

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université de Laghouat



Faculté de médecine
Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en médecine

**La cardiotoxicité du trastuzumab chez les patientes traitées pour
un cancer du sein HER 2+**

Présenté par :

Khadroune Nour El Houda

Sous la direction du Professeur :

Benlahrech .Z.B

Soutenu devant la commission d'examen :

Président de jury : Professeur RAYANE TAHAR

Examineur : Professeur BELHADEF SAID

2020/2021



DÉDICACES



Je dédie ce travail



À mon très cher PAPA

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être. Tu m'as appris l'honnêteté, le sérieux et le sens de la responsabilité. Tu présentes pour moi le symbole de la persévérance, de la créativité et du travail avec amour et surtout avec plaisir. Tu as toujours été là pour moi. Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements permanents. Je te dédie ce travail en espérant être une source de fierté pour toi et être à la hauteur de tes attentes.

Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime

À ma très chère MAMA

Aucune dédicace ni aucun mot ne sauraient exprimer, tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je te porte. Tu représentes pour moi le symbole de la générosité et l'exemple de dévouement. Tu es une source inépuisable d'amour et de tendresse. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tous ces moments pendant lesquels tu m'as supporté et épaulé sans cesse, sans jamais te plaindre. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements continus. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma profonde reconnaissance.

Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime.

A mon très cher frère et mes très chères sœurs

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Je vous aime.



À mes grands-mères, mon grand père

Vous m'avez accompagné par vos prières, votre douceur et votre affection. Puisse Dieu vous prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

À la mémoire de mon grand-père et ma tante YAMINA

Vous me manquez trop. Vous êtes toujours vivants dans mon cœur. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À tous mes chers oncles ; à toutes mes chères tantes, à mes cousins et cousines.

Merci beaucoup pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À ma petite promo

Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de succès.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

À tous ceux qui ont marqué ma vie de près ou de loin.

À toutes les personnes souffrant ou ayant souffert du cancer.



REMERCIEMENTS



À ALLAH :

Le tout puissant, le tout miséricordieux, qui m'a inspiré, qui m'a guidé vers le chemin droit, je vous dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À mon président de mémoire: Professeur RYANE TAHAR

Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée en me confiant ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour vos conseils éclairés, votre gentillesse et votre enthousiasme. Recevez par ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À mon examinateur de mémoire : professeur BELHADEF SAID

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et pour le vif intérêt que vous avez porté à ce travail. Qu'il soit la preuve de toute ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

À mon prof et l'encadreur de mémoire: Professeur BENLAHRECH ZAKIA

Quels que soient les mots utilisés, je ne saurai vous exprimer suffisamment mes remerciements et mon témoignage de ma profonde estime et ma haute considération.

Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail très intéressant .Lors de mon passage dans le service d'oncologie en tant qu'externe, j'ai eu le privilège de bénéficier de votre encadrement acharné, et d'apprécier votre sens professionnel et votre passion pour le travail.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance. Merci de m'avoir aiguillé tout au long de la préparation de ce travail.

J'ai tant apprécié votre sérieux, votre honnêteté, votre ponctualité, ainsi que votre modestie et générosité.

J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.

Je garderai toute ma vie le souvenir de cette expérience enrichissante et unique ; et vous resterez un exemple remarquable à suivre pour la suite de mon exercice.

À Docteur : Khireddine .M.

Vous avez accepté aimablement de m'encadrer et suivre ma thèse. Cet honneur me touche infiniment. Vous dégagez des ondes décelables de gentillesse et de générosité. Merci pour votre intérêt vis-à-vis du sujet que j'ai traité. Vos jugements étaient sans doute utiles et bénéfiques.

Veuillez accepter, Docteur, ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères.

À Docteur Benmegherbi.F.Z et Docteur Boudjlida.S

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.



LISTE D'ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABREVEATIONS :

