sorafenib	Anti-VEGF
Inflammation péri-unguéales	Erlotinib, gefitinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
Autres (alopécie, modification de la pilosité, hypertrichose)	Erlotinib, gefitinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Vemurafenib, Dabrafenib	Anti-BRAF
	Sunitinib, sorafenib	Anti-VEGF
Effets secondaires digestifs	Erlotinib, gefitinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Afatinib	
	Lapatinib, trastuzumab, pertuzumab	Anti-HER2
	Sunitinib, sorafenib	Anti-VEGF
	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
Effets secondaires pulmonaires	Erlotinib, gefitinib, cetuximab	Anti-EGFR
	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Trastuzumab	Anti-HER2
	Bevacizumab, sorafenib, sunitinib	Anti-VEGF
	Imatinib	Autre

---

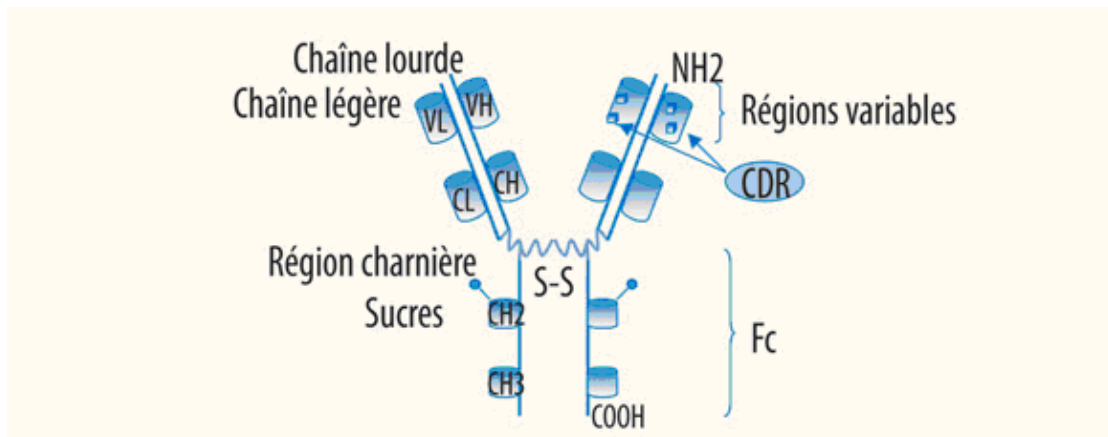
<b>Toxicité rénale</b>	Trastuzumab, lapatinib	Anti-HER2
	Bevacizumab, sorafenib, sunitinib	Anti-VEGF
	panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Vemurafenib, Dabrafenib	Anti-BRAF
<b>Autres</b>	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Sunitinib, sorafenib, pazopanib	Anti-VEGF

---

# ***CHAPITRE III***

## 1 Synthèse des anticorps monoclonaux

### 1.1 Définition-structure



**Figure 8** : Structure de base d'un anticorps (10).

Un AC monoclonal (Mab en anglais « Monoclonal antibody ») est une immunoglobuline produite à partir d'un seul clone de plasmocytes contrairement aux AC polyclonaux isolés directement à partir d'un animal immunisé (mélange d'AC différents). C'est pourquoi il se nomme « monoclonal ». Les AC monoclonaux ont été artificiellement produits contre un antigène bien déterminé dans un but bien défini. Ils sont extrêmement spécifiques puisqu'ils ne reconnaissent qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils permettent donc une biothérapie ciblée contre un certain nombre de maladies (40).

Cette macromolécule de haut poids moléculaire 145 Kd est constituée de 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, identiques respectivement 2 à 2. La chaîne lourde définit la classe de l'Ig. Les 4 chaînes sont reliées de manière covalente grâce à la présence de ponts disulfures intra-chaînes lourdes et inter-chaînes lourdes et légères. Chaque Ig possède 2 fragments Fab (fragment antigen binding) et 1 fragment Fc (fragment cristallisable). Les fragments « Fab » possèdent chacun un paratope et permettent ainsi la liaison à un épitope. Le fragment Fc est à l'origine des propriétés effectrices de l'anticorps en interagissant avec des cellules de l'immunité présentant un récepteur  $\gamma$  au fragment Fc des IgG (Fc $\gamma$ R).

Par ailleurs, chaque type de chaîne possède une région variable et une région constante. La région variable notée VH pour les chaînes lourdes et VL pour les chaînes légères, correspondant à la partie amino-terminale de l'Ig. Au sein de chaque partie variable seront retrouvées des régions hypervariables notées CDR (Complimentarity Determining Regions). C'est la structure

tridimensionnelle de la région variable qui forme le paratope retrouvé au niveau de chaque fragment Fab et permet la spécificité de l'AC vis-à-vis de l'antigène. La région constante notée CH pour les chaînes lourdes et CL pour les chaînes légères correspond à la partie carboxy-terminale de l'Ig. La région constante du fragment Fc sera caractéristique de l'espèce et de l'isotype de l'Ig (10,41).

## 1.2 Production des anticorps monoclonaux

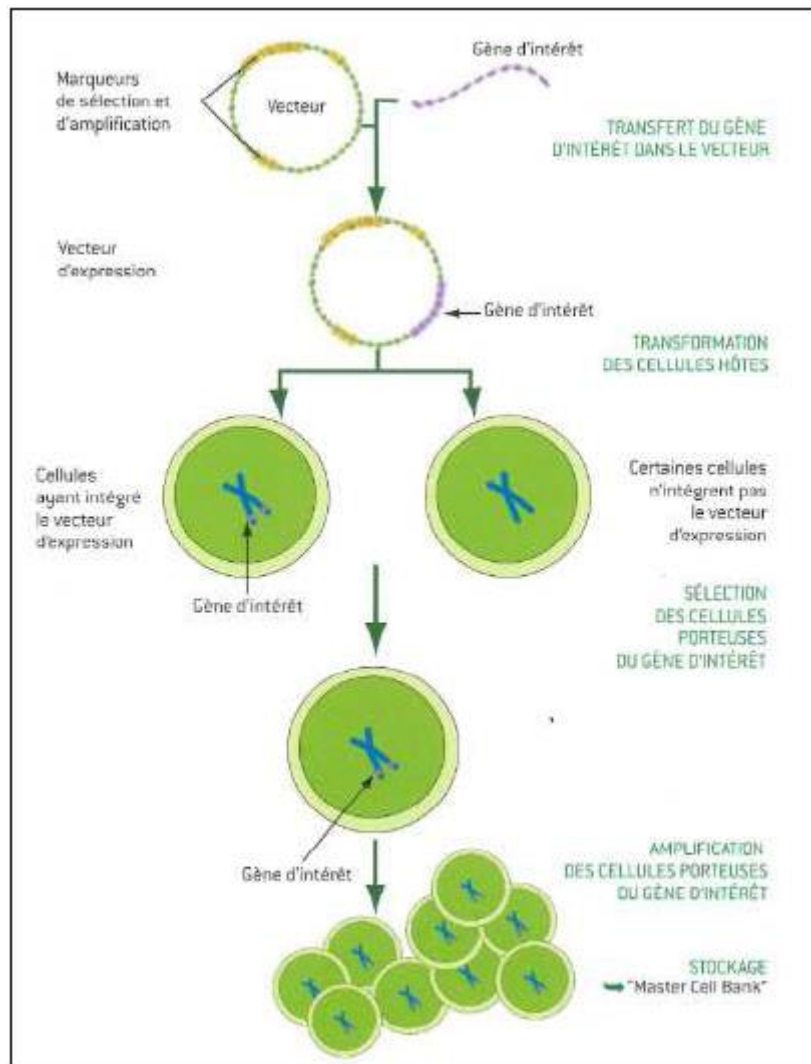
Les AC monoclonaux sont fabriqués par génie génétique. Ils sont produits à partir d'une seule et même cellule, clonée en plusieurs milliers de cellules identiques. Ils sont dits « recombinants » car ils sont créés à partir d'un phage recombinant.

La première étape a pour objectif la création d'une banque de cellules capables de produire une protéine d'intérêt. La séquence d'ADN codant pour la protéine d'intérêt est identifiée puis isolée dans une banque d'ADN complémentaire ADNc. Elle sera par la suite introduite dans un vecteur (différents vecteurs existants). Les virus utilisés comme vecteurs sont modifiés afin d'éliminer leur pathogénicité.

Par un procédé de transduction, la séquence du gène d'intérêt est transférée dans une cellule hôte. La cellule qui a reçu le plasmide est dite « transformée ». Après sa mise en culture, plusieurs colonies sont obtenues. Chacune correspond à un ensemble de cellules identiques possédant le plasmide recombiné. Après analyse, triage et séquençage, des lignées cellulaires stables sont choisies (environ 8 clones uniques). 1 clone sur 8 est sélectionné et préparé en lot de semence. Une banque de cellules « primaires » est ainsi créée.

A partir de cette banque de cellules « primaires » est extraite une banque de cellules de travail (working cell bank). Un échantillon est pris et mis en culture dans des réacteurs de taille croissante. Les protéines extraites des cellules sont ensuite filtrées et centrifugées pour éliminer les débris cellulaires, les particules indésirables et concentrer la protéine. Différentes étapes de purification sont ensuite nécessaires pour obtenir un produit à la pureté optimale.

Pour finir, le médicament est formulé puis conditionné pharmaceutiquement après un contrôle qualité. De nombreux tests encadrent les différentes étapes de fabrication afin de contrôler la pureté et l'activité de la protéine obtenue (figure 9) (10,40).



**Figure 9** : Etapes préliminaires de la production d'une protéine recombinante (10).

### 1.3 Humanisation des anticorps monoclonaux

Les premiers AC d'origine murine présentaient une demi-vie courte dans le sérum et un potentiel immunogène important. Les progrès dans la biologie moléculaire ont permis la production d'AC monoclonaux chimériques contenant 30-40% de protéines d'origine murine, puis humanisés pour lesquels la proportion de protéines murines a été considérablement réduite (10%). La dernière génération d'AC monoclonaux est 100% d'origine humaine.

La réduction des séquences murines au profit de séquences d'origine humaine permet de minimiser l'immunogénicité des AC monoclonaux et d'éviter les réactions d'hypersensibilité à la perfusion. La diminution de l'immunogénicité s'accompagne d'un allongement de la demi-

vie de la molécule (20 heures pour les AC murins versus environ 20 jours pour les AC humanisés). Un espacement des administrations d'AC a ainsi été possible. Cependant, la réduction des séquences murines semble diminuer l'affinité de l'AC pour sa cible. Une étude réalisée in vitro a mis en évidence une affinité du daclizumab 4 à 5 fois moins importante que l'AC murin dont il dérive (10).

#### 1.4 Nomenclature des anticorps monoclonaux

La DCI des AC monoclonaux suit une terminologie internationale homologuée selon un schéma prédéfini : « préfixe-suffixe1-suffixe2-suffixe3 ». Le préfixe varie d'un AC à un autre et est choisi par le laboratoire pharmaceutique lors de la création du dossier d'AMM.

Le suffixe 1 désigne la structure cible. Les principaux suffixes utilisés en cancérologie sont :

- « co » pour tumeur colique ;
- « me » pour mélanome ;
- « ma » pour tumeur mammaire ;
- « go(t) » pour tumeur testiculaire ;
- « go(v) » pour tumeur ovarienne, « pr » pour tumeur prostatique ;
- « tu » pour tumeurs diverses.

Le suffixe 2 désigne l'espèce d'origine. Les plus fréquemment retrouvées sont :

- « u » pour humain ;
- « o » pour souris ;
- « xi » pour chimérique ;
- « zu » pour humanisé.

Le suffixe 3 « mab » (monoclonal antibody) indique l'appartenance aux AC monoclonaux ou aux fragments d'anticorps.

Si on prend l'exemple du Trastuzumab : tras-tu-zu-mab. Sa DCI évoque un AC monoclonal humanisé dirigé contre un Ag exprimé par différentes tumeurs malignes (10).

## 2 Présentation du Trastuzumab

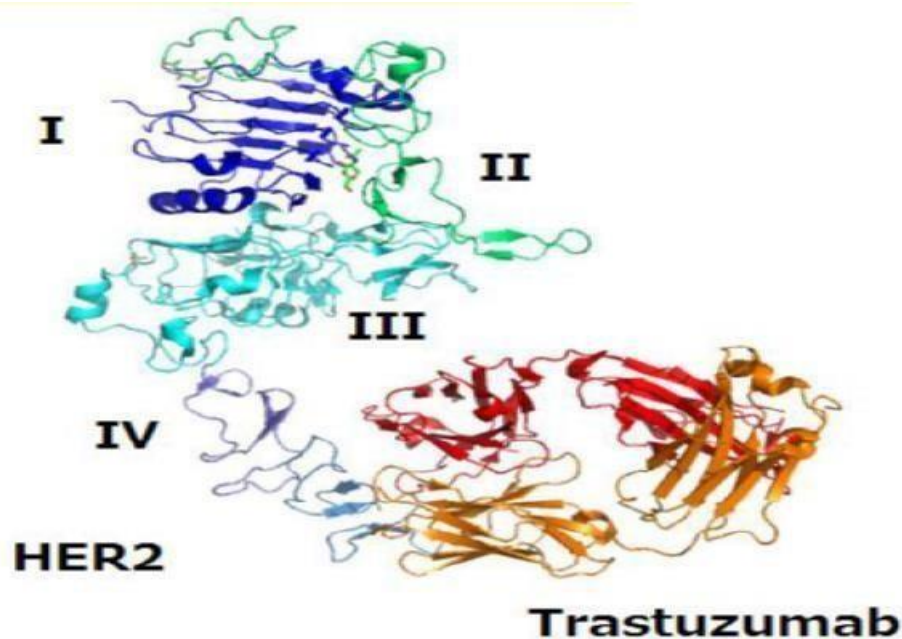
Parmi les thérapies ciblées qui ont révolutionné l'arsenal thérapeutique du cancer du sein ; le Trastuzumab. Commercialisé sous le nom Herceptin® ; il fut le premier AC ciblant HER2 développé par le laboratoire américain GENENTECH qui est à l'origine de nombreux biomédicaments. Son AMM en Europe date d'août 2000, renouvelée en 2010.

C'est un agent antinéoplasique dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est produit par technologie génétique à partir d'une culture de cellules de mammifères « ovaires de hamster chinois ». Il appartient à la liste I, à prescription hospitalière obligatoire et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (41–52).

- **Structure chimique et nomenclature**

Le Trastuzumab est un AC monoclonal recombinant de type IgG1, humanisé (95% humain, 5% murin) d'où son suffixe « -zumab » (43,44,51,53).

- DCI : Trastuzumab.
- Formule chimique :  $C_{6470}H_{10012}N_{1726}O_{2013}S_{42}$ .
- PM : 145 KDalton.



**Figure 10** : Structure tridimensionnelle du Trastuzumab (43).

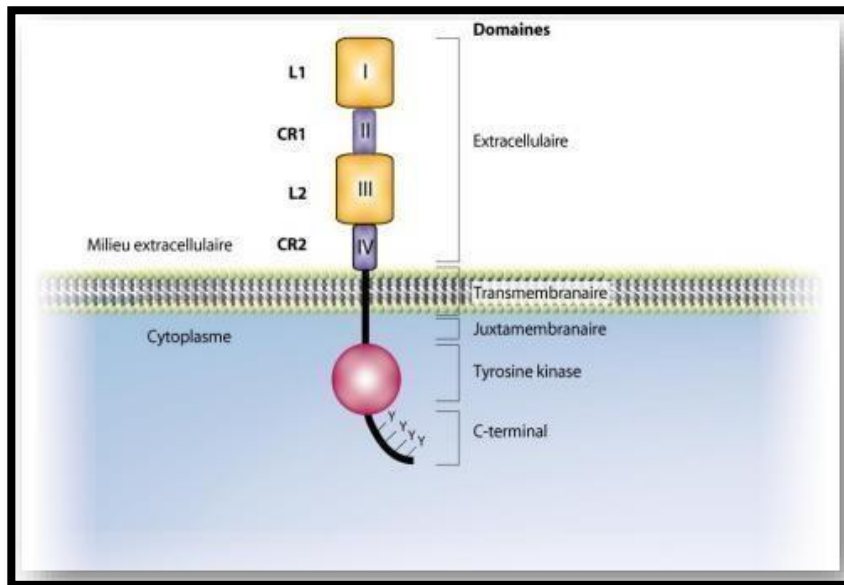
### 3 La cible HER2

#### 3.1 Structure de la cible

HER2 fait partie des récepteurs épithéliaux transmembranaires à activité tyrosine kinase, au même titre que trois autres membres : EGFR/HER1, HER3, HER4 (54,55).

Il s'agit d'une glycoprotéine dont le gène codant est un proto-oncogène : le HER/neu, situé sur le chromosome 17 (56,57). Cette protéine de 185KD présente une structure bien caractéristique, organisée en trois domaines (figure 11) :

- Un domaine extracellulaire présentant deux domaines riches en cystéine (ou boucles de dimérisation) et deux domaines de liaison du ligand ;
- Un domaine transmembranaire qui permet l'encrage du récepteur dans la membrane cellulaire ;
- Un domaine intracytoplasmique riche en résidus tyrosine qui comprend le domaine catalytique tyrosine kinase.



**Figure 11** : Structure générale du récepteur HER2 (58).

### 3.2 Fonction de la protéine

À l'état basal, la protéine HER2/ErbB2 est présente à la surface plasmatique de la cellule sous forme inactive. Elle devient active après sa dimérisation sous forme d'homo ou d'hétérodimère. Cette dimérisation entraîne l'autophosphorylation des résidus présents sur la partie intracellulaire entraînant l'activation des voies Ras-Raf-MAP kinase et phosphoinosides 3 kinase (PI3K)-Akt (58–60).

La voie Ras-Raf-MAP kinase conduit à la phosphorylation de la protéine kinase GRK, responsable de l'activation des facteurs de transcription qui vont stimuler à leur tour un grand nombre de gènes, en particulier ceux de la cycline D1 et de cdk6 ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire en G1 (60–62).

La voie PIK3/Akt conduit à l'activation de la protéine kinase Akt via une phosphorylation agissant ainsi sur différents facteurs entre autre VEGF ou encore P21 (63–66).

L'ensemble de ces voies de signalisation mènent à des réponses cellulaires telle que : division, migration, adhésion, différenciation et apoptose (figure 12).

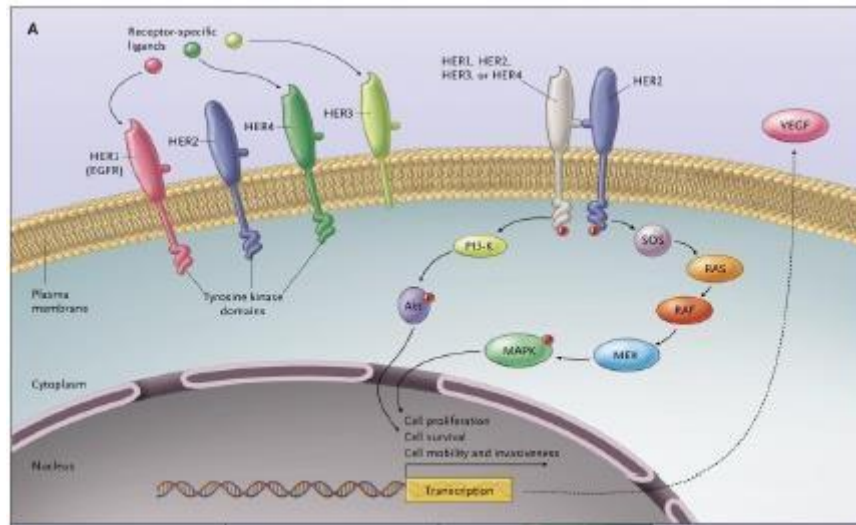


Figure 12 : Activation des récepteurs HER/ErBb (44).

### 3.3 Surexpression de la cible HER2

Une cellule cancéreuse surexprimant HER2 présente jusqu'à 100 fois de récepteurs à sa surface qu'une cellule saine du fait d'une amplification du gène codant pour la protéine dans 95% des cas ou encore d'une mutation (67–69).

Lorsque surexprimée, la protéine HER2 acquiert un pouvoir oncogénique qui lui confère un rôle-clé dans la tumorigenèse mammaire. D'une part, en se dimérisant de manière permanente et non contrôlée activant ainsi excessivement la transduction des voies de signalisation et, d'autre part, en subissant le clivage de sa partie extracellulaire par des metalloprotéases matricielles ; ce qui lui confère une forte capacité d'autophosphorylation et de phosphorylation des substrats impliqués dans la transduction du signal mitogénique (70–72).

### 3.4 Détermination du statut HER2

La surexpression de la protéine membranaire HER2/ErbB2 est recherchée par screening immunohistochimique ou par dosage sérique.

La méthode de score immunohistochimique est un système semi-quantitatif basé sur l'intensité du marquage et le pourcentage des cellules tumorales présentant un marquage membranaire. Elle couple la fixation d'anticorps spécifiques à une technique de coloration pour différencier les cellules surexprimant l'HER2 (avec un niveau d'expression gradé sur une échelle de 0 à 3+) des cellules négatives.

En pratique, un score 3+ est considéré sans doute comme positif, tandis qu'un score 2+ ou plus rarement 1+, constitue une indication de complément d'investigation par technique FISH ou CISH (Tableau III) (73–77).

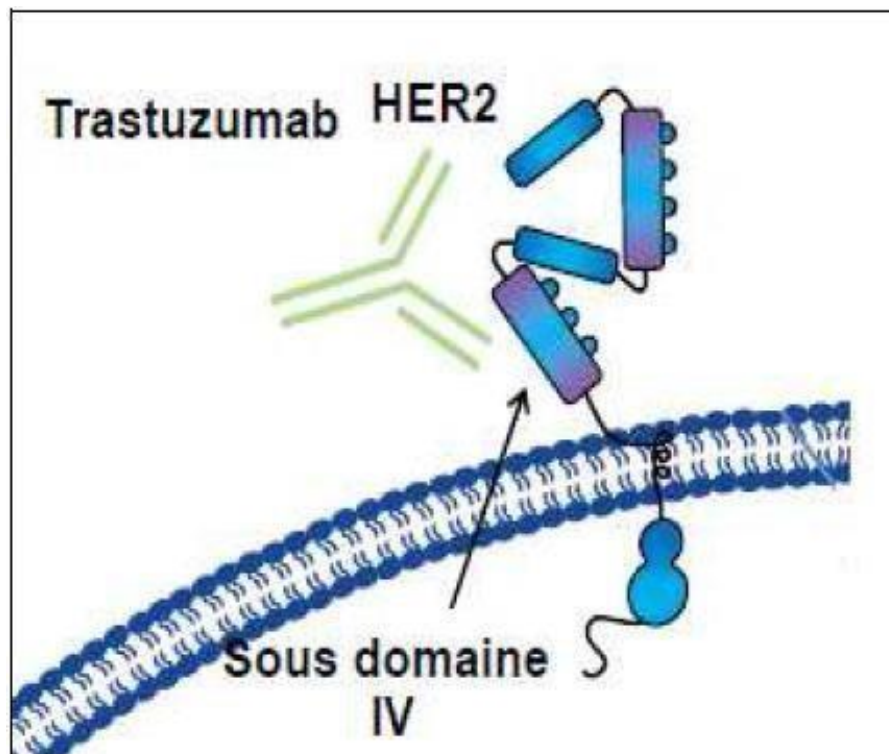
**Tableau III** : Recommandations pour évaluer l'intensité de la coloration par IHC (52).