4T	: 4 Docetaxel.
5FU	: 5-Fluoro-Uracile.
AC	:Doxorubicine -cyclophosphamide.
ACR	: American College of Radiology.
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
AMP	: Adénosine MonoPhosphate.
ATCD	: Antécédent.
BRCA	: BReast CAncer .
CMF	: Cyclophosphamide Méthothrexate Fluorouracile.
CMI	: Chaîne Mammaire Interne.
DC	: Débit Cardiaque.
DVS	: Dysfonction Ventriculaire Systolique.
ECG	: Electrocardiogramme.
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor.
EPH	: Etablissement Public Hospitalier.
FEC	: 5-Fluorouracile-Epirubicine-Cyclophosphamide.
FC	: Fréquence Cardiaque.
FAF	: Femme Au Foyer.
FEVG	: Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche.
FF	: Femme Fonctionnaire.
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridation.
FR cvx	: Facteurs de Risque cardiovasculaire.
HER2, C-cerb-2, Neu	: human epidermal growth factor receptor 2.
HTA	: Hyper Tension Arterielle.
IC	: Insuffisance Cardiaque.
ICS	: Insuffisance Cardiaque Systolique.
IHC	: Immuno Histo Chimie.
IMC	: Indice de Masse Corporelle.
IRM	: imagerie par Résonance Magnétique.
N. Première:	Non première.
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RI : Rayonnement Ionisant.
RH : Récepteurs Hormonaux.
TC : Docetaxel-cyclophosphamide.



LISTE DES FIGURES



LISTE DES FIGURES :

Figure 01 : Paradigmes tumoraux.

Figure 02: incidence (nombre de cas/ 100.000 habitants) du cancer du sein sur les cinq continents, pour l'année 2019.

Figure 03 : Place du cancer du sein dans le monde (CIRC 2018).

Figure 04 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans les différentes régions du monde (CIRC 2018)

Figure 05: Les localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes ; Laghouat 2017.

Figure 06 : Masse du QSI du sein gauche+ Rétraction mamelonnaire.

Figure 07: Les principaux types de cancers.

Figure 08: Surexpression des récepteurs HER2.

Figure 09 : Détermination du statut HER2.

Figure 10 : Indication des hormonothérapies dans le cancer du sein localisé.

Figure 11 : Indication des hormonothérapies dans les cancers métastatiques.

Figure 12: Trastuzumab : Anticorps humanisé anti-HER 2.

Figure 13 : Mécanisme d'action du trastuzumab.

Figure 14: Schéma posologique de l'HERCEPTIN.

Figure 15: Schéma posologique de l'HERCEPTIN® SC.

Figure 16: Schémas illustrant les déterminants de la performance cardiaque.

Figure17:Hypothèse des deux évènements expliquant la toxicité cardiaque du trastuzumab.

Figure 18 : Fréquence du cancer HER +.

Figure 19 : Répartition des patientes par tranche d'âge.

Figure 20 : Répartition selon l'origine géographique.

Figure 21: Répartition selon le statut marital.

Figure 22: Répartition selon la profession.

Figure 23: Répartition des patientes selon la parité.

Figure 24 : Répartition des patientes selon la prise des oestroprogestatifs.

Figure 25 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux du cancer.

Figure 26: Répartition selon les facteurs de risque et comorbidités.

Figure 27: Répartition des patientes dyspnéiques selon NYHA.

Figure 28 : Répartition selon la moyenne de la tension artérielle.

Figure 29 : Répartition des patientes selon la latéralité du cancer du sein.

Figure 30: Répartition des patientes selon le type histologique.

Figure 31: Répartition selon la taille tumorale.

Figure 32: Répartition selon le statut ganglionnaire.

Figure 33 : Répartition selon le statut métastatique.

Figure34:Répartition des patientes selon le statut HER2 évalué par méthode immunohistochimique.

Figure 35 : Répartition selon les RH.

Figure 36: Répartition selon l'indication de la chirurgie.

Figure 37: Répartition selon la radiothérapie.

Figure 38 : Répartition selon le protocole administré.

Figure 39 : Répartition selon l'hormonothérapie reçue.

Figure 40: Répartition selon la thérapie ciblée administrée.

Figure 41: Répartition selon la technique de mesure de FEVG.

Figure 42:La moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pendant le traitement.

Figure 43: Répartition selon la diminution de la FEVG.



LISTE DES TABLEAUX



LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01 : Répartition du cancer du sein chez la femme par tranches d'âge à Laghouat ; 2017.

Tableau 02 : Classification BI-RADS de l'ACR.

Tableau 03: Classification TNM, 8ème édition.

Tableau 04: Classification par stades UICC.

Tableau 05: Classification moléculaire des cancers du sein.

Tableau 06: Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.

Tableau 07: Principaux protocoles utilisés dans le cancer du sein.

Tableau 08 : les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du sein.

Tableau 09 : Terminologie de l'insuffisance cardiaque suivant les symptômes,.

Tableau 10: Terminologie de l'insuffisance cardiaque en fonction de son évolution dans le temps.

Tableau 11: Valeur de la FEVG.

Tableau 12 : Nombre et pourcentage de la population étudiée.

Tableau 13 : Répartition des patientes selon l'âge.

Tableau 14 : Nombre et pourcentage des patientes selon l'origine géographique.

Tableau 15 : Nombre et pourcentage des patientes selon le statut marital.

Tableau 16 : Répartition selon la profession.

Tableau 17 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarchie.

Tableau 18 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse.

Tableau 19 : Répartition des patientes selon la parité.

Tableau 20 : Répartition des patientes selon la prise des oestroprogestatifs.

Tableau 21: Répartition des patientes selon la ménopause.

Tableau 22 : Nombre et pourcentage des patientes selon les antécédents médico-chirurgicaux.

Tableau 23 : Nombre et pourcentage des patientes selon le statut tensionnel.

Tableau 24 : Nombre et pourcentage des patientes selon le statut diabétique.

Tableau 25 : Répartition selon l'indice de masse corporelle.

Tableau 26 : Répartition des patientes selon la latéralité du cancer du sein.

Tableau 27 : Répartition selon la taille tumorale.

Tableau 28 : Répartition des patientes selon le typage HER2.

Tableau 29 : Répartition des patientes selon la radiothérapie.

Tableau 30 : Répartition selon protocole administré.

Tableau 31: Répartition des patientes selon la thérapie ciblée reçue.

Tableau 32: Répartition selon la diminution de la FEVG.

Tableau 33: Répartition des patientes selon l'arrêt du traitement.

Tableau 34 : Nombre des patientes avec cancer du sein HER2+ dans différentes études.

Tableau 35 : L'âge moyen dans différentes études.

Tableau 36: comparaison de l'origine géographique et statut marital pour différentes études.

Tableau 37: comparaison la parité et la CO entre différentes études.

Tableau 38 : comparaison de la ménopause entre différentes études.

Tableau 39 : Comparaison des antécédents entre différentes études.

Tableau 40 : comparaison des FR cvx pour différentes études.

Tableau 41 : comparaison de la dyspnée entre différentes études.

Tableau 42 : Comparaison de l'indice de masse corporelle entre différentes études.

Tableau 43 : Localisation du cancer et RH selon les différentes études.

Tableau 44: Type histologique selon les différentes études.

Tableau 45 : la taille tumorale et le statut ganglionnaire dans différentes études.

Tableau 46 : Typage HER2 dans différentes études.

Tableau 47 : comparaison de la chirurgie dans différentes études.

Tableau 48 : comparaison des différents protocoles dans différentes études.

Tableau 49 : Analyse des différents facteurs de risque de la cardiotoxicité au trastuzumab.

Tableau 50 : Valeur médiane de la FEVG dans différentes études.

Tableau 51 : Tolérance cardiaque du trastuzumab dans différentes études.



LE PLAN



Dédicaces.....	1
Remerciements.....	4
Liste des abréviations.....	7
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	13
Plan du travail.....	16
Introduction.....	20
Rappel théorique.....	22
I. Cancer du sein.....	23
I.1.Définition.....	23
I.2.Epidémiologie.....	25
I.3.Les facteurs de risque.....	28
I.4.Facteurs protecteurs.....	31
I.5.Diagnostic positif.....	32
I.5.1.Interrogatoire.....	32
I.5.2.Circonstance de découverte.....	32
I.5.3. Examen clinique.....	33
I.5.4. Exploration paraclinique.....	35
I.5.4.1.La mammographie et l'échographie.....	35
I.5.4.2.IRM mammaire.....	36
I.5.4.3.Prélèvements percutanés.....	36
I.5.4.4.Classification.....	37
I.5.4.5.Bilan d'extension.....	45
I.6.Pronostic.....	47
I.7.Modalités thérapeutiques.....	47
I.7.1. Bilan pré-thérapeutique.....	47
I.7.2. Prise en charge thérapeutique des cancers du sein.....	47
I.7.2.1.Traitements locorégionaux.....	48
I.7.2.2.Traitements systémiques.....	49
I.7.2.2.Traitements systémiques.....	54
I.8. Surveillance.....	56
II. Toxicité des agents anti-cancéreux.....	56
II.1. Effets indésirables communs.....	56
II.2. Effets indésirables cardio-vasculaires.....	57