Score d'intensité de coloration	Coloration	Evaluation de la surexpression de HER2
0	Absence de marquage ou inférieur à 10% des cellules tumorales invasives.	Négative
1+	Marquage faible et incomplet supérieur à 10% des cellules tumorales invasives.	Négative
2+	Marquage faible ou modéré et complet supérieur à 10% des cellules et marquage fort et complet compris entre 10 et 30% des cellules tumorales.	Equivoque
3+	Marquage fort et complet supérieur ou égale à 30% des cellules tumorales invasives.	Positive

Les dosages sériques d'HER2 représentent une évaluation en temps réel de l'évolution tumorale au moment de la décision de traitement. Cependant, en l'absence de validation internationale de son usage, la règle actuelle aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe, repose sur la recherche de la surexpression par IHC (78).

#### 4 Mécanisme d'action

Bien que le Trastuzumab soit largement utilisé en thérapeutique, son mécanisme d'action n'est pas totalement connu. Il se lie via son fragment Fab avec une grande affinité et spécificité au sous domaine IV, une région juxta membranaire du domaine extracellulaire de HER2 (figure 13) (47,79).



**Figure 13 :** Interaction du Trastuzumab et le récepteur HER2 (10).

➤ **Au niveau intracellulaire**

La liaison de l'AC monoclonal au récepteur HER2 masque son domaine extracellulaire et inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand, en particulier la voie des protéines PI3K/AKT, par suppression de la phosphorylation d'AKT. Il en découle un arrêt du cycle cellulaire ainsi qu'un phénomène d'apoptose (80).

Le Trastuzumab participerait également à l'inhibition angiogénique. Il a été démontré chez les souris, qu'un traitement par trastuzumab induisait une régression franche de la vascularisation dans un modèle expérimental de tumeur du sein surexprimant HER2. Il semble que cette molécule entraîne une diminution de la production de VEGF par les cellules cancéreuses uniquement in vitro, laissant un mécanisme anti-angiogénique indépendant du VEGF in vivo (81,82).

➤ **Au niveau extracellulaire**

Le Trastuzumab est qualifié d'anticorps cytolytique en raison de sa toxicité via un mécanisme d'ADCC. Il a été établi in vitro que l'ADCC du Trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules surexprimant la protéine HER2 par opposé à celles qui ne présentent pas une surexpression.

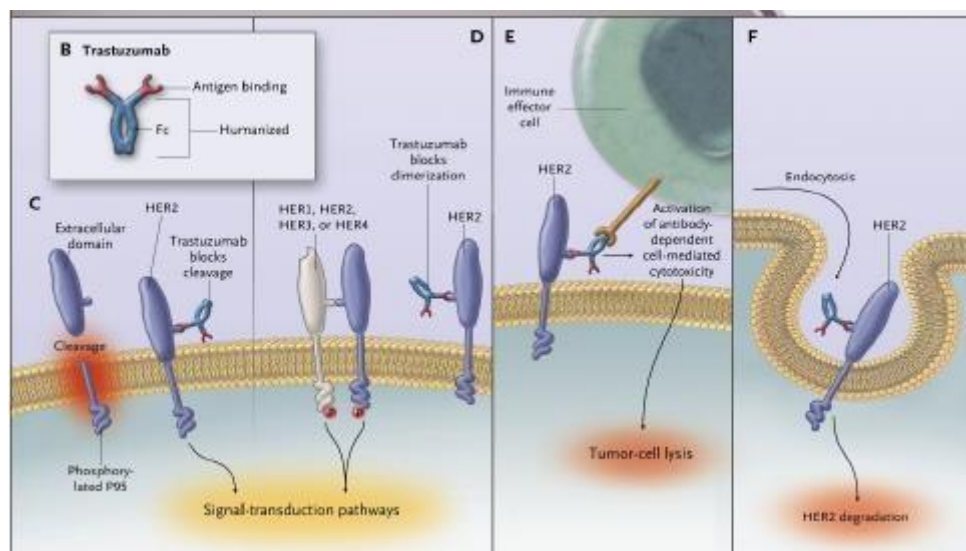
En effet, l'AC monoclonal se lie via son domaine Fc à des cellules immunitaires possédant un

récepteur au fragment Fc $\gamma$ , le Fc $\gamma$ R comme les cellules tueuses naturelles NK. Après liaison au Trastuzumab via leur récepteur Fc $\gamma$ RIII, les NK activées vont libérer des perforines qui entraîneront la lyse des cellules tumorales (10,83).

Par ailleurs, le Trastuzumab prévient le clivage du domaine extracellulaire du récepteur HER2 par un mécanisme mal connu. HER2 est clivé par des métalloprotéinases ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) présentes dans le tissu interstitiel. Par conséquent, il y aura libération du domaine extracellulaire (ECD) soluble dans le sérum. La protéine HER2 restante correspondant à une protéine transmembranaire tronquée (p95) conserve une activité kinase in vitro. Sa présence en clinique, en grande quantité à la surface des cellules cancéreuses est un facteur pronostique péjoratif dans le cancer du sein (10,44,82,84,85).

De plus, il semble que le Trastuzumab exerce un rétrocontrôle négatif sur le HER2. En effet, il favoriserait l'internalisation puis la dégradation de HER2 via la promotion de l'activité de la protéine Cbl (Casitas b-cell lymphoma). Cette dernière est impliquée dans un mode de régulation de la signalisation de la protéine HER2 qu'on appelle l'ubiquitination grâce à l'ubiquitine ligase c-Cbl qui induit une endocytose et dégradation lysosomale. L'accélération de la dégradation de la protéine HER2 serait à l'origine d'une diminution de son expression à la surface cellulaire (86,87).

Finalement, par le biais de ces différents mécanismes, le Trastuzumab en se liant à l'oncogène HER2, va bloquer son activité et limiter la prolifération des cellules cancéreuses surexprimant cette protéine (figure 14) (47,79–82,84,88–90).



**Figure 14 :** Mécanisme d'action du Trastuzumab (90).

## 5 Propriétés pharmacocinétiques

### 5.1 Absorption

En raison de la taille et de la polarité du Trastuzumab, seule une voie parentérale peut être utilisée pour l'administrer. La voie orale est loin d'être une alternative pour les mêmes raisons citées précédemment, mais également le phénomène de dégradation pré systémique au niveau du tractus gastro-intestinal limite son utilisation dans le cas des AC monoclonaux (10,44).

### 5.2 Distribution

Il atteint sa cible après un long parcours dans la circulation sanguine et une lente extravasation dans le liquide interstitiel des tumeurs. Le principal mécanisme de transport des AC est la convection (mode de transfert qui implique un déplacement de matière via un fluide dans le milieu).

Cette phase dépend de différents facteurs tels que la physiologie et la vascularisation de la tumeur, les propriétés de l'anticorps et l'intensité de l'expression antigénique.

L'affinité de l'AC pour sa cible ainsi que l'intensité de l'expression antigénique sont des facteurs déterminants pour la diffusion tumorale. Il s'agit du concept de barrières antigéniques développé par Weinstein, à la fin des années 1980. Plus l'affinité de l'anticorps pour sa cible est importante, plus la captation en périphérie de la tumeur est importante et moins la distribution tumorale est homogène.

Globalement, les AC monoclonaux qui sont des macromolécules présentent un faible volume de distribution. La mal vascularisation des tumeurs dans la plupart des cas, constitue un facteur limitant et est cause d'une faible diffusion extravasculaire (10,44,91,92).

### 5.3 Métabolisme

Le métabolisme des AC monoclonaux est complexe et fait intervenir plusieurs voies.

Le Trastuzumab subit une internalisation par endocytose non spécifique au niveau des cellules endothéliales vasculaires. Les vésicules d'endocytose fusionnent avec les endosomes pour y relarguer leur contenu acide. Par la suite, les endosomes précoces évoluent en endosomes tardifs puis fusionnent avec des lysosomes. Le Trastuzumab est alors dégradé comme n'importe quelle protéine par un phénomène non saturable.

Il existe cependant, une alternative à ce catabolisme protéique ; le recyclage des IgG. En effet, les AC monoclonaux de type IgG vont se lier via leur fragment Fc au récepteur néonatal FcRn (appelé aussi récepteur de Brambell) dans l'environnement acidifié de l'endosome précoce.

Les complexes IgG-FcRn formés ne sont pas livrés aux lysosomes, évitant de ce fait la dégradation protéique et les AC seront relargués dans la circulation sanguine. Ce phénomène

de protection vis-à-vis d'une dégradation éventuelle est saturable compte tenu du nombre limité des récepteurs FcRn et il explique en partie la demi-vie longue des IgG.

En résumé, suite à la liaison du Trastuzumab à l'antigène cible membranaire, il y aura formation d'un complexe récepteur-IgG qui va subir une internalisation par endocytose, puis une élimination par dégradation protéique. Ce phénomène dépend de la dose d'AC utilisé, du niveau d'expression de la cible, de la cinétique d'internalisation du récepteur et du catabolisme intracellulaire (44,92,93).

#### **5.4 Elimination**

L'élimination rénale est relativement peu importante. Vu la taille de la molécule, sa filtration glomérulaire est peu efficace. De même, la voie biliaire n'est pas une voie d'élimination significative.

La demi-vie plasmatique du Trastuzumab est estimée à 28 jours. Et par la suite, la période nécessaire à l'élimination du produit de la circulation sanguine peut aller jusqu'à 25 semaines (175 jours ou 5 demi-vies d'élimination).

L'élimination après la fin du traitement dure 18 à 24 semaines (10,79).

### **6 Indications du Trastuzumab dans le cancer du sein**

L'administration se fait chez les patients atteints d'un cancer du sein dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode validée.

- **Cancer du sein précoce**

-Après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

-Après une chimiothérapie adjuvante avec la Doxorubicine et le Cyclophosphamide, en association avec le Paclitaxel ou le Docétaxel.

-En association à une chimiothérapie adjuvante associant le Docétaxel et le Carboplatine.

-En association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant par Trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2cm de diamètre.

- **Cancer du sein métastatique**

-En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients.

- En association avec le Paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracycline ne peut pas être envisagé.
- En association avec le Docétaxel, chez les patients non prétraités par la chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par le Trastuzumab (41,52).

## 7 Posologie et modalités d'administration

### 7.1 Cancer du sein précoce

#### ▪ Administration par cycle hebdomadaire

La dose de charge initiale est de 4 mg/kg de poids corporel, suivie d'une dose d'entretien de 2 mg/kg chaque semaine ; de manière concomitante avec le Paclitaxel après chimiothérapie (Doxorubicine et Cyclophosphamide).

#### ▪ Administration par cycle de 3 semaines

Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée, suivie par des doses d'entretien de 6 mg/kg administrées toutes les 3 semaines.

### 7.2 Cancer du sein métastatique

#### ▪ Administration par cycle de 3 semaines

Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée, suivie par des doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines. La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse sur environ 90 minutes. Les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes si la dose de charge initiale a été bien tolérée.

#### ▪ Administration par cycle hebdomadaire

Une dose de charge initiale de 4 mg/kg est recommandée, suivie par des doses d'entretien de 2 mg/kg toutes les semaines. La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse sur environ 90 minutes. Les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes si la dose de charge initiale a été bien tolérée (94).

#### 🏠 Durée du traitement

Les patients atteints de cancer du sein métastatique devraient être traités par le Trastuzumab jusqu'à progression de la maladie. Les patientes avec un cancer du sein au stade précoce devraient être traitées avec le Trastuzumab pendant 1 an ou jusqu'à la récurrence de la maladie. Selon la première des échéances ; il n'est pas recommandé d'étendre le traitement

dans le cancer du sein au stade précoce au-delà d'un an (52).

#### Réduction de la dose

Durant les périodes de myelosuppression réversible induite par la chimiothérapie, le Trastuzumab peut être poursuivi mais avec surveillance attentive de la survenue d'une neutropénie chez le patient. Les doses de chimiothérapie devraient être réduites ou maintenues selon les instructions pour le régime spécifique.

Si la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) chute de 10 points ou plus par rapport à la valeur de base et ou descend en-dessous de 50%, le traitement doit être arrêté et une autre évaluation FEVG devrait être effectuée dans un délai d'environ 3 semaines. L'arrêt du Trastuzumab devrait être fortement considéré si la FEVG ne s'améliore pas, chute davantage ou une insuffisance cardiaque symptomatique se développe ; sauf si les bénéfices individuels l'emportent sur les risques pour le patient. Tous ces patients devraient être orientés pour une évaluation et un suivi par un cardiologue (52).

## 8 Effets indésirables

### 8.1 Classement selon la fréquence de survenue

Comme tout médicament, le Trastuzumab peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets peuvent être graves et conduire à l'hospitalisation (Tableau IV).

Tableau IV : Effets indésirables du Trastuzumab (83,94).

Effets secondaires	Fréquence
Infections ; rhinopharyngite ; anémie ; neutropénie ; leucopénie ; thrombocytopénie ; réactions d'hypersensibilité ; anorexie ; insomnie ; tremblements ; étourdissements ; céphalées ; paresthésie ; dysgueusie ; conjonctivite ; rythme cardiaque irrégulier ; diminution de la fraction d'éjection ; dyspnée ; toux ; épistaxis ; rhinorrhée ; pneumonie ; diarrhées ; vomissement ; nausées ; œdème labial ; douleurs abdominales ; dyspepsie ; constipation ; stomatite ; rash œdème facial ; alopecie ; troubles unguéales ; arthralgies ; myalgie ; asthénie ; douleurs thoraciques ; frissons ; fatigue ; syndrome pseudo grippal ; fièvre.	Très fréquents
Cystite ; grippe ; sinusite ; infections cutanées ; rhinite ; pharyngite ; infections des voies respiratoires ; anxiété ; dépression ; neuropathies périphériques ; hypertension ; somnolence ; insuffisance cardiaque ; tachyarythmie supra- ventriculaire ; cardiomyopathies ; palpitations ; asthme troubles pulmonaires ; épanchement pleural ; hémorroïdes ; sécheresse buccale ; hépatites ; sécheresse cutané ; douleurs osseuses ; spasmes musculaires ; malaise.	Fréquents
Surdité ; râles sibilants ; inflammation ou fibrose pulmonaire ; épanchement péricardique ; hypotension ; vasodilatation.	Peu fréquents
Ictère; choc anaphylactique.	Rares

## 8.2 Toxicité cardiaque

La cardiotoxicité est une réaction indésirable très fréquente associée à l'utilisation du Trastuzumab et dont l'issue est fatale.

- **Mécanisme pathologique**

Les voies HER2 activent les facteurs de transcription cellulaire empêchant l'apoptose des cardiomyocytes et augmentent la production de l'oxyde nitrique responsable de la vasodilatation des vaisseaux coronaires, entraînant une augmentation du débit sanguin du myocarde. La signalisation HER2 contribue également à la réparation des dommages oxydatifs causés par le stress cellulaire (83,95,96).

L'inhibition de signalisation de l'HER2 par le Trastuzumab réduit les effets cardioprotecteurs des voies de survie méditées par l'HER2, menant à une cardiotoxicité et une insuffisance cardiaque congestive. En outre, beaucoup d'effets indésirables résultent de l'accumulation des espèces réactives d'oxygène dans la mitochondrie des cellules cardiaques contractiles induisant leur apoptose (97).

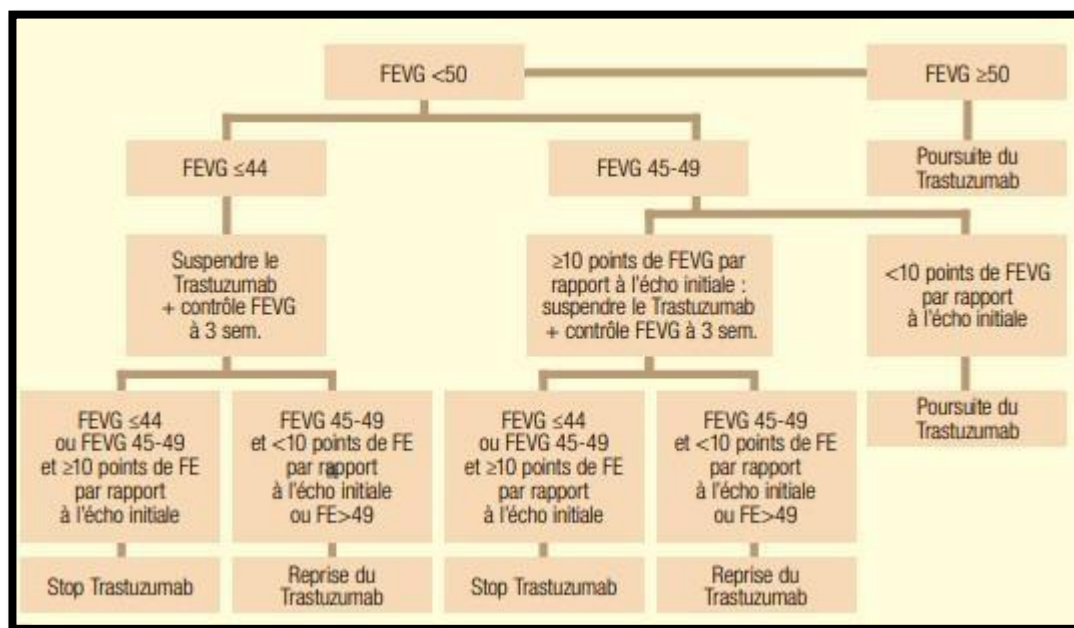
- **Surveillance :**

Les patients sous Trastuzumab nécessitent une surveillance cardiaque prolongée.

Le suivi de la tolérance cardiaque se fait par le recueil de la FEVG déterminée par échographie ou scintigraphie et ceci :

- ✓ Tous les 3 mois après la mise en route du traitement ;
- ✓ Puis 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5ans après l'arrêt du traitement ;
- ✓ Toutes les 6 à 8 semaines chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.

Les recommandations de la surveillance de la fonction cardiaque chez les personnes sous



**Figure 15 :** Surveillance de la FEVG chez les patients sous Trastuzumab (98).

# ***PARTIE PRATIQUE***

***MATÉRIEL ET  
MÉTHODES***

### **1 Type de l'étude**

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et monocentrique sur dossiers.

### **2 Lieu et période de l'étude**

Notre étude est réalisée au niveau du service d'oncologie, du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, unité de Belloua, durant une période de 2 mois. Les dossiers traités concernent les malades suivies au niveau du service pendant une période s'étalant du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 au 30 Juin 2021. Le 31 Décembre 2021 a été fixée comme date de dernière nouvelle ; de manière à avoir du recul concernant la survie des patientes.

### **3 Population de l'étude**

Notre étude concerne 70 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, suivies au niveau du service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou, unité Belloua et ayant reçu au moins une cure de Trastuzumab.

### **4 Recueil et analyse des données**

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de renseignements (voir annexe 3). Cette fiche comporte les données épidémiologiques des patientes, les caractéristiques de la tumeur, le protocole thérapeutique suivi ainsi que les critères d'efficacité. Ces données ont été reportées et traitées sur le logiciel « IBM SPSS.22 ».

### **5 Critères d'inclusion**

- Patientes suivies au niveau du service d'oncologie du CHU-TO, unité Belloua, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2018 et le 31 Juin 2021 ;
- Patientes ayant un cancer du sein HER2+ et traitées par Trastuzumab.

### **6 Critères de non inclusion**

Patientes avec des données non exploitables.

### **7 Analyse statistique**

La taille de la population est égale au nombre de patientes traitées pendant la période d'étude (70 patientes).

Toutes nos statistiques sont descriptives. Les données manquantes sont mentionnées « pas de données » et prises en considération lors des différents calculs.

Les variables continues ont été présentées en moyenne et écart-type ou en médiane. Les variables catégorielles ont été présentées sous formes de nombres de patientes et de pourcentage.

Le « Test de Khi2 » ou le « Test exact de Fisher » a été utilisé pour les variables catégorielles (discontinues). Les résultats sont significatifs si le coefficient « p » est inférieur à 0,05.

La fonction de survie a été établie selon la méthode de « Kaplan-Meier » et le « Test de Log-Rank » a été utilisé pour comparer les courbes de survie.

Les données recueillies ont été informatisées et analysées par le logiciel SPSS, version 22 et logiciel Microsoft Excel version 13. La présentation des données a été faite sur le logiciel « Office Word 2013 ».

# ***RÉSULTATS***

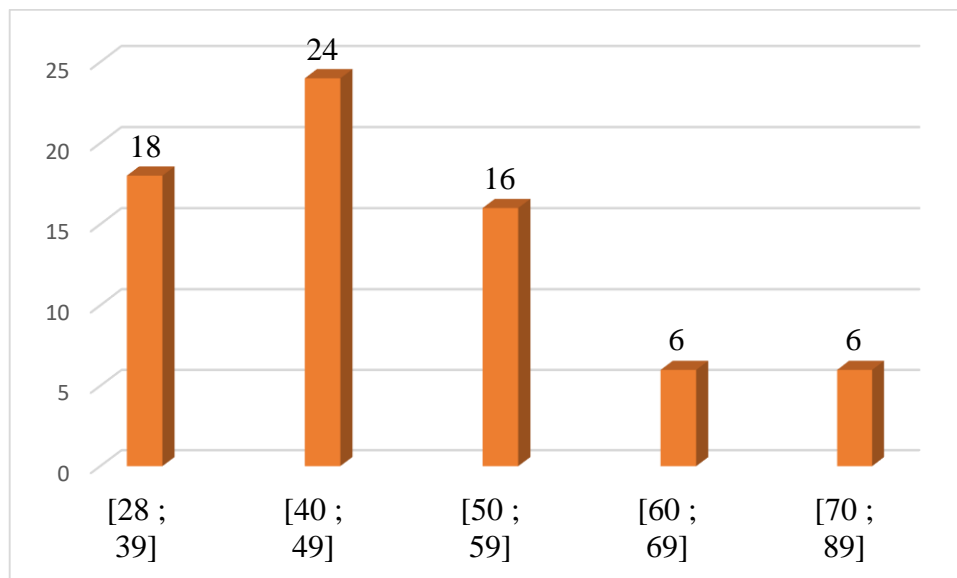
## 1 Caractéristiques générales de la population

### 1.1 Age au diagnostic

Les patientes sont âgées en moyenne de  $49,07 \pm 12,767$  ans avec une médiane d'âge de 47,50 ans. La patiente traitée la plus jeune était âgée de 29 ans et la doyenne de 81 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle située entre [40 ; 49] ans.