II.2.1. Toxicité cardiaque de la chimiothérapie.....	57
II.2.2. Toxicité de la radiothérapie.....	59
II.2.3. Toxicité cardiaque de l'hormonothérapie.....	60
II.2.4. Toxicité cardiaque des thérapeutiques ciblées.....	60
III. Pharmacologie de trastuzumab.....	61
III.1. Définition.....	61
III.2. Structure.....	62
III.3. Mécanisme d'action.....	63
III.4. Présentations et posologies.....	63
III.5. Demi-vie.....	65
III.6. Indications.....	65
III.7. Les effets indésirables.....	66
IV. Toxicité cardiaque du trastuzumab.....	66
IV.1. Généralité sur la physiologie cardiaque.....	66
IV.2. Rôle de l'HER2 au niveau du myocarde.....	68
IV.3. Physiopathologie de la cardiotoxicité liée au trastuzumab.....	69
IV.4. Aspect clinique de la cardiotoxicité du trastuzumab.....	69
IV.5. Facteurs de risque potentialisant la cardiotoxicité du trastuzumab.....	72
IV.6. La prévention.....	72
La partie pratique.....	73
I. Les objectifs.....	74
II. Matériels et méthodes.....	74
II.1. Type de l'étude.....	74
II.2. Population.....	74
II.3. Critères d'inclusion.....	74
II.4. Critères d'exclusion.....	74
II.5. Collecte des données.....	75
II.6. Exploitation des dossiers.....	75
II.7. L'analyse statistique.....	75
II.8. Considération éthique.....	75
III. Résultat.....	76
III.1. Etude épidémiologique.....	76
III.2. Les antécédents.....	80
III.3. Etude clinique.....	85

III.4.Données anatomopathologique.....	88
III.5. Attitude thérapeutique.....	92
III.6.Tolérance cardiaque du trastuzumab.....	96
III.7.Mesures médicamenteuses.....	99
IV. Discussion.....	99
IV.1.Fréquence.....	99
IV.2.Caractéristiques de la population étudiée.....	100
IV.3.Facteurs de risque de la cardiotoxicité.....	111
IV.4.La cardiotoxicité de trastuzumab.....	112
Conclusion.....	116
Résumés.....	118
Annexe.....	122
Bibliographie.....	126



INTRODUCTION



Introduction :

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes aussi bien dans le monde (2.3 millions nouveaux cas en 2020) (1) qu'en Algérie, il est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge (2).

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

En effet il s'agit d'une maladie très hétérogène impliquant différents sous-groupes moléculaires ayant des pronostics et prises en charges différentes. Au sein de ces différents sous-groupes plusieurs anomalies génomiques ciblables ont été identifiées grâce à l'émergence du séquençage à haut débit (3). Néanmoins, le ciblage de l'oncorecepteur HER2 chez les patients sur exprimant cette protéine reste une découverte majeure qui a complètement métamorphosé l'histoire naturelle du cancer du sein.

Effectivement, le gène HER2 ou c-erb B2 ou neu est amplifié dans 15 à 25% des cancers du sein. Cette amplification est associée à une évolution agressive de la maladie.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le domaine extracellulaire de la protéine HER2. C'est la première molécule ciblée conçue pour le traitement du cancer du sein. En première ligne métastatique, le trastuzumab en association avec la chimiothérapie a amélioré significativement la survie des patientes porteuses d'un cancer du sein HER 2 positif. En adjuvant, le trastuzumab a été testé dans plusieurs essais randomisés qui ont démontré son efficacité (4-9).

Mais comme tout traitement, le trastuzumab présente des effets secondaires, principalement représentés par la cardiotoxicité. Cette cardiotoxicité serait entre autre attribuée au blocage du récepteur HER 2 au sein des cellules myocardiques (10-11).

Cette dernière reste la complication la plus invalidante pouvant se manifester cliniquement par une insuffisance cardiaque nécessitant parfois l'arrêt du traitement et pouvant compromettre le pronostic vital des patients.

D'où l'idée de notre problématique : évaluation de la fréquence de la toxicité cardiaque du trastuzumab chez les patientes traitées pour cancer du sein sur exprimant l'HER2 suivies au niveau du service d'oncologie de l'EPH Ahmida Ben adjila (Laghouat). Et pour la répondre on va l'évaluer de manière rétrospective sur 6 ans: ainsi qu'une revue de la littérature.



RAPPEL THEORIQUE



I.CANCER DU SEIN

I.1.Définition :

Le sein se caractérise par une sensibilité particulière au processus de cancérisation, par l'importance du nombre de cellules en différenciation qu'il comporte et par l'évolution constante de son architecture, notamment chez la femme, sous l'influence d'hormones et de certains facteurs de croissance (12).

Un cancer du sein est une tumeur maligne, c'est-à-dire une masse tissulaire formée par la prolifération anarchique de cellules anormales qui se développe au niveau de la glande mammaire (13).

Pour qu'une cellule devienne cancéreuse, plusieurs conditions sont nécessaires : un échappement à l'apoptose, une autosuffisance en signaux de croissance, une perte de sensibilité aux signaux d'inhibitions, un potentiel de réplication illimité, une capacité d'invasion tissulaire et/ou de métastases et une angiogenèse soutenue. Ces conditions sont regroupées dans le paradigme de 2000 (figure 01). Ce dernier était centré sur la cellule, individuellement. Mais de nombreuses études ont été réalisées et ont permis de faire évoluer ce paradigme en y intégrant notamment la dérégulation énergétique, l'échappement à la destruction immunitaire, l'inflammation pro-tumorale ainsi que l'instabilité génomique et les mutations. La cellule cancéreuse est désormais associée à son microenvironnement (14 ; 15).

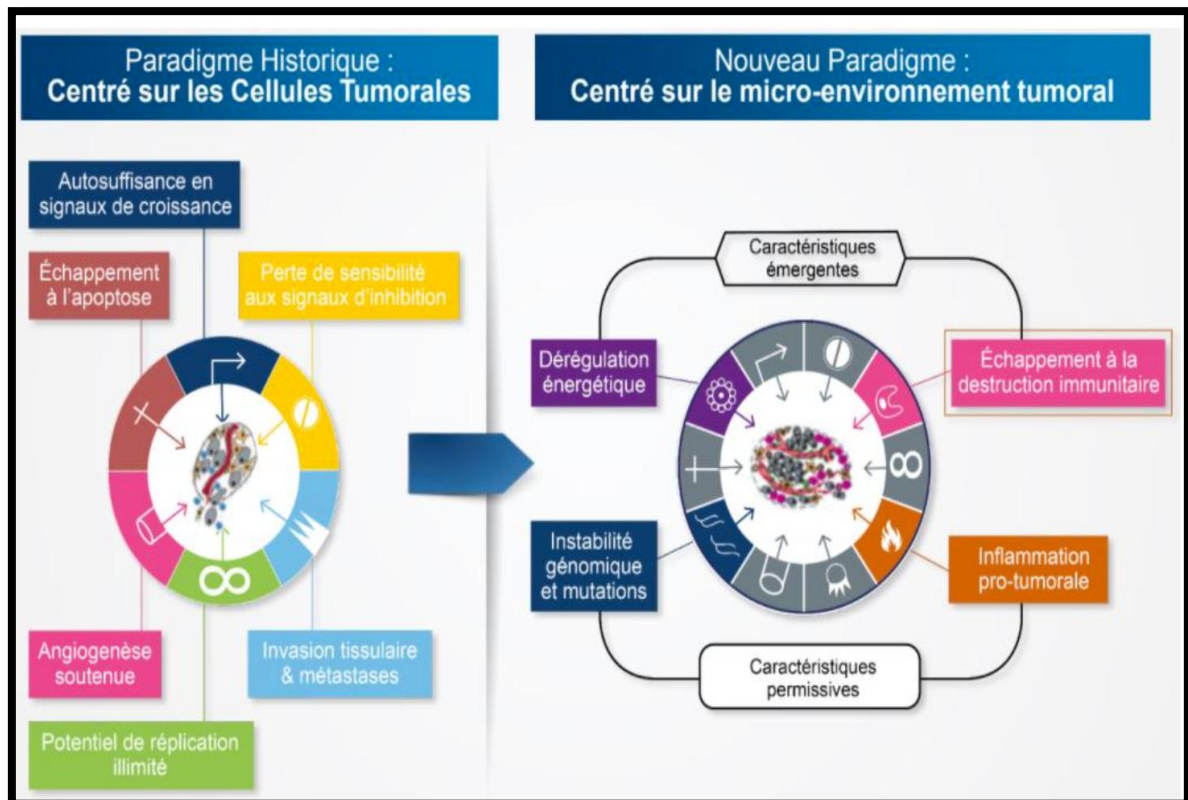


Figure 01 : Paradigmes tumoraux.

I.2.Épidémiologie :

On estime que le fardeau mondial du cancer a aujourd'hui atteint 19,3 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès en 2020. Une personne sur cinq développe un cancer au cours de sa vie, et un homme sur huit et une femme sur onze meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivants avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé 08 millions.

Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes (11.7 %, soit environ un sur huit des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde) et ce cancer est le plus fréquent dans les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés (figure 02 ; figure 03). Le cancer du sein est également la principale cause de décès par cancer chez les femmes (figure 04) (1;16).