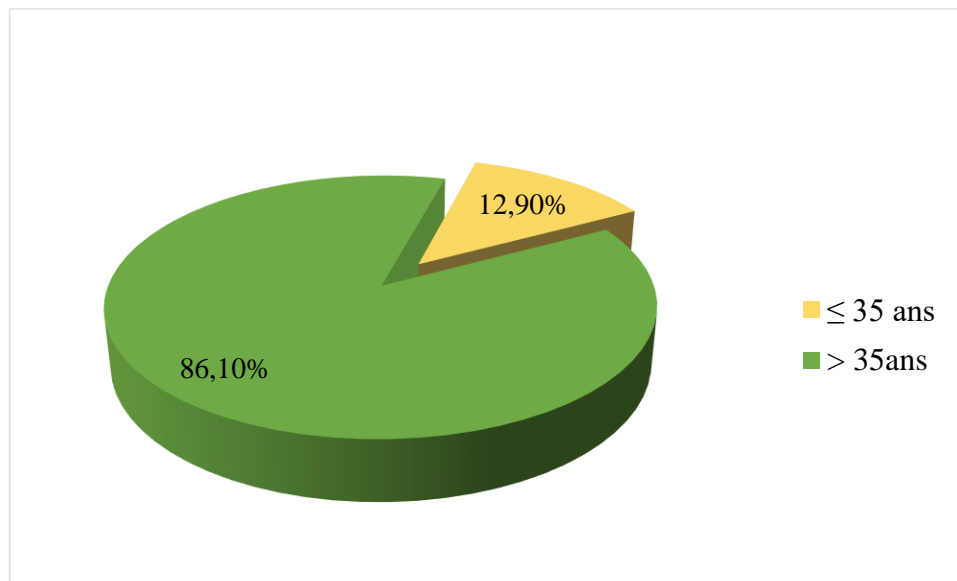
**Tableau V** : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
[28; 39]	18	25,7
<b>[40; 49]</b>	<b>24</b>	<b>34,3</b>
[50; 59]	16	22,9
[60; 69]	6	8,6
[70 ; 89]	6	8,6
Total	70	100



**Figure 16** : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

Le cancer du sein est moins fréquent chez la femme jeune  $\leq 35$  ans : 9 cas (12,9%).



**Figure 17 :** Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge  $\leq 35$ ans et  $> 35$ ans.

## 1.2 Antécédents

Selon la présente étude, 7,9% des cas présentent des ATCD familiaux de néoplasie mammaire dont :

- 5 cas : cousines de 2<sup>ème</sup> degré atteintes de cancer du sein ;
- 2 cas : tantes maternelles décédées d'un cancer du sein.

1 seule patiente soit 1,1% des cas avait un ATCD personnel de cancer du sein.

Les autres ATCD personnels sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau VI :** Autres ATCD personnels.

ATCD personnels	
Médicaux	Chirurgicaux
Cardiovasculaires 19,1%	Cholecystéctomie 4,6%
Dysthyroïdies 12,4%	Thyroïdectomie 2,2%
Diabète 10,1%	Appendicectomie 1,1%
Gastriques 2,2%	

25,8% des patientes ne présentaient aucun ATCD. Chez 13,5% des cas, les ATCD n'ont pas été mentionnés.

### 1.3 Age des ménarches

L'âge moyen des ménarches est de  $13,25 \pm 1,43$  ans. L'âge minimal est de 11 ans (3 cas), il représente 4,3%. L'âge maximal est de 17 ans (1 cas) et représente 1,4%.

La population est répartie comme suit :

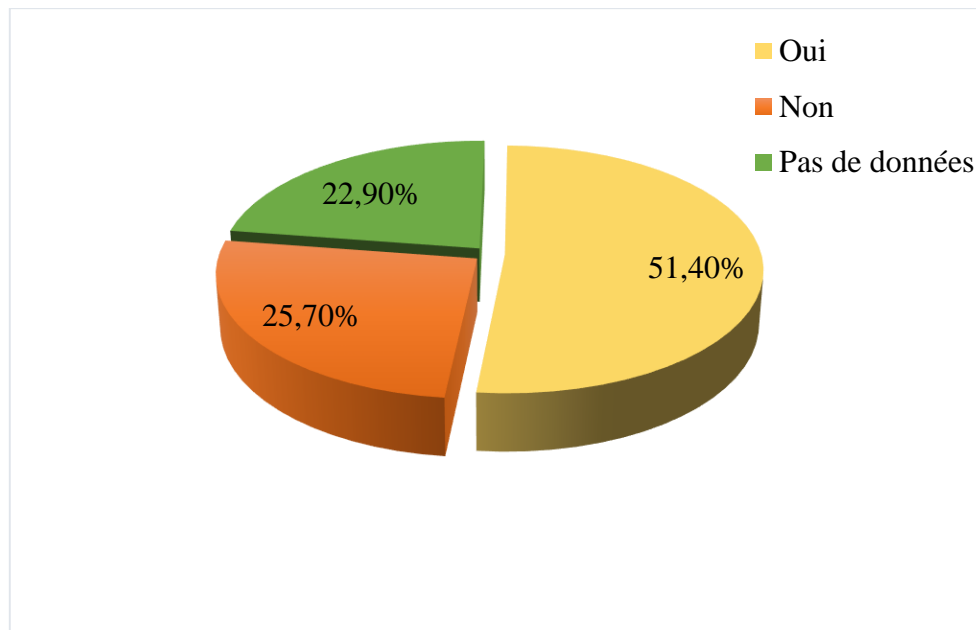
**Tableau VII** : Répartition de la population en fonction de l'âge des ménarches.

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage
[10 ; 12]	20	28,6
[13 ; 15]	31	25,3
> 15	5	7,1
Pas de données	14	20
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

Selon ces résultats, nous avons 3 cas de puberté précoce (< 11 ans), soit 4,3% de la population et 5 cas de puberté tardive (> 15 ans) soit 7,1%.

### 1.4 Contraception

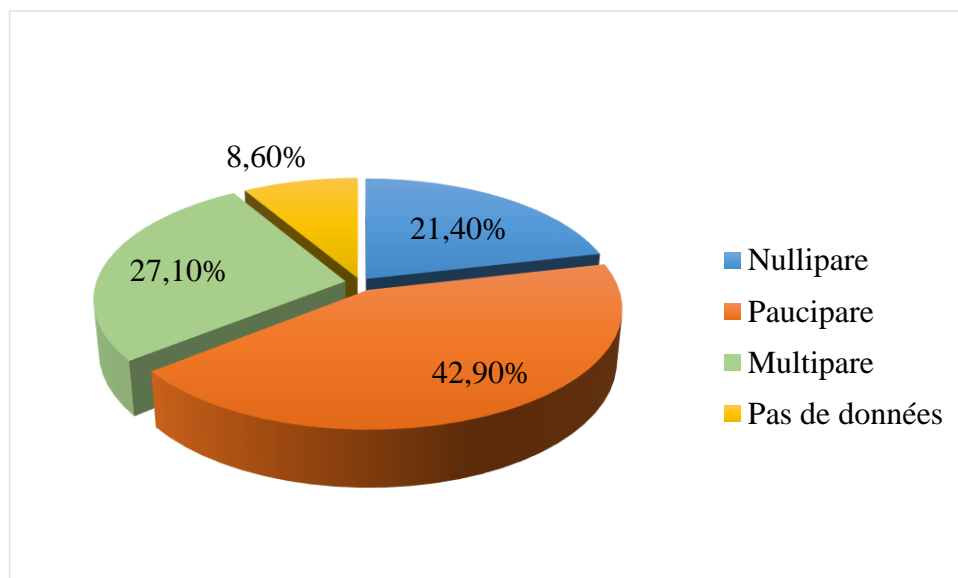
Dans la population étudiée, 36 patientes (51,4%) ont utilisé une contraception. Le mode de contraception n'a pas pu être précisé suite au manque de données.



**Figure 18** : Répartition des patientes selon l'utilisation de la contraception.

### 1.5 Parité

Parmi 70 patientes, 15 sont nullipares (21,4%), les paucipares (moins de 3 grossesses) sont au nombre de 30 (42,9%) et les multipares sont au nombre de 19 (27,1%). Chez 6 patientes (8,6%), la parité n'a pas été mentionnée.

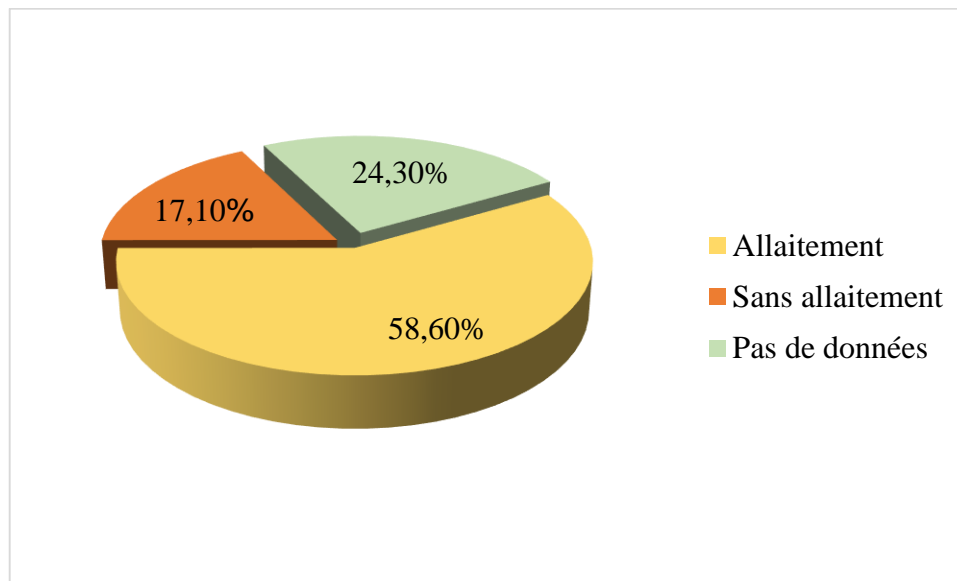


**Figure 19** : Répartition des patientes en fonction de la parité.

### 1.6 Allaitement maternel

41 patientes ont allaité au sein leurs enfants (58,6%) tandis que 12 non (17,1%).

17 dossiers présentent un manque de données.



**Figure 20** : Répartition des patientes en fonction de l'allaitement maternel.

### 1.7 Ménopause

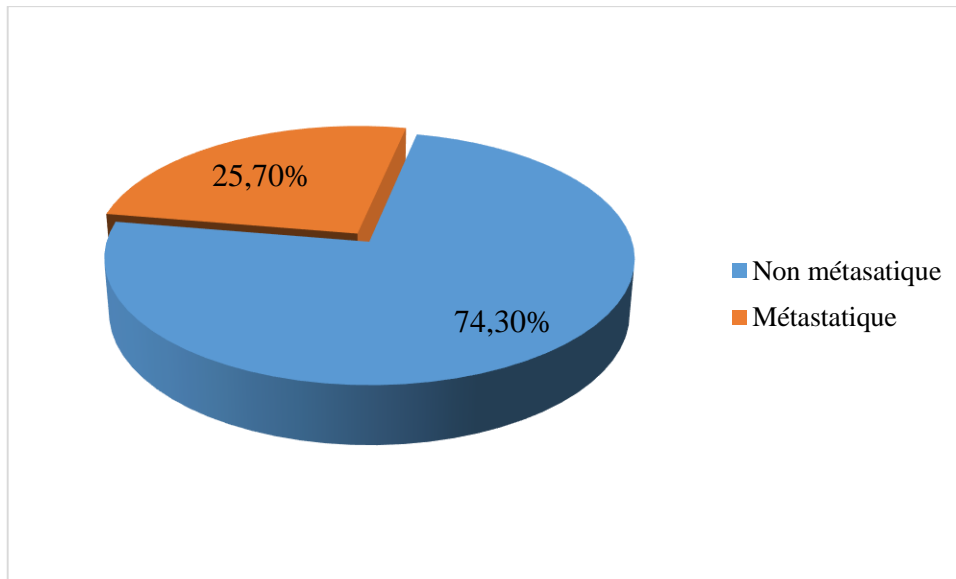
38 patientes (54,3 %) sont non ménopausées versus 26 patientes déjà ménopausées (38,6%). Les 5 cas restants sont des manquants (7,1%).

**Tableau VIII** : Répartition des patientes en fonction de la ménopause.

Ménopause	Fréquence	Pourcentage
Non	38	54,3
Oui	27	38,6
Pas de données	05	7,1
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

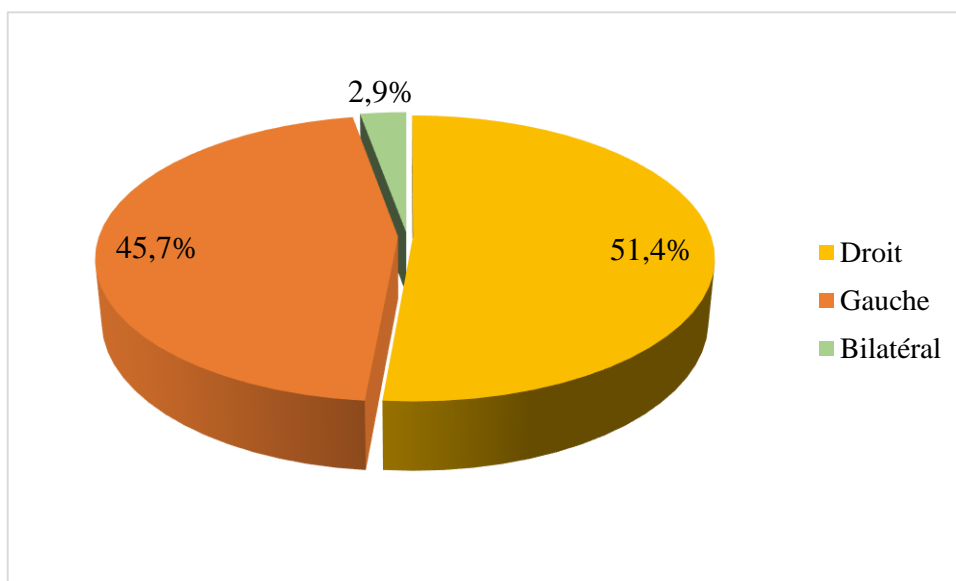
## 2 Analyse descriptive

L'étude a été menée sur 70 patientes dont 18 cas métastatiques soit 25,7% de la population et 52 cas non métastatiques (74,3%).



**Figure 21 :** Répartition de la population en fonction de la situation métastatique ou non métastatique.

### 2.1 Siège de la tumeur

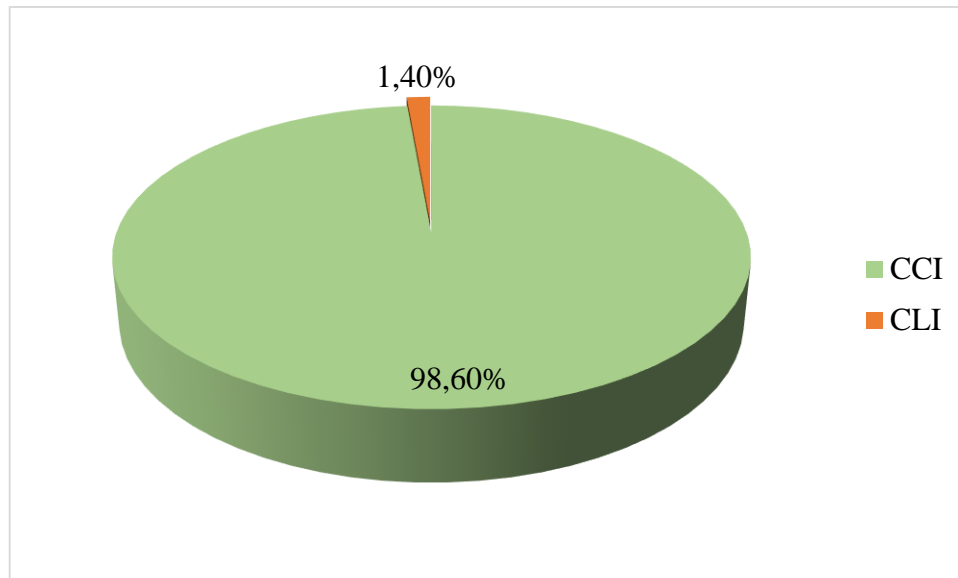


**Figure 22 :** Répartition des patientes selon le siège de la tumeur.

L'examen clinique des seins a objectivé une atteinte unilatérale chez la majorité des patientes avec une légère prédominance du côté droit dans 51,4% des cas versus 45,7% du côté gauche. Une atteinte bilatérale des deux seins a été observée à la première consultation chez 2 patientes soit 2,9%.

## 2.2 Type histologique

Le type anatomopathologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant chez 69 cas (98.60%), le carcinome lobulaire infiltrant est représenté par un seul cas (1,4%).

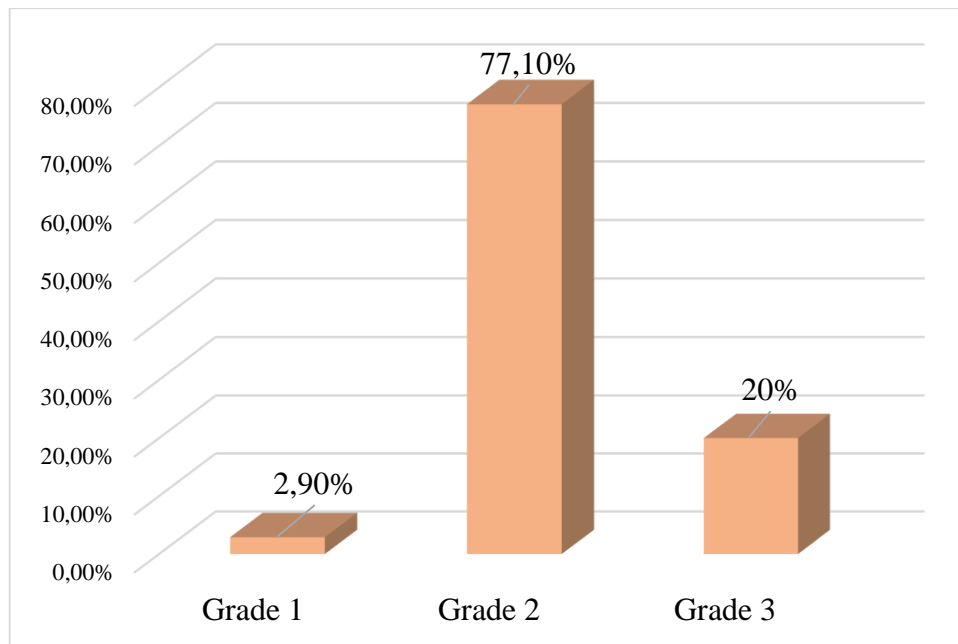


**Figure 23** : Répartition des patientes selon le type histologique du cancer.

## 2.3 Grade SBR

Le grade SBR est précisé chez toutes les patientes :

- Le grade 1 représente seulement 2,9% soit 2 cas ;
- Le grade 2 représente 77,1% soit 54 cas ;
- Le grade 3 représente 20% soit 14 patientes.



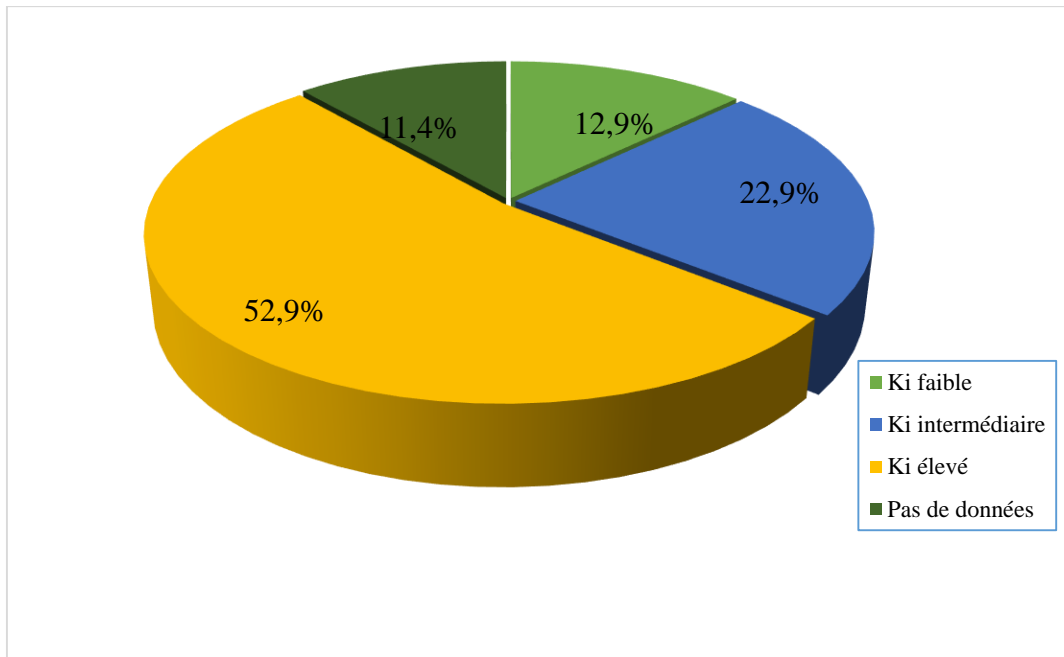
**Figure 24 :** Répartition des patientes en fonction du grade SBR.

#### **2.4 Marqueur de prolifération Ki67 :**

Dans notre étude, l'expression du marqueur de prolifération Ki67 a été retrouvée chez 62 patientes.

Les tumeurs ayant un indice de prolifération élevé  $> 20\%$  représentent 52,9% soit 37 cas. En revanche, l'ensemble des tumeurs à index de prolifération faible  $< 10\%$  représente seulement 12,9% soit 9 cas.

Les tumeurs ayant un index intermédiaire ( $10\% < \text{Ki67} < 20\%$ ) représentent 22,9 % soit 16 cas.



**Figure 25 :** Répartition de la population en fonction du marqueur de prolifération Ki67.

## 2.5 Classification TNM

### 2.5.1 Taille de la tumeur

La taille clinique des tumeurs traitées varie entre des tumeurs classées T1 (tumeurs de 2 cm ou moins) et des tumeurs classées T4 avec extension à la paroi thoracique ou à la peau ou tumeurs inflammatoires. Au sein de la population d'étude, elles sont réparties comme suit :

**Tableau IX :** Répartition des patientes selon la taille de la tumeur dans les situations non métastatique et métastatique.