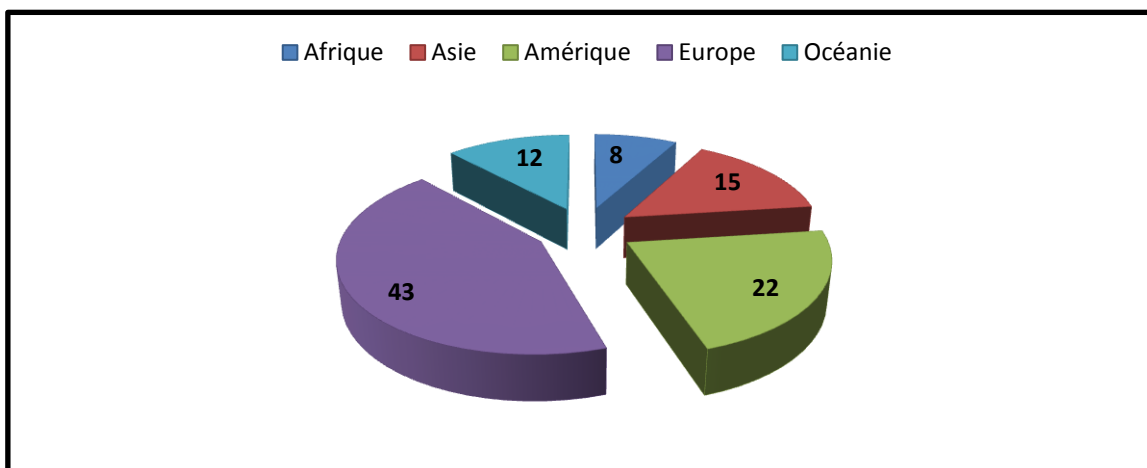


Figure 02: incidence (nombre de cas/ 100.000 habitants) du cancer du sein sur les cinq continents, pour l'année 2019.

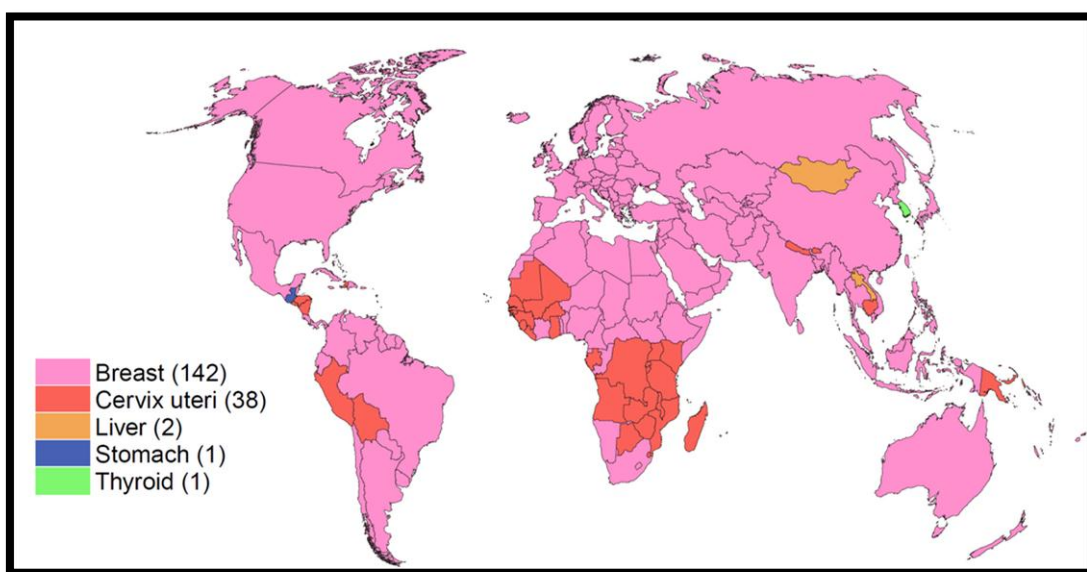


Figure 03 : Place du cancer du sein dans le monde (CIRC 2018) (17).

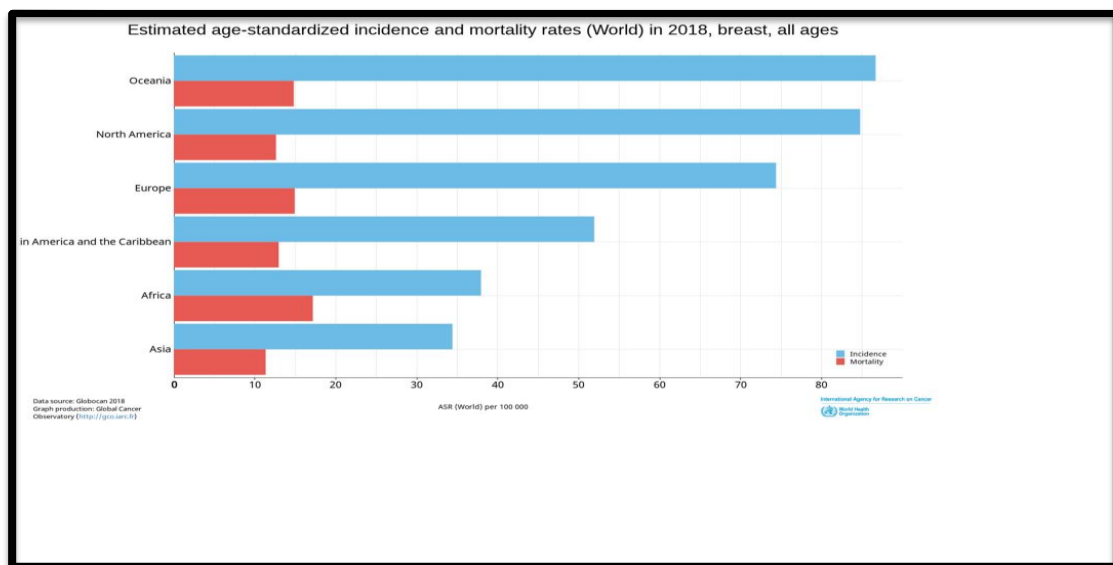


Figure 04 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans les différentes régions du monde (CIRC 2018).

En Algérie, au moment où l'on commence à enregistrer une diminution notable des maladies infectieuses grâce aux différents programmes nationaux instaurés lors des dernières décennies, on assiste à la transition épidémiologique qui est marquée par: la modification démographique avec une augmentation de l'espérance de vie.

La transformation de l'environnement et le changement de mode de vie. De cette situation sont apparus de nouvelles pathologies dont le cancer et les autres maladies chroniques non transmissibles qui s'inscrivent aujourd'hui parmi les nouveaux besoins prioritaires en santé publique ; 40 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec plus de 25000 décès. Parmi ces cancers, le cancer du sein touche les deux sexes avec une nette prédominance féminine. Chaque année, 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés (18).

A Laghouat selon son registre des tumeurs de 2017 ; le cancer du sein reste de loin le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence de 21.3/100000 femme ; l'âge médian pour ce cancer est de 47 ans (45-49ans) (tableau 1 ; figure 05) (19).

Tableau 01: Répartition de cancer du sein chez la femme par tranches d'âge à Laghouat ; 2017.

AGE (ans)	EFFECTIFS
25-29	2
30-34	6
35-39	8
40-44	13
45-49	11
50-54	14
55-59	4
60-64	7
65-69	0
70-74	2
75+	2
Total	69

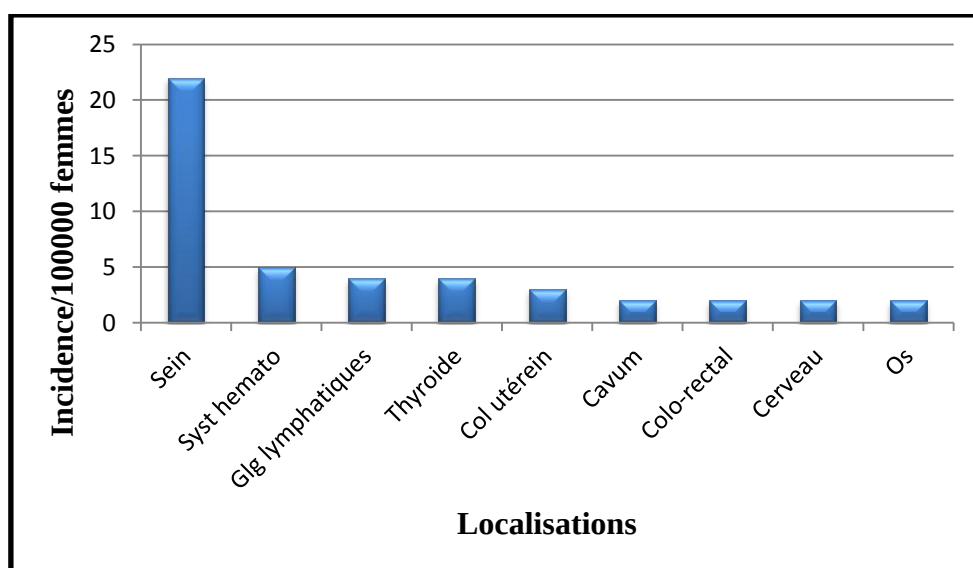


Figure 05: Les localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes ; Laghouat 2017.