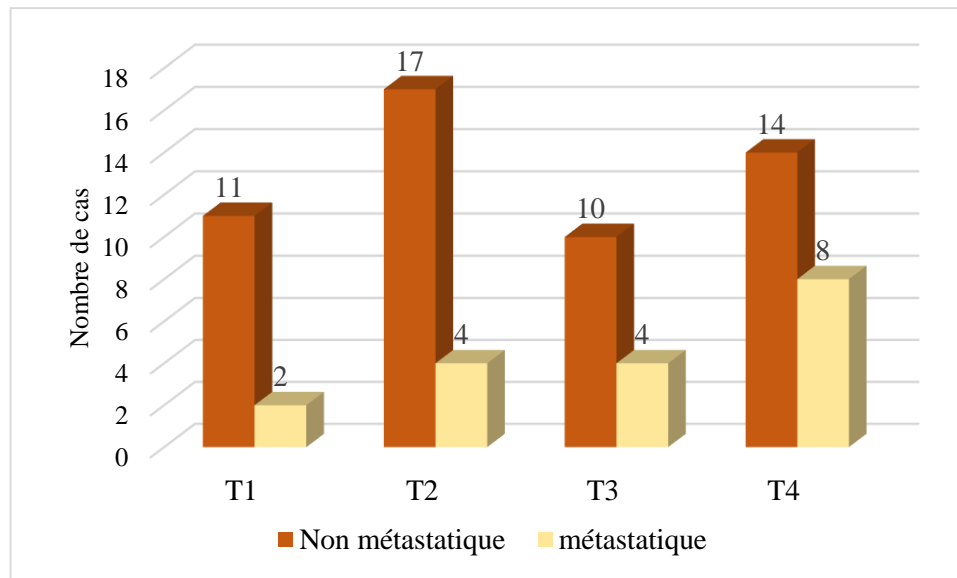
			Taille de la tumeur				Total
			T1	T2	T3	T4	
Situation	Non métastatique	Eff	11	17	10	14	52
		%	21,2	32,7	19,2	26,9	100,0
	Métastatique	Eff	2	4	4	8	18
		%	11,1	22,2	22,2	44,4	100,0
Total	Eff	13	21	14	22	70	
	%	18,6	30,0	20,0	31,4	100,0	

Dans le cas du cancer non métastatique, les tumeurs sont en grande majorité (17 cas) classées T2 (tumeur mesurant entre 2 et 5 cm dans sa plus grande dimension), tandis que dans le cas

métastatique, les tumeurs avec extension ou inflammatoires sont prédominantes (8 cas).

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

$\text{Khi}^2 = 2,581$  avec un p-valeur de  $0,461 > 0,05$ . Donc les deux variables sont indépendantes.



**Figure 26 :** Répartition des patientes selon de la taille de la tumeur dans les situations non métastatique et métastatique.

### 2.5.2 Statut ganglionnaire

La présence ou non d'adénopathies a été évaluée chez toutes les patientes après examen clinique et radiologique (échographie axillaire +++).

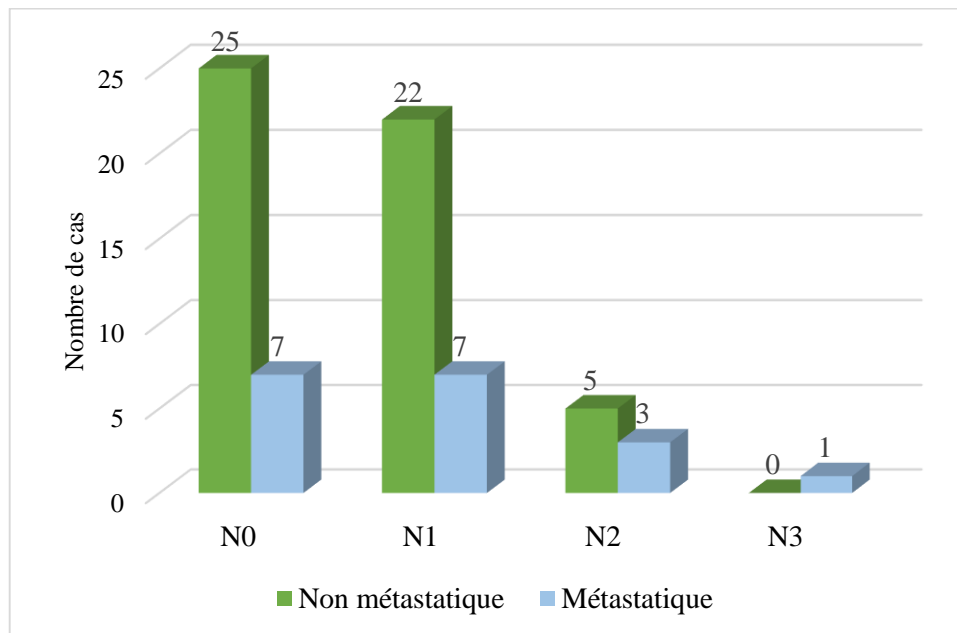
**Tableau X :** Répartition des patientes selon le statut ganglionnaire dans les situations non métastatique et métastatique.

			Statut ganglionnaire				Total
			N0	N1	N2	N3	
Situation	Non métastatique	Eff	25	22	5	0	52
		%	48,1	42,3	9,6	0,0	100,0
	Métastatique	Eff	7	7	3	1	18
		%	38,9	38,9	16,7	5,6	100,0
Total		Eff	32	29	8	1	70
		%	45,7	41,4	11,4	1,4	100,0

Le tableau ci-dessus montre que 27 patientes en situation non métastatique présentent des adénopathies axillaires dont 22 cas N1 et 5 cas N2. En situation métastatique, la majorité des patientes (11 cas) présentent des adénopathies allant de N1 à N3.

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

Khi2 = 3,755 ; p-value est de 0,289 > 0,05. Cela signifie que les deux variables sont indépendantes.



**Figure 27** : Répartition des patientes selon le statut ganglionnaire dans les situations non métastatique et métastatique.

### 2.5.3 Métastases

Un bilan d'extension, comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse en présence de signes d'appels osseux, sont systémiques à la recherche des métastases.

Dans notre population étudiée, 18 cas (25,7%) sont métastatiques dont 12 cas (17,1%) présentent des métastases au moment du diagnostic, elles sont dites synchrones au diagnostic. Chez 6 cas (8,6%), ces métastases ne sont apparues qu'après le diagnostic du carcinome mammaire, ces patientes n'étaient pas connues comme ayant un envahissement métastatique lors de la première consultation avec l'oncologue.

Les localisations métastatiques multiples et osseuses sont les plus fréquemment retrouvées chez ces patientes, elles représentent respectivement 38,90% (7 patientes) et 27,80% (5 patientes) de la population. Les localisations cérébrales et hépatiques sont retrouvées chacune chez

11,10% (2 patientes) de la population tandis que les localisations pulmonaires et ganglionnaires sont plus rares et représentent chacune 5,60% (1 patiente) des cas.

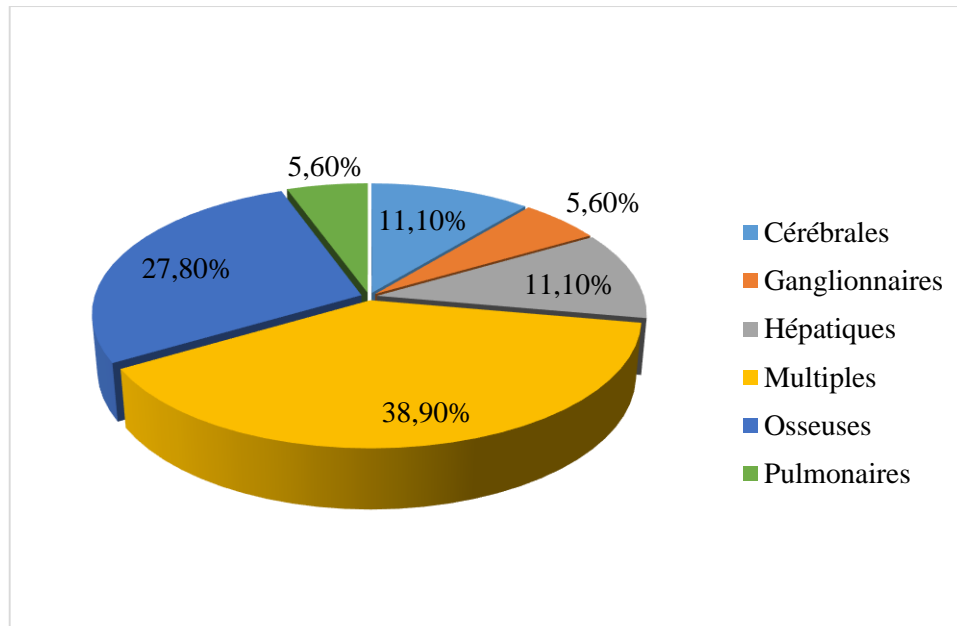


Figure 28 : Répartition des métastases selon le siège.

## 2.6 Statut HER2

Toutes les patientes présentent un statut HER2 positif :

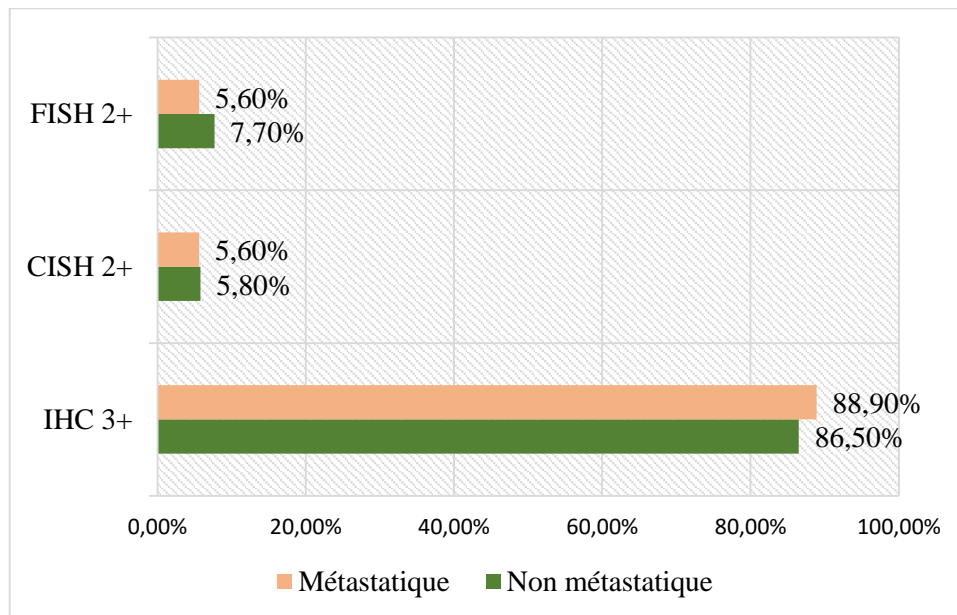
- 61 : IHC 3+ (87.1%) : 45 cas en non métastatique et 16 cas en métastatique ;
- 5 : IHC 2+, FISH+ (7.1%) : 4 cas en non métastatique et 1 cas en métastatique ;
- 4 : IHC 2+, CISH + (5.7%) : 3 cas en non métastatique et 1 cas en métastatique.

Tableau XI : Répartition des patientes en fonction du statut HER2.

Situation		Statut HER2			Total
		IHC	CISH	FISH	
Non métastatique	Effectif	45	3	4	52
	Pourcentage %	86,5	5,8	7,7	100,0
Métastatique	Effectif	16	1	1	18
	Pourcentage %	88,9	5,6	5,6	100,0
Total	Effectif	61	4	5	70
	Pourcentage %	87,1	5,7	7,1	100,0

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

$\text{Khi}^2 = 0,095$ ,  $p\text{-value} = 0,954 > 0,05$  : la différence est non significative, les deux variables sont indépendantes.



**Figure 29** : Répartition des patientes en fonction du statut de l'oncogène HER2.

## 2.7 Statut hormonal (RH)

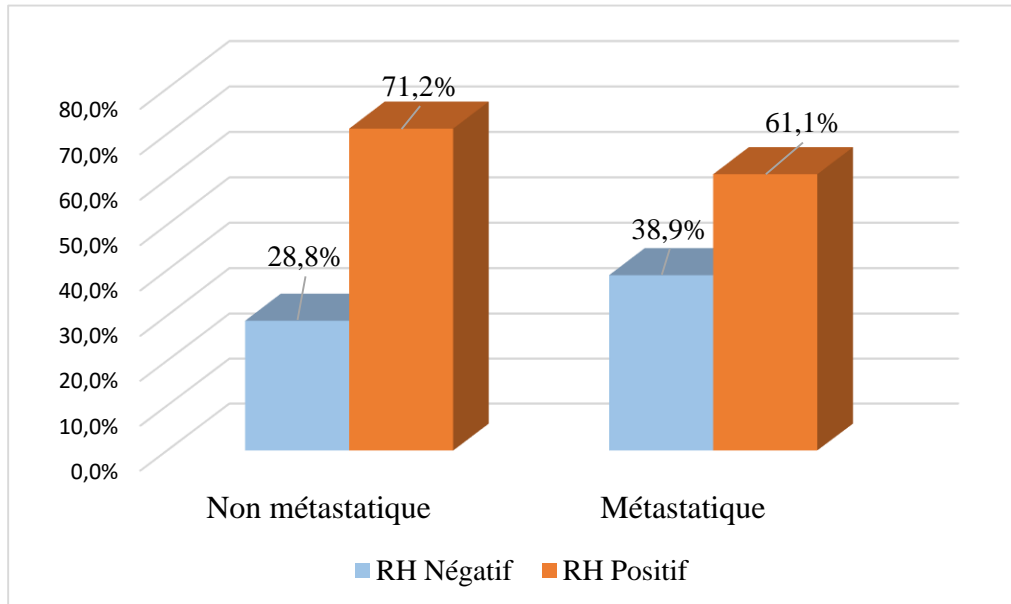
Le statut hormonal a été mentionné chez toutes les patientes et qualifié positif chez 48 patientes soit 68,6%, dont 37 cas (71,2%) chez les non métastatiques et 11 cas (61,1%) chez les métastatiques.

**Tableau XII** : Répartition des patientes selon le statut hormonal dans les situations non métastatique et métastatique.

Situation		RH		Total
		Négatif	Positif	
Non métastatique	Effectif	15	37	52
	Pourcentage %	28,8	71,2	100,0
Métastatique	Effectif	7	11	18
	Pourcentage %	38,9	61,1	100,0
Total	Effectif	22	48	70
	Pourcentage %	31,4	68,6	100,0

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

$\text{Khi}^2 = 0,626$  avec un p-value de  $0,429 > 0,05$ . La différence est non significative donc les variables sont indépendantes.



**Figure 30 :** Répartition des patientes selon le statut hormonal dans les situations non métastatique et métastatique.

## 2.8 Traitement

### 2.8.1 Chirurgie

Au cours de la présente étude, nous avons colligé 60 patientes soit 85,7% de la population ayant subi un geste chirurgical dont 48 en situation non métastatique et 12 en situation métastatique.

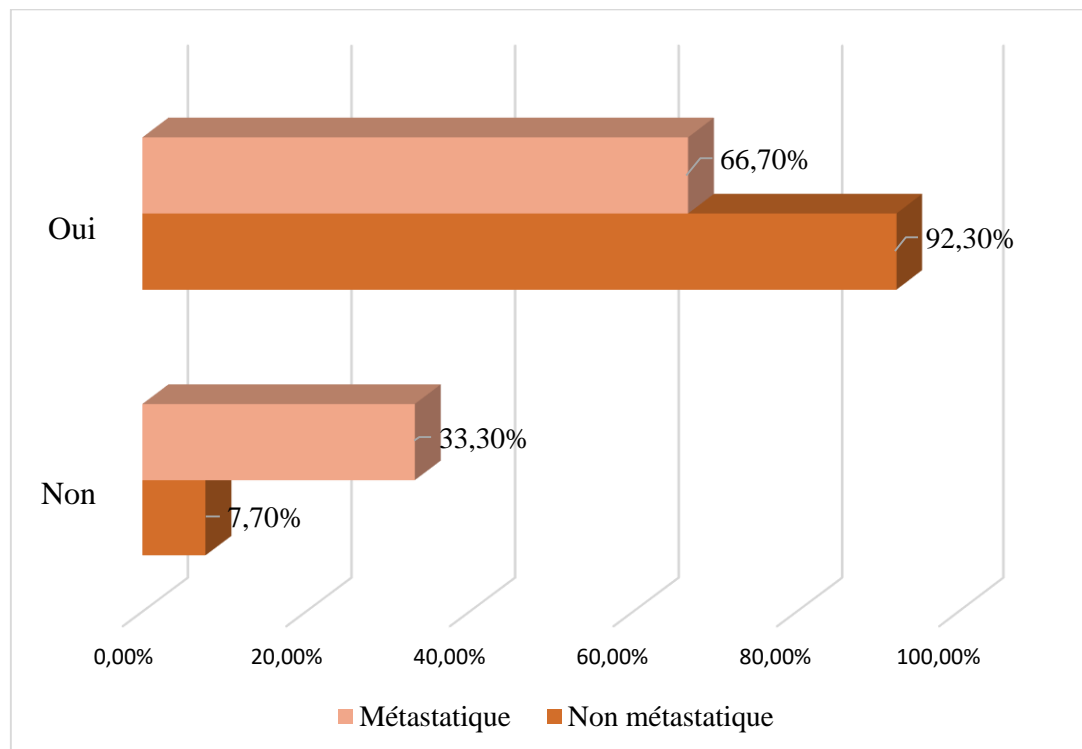
Selon le tableau ci-dessous, presque la totalité des sujets non métastatiques soit 92,3% ont subi une chirurgie.

**Tableau XIII** : Répartition des patientes selon le geste chirurgical dans les situations non métastatique et métastatique.

Situation		Effectif	Chirurgie		Total
			Non	Oui	
Non métastatique	Effectif	4	48	52	
	Pourcentage %	7,7	92,3	100,0	
Métastatique	Effectif	6	12	18	
	Pourcentage %	33,3	66,7	100,0	
Total	Effectif	10	60	70	
	Pourcentage %	14,3	85,7	100,0	

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

$\text{Khi}^2 = 7,179$  avec un p-value de  $0,007 < 0,05$ . La différence entre les deux variables est significative, elles sont donc dépendantes.

**Figure 31** : Répartition des patientes selon le geste chirurgical dans les situations non métastatique et métastatique.

- **Types de chirurgie :**

Les différents types de chirurgie sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau XIV :** Répartition de la population en situation non métastatique selon le type de la chirurgie.

<b>Situation non métastatique</b>		
	Effectif	16
<b>Mastectomie</b>	Pourcentage	33,3%
	Effectif	5
<b>Tumorectomie</b>	Pourcentage	10,41%
	Effectif	21
<b>Mastectomie + Curage axillaire</b>	Pourcentage	43,50%
	Effectif	6
<b>Tumorectomie + Curage axillaire</b>	Pourcentage	12,50%

Dans la situation non métastatique, 48 patientes ont subi un acte chirurgical. 37 patientes ont bénéficié d'une mastectomie (chirurgie radicale). Tandis que, la chirurgie conservatrice a été réalisée uniquement chez 11 patientes.

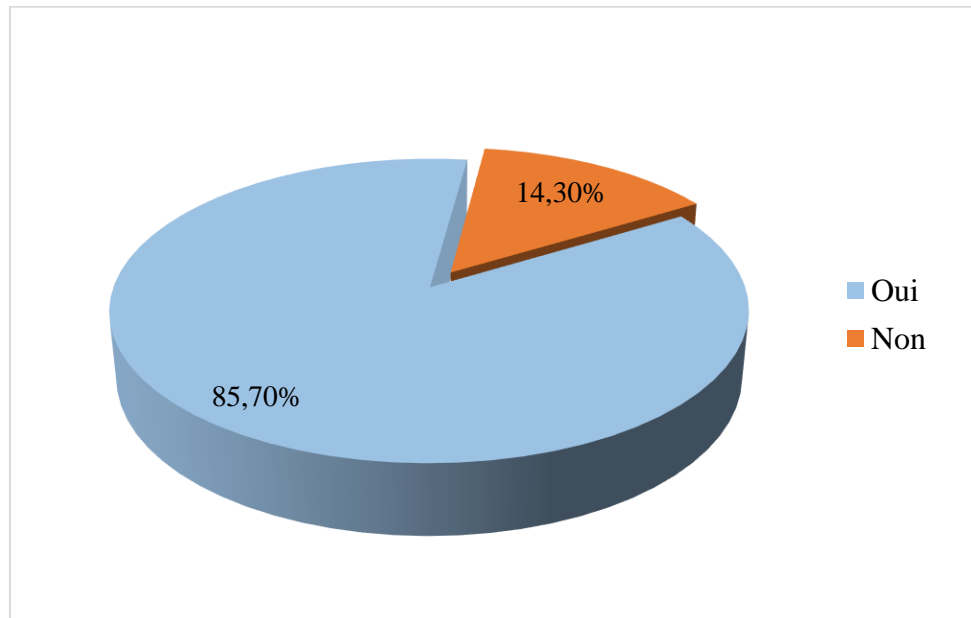
**Tableau XV :** Répartition de la population en situation métastatique selon le type de la chirurgie.

<b>Situation métastatique</b>		
	Effectif	4
<b>Mastectomie</b>	Pourcentage	33,3%
	Effectif	8
<b>Mastectomie + Curage axillaire</b>	Pourcentage	66,7%

Dans la situation métastatique, 12 patientes ont subi une chirurgie. La mastectomie a été réalisée chez toutes les patientes. Elle a été associée au curage chez 8 patientes.

### 2.8.2 Radiothérapie

Une radiothérapie a été réalisée chez 60 patientes soit 85,7% des cas.



**Figure 32:** Répartition des patientes en fonction du traitement par radiothérapie.

Parmi les patientes ayant bénéficié d'un traitement par radiothérapie, 11 ont reçu le Trastuzumab en association à la radiothérapie dont 8 en situation non métastatique et 3 en situation métastatique.

**Tableau XVI :** Répartition des patientes selon le traitement par radiothérapie associé au Trastuzumab dans les situations non métastatique et métastatique.

Situation		Effectif	Association au Trastuzumab		Total
			Non	Oui	
Non métastatique	Effectif	38	8	46	
	Pourcentage %	82,6	17,4	100,0	
Métastatique	Effectif	11	3	14	
	Pourcentage %	78,6	21,4	100,0	
Total	Effectif	49	11	60	
	Pourcentage %	81,7	18,3	100,0	

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

Khi2 = 0,117 et p-value = 0,732 > 0,05. Les deux variables sont ainsi indépendantes.

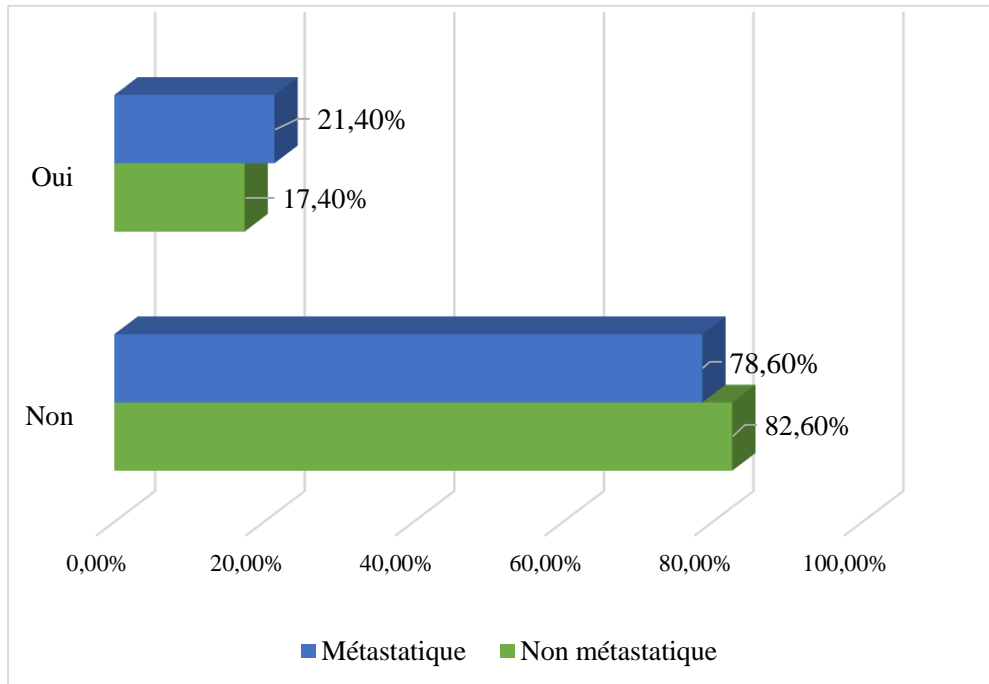


Figure 33 : Association de la radiothérapie au Trastuzumab.

### 2.8.3 Chimiothérapie

Parmi 70 cas étudiés, 69 patientes (98.6%) ont reçu un traitement à base de chimiothérapie.

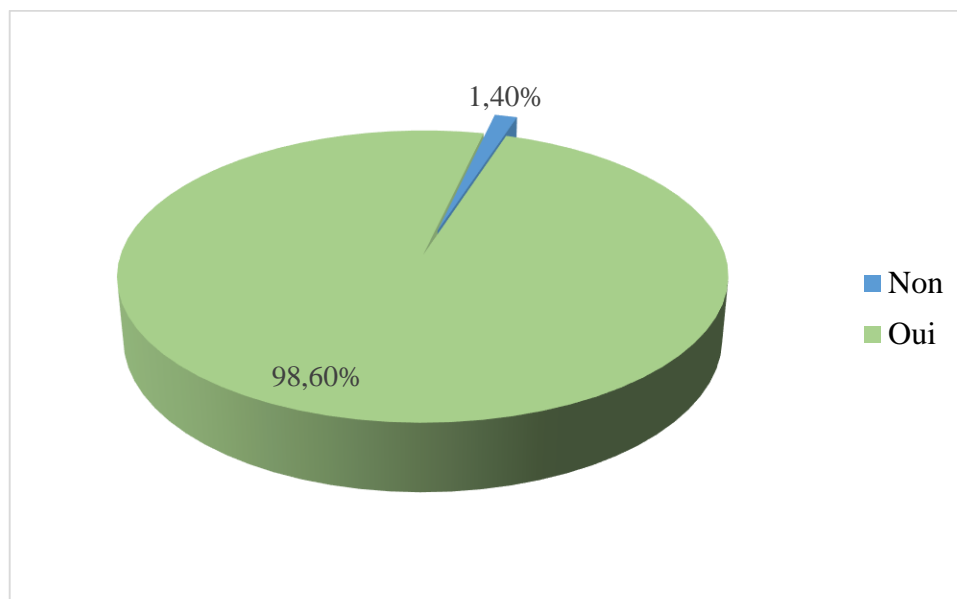


Figure 34 : Répartition des patientes en fonction du traitement par chimiothérapie.

La chimiothérapie néoadjuvante est prescrite chez 46 patientes soit 66,7% des cas dont 31 en situation non métastatique et 15 en situation métastatique, afin de réduire le volume tumoral et rendre la chirurgie plus accessible.

23 patientes (33,3% des cas) ont reçu une chimiothérapie adjuvante dont 3 en situation métastatique et 20 en situation non métastatique.

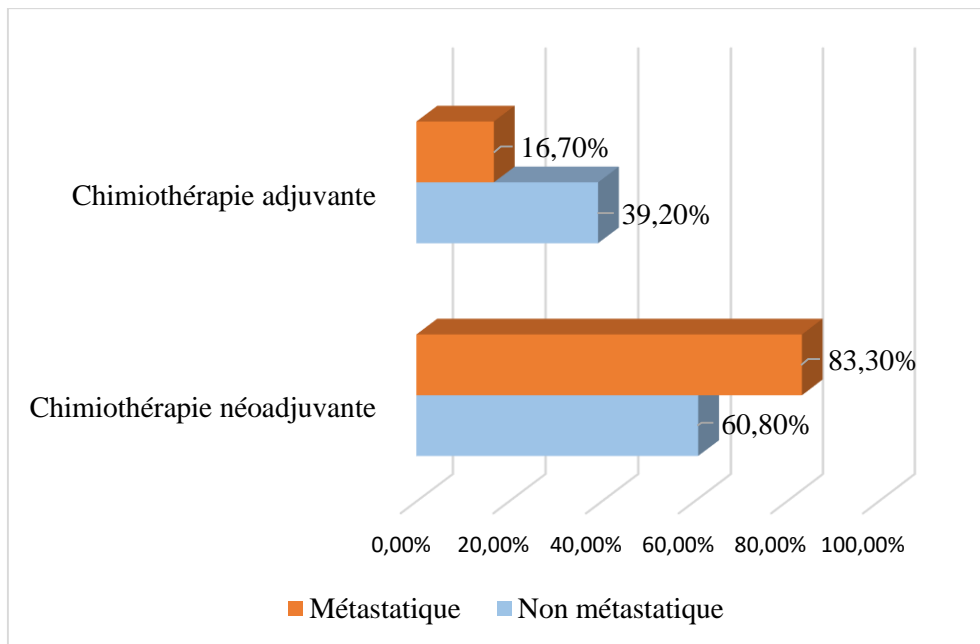
Nous constatons dans les deux situations que la chimiothérapie néoadjuvante est la plus employée.

**Tableau XVII :** Répartition des patientes selon la chimiothérapie dans les situations non métastatique et métastatique.

		Chimiothérapie		Total	
		Néoadjuvante	Adjuvante		
Situation	Non métastatique	Eff	31	20	51
		%	60,8	39,2	100,0
	Métastatique	Eff	15	3	18
		%	83,3	16,7	100,0
Total		Eff	46	23	69
		%	66,7	33,3	100,0

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

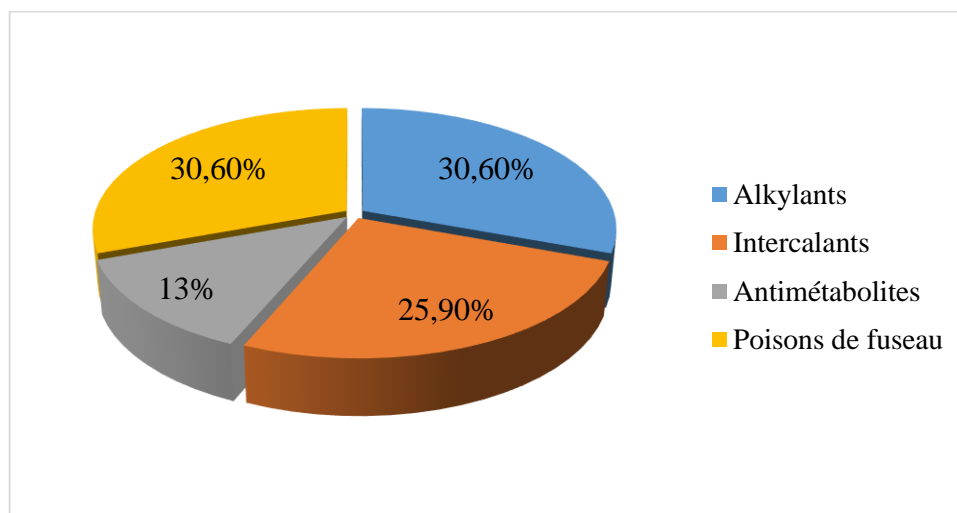
$\text{Khi}^2 = 3,044$ ,  $p\text{-value} = 0,081 > 0,05$ . Les deux variables sont indépendantes.



**Figure 35 :** Répartition des patientes selon la chimiothérapie dans les situations non métastatique et métastatique.

- **Classes de chimiothérapie utilisées**

Les classes des agents cytotoxiques administrés chez nos patientes sont les agents alkylants (Cyclophosphamide, Carboplatine), les intercalants (les anthracyclines à savoir la Doxorubicine et l'Epirubicine), les antimétabolites (5FU, Gemcitabine et Capécitabine) et les poisons de fuseau (Paclitaxel, Docétaxel et Vinorelbine).



**Figure 36 :** Différentes classes de chimiothérapie utilisées.

### 2.8.4 Hormonothérapie

L'hormonothérapie a été administrée chez 42 patientes soit 60% de la population dont 33 (63,5%) en situation non métastatique et 9 (50%) en situation métastatique. En revanche elle n'a pas été utilisée chez 28 patientes (40%) dont 19 (36,5%) en situation non métastatique et 9 (50%) en situation métastatique.

**Tableau XVII :** Répartition de la population en fonction de l'administration de l'hormonothérapie dans les situations non métastatique et métastatique.

		Hormonothérapie		Total
		Non	Oui	
Situation	Effectif	19	33	52
	Non métastatique			
	Pourcentage %	36,5	63,5	100,0
Métastatique	Effectif	9	9	18
	Pourcentage %	50,0	50,0	100,0
Total	Effectif	28	42	70
	Pourcentage %	40,0	60,0	100,0

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

$\text{Khi}^2 = 1,01$ ,  $p\text{-value} = 0,315 > 0,05$  : la différence est non significative, les deux variables sont indépendantes.

Les molécules utilisées sont :

Anastrozole : **ARIMIDEX** (anti-aromatase) : Prescrit chez 17 cas.

Tamoxifène : **NOLVADEX** (anti-estrogène) : Utilisé en monothérapie chez 10 patientes et en association au Triptoréline **Decapeptyl** (analogue de la GnRH) chez 10 patientes.

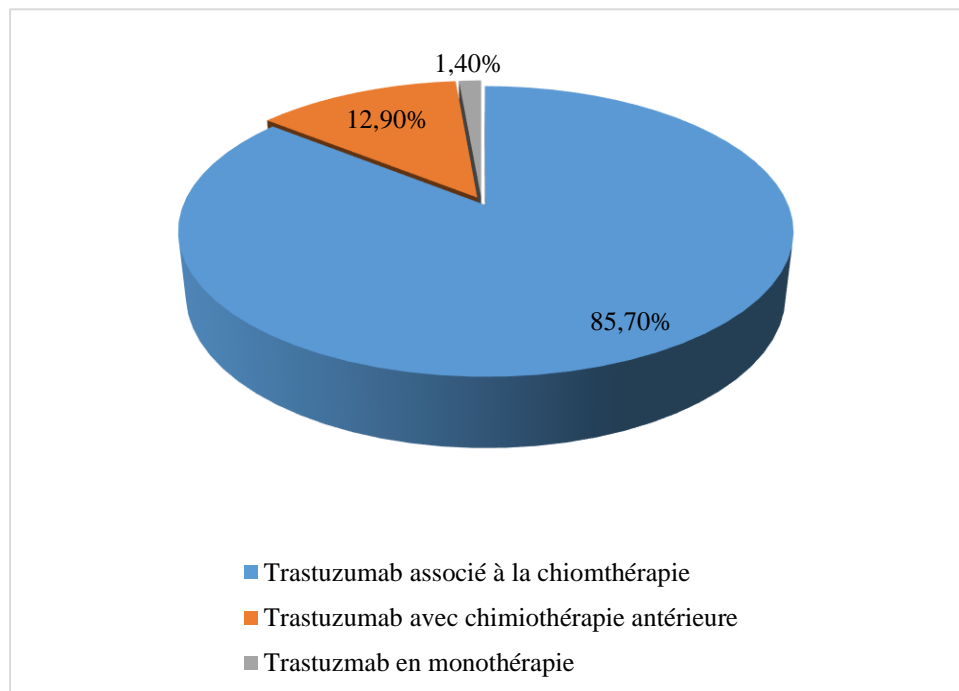
Goséréline : **ZOLADEX** (analogue de la GnRH) chez 3 patientes.

Aromasine : **EXEMESTANE** (inhibiteur de l'aromatase) chez 1 patiente.

### 2.8.5 Traitement par Trastuzumab

Chez 60 patientes, le Trastuzumab est associé à la chimiothérapie avant un entretien par trastuzumab en monothérapie.

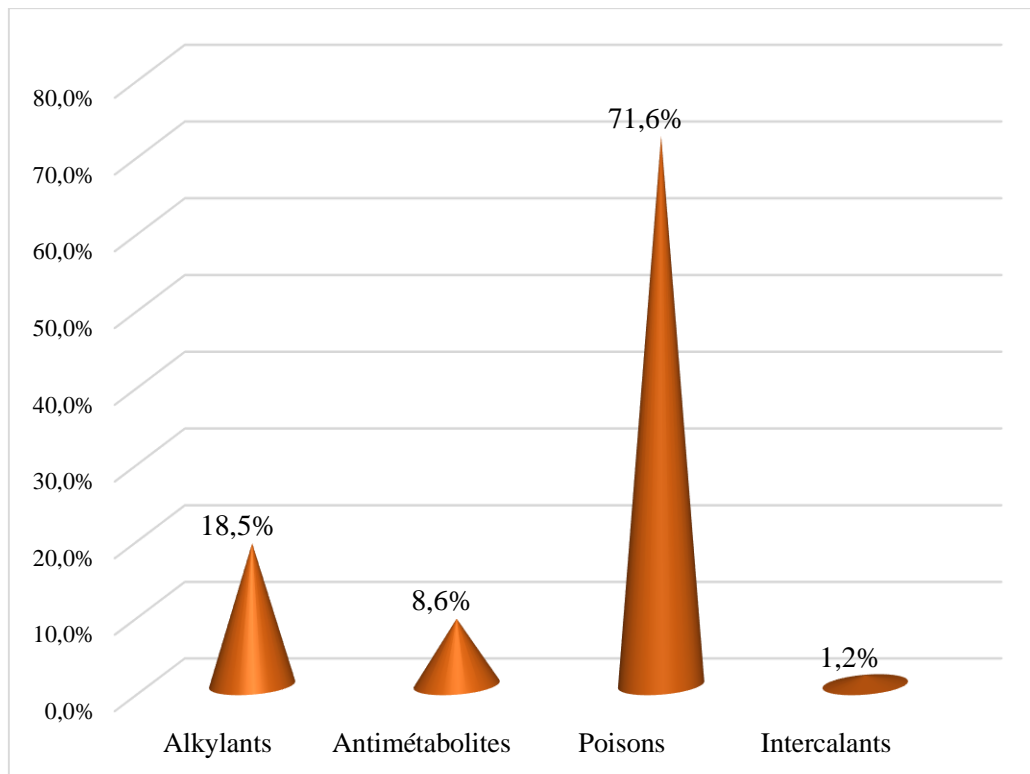
9 patientes ont reçu une chimiothérapie antérieure avant d'entamer leurs cures de trastuzumab. Une seule patiente a reçu le Trastuzumab sans aucune association.



**Figure 37 :** Modalités d'administration du Trastuzumab.

Le trastuzumab est principalement associé aux poisons du fuseau (essentiellement le Docétaxel) dans 71,6% des cas (58 patientes).

D'autres associations sont également possibles avec les alkylants, les antimétabolites et les intercalants (respectivement dans 18,5%, 8,6% et 1,2% des cas).



**Figure 38 :** Différentes classes de chimiothérapie associées au Trastuzumab.

- **Interruption du traitement**

Dans la population étudiée, 58 patientes soit 82,9% de la population d'étude ont interrompu leur traitement par le Trastuzumab. Les raisons de cette interruption sont citées ci-dessous :

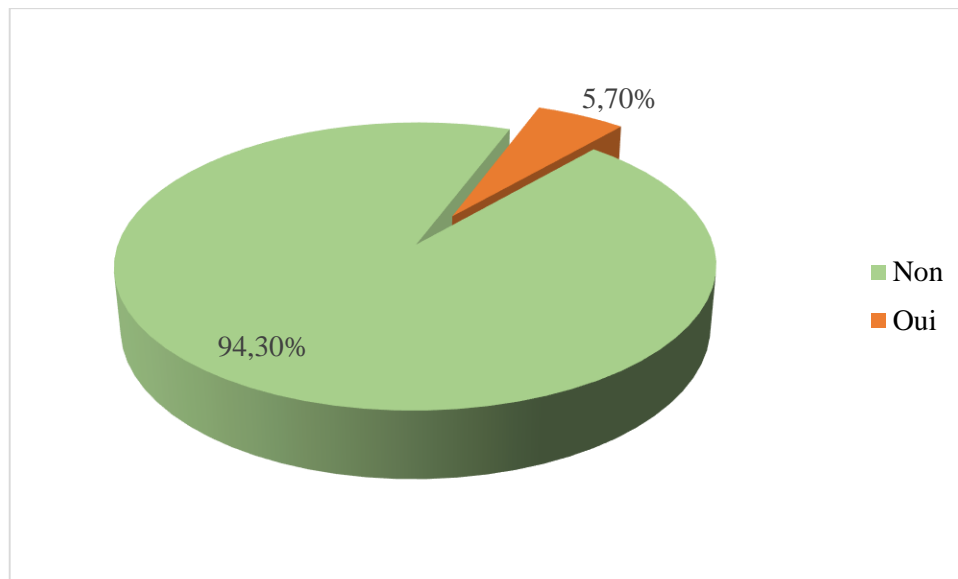
- 40 patientes se sont absentes au moins une fois durant le traitement ;
- 9 séances de traitement ont été reportées dont 2 à cause d'une rupture de stock en trastuzumab ;
- Effets indésirables liés au trastuzumab observés chez 6 patientes : 3 ont présenté des frissons, une perturbation du bilan hépatique et une neutropénie. Chez les 3 autres patientes la FEVG a diminué de 10% par rapport à la valeur initiale.

### 2.8.6 Thérapies ciblées autres que Trastuzumab

Dans la population étudiée, la thérapie ciblée a été administrée chez 4 patientes (5,7%).

3 cas l'ont reçu en association au Trastuzumab et un cas en monothérapie.

La molécule utilisée est le Lapatinib.



**Figure 39** : Répartition des patientes selon l'administration de thérapies ciblées autres que Trastuzumab.

### 3 Evolution des CSHER2+

Dans notre série, l'évolution a été précisée chez 67 patientes soit 95,71% de l'ensemble des cas étudiés.

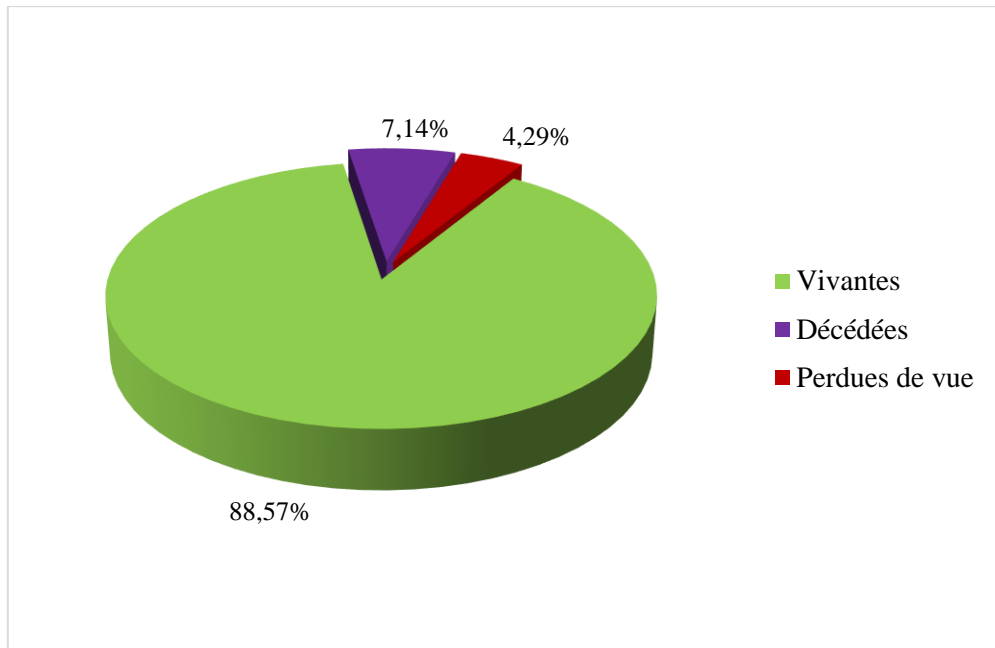
- 3 patientes soit 4,29% des cas ont été perdues de vue.

L'évolution du cancer chez les patientes était comme suit :

- 55 soit 78,58% des cas avaient un bon contrôle ;
- 5 soit 7,14% des cas sont décédées ;
- 6 soit 8,57% des cas ont présenté une rechute métastatique ;
- 1 soit 1,42% des cas a présenté une récurrence locale.

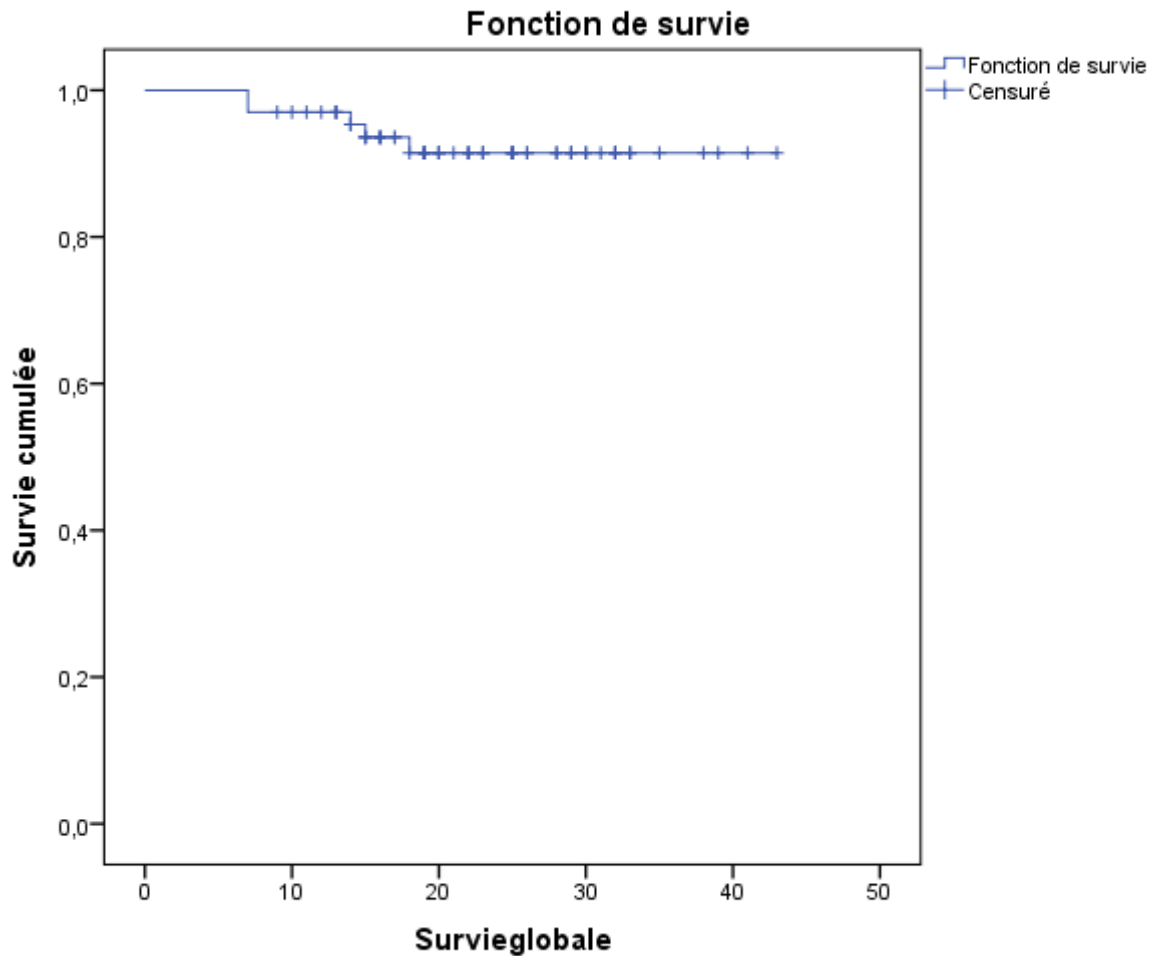
#### 3.1 Survie globale

Au 31 décembre 2021, date de fin de l'analyse, 5 décès ont été enregistrés (7,14% de la population d'étude). 62 patientes étaient toujours en vie (88,57% des cas totaux). Pour 3 patientes (4,28%), la date de dernière nouvelle était antérieure à la date de fin de l'analyse. Celles-ci ont donc été comptabilisées en « perdues de vue » et exclues lors de l'analyse de survie.



**Figure 40** : Statut des patientes à la date de dernière nouvelle (31/12/2021).

D'après la représentation graphique de « Kaplan Meier », la survie globale moyenne est estimée à 40,414 mois avec un écart type de 1,111 mois. La probabilité de survie à 1 an est de 97% avec un écart type de 2,1%. Elle est de 91,4% avec un écart type de 3,7% à 2 ans et demeure constante à la fin de l'étude à 43 mois.



**Figure 41** : Survie globale.

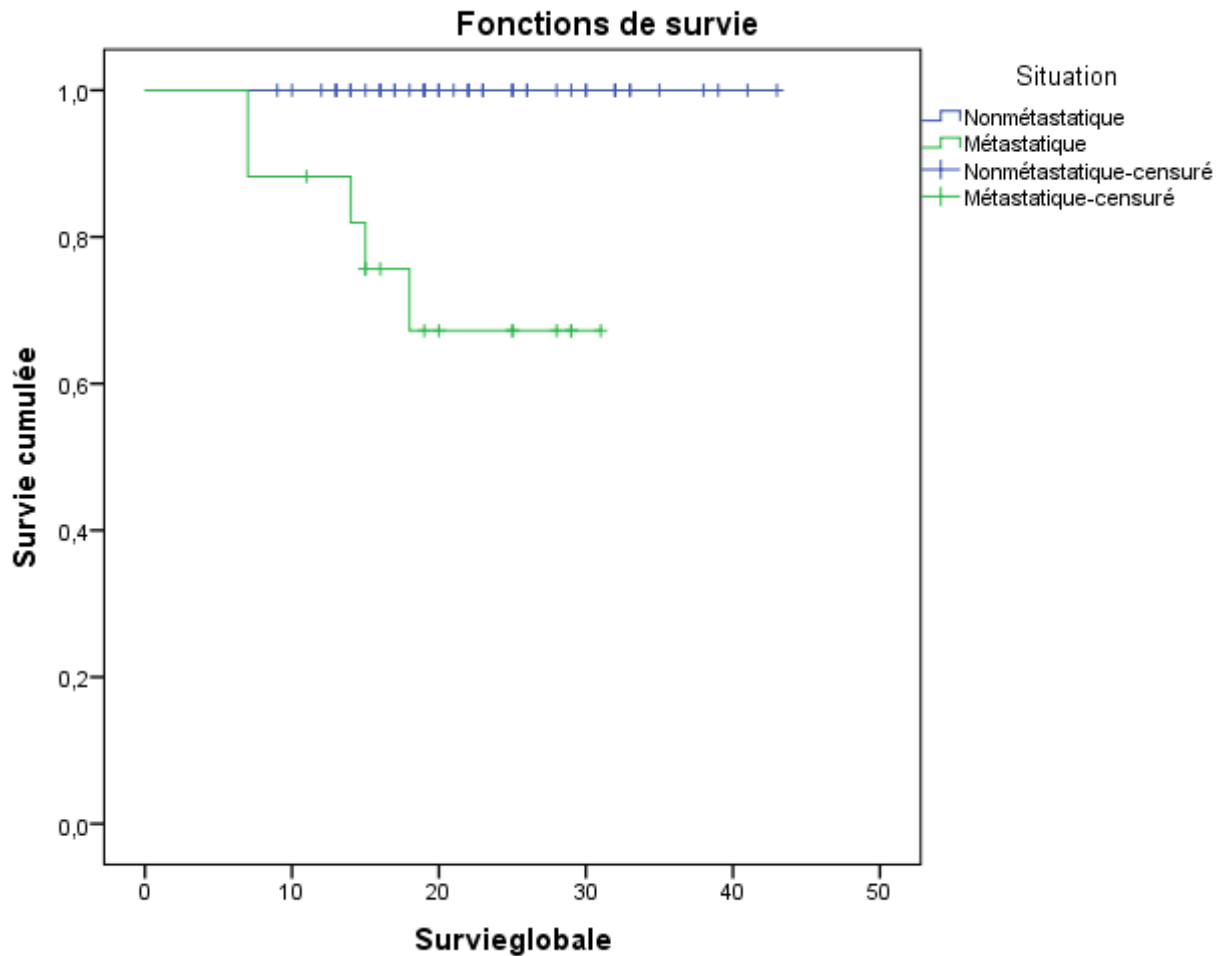
#### Comparaison de survie entre CSHER2+ métastatique et non métastatique

D'après la courbe de survie de « Kaplan Meier », les 5 décès enregistrés au cours de l'étude concernent uniquement des cas métastatiques.

La survie globale chez les patientes en situation non métastatique est de 100% tout au long de l'étude. Cependant, la probabilité de survie globale chez les patientes en situation métastatique enregistre une diminution, elle passe de 88,2% avec un écart type de 7,8% à 1 an, à 67,2% avec un écart type de 12,3% à 2 ans.

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

$\text{Khi}^2 = 16,066$ ,  $p\text{-value} = 0,0001 < 0,05$ . La différence entre les deux variables est donc significative et elles sont dépendantes.



**Figure 42 :** Comparaison de survie globale entre CSHER2+ métastatique et non métastatique.

### 3.2 Survie sans rechute

Sur 67 patientes, les rechutes sont survenues chez 4 uniquement, dont 3 en situation métastatique et 1 en situation non métastatique.

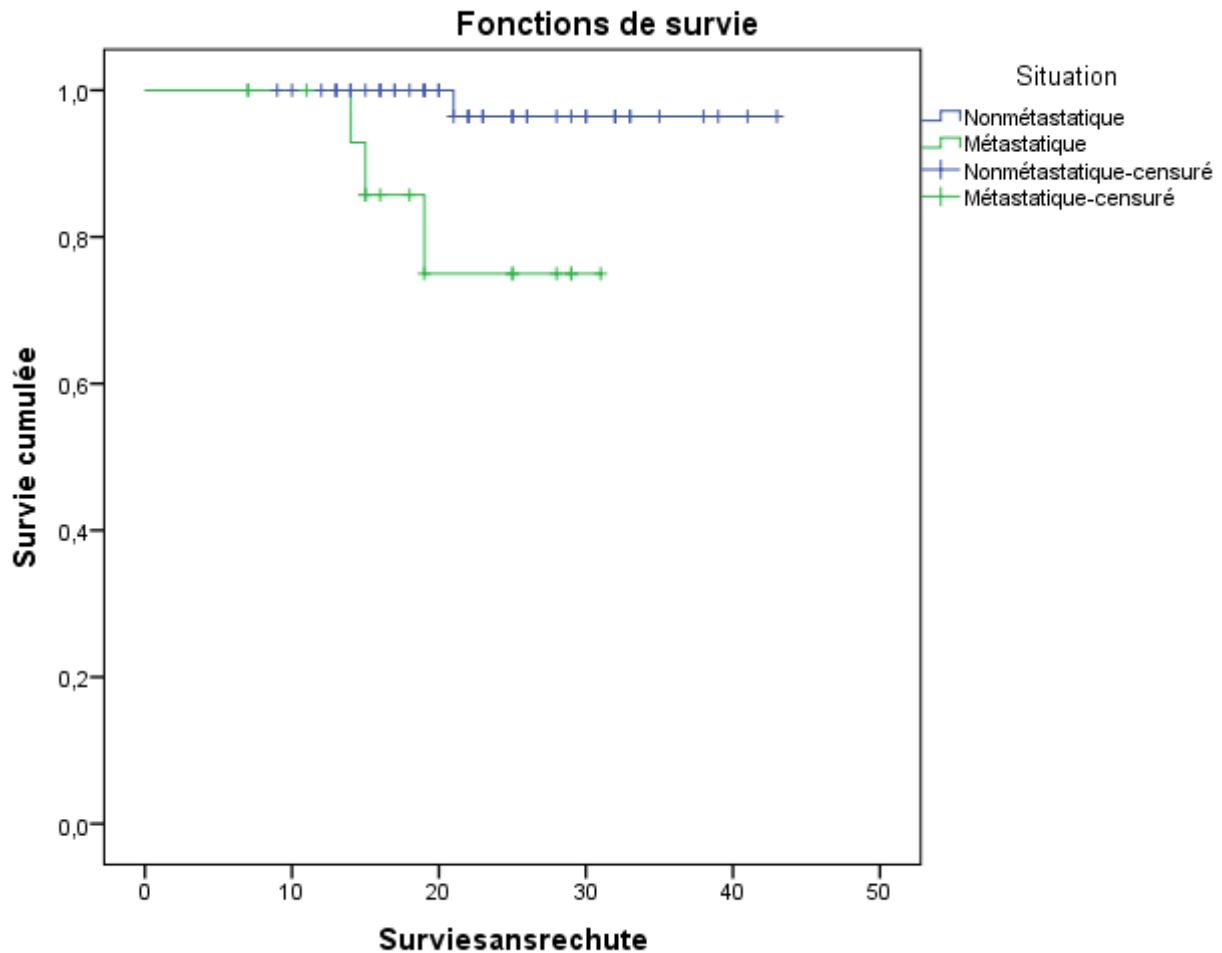
En situation non métastatique, la probabilité de survie sans rechute à 1 an est de 100%. Elle diminue légèrement à 2 ans et passe à 96,4% avec un écart type de 3,5%.

En situation métastatique, la probabilité de survie sans rechute est de 92,9%, 85,7% et 75% à 14, 15 et 24 mois respectivement, avec un écart type de moins de 1%.

Le « Test de Khi-deux » a donné le résultat suivant :

$\text{Khi}^2 = 7,113$ ,  $p\text{-value} = 0,008 < 0,05$ . La différence est significative, les deux variables sont alors dépendantes.

La survie moyenne sans rechute enregistrée dans le cas métastatique est de 27,357 mois avec un écart type de 1,848 mois. Elle a presque doublé dans le cas non métastatique et atteint 42,214 mois avec un écart type de 0,772 mois.



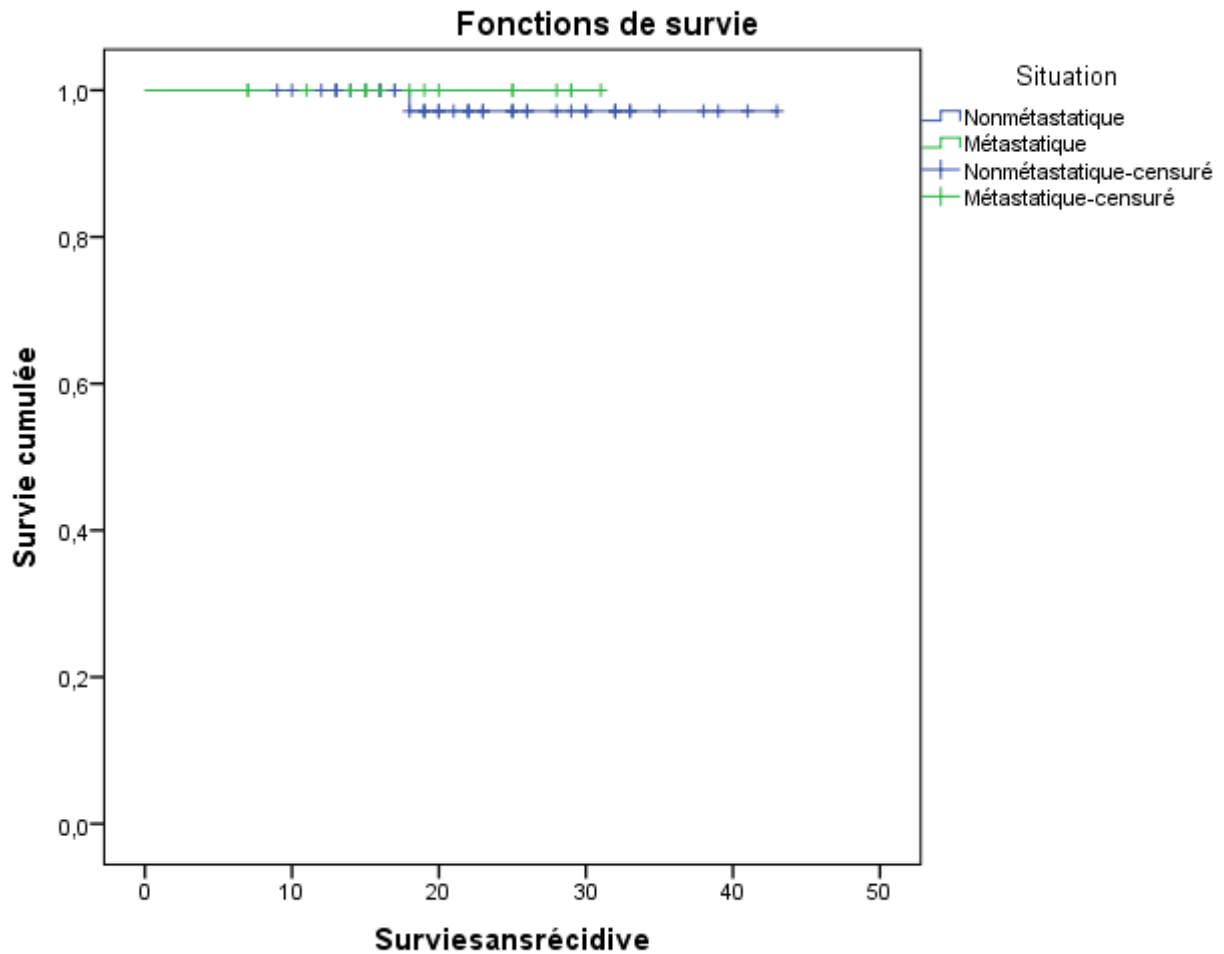
**Figure 43** : Survie sans rechute.

### 3.3 Survie sans récurrence

La récurrence a été observée chez une seule patiente atteinte d'un carcinome mammaire HER2+ non métastatique.

La probabilité de survie sans récurrence chez les patientes atteintes de cancer du sein précoce est de 100% au début de l'étude, elle diminue faiblement et passe à 97,1% à 18 mois avec un écart type de 2,8%.

Aucune récurrence n'a été notée chez les patientes ayant des métastases.



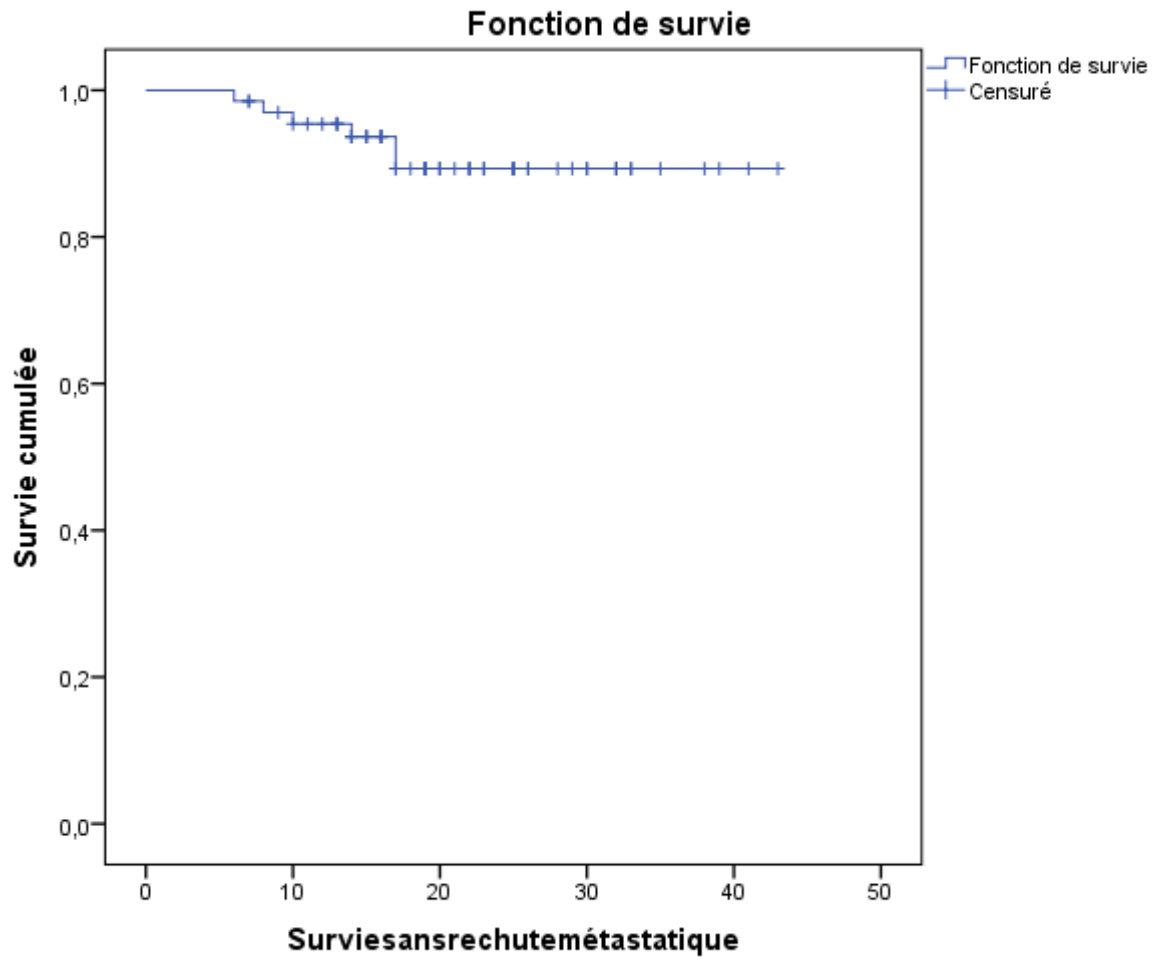
**Figure 44 :** Survie sans récidence.

### 3.4 Survie sans rechute métastatique

Parmi les 18 cas métastatiques recensés, 6 métastases ne sont apparues qu'après le diagnostic initial. Ce sont des rechutes métastatiques survenues chez des patientes atteintes d'un CSHER2+ non métastatique.

La probabilité de survie sans évènement à distance est de 95,4% à 1 an avec un écart type de 2,6%. Elle est estimée à 89,3% à 2 ans avec un écart type de 4,2%.

La survie moyenne est estimée à 39,7 mois avec un écart type de 1,258 mois.



**Figure 45** : Survie sans rechute métastatique.

# ***DISCUSSION***

Afin de répondre à la problématique posée dans ce mémoire à savoir l'efficacité du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2+, nous avons mené une étude rétrospective sur 70 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, suivies au niveau du service d'oncologie au CHU de Tizi-Ouzou, unité de Belloua, visant à évaluer l'efficacité du trastuzumab par le biais des critères d'efficacité : survie globale, survie sans récurrence, survie sans rechute et survie sans événements à distance.

La période d'étude s'est étalée du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 au 30 Juin 2021. Ces patientes ont reçu au moins une dose de trastuzumab en IV.

Parmi les limites que nous avons rencontrées au cours de cette étude, nous citons :

- L'analyse rétrospective complique le recueil de données. Les comptes rendus d'hospitalisation parfois incomplets nous ont limité l'accès à certaines données importantes comme les résultats des examens anatomopathologiques des patientes.
- L'absence de l'outil informatique au niveau des archives du service d'oncologie a rendu difficile la récolte et l'exploitation des données.
- La non disponibilité du Trastuzumab pour certaines patientes (rupture de stock) ainsi que le manque d'éducation thérapeutique (nombreuses absences et interruption du traitement) des patientes ont rendu l'exploitation de certains dossiers difficile.
- La taille limitée de la population ainsi que la courte période d'étude (par rapport aux études étrangères) nous ont empêché de calculer certains paramètres essentiels à l'étude des fonctions de survie à savoir la survie médiane.

## 1 Facteurs de risque

### 1.1 Age

L'âge constitue un facteur de risque très important et sa courbe d'incidence est dite « âge dépendante » : plus l'âge augmente, plus le risque augmente. Malgré le fait que le cancer du sein puisse survenir à n'importe quel âge, son risque d'apparition augmente avec l'âge.

Il a été démontré que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans (98).

Chez les femmes de moins de 35 ans, uniquement 2% des diagnostics se produisent en Europe et aux Etats-Unis et 10% dans les pays d'Asie.

L'âge moyen de nos patientes est de 49,07 ans avec un écart type de 12,767 ans et une médiane de 47,5 ans. Les extrêmes sont entre 29 et 81 ans. La tranche d'âge la plus touchée est (40 ; 49) ans. 9 patientes (soit 12,9%) de moins de 35 ans sont touchées par le cancer du sein.

Ceci concorde avec les résultats d'une étude faite au Maroc entre 2012 et 2018 (au niveau du service d'oncologie du CHU HASSAN 2 FES) où l'âge moyen était de 48 ans  $\pm$  8 ans avec des extrêmes de 27 ans et 77 ans. La tranche d'âge entre 40 et 55 ans était la plus touchée (59%).

### 1.2 Antécédents familiaux de cancer du sein

Le risque familial du cancer du sein est l'un des plus importants facteurs de risque, le plus fréquemment retrouvé et le plus anciennement connu. L'histoire familiale est associée de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein dont l'importance est variable selon les études (11).

Au Maroc, des taux de présence d'antécédents familiaux de cancer du sein de 6,75%, 6,8% et 8% ont été enregistrés à Fès, Marrakech et Rabat, respectivement. Le taux est de 23% en France et de 33% en Angleterre (99).

Dans notre étude, 7,9% des patientes ont des antécédents familiaux de néoplasie mammaire, ces résultats se rapprochent de ceux enregistrés au Maroc, sachant que l'information n'a pas été retrouvée chez 13,5% des cas.

### 1.3 Facteurs hormonaux

#### 1.3.1 Facteurs endogènes

##### Parité

Selon une revue de la littérature élaborée par NEW ZEALAND HEALTH AND TECHNOLOGY ASSESSMENT (NZHTA) concernant les facteurs de risque du cancer du sein chez la femme, les résultats des études faites sur la nulliparité versus parité concordent avec le fait que la nulliparité est un facteur de risque et le niveau de protection est associé à l'augmentation du nombre d'enfants (99).

Dans notre étude, la nulliparité est représentée par 15 patientes soit 21,4%, 30 patientes ont eu moins de 3 grossesses (paucipares) et 19 (27,1 %) sont multipares.

##### Allaitement maternel

De nombreux chercheurs ont souligné le rôle de la lactation dans la prévention du cancer du sein (100). Dans la population étudiée, 41 patientes ont allaité au sein leurs enfants soit 58,6%. En revanche, 12 cas ne l'ont pas fait. Chez 17 patientes, l'information sur l'allaitement maternel n'a pas été mentionnée.

##### Age des ménarches et ménopause

Une puberté précoce et une ménopause tardive constituent chacune une situation à risque. L'explication classique repose sur le schéma selon lequel les œstrogènes favoriseraient la prolifération tissulaire mammaire et exposeraient à un risque tumoral (101).

Dans notre étude, l'âge moyen des ménarches est de 13,25 ans avec un écart type de 1,43 ans. 3 patientes ont eu une puberté précoce (< 12ans). La puberté tardive (> 15 ans) a été enregistrée chez 5 patientes.

26 patientes sont ménopausées (37,1%), l'âge des patientes à la ménopause n'a pas été mentionné.

#### 1.3.2 Facteurs exogènes

##### Contraception

L'association contraception-cancer du sein reste un sujet très controversé. La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé d'élévation accrue du risque du cancer du sein lié à l'utilisation de la contraception (102). Dans notre étude, 36 patientes (51,4% de la population) ont utilisé une contraception (le type n'a pas été mentionné).

## **2 Facteurs pronostiques**

### **2.1 Age**

On constate que le pronostic du cancer du sein est souvent plus sombre chez les jeunes patientes (avant 35 ans), car les tumeurs sont généralement agressives et sont découvertes à un stade plus avancé que chez les patientes ménopausées (98).

Dans notre cas, les patientes âgées de moins de 35 ans au diagnostic représentent 12,90% de la population générale

### **2.2 Type histologique**

Sur le plan pronostic, le type histologique joue un rôle faible. Cependant, il est admis que certaines formes particulières (médullaire typique, mucineux, tubuleux) sont de meilleur pronostic (103). A noter aussi que plus une tumeur est indifférenciée, plus elle est agressive.

Dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant ou non spécifique selon la classification de l'OMS (104) est la forme la plus fréquente avec une fréquence de 98,60%. Le carcinome lobulaire infiltrant vient en 2<sup>ème</sup> rang avec 1,4% qui est un taux faible comparé aux données de littérature où ce type histologique représente 5 à 10% des cas, cela peut être expliqué par la taille réduite de notre échantillon mis à l'étude.

### **2.3 Taille de la tumeur**

La taille tumorale a un rôle primordial tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique, il est paradoxal que la majorité des patientes consultent à un stade évolué de la maladie. C'est donc un facteur pronostique important. Les patientes ayant des tumeurs plus petites ont une meilleure survie (99).

Nous avons enregistré au cours de cette étude 61,4% de cas ayant présenté à l'examen clinique et ou radiologique des masses tumorales classées T2 et T4, à savoir 30% pour T2 (2 à 5 cm) et 31,4% pour T4 (extension à la paroi thoracique ou à la peau ou tumeurs inflammatoires). Nous avons constaté que la taille T2 est prédominante chez les patientes atteintes de la maladie précoce, tandis que les patientes au stade métastatique présentent majoritairement des tumeurs de taille T4. Ces chiffres confirment les données de la littérature, effectivement, la plupart des patientes consultent à des stades avancés de la maladie.

## 2.4 Envahissement ganglionnaire

Les taux des adénopathies cliniques dans notre étude étaient de 41,4%, 11,4% et 1,4% classées respectivement N1 (1 à 3 ganglions axillaires), N2 (4 à 9 ganglions) et N3 (au moins 10 ganglions).

En situation non métastatique, 25 patientes sur 52 soit près de la moitié des cas ne présentent aucune adénopathie axillaire. Pour le cancer métastatique, on a révélé des ganglions axillaires chez 11 patientes dont la plupart sont classées N1.

Certaines études ont conclu à une forte corrélation entre le cancer HER2 et la présence d'envahissement ganglionnaire, on trouve ainsi dans la littérature que la présence d'une atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique. Bien que d'autres études n'ont pas permis de déceler une telle association (11).

Nos chiffres sont en concordance avec les résultats de deux études qui ont été faites au Maroc, notamment celle de Tajeddine avec un taux d'envahissement de 56% et celle de Karimi 65,7% (99).

## 2.5 Grade SBR

La différenciation tumorale est appréciée par le grade de Scarff et Bloom et Richardson, en effet, il existe une différence pronostique nette entre le grade 1 d'une part et le grade 2 et 3 d'une autre part (105). Dans notre série seulement 2,90% des patientes sont diagnostiquées à un grade 1 (c'est-à-dire très bien différenciée et de bon pronostic), on trouve surtout le moyennement et faiblement différencié (Grade 2 et 3) avec des fréquences respectives de 77,10% et 20%, ces résultats sont en corrélation avec celles obtenues dans une étude menée au Maroc (44).

Par ailleurs, une étude portant sur 2219 patientes ayant fait l'objet d'un suivi de plus de 111 mois, a démontré que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus il est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique qui influence significativement la survie globale et la survie sans récurrence (106).

## 2.6 Le marqueur de prolifération tumorale Ki67

Cette protéine est exprimée pendant les phases de division cellulaire (G1, G2, S et M). Des études récentes concordent pour montrer la valeur pronostique défavorable d'un index Ki élevé. Une valeur de Ki67 > 14% au niveau des cellules tumorales constitue un risque de récurrence

locale ou de métastases élevé, impactant sur la survie globale. De même une expression élevée de Ki67 augmente le risque de rechute et de décès liés au cancer du sein (107).

Dans notre étude, Les tumeurs ayant un index de prolifération élevé > 20% sont prédominantes et représentent 52,9% soit 37 cas.

## **2.7 Statut hormonal**

Mc Guire et al ont confirmé que le statut ER représente l'un des facteurs pronostiques parmi les plus importants en cancer du sein (108).

Les récepteurs hormonaux (RH) étaient retrouvés chez 64,9% des patientes ; ces résultats concordent avec l'étude de l'ASCP qui estime qu'environ 65% des cancers du sein sont positifs pour ER et PR (ER+ /PR+) et que près de 13% ne sont positifs que pour ER (ER+ /PR-) et seulement 2% des cancers du sein sont négatifs pour ER et positifs pour PR (ER-/PR+) (109).

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes (108).

## **2.8 Statut HER2+**

La surexpression est un facteur de mauvais pronostic, il semble exister une corrélation entre les grades SBR élevés et la surexpression de cet oncogène (105).

Le statut HER2 de la tumeur a été déterminé dans 87,1% des cas par IHC avec un score 3+ traduisant une surexpression importante de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales. Un examen supplémentaire par FISH ou CISH a été nécessaire pour le reste de la population d'étude, chez ces patientes, une expression modérée de la protéine HER2 avec cependant une amplification du gène codant pour HER2 a été mise en évidence. Selon les premières études réalisées sur Trastuzumab IV (110–112), le statut HER2 des carcinomes mammaires avait également été déterminé par IHC avec un score de 3+, dans 74 à 88% des cas.

# **3 Anatomopathologie**

## **3.1 Siege de la tumeur**

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein est unilatéral et survient le plus souvent au niveau du sein gauche. Il atteint rarement les deux seins d'une manière simultanée (1 à 2% des cas seulement) (113).

Dans notre étude, le siège a été dans 97,1% des cas unilatéral. La topographie retrouvée dans notre série concorde avec celle retrouvée dans la littérature ; mais 51,4% des tumeurs sont au niveau du sein droit versus 45,7% au niveau du sein gauche alors que dans la littérature, on trouve cette répartition un peu plus souvent du côté gauche. Cette différence peut s'expliquer par l'effectif réduit de l'étude.

### **3.2 Localisation des métastases**

Notre étude montre que les localisations sont uniques dans 61,1% des cas et multiples dans 38,90% des cas, ces métastases sont principalement retrouvées au niveau osseux, hépatique et cérébrale, la littérature (112) reprend ces trois principales localisations avec également une atteinte pulmonaire, cette dernière possède une incidence plus rare dans notre population analysée.

## **4 Efficacité du trastuzumab dans la prise en charge du cancer du sein HER2+**

La décision de la prise en charge thérapeutique prend en compte les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente, et dépend surtout des propriétés anatomopathologiques de la tumeur et du stade de la maladie.

Selon plusieurs études (10,44,114,115), le protocole thérapeutique adapté pour la prise en charge du carcinome mammaire HER2+ repose sur l'administration du Trastuzumab en monothérapie ou avec une chimiothérapie concomitante.

Au niveau du service d'oncologie, à l'unité de Belloua du CHU de Tizi Ouzou, le protocole suivi dans la prise en charge de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ repose essentiellement sur l'administration concomitante et/ou séquentielle du Trastuzumab et de la chimiothérapie, et ce dans les deux situations : métastatique et non métastatique.

Toutes les patientes ont reçu le Trastuzumab avec une dose de charge de 8mg/Kg de poids corporel administrée en IV suivie par des doses d'entretien de 6mg/Kg toutes les 3 semaines.

18 cures de Trastuzumab sont administrées en moyenne chez les patientes pour leur maladie non métastatique. Tandis qu'en situation métastatique, le nombre de cures dépend de l'évolution de la maladie. Ce nombre a été calculé pour toutes les patientes qu'elles aient interrompu le traitement par trastuzumab ou non.

60 patientes ont reçu une chimiothérapie seule puis le Trastuzumab associé à une chimiothérapie principalement aux poisons de fuseau, essentiellement au Docétaxel dans 72,8%

des cas, suivi des séances d'entretien par Trastuzumab en monothérapie. D'autre part, 9 patientes ont reçu une chimiothérapie antérieure avant d'entamer leurs cures de Trastuzumab. En revanche, le Trastuzumab était administré chez une seule patiente sans aucune association.

Ces patientes ont bénéficié pour la plupart de différents types de traitement y compris :

- Chirurgie : permet le contrôle locorégional de la tumeur, elle est réalisée en premier sauf en cas de tumeurs non opérables d'emblée qui nécessitent une chimiothérapie néo adjuvante ou en cas de métastases. Dans une étude française, 82% des patientes ont subi un traitement conservateur (116). Tandis que, dans une série d'étude africaine, la mastectomie radicale était la plus effectuée (99,117). Nos résultats concordent avec ceux de cette dernière étant donné que sur 60 cas, 49 ont subi une mastectomie et 11 autres une chirurgie conservatrice.
- Radiothérapie : réalisée chez 85,7% de la population dont 18,3% en association avec le Trastuzumab. En effet, plusieurs études ont montré que l'irradiation du sein diminue significativement le risque de survenue de récurrence et augmente la survie tout en gardant les mêmes indications et les mêmes bénéfices aussi bien chez les femmes jeunes que chez les plus âgées (112,118).

Nous nous sommes intéressées à différents critères dans le but d'accomplir l'objectif principal de notre étude qui consiste à évaluer l'efficacité du Trastuzumab dans le traitement du carcinome mammaire HER+ : survie globale, survie sans récurrence, survie sans rechute et survie sans événement à distance. Pour cela, nous avons choisis plusieurs études menées sur des populations superposables à la nôtre en termes des caractéristiques épidémiologiques, tumorales et métastatiques afin de comparer les différents résultats.

- ✚ Une étude observationnelle, non comparative, rétrospective, réalisée à partir de la base de données médico-administrative d'une région italienne (Lombardie) qui avait pour objectif de décrire le pourcentage de survie sans maladie et de survie globale à une, deux, trois et quatre ans, des patientes traitées par Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein non métastatique. Un total de 2046 patientes a été identifié comme ayant reçu du Trastuzumab en situation non métastatique pour le traitement d'un cancer du sein HER+ entre 2006 et 2009. Après un suivi médian de 2,6 ans, le pourcentage de survie sans maladie dans cette cohorte rétrospective a été de 93,9% à un an, 85,8% à deux ans, 79,4% à trois ans et de 75% à quatre ans. Le

pourcentage de survie globale a été de 98,7% à un an, 85,8% à deux ans, 79,4% à trois ans et de 75% à quatre ans (114).

Dans notre étude, en situation non métastatique, la survie globale est de 100% tout au long de la période d'étude tandis que la survie sans maladie est estimée à 100% à un an puis diminue à 97,1% à deux et trois ans, ces taux se rapprochent nettement à ceux obtenus dans l'étude ci-dessus. Cependant, ils restent légèrement élevés, ceci peut être expliqué par la taille de notre échantillon qui est réduite par rapport à celle prise pour la réalisation de la précédente étude.

- ✚ Une étude observationnelle rétrospective a documenté à partir des dossiers cliniques des patientes ayant reçu le Trastuzumab pour le traitement du cancer du sein HER2+ non métastatique dont le diagnostic avait été posé entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2010 (intervalle retenu correspondant à une période où la prescription du Trastuzumab dans cette situation était devenue un standard thérapeutique et permettant de disposer d'une période d'observation minimale de sept ans). Les médecins participants devaient inclure dans l'étude les patientes répondant aux caractéristiques précitées à condition : qu'elles soient âgées d'au moins 18 ans lors du diagnostic initial, qu'elles aient reçu au moins une injection de trastuzumab et que le statut hormonal de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire au diagnostic soient renseignés. A deux ans, la survie sans maladie était de 98,2% et la survie sans métastases était de 97,9% (115).

Ces taux sont en concordance avec ceux obtenus dans notre étude, qui sont respectivement de 97,1% et de 93,7% pour la survie sans maladie et la survie sans métastases.

- ✚ Une étude rétrospective, sur dossier, qui a concerné 24 observations, colligées durant une période de 26,5 mois (2 ans et 2,5 mois) entre le 27 décembre 2007 et le 12 novembre 2009, au service des archives à l'institut national d'oncologie Sidi Mohamed Ben Abdallah de Rabat, dans l'objectif de rapporter l'expérience de l'INO en matière de traitement par Trastuzumab et de discuter les données de l'efficacité et de la tolérance à travers une revue de littérature. Cette étude était basée sur l'analyse des dossiers de deux cohortes :

Cohorte A : 14 patientes atteintes de la maladie non métastatique.

Cohorte B : 11 patientes atteintes de la maladie métastatique.

Ces patientes étaient âgées de 18 ans jusqu'à 75 ans, avec un statut HER2/neu positif déterminé par IHC et/ou par FISH et ayant toutes reçu un traitement par Trastuzumab

seul ou en association à d'autres types de traitement pour leur maladie précoce ou métastatique.

Les résultats de cette étude en situation non métastatique avaient montré qu'à deux ans, la survie globale était de 100%, la survie sans maladie était de 85,7% et la survie sans maladie à distance était de 92,9% (44).

Dans notre série d'étude, en situation non métastatique, les taux de survie globale, de survie sans maladie et de survie sans maladie à distance sont respectivement de 100%, de 97,1%, et de 93,7%, ces résultats sont en parfait accord avec ceux obtenus dans l'étude précitée.

✚ A l'issue de la même étude, en situation métastatique, la survie globale à deux ans était estimée à 91%.

Dans notre étude, à deux ans, nous avons obtenu un taux de survie globale faible comparé à celui obtenu ci-dessus qui est de 67,2%.

✚ Une étude observationnelle rétrospective, unicentrique, menée à l'institut Bergonié, à Bordeaux et qui visait en partie à évaluer l'efficacité du trastuzumab dans le traitement du carcinome mammaire métastatique chez 188 patientes, ces dernières ayant reçu au moins une dose de Trastuzumab en IV entre le 1<sup>er</sup> octobre 2007 et le 1<sup>er</sup> janvier 2013, la prise en charge thérapeutique repose dans 39 des cas sur un traitement par les taxanes. Par ailleurs le Trastuzumab était principalement associé au Docétaxel. Les résultats de cette étude ont montré que la survie globale médiane était estimée à 44 mois pour le carcinome mammaire métastatique du sein traité par Trastuzumab. La probabilité de survie globale à un an était de 84% puis cette passe à 40% à cinq ans. Elle était estimée à moins de 19% à 10 ans (10).

Dans notre étude, la probabilité de survie globale à une année pour le carcinome mammaire métastatique est de 88,2%, ce résultat concorde avec celui obtenu ci-dessus.

## 5 Tolérance

Au cours du traitement, le Trastuzumab dans l'ensemble a été bien toléré. Les rares effets indésirables observés ont été généralement liés à la chimiothérapie, ils étaient de type nausées et vomissement, syndrome mains-pied et diarrhées.

Selon la littérature (83,95–97), toutes les patientes susceptibles d'être traitées par Trastuzumab, et en particulier celles déjà exposées aux anthracyclines et aux cyclophosphamide (AC), doivent

bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant : anamnèse et examen clinique, électrocardiogramme, échocardiogramme, ou scintigraphie cardiaque. Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par trastuzumab.

Dans notre série 3 patientes soit 4.3% ont présenté une toxicité cardiaque type diminution de la fonction d'éjection du ventricule gauche de 10% par rapport à la valeur antérieure, ce qui a nécessité un arrêt du traitement par trastuzumab jusqu'à recouvrement d'une FEVG normale.

***CONCLUSION ET  
RECOMMANDATIONS***

Le présent travail avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2+.

Le Trastuzumab est administré par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines avec une dose de charge de 8mg /Kg suivie par des doses d'entretien de 6 mg/Kg de poids corporel. Classiquement et dans des conditions réelles d'utilisation, les patientes réalisent en moyenne 18 cures de Trastuzumab pour un stade précoce ; tandis qu'en situation métastatique le nombre de cures dépend de l'évolution de la maladie.

Plusieurs études dans la littérature médicale confirment le bénéfice clair en survie du Trastuzumab. Dans notre étude rétrospective portant sur 70 patientes atteintes du carcinome mammaire HER2+ ; afin d'évaluer l'efficacité de cette molécule ; nous nous sommes intéressées à différents critères : survie globale, survie sans récurrence, survie sans rechute et survie sans événement à distance. La survie globale chez les patientes à tumeurs non métastatiques est de 100%, les taux de survie sans rechute et sans récurrence sont respectivement de 96,4% et 97,1% et la survie sans événement à distance est de 89,3%. Pour les cas métastatiques, la survie globale est estimée à 67,2% et la survie sans rechute est de 75%. Nous avons également défini au cours de ce travail les facteurs pronostiques de la maladie chez notre population à savoir : l'âge, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade SBR, le statut hormonal, le statut des récepteurs HER2, le marqueur de prolifération Ki67.

Ces résultats ont clairement démontré que le bénéfice apporté par le Trastuzumab était supérieur au risque encouru puisque les réponses obtenues étaient très favorables à la poursuite du traitement.

Il est parfois responsable de troubles cardiaques mais réversibles à l'arrêt du traitement. Une surveillance étroite de la fonction cardiaque des patientes avant, en cours et après arrêt du traitement est effectuée. Nous pouvons donc conclure que le Trastuzumab est efficace dans le traitement du cancer du sein HER2+ et avec une bonne tolérance.

Au terme de cette étude nous recommandons :

- L'éducation thérapeutique des patientes afin de favoriser une bonne observance du traitement ;
- La mise en place d'un système informatique qui permettrait de mettre à disposition les informations utiles au traitement sous une forme structurée, plus lisible que la forme manuscrite et surtout aisément accessible ;
- Réaliser des prévisions plus adéquates des commandes de Trastuzumab afin de mieux faire face aux ruptures de stock.

***RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES***

1. Jahanmohan JP. Les cancers du sein agressifs: conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. : 177.
2. Traore MST. Thèse de Doctorat en Médecine. Bamako 2008.
3. Atlas d'anatomie humaine - Frank Henry Netter - 4ème édition - Librairie Eyrolles [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/atlas-d-anatomie-humaine-9782294080425/>
4. Hennighausen L, Robinson GW. Signaling pathways in mammary gland development. *Dev Cell*. oct 2001; 1(4):467-75.
5. Consortium BCA. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 20 janv 2021 [cité 30 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1913948>
6. Hamdi Cherif M, Kara K, Atoui S, Boudefar F. Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-Est Algérien, 2014-2017. *AJHS* [Internet]. 9 nov 2020 [cité 10 juin 2022];2(3):14-31. Disponible sur: <https://www.asjp.cerist.dz/en/article/141837>
7. Frikha N, Chlif M. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* [Internet]. mai 2021 [cité 30 mai 2022];205(5):519-27. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407921001023>
8. Hammouda D, Boutekdjiret L. Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux. *AJHS* [Internet]. 9 nov 2020 [cité 3 juin 2022];2(3):32-41. Disponible sur: <https://www.asjp.cerist.dz/en/article/141838>
9. Bonadona V, Lasset C. Prédipositions héréditaires au cancer du sein : après BRCA1 et BRCA2, quel(s) autre(s) gène(s) ? *Bull Cancer*. 2003;8.
10. Genevée T. 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. 21 oct 2014 [cité 3 juin 2022];96. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109531>
11. Nacéra DNB. Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran [Thèse de doctorat en sciences médicales]. [Algérie]: Université Oran1 Ahmed Ben Bella;
12. COURBIERE B, CARCOPINO X. IKB GYNÉCOLOGIE, OBSTÉTRIQUE 2019 [Internet]. Vernazoubres-Grego; 2019 [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00496777328afa62b7948>
13. Lahaye SG. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant [Internet] [phdthesis]. Université de Franche-Comté; 2015 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01444780>
14. Bouksil D, Tachour S. Étude des effets secondaires liés au Capegard® «Capécitabine» au niveau du service d'oncologie, unité de Belloua, CHU de Tizi-Ouzou [Internet]. [Algérie]: Mouloud Mammeri Tizi-ouzou; 2019 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ummo.dz/dspace/handle/ummo/10473>

15. Leca M. Trastuzumab par voie sous-cutanée : quels impacts en pratique ? [Internet]. 2017 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01543236>
16. Kerbrat P. Surveillance post-thérapeutique des femmes traitées pour cancer du sein : faut-il redoser les marqueurs tumoraux ? Tumor markers in breast cancer follow-up: one more time? É DITORIAL. : 2.
17. Synthèse - Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer - État des lieux en 2015 et enjeux - Ref : NANATHECIBTRTK16 [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-Etat-des-lieux-en-2015-et-enjeux>
18. Emilie P. LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS : EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE. :138.
19. Paci A, Launay-Vacher V. Actualité's sur les thérapies ciblées en oncologie. 2010;29:6.
20. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. La Revue de Médecine Interne [Internet]. mai 2009 [cité 31 mai 2022];30(5):416-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866309000587>
21. Walter T, Forestier J. Les différentes classes de thérapies ciblées. :6.
22. Buxeraud J, Fougere É. Les médicaments du cancer du sein. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 sept 2020 [cité 31 mai 2022];59(598, Supplement):14-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370020302147>
23. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 mai 2015 [cité 31 mai 2022];54(546):57-61. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015001093>
24. Ziener N. Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale : quel type d'outil pour le pharmacien d'officine ? 15 mars 2012 [cité 31 mai 2022];181. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684105>
25. Thécitox, éditeur. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ferney-Voltaire: Potentiel d'action éd; 2011. (Les livrets de médecine pratique).
26. Tablit I. ETUDE DES EFFETS INDÉSIRABLES DERMATOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DES THÉRAPIES CIBLÉES ANTICANCÉREUSES DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE DU CHU DE TIZI-OUZOU [Internet] [Thesis]. Faculté de médecine université Mouloud Mammeri de TIZI OUZOU; 2019 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ummo.dz/dspace/handle/ummo/11806>
27. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 déc 2015 [cité 31 mai 2022];54(551):30-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015004036>

28. Izzedine H. Toxicités rénales des thérapies ciblées en oncologie. *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. 1 févr 2020 [cité 31 mai 2022];16(1):1-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725519305310>
29. Thariat J, Janus N, Barrière J, Launay-Vacher V. Tolérance rénale des thérapies ciblées. *Bulletin du Cancer* [Internet]. 1 mars 2012 [cité 31 mai 2022];99(3):317-22. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000745511530480X>
30. H I. [Renal toxicities of targeted therapies in oncology]. *Nephrologie & therapeutique* [Internet]. févr 2020 [cité 10 juin 2022];16(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818703/>
31. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? *Pathologie Biologie* [Internet]. 1 août 2012 [cité 31 mai 2022];60(4):234-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0369811412000909>
32. Blin E, Marchand-Adam S. Les nouvelles pneumopathies interstitielles liées aux thérapies ciblées et immunothérapies. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* [Internet]. 1 juin 2016 [cité 31 mai 2022];8(2):170-2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877120316300842>
33. Girard P, Bergeron A, Soulié M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires pneumologiques. *Bulletin du Cancer* [Internet]. 1 oct 2011 [cité 31 mai 2022];98(3, Supplement):S95-115. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455115305294>
34. Sibaud V. Toxicité cutanée induite par les thérapies ciblées anti-angiogéniques. *Oncologie* [Internet]. 1 mai 2009 [cité 31 mai 2022];11(5):291-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10269-009-1068-7>
35. Sibaud V, Garrido-Stowhas I, Cottura E, Chevreau C. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bulletin du Cancer* [Internet]. 1 oct 2011 [cité 31 mai 2022];98(10):1221-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455115305750>
36. Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 1 avr 2013 [cité 31 mai 2022];140(4):266-73. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963813004742>
37. M L, V S. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *American journal of clinical dermatology* [Internet]. nov 2018 [cité 10 juin 2022];19(Suppl 1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374901/>
38. Bazine A, Fetohi M, Choukri E, Slimani KA, Ichou M, Errihani H. Toxicité cutanée des thérapies ciblées en cancérologie digestive. *J Afr Hepato Gastroenterol* [Internet]. 1 déc 2014 [cité 31 mai 2022];8(4):212-6. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12157-014-0562-8>
39. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 1 mai 2014 [cité 31 mai 2022];141(5):354-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963814001239>

40. Chourouk B, Bouguettouche Dounia BM. Les Anticorps monoclonaux [Internet] [Mémoire de Master]. [Algérie]: 08 Mai 1945 GUELMA; 2021 [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <http://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/12279>
41. Bottin C. Thérapies ciblées anti-HER2 : nouvelles approches dans le traitement du cancer du sein [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2016 [cité 3 juin 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770677>
42. Pivot X, Goupille P. Anticorps biosimilaires versus princeps - L'expérience en rhumatologie et les biosimilaires du trastuzumab en oncologie. Med Sci (Paris) [Internet]. 1 déc 2019 [cité 31 mai 2022];35(12):1137-45. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2019/12/msc190225/msc190225.html>
43. Ouassour I. TOLERANCE CARDIAQUE DU TRASTUZUMAB DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU SEIN. [Internet] [Thesis]. 2019 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17543>
44. Mardas A. Trastuzumab, efficacité et tolérance dans le cancer du sein HER2-positif à l'INO Sidi Mohammed Ben Abdellah (étude rétrospective de 24 cas). [Internet] [Thesis]. 2011 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1985>
45. Ismaili N, Belbaraka R, Elomrani A, Khouchani M, Tahri A. Progrès récents dans les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif. La Presse Médicale [Internet]. 1 nov 2013 [cité 31 mai 2022];42(11):1461-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498213005630>
46. Coussy F, Teixeira L, Giacchetti S, Cuvier C, Hocini H, Espié M. Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. Gynécologie Obstétrique & Fertilité [Internet]. 1 nov 2014 [cité 31 mai 2022];42(11):787-94. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297958914002756>
47. Duval Mélanie. L'association trastuzumab (Herceptin®) - lapatinib (Tyverb®) dans le traitement des cancers du sein: une approche thérapeutique prometteuse. 2019.
48. Lemonnier M. Toxicité cardiaque du trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein entre 2005 et 2010 à la clinique Sainte Clotilde, La Réunion [Internet]. 2013 [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00954649>
49. Challal S, Oukkal M, Benmelha NA, Benachenhou N, Boubnider WM, Kouchkar A, et al. Biosimilaires du trastuzumab dans le cancer du sein surexprimant Her2. EL HAKIM. :7.
50. Lee S. Traitement ciblé pour le cancer du sein [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment/targeted-therapy>
51. Trastuzumab [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/module\\_Acthera\\_11.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera_11.html)
52. Fiche info - HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61276045#HautDePage>

53. Essaadouni L, Belbaraka R. Professeur d'Oncologie médicale S. ZAOUI Professeur de Pharmacologie. :133.
54. Marijon H, André F. Her2 : un modèle de cible thérapeutique. Bulletin du Cancer [Internet]. sept 2011 [cité 13 juin 2022];98(9):1011-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115305816>
55. Levitzki A. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. European Journal of Cancer [Internet]. 1 sept 2002 [cité 13 juin 2022];38:S11-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804902805986>
56. Deluche É, Vincent-Salomon A. « HER2-faible », un nouveau concept dans la prise en charge des cancers du sein: HER2-low breast cancer: a new concept in breast cancer treatment strategy. Bulletin du Cancer [Internet]. 1 déc 2021 [cité 13 juin 2022];108(11, Supplement):11S1-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455121006317>
57. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. Annals of Oncology [Internet]. 2001 [cité 13 juin 2022];12:S3-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419544556>
58. Graus-Porta D. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. The EMBO Journal [Internet]. 1 avr 1997 [cité 13 juin 2022];16(7):1647-55. Disponible sur: <http://emboj.emboPress.org/cgi/doi/10.1093/emboj/16.7.1647>
59. Andre F, Nahta R, Conforti R, Boulet T, Aziz M, Yuan LXH, et al. Expression patterns and predictive value of phosphorylated AKT in early-stage breast cancer. Annals of Oncology [Internet]. févr 2008 [cité 13 juin 2022];19(2):315-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419413239>
60. Sastre-Garau X, Genin P, Rousseau A, Al Ghuzlan A, Nicolas A, Freneaux P, et al. Increased cell size and Akt activation in HER-2/neu-overexpressing invasive ductal carcinoma of the breast. Histopathology [Internet]. août 2004 [cité 13 juin 2022];45(2):142-7. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2004.01899.x>
61. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. Cancérodig [Internet]. 2010 [cité 13 juin 2022];11(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
62. Neve RM, Sutterlüty H, Pullen N, Lane HA, Daly JM, Krek W, et al. Effects of oncogenic ErbB2 on G1 cell cycle regulators in breast tumour cells. Oncogene. 23 mars 2000;19(13):1647-56.
63. Sun M, Wang G, Paciga JE, Feldman RI, Yuan ZQ, Ma XL, et al. AKT1/PKB $\alpha$  Kinase Is Frequently Elevated in Human Cancers and Its Constitutive Activation Is Required for Oncogenic Transformation in NIH3T3 Cells. The American Journal of Pathology [Internet]. août 2001 [cité 18 juin 2022];159(2):431-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010617142>
64. Edinger AL, Thompson CB. Akt Maintains Cell Size and Survival by Increasing mTOR-dependent Nutrient Uptake. Raff M, éditeur. MBoC [Internet]. juill 2002 [cité 18 juin 2022];13(7):2276-88. Disponible sur: <https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.01-12-0584>

65. Asanuma H, Torigoe T, Kamiguchi K, Hirohashi Y, Ohmura T, Hirata K, et al. Survivin Expression Is Regulated by Coexpression of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Epidermal Growth Factor Receptor via Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT Signaling Pathway in Breast Cancer Cells. *Cancer Research* [Internet]. 1 déc 2005 [cité 18 juin 2022];65(23):11018-25. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/65/23/11018/518893/Survivin-Expression-Is-Regulated-by-Coexpression>
66. Aoki M, Blazek E, Vogt PK. A role of the kinase mTOR in cellular transformation induced by the oncoproteins P3k and Akt. *CELL BIOLOGY*. :6.
67. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. Mise à jour 2014 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. *Annales de Pathologie* [Internet]. oct 2014 [cité 19 juin 2022];34(5):352-65. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0242649814001758>
68. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *JCO* [Internet]. 1 nov 2013 [cité 19 juin 2022];31(31):3997-4013. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.50.9984>
69. Krystel-Whittemore M, Xu J, Brogi E, Ventura K, Patil S, Ross DS, et al. Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. août 2019 [cité 19 juin 2022];177(1):61-6. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-019-05295-9>
70. Jacquemier J, Spyrtos F, Esterni B, Mozziconacci MJ, Antoine M, Arnould L, et al. SISH/CISH or qPCR as alternative techniques to FISH for determination of HER2 amplification status on breast tumors core needle biopsies: a multicenter experience based on 840 cases. *BMC Cancer* [Internet]. déc 2013 [cité 19 juin 2022];13(1):351. Disponible sur: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-351>
71. Kumar R, Yarmand-Bagheri R. The role of HER2 in angiogenesis. *Seminars in Oncology* [Internet]. 1 oct 2001 [cité 19 juin 2022];28:27-32. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775401902799>
72. on behalf of CRITHER participant pathologists, Arnould L, Roger P, MacGrogan G, Chenard MP, Balaton A, et al. Accuracy of HER2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH). *Mod Pathol* [Internet]. mai 2012 [cité 19 juin 2022];25(5):675-82. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/modpathol2011201>
73. Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS. Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* [Internet]. avr 2005 [cité 19 juin 2022];20(2):92-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923253205000268>
74. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol*. août 1999;26(4 Suppl 12):71-7.

75. Pegram MD, Konecny G, Slamon DJ. The Molecular and Cellular Biology of HER2/neu Gene Amplification/Overexpression and the Clinical Development of Herceptin (Trastuzumab) Therapy for Breast Cancer. In: Gradishar WJ, Wood WC, éditeurs. *Advances in Breast Cancer Management* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2000 [cité 19 juin 2022]. p. 57-75. (Rosen ST. *Cancer Treatment and Research*; vol. 103). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-3147-7\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-3147-7_4)
76. Lee J, Franovic A, Shiotsu Y, Kim ST, Kim KM, Banks KC, et al. Detection of ERBB2 (HER2) Gene Amplification Events in Cell-Free DNA and Response to Anti-HER2 Agents in a Large Asian Cancer Patient Cohort. *Front Oncol* [Internet]. 4 avr 2019 [cité 19 juin 2022];9:212. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00212/full>
77. Monard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* [Internet]. févr 2000 [cité 19 juin 2022];182(2):150-62. Disponible sur: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(200002\)182:2<150::AID-JCP3>3.0.CO;2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4652(200002)182:2<150::AID-JCP3>3.0.CO;2-E)
78. Prat A, Pascual T, De Angelis C, Gutierrez C, Llombart-Cussac A, Wang T, et al. HER2-Enriched Subtype and ERBB2 Expression in HER2-Positive Breast Cancer Treated with Dual HER2 Blockade. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1 janv 2020 [cité 19 juin 2022];112(1):46-54. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article/112/1/46/5475264>
79. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
80. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, Fields C, Lewis Phillips GD, Friedman LS, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*. 5 mai 2009;15(5):429-40.
81. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature*. 21 mars 2002;416(6878):279-80.
82. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 juin 2007 [cité 3 juin 2022];18(6):977-84. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419379013>
83. Bejan-Angoulvant T, Alexandre J. Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. *Med Sci (Paris)* [Internet]. déc 2019 [cité 19 juin 2022];35(12):1114-20. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2019208>
84. Brault D, Tse C. La p105 (HER-2 soluble ou ECD) a-t-elle une place dans la prise en charge du cancer du sein ? *La p*. 2005;4.
85. Lemoine DN. *Actualités en oncologie sénologique*. :27.
86. Li X, Shen L, Zhang J, Su J, Shen L, Liu X, et al. Degradation of HER2 by Cbl-based chimeric ubiquitin ligases. *Cancer Res*. 15 sept 2007;67(18):8716-24.
87. Sami S, Ladjeroud A, Mehenni N, Feghir R, Bouzid K. Traitement médicamenteux du cancer du sein Her2 positif. *EL HAKIM*. :5.

88. Les cibles membranaires de la cellule tumorale 1ere partie - Jean-Yves Blay - John Libbey - Livre + CD-ROM - Librairie Le Square GRENOBLE [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.librairielesquare.com/livre/9782742007196-les-cibles-membranaires-de-la-cellule-tumorale-1ere-partie-jean-yves-blay/>
89. Collignon J, Gennigens C. ANTICORPS MONOCLONAUX ET CANCER DU SEIN: Actualités thérapeutiques [Internet]. OpenAIRE - Explore. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://explore.openaire.eu/search/publication?pid=2268%2F33497>
90. Metayer R. Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux [Internet]. 2016 [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01637834>
91. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet [Internet]. 1 août 2010 [cité 3 juin 2022];49(8):493-507. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/11531280-000000000-00000>
92. Paintaud PG. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux Implication pour l'adaptation posologique. :19.
93. W W, Eq W, Jp B. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clinical pharmacology and therapeutics [Internet]. nov 2008 [cité 3 juin 2022];84(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784655/>
94. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. TOCMJ [Internet]. 23 déc 2010 [cité 19 juin 2022];4(1):302-12. Disponible sur: <https://opencardiovascularmedicinejournal.com/VOLUME/4/PAGE/302/>
95. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov [Internet]. avr 2010 [cité 19 juin 2022];9(4):325-38. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd3003>
96. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. Antibody Therapeutics [Internet]. 31 août 2018 [cité 19 juin 2022];1(1):13-7. Disponible sur: <https://academic.oup.com/abt/article/1/1/13/5068894>
97. Moilanen T, Jokimäki A, Tenhunen O, Koivunen JP. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. août 2018 [cité 19 juin 2022];144(8):1613-21. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-018-2682-9>
98. Galukande M, Wabinga H, Mirembe F, Karamagi C, Asea A. Breast Cancer Risk Factors among Ugandan Women at a Tertiary Hospital: A Case-Control Study. Oncology. 2016;90(6):356-62.
99. Omar MB. LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN HER2 POSITIF : EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE AU CHU HASSAN 2 FES (A propos de 441cas). [Maroc]: Sidi Mohamed Ben Abdellah; 2021.
100. Jeong SH, An Y, Choi JY, Park B, Kang D, Lee MH, et al. Risk Reduction of Breast Cancer by Childbirth, Breastfeeding, and Their Interaction in Korean Women:

Heterogeneous Effects Across Menopausal Status, Hormone Receptor Status, and Pathological Subtypes. *J Prev Med Public Health* [Internet]. nov 2017 [cité 3 juill 2022];50(6):401-10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717332/>

101. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. nov 2012;13(11):1141-51.
102. do Carmo França-Botelho A, Ferreira MC, França JL, França EL, Honório-França AC. Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5327-32.
103. Institut national du cancer (INCa), Recommandations sur la prise en charge du cancer du sein infiltrant non métastatique, Questions d'actualité (juillet 2012) - APHP DAJDP [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/institut-national-du-cancer-inca-recommandations-sur-la-prise-en-charge-du-cancer-du-sein-infiltrant-non-metastatique-questions-dactualite-juillet-2012/>
104. SR L, IO E, SJ S, PH T, MJ van de V. WHO Classification of Tumours of the Breast [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Breast-2012>
105. Spielmann M, Riofrio M, Zelek L. Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. 2000;(1):7.
106. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *JCO* [Internet]. 1 juill 2008 [cité 4 juill 2022];26(19):3153-8. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.5986>
107. Kilickap S, Kaya Y, Yucel B, Tuncer E, Babacan NA, Elagoz S. Higher Ki67 Expression is Associates With Unfavorable Prognostic Factors and Shorter Survival in Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 1 févr 2014 [cité 4 juill 2022];15(3):1381-5. Disponible sur: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=POCPA9&py=2014&vnc=v15n3&sp=1381>
108. McGuire WL. Estrogen Receptors in Human Breast Cancer. *J Clin Invest* [Internet]. janv 1973 [cité 3 juill 2022];52(1):73-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC302228/>
109. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales A. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered Experience with 5,993 Breast Cancers. *American journal of clinical pathology*. 1 févr 2005;123:21-7.
110. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *JCO* [Internet]. sept 1999 [cité 4 juill 2022];17(9):2639-2639. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.9.2639>

111. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* [Internet]. 15 mars 2001 [cité 4 juill 2022];344(11):783-92. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200103153441101>
112. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *JCO* [Internet]. 1 juill 2005 [cité 4 juill 2022];23(19):4265-74. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.173>
113. Matro JM, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, et al. Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome. *Clin Breast Cancer*. févr 2015;15(1):1-7.
114. Commission de la transparence - Réunion du 25 mai 2016 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2632843/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-25-mai-2016](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632843/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-25-mai-2016)
115. Saghatchian M, Curtit E, Coeffic D, Flinois A, Levy C. Étude en vie réelle de la survie à 7 ans des patientes traitées avec trastuzumab pour un cancer du sein précoce HER2+. *Bulletin du Cancer* [Internet]. juill 2020 [cité 4 juill 2022];107(7-8):745-55. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455120302538>
116. Masson E. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/16479/le-cancer-du-sein-chez-la-femme-de-30-ans-et-moins>
117. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 1 sept 2003;106(3):416-22.
118. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. févr 1996;22(1):17-22.

# ***ANNEXES***

## ANNEXE I

### Conservation et stabilité

Le Trastuzumab Herceptin® est fabriqué sous forme de poudre lyophilisée blanche à jaune pâle, destinée à produire un concentré de poudre pour perfusion par voie intraveineuse. Il existe également en injection sous cutanée permettant éventuellement une administration ambulatoire.

Les fioles de Trastuzumab sont stables à une température de 2 à 8 °C avant la reconstitution. Les fioles de reconstituées à l'aide d'eau bactériostatique pour injection (fiole fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %, sont stables pendant 28 jours si elles sont réfrigérées à une température de 2 à 8 °C et que la solution est préservée pour usage multiple. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée après 28 jours. Si la solution de Trastuzumab est reconstituée avec de l'eau stérile pour injection



(non fournie), qui ne contient aucun agent de conservation, elle doit être utilisée immédiatement et toute portion inutilisée doit être éliminée. Ne pas congeler la solution de Trastuzumab reconstituée. La solution de Trastuzumab pour perfusion diluée dans des sacs de chlorure de polyvinyle, de polyéthylène ou de polypropylène contenant du chlorure de sodium à 0,9% pour injection USP s'est révélée stable pendant 24 heures avant l'utilisation à des températures atteignant 30 °C. Cependant, comme Trastuzumab ne contient aucun agent de conservation efficace, les solutions reconstituées et diluées doivent être conservées au réfrigérateur (2-8 °C). Sur le plan microbiologique, la solution de Trastuzumab pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Le produit n'a pas été conçu pour être entreposé après dilution, à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

## *Annexe II*

### *Spécialités de Trastuzumab disponibles sur le marché*

	DCI	Nom déposé	Dosage (mg)	Forme galénique	Laboratoire fabricant
Princeps	Trastuzumab	Herceptin®	150/440	Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV	ROCHE
	Trastuzumab	Herceptin®	600	Solution injectable par voie sous-cutanée en flacon	ROCHE
Biosimilaires	Trastuzumab	Herzuma®	150/420	Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV	CELLTRION HEALTHCARE FRANCE
	Trastuzumab	Ontruzant®	150/420		ORGANON FRANCE
	Trastuzumab	Kanjinti®	150/420	AMGEN SAS	
	Trastuzumab	Ogivri®	150/420	MYLAN MEDICAL SAS	
	Trastuzumab	Trazimera®	150/420	PFIZER	
	Trastuzumab	Zercepac®	150	ACCORD HEALTHCARE SLU	
	Trastuzumab	CANMAb®	150/440	BIOCAN	
	Trastuzumab	Hertraz®	440	BIOCAN	



## **Résumé**

Les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge de différents types de cancers. Afin d'évaluer l'efficacité du Trastuzumab dans le cancer du sein HER2+ et de définir les facteurs pronostiques, nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, descriptive, monocentrique. Au service d'oncologie Belloua CHU de Tizi-Ouzou, 70 cas ont reçu au moins une cure de Trastuzumab sur la période du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 au 30 Juin 2021(43 mois). Pour le cancer du sein non métastatique, la survie globale est de 100%, les taux de survie sans rechute et sans récurrences respectivement sont de 96,4% et 97,1% et la survie sans événement à distance de 89,3%. Pour les cas métastatiques, la survie globale est de 67,2% et la survie sans rechute de 75%. Les facteurs pronostiques sont : l'âge, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade SBR, le statut hormonal, le statut des récepteurs HER2, le marqueur de prolifération Ki67. Le Trastuzumab améliore la survie en situation non métastatique et métastatique.

Mots clés : Thérapies ciblées, Trastuzumab, cancer du sein HER2+, survie.

## **Abstract**

Targeted therapies have revolutionized the management of various types of cancer. In order to evaluate the efficacy of Trastuzumab in HER2+ breast cancer and to define prognostic factors, we conducted a retrospective, observational, descriptive, single-center study. At the Belloua Oncology Department CHU of Tizi-Ouzou, 70 cases received at least one course of Trastuzumab over the period from January 1, 2018 to June 30, 2021(43 months). For non-metastatic breast cancer, overall survival is 100%, relapse-free and recurrence-free survival rates are 96.4% and 97.1% respectively and distant event-free survival is 89.3%. For metastatic cases, overall survival was 67.2% and relapse-free survival was 75%. Prognostic factors include age, tumor size, lymph node status, SBR grade, hormone receptor status, HER2 receptor status, and Ki67 proliferation mark. Trastuzumab improves survival in both non-metastatic and metastatic settings.

Keywords: targeted therapies, Trastuzumab, HER2+ breast cancer, survival.