I.3.Facteurs de risques :

I.3.1. Définition d'un « facteur de risque » :

Selon l'OMS, un facteur de risque est « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme »(20). Plus spécifiquement, en oncologie, un facteur de risque est un facteur qui augmente la probabilité d'apparition du cancer .il faut savoir que certaines femmes qui présentent des facteurs de risque ne développeront jamais de cancer du sein et au contraire d'autres femmes qui ne présentent aucun facteur de risque en développeront un(21).

La notion de « fraction attribuable » correspond à la proportion de cancer attribuable à un facteur de risque précis (22).

I.3.2.Les facteurs personnels :

- **Les mutations génétiques (23) :**

Il existe des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein. Les gènes BRCA 1 et 2 sont les plus impliqués. Ces gènes sont transmis sur le mode autosomique dominant.

Ce type de mutation est le facteur de risque le plus important. Il conduit à des mesures préventives spécifiques, faisant intervenir la chirurgie de plus en plus fréquemment.

Le gène p53 peut aussi être prédisposant. Ce gène a une incidence sur les mécanismes de maintien du patrimoine génétique des cellules.

Une mutation du gène PTEN peut également être retrouvée. Dans ce cas, la protéine PTEN, codée par ce gène, ne joue plus son rôle de gardien de la sûreté nucléaire, et ne contrôle plus la prolifération des cellules.

- **L'âge et le sexe :**

L'âge est l'un des principaux facteurs de risques de développement d'un cancer, quel qu'il soit. Cela est dû à l'augmentation de la fréquence des mutations génétiques non réparées et à l'amoindrissement de l'efficacité du système immunitaire pour éliminer les cellules anormales.

Dans le cas du cancer du sein, l'incidence est très faible avant 30 ans. Elle augmente progressivement jusqu'à 65 à 69 ans où elle se stabilise. Elle diminue ensuite faiblement pour les âges les plus élevés. Le cancer du sein est presque exclusivement féminin.

Toutefois, le cancer du sein masculin existe et représente 1 à 2% des cancers du sein diagnostiqués (23).

- **Les antécédents personnels et familiaux du cancer du sein :**

Les femmes traitées pour un premier cancer du sein ont un risque cinq à six fois plus important que les autres de développer un cancer dans l'autre sein. Des antécédents familiaux apparentés au premier degré, multiples ou de survenue précoce, c'est-à-dire avant 40 à 50 ans, augmentent très significativement le risque de développer un cancer du sein.

- **Les facteurs hormonaux :**

- ***L'âge des premières règles et de la ménopause :***

La durée d'exposition aux œstrogènes aurait une influence majeure sur le développement d'un cancer du sein. On parle de fenêtre oestrogénique. Elle serait principalement liée à l'effet mutagène, induit par les œstrogènes, sur les cellules épithéliales mammaires. Les progestatifs contrebalanceraient cet effet(23). Ainsi on a constaté d'avantage de cancer du sein chez des femmes ayant eu une puberté précoce (apparition des premières règles avant l'âge de 12 ans), ou une ménopause tardive (survenue après 52 ans).

- ***La grossesse :***

Le risque de développer un cancer du sein semble diminuer avec le nombre de grossesses. L'absence de grossesse ou nulliparité majore ce risque. Les grossesses menées à terme entraînent, à chaque fois, la différenciation de nouvelles cellules épithéliales mammaires, pour permettre la production de lait. Les cellules différenciées sont rarement le siège de mutations génétiques à l'origine d'un cancer (24).

Cependant, une grossesse est aussi une période de forte production d'oestrogènes ; l'exposition est alors massive. De ce fait, il existe un sur-risque pendant la grossesse et jusqu'à 5 à 10 ans après.

- **Les pathologies bénignes du sein :**

Le sein peut être le siège de petites anomalies et d'hyperplasies bénignes. Certaines d'entre elles sont à surveiller régulièrement car il existe un risque réel qu'elles évoluent vers une pathologie maligne. Il existe différents types de ces pathologies bénignes du sein. Seules les hyperplasies proliférantes causent un sur-risque. De même le caractère atypique des cellules observées augmente encore le risque(24). Cela concerne des hyperplasies atypiques, ainsi que des carcinomes lobulaires in situ, aussi appelés néoplasies lobulaires in situ.

- **Les déficits immunitaires :**

Les patientes souffrant d'un déficit immunitaire (immunosuppresseurs, maladies génétiques, SIDA) sont plus à risques de développer un cancer, du sein notamment. En effet le système immunitaire joue un grand rôle dans la destruction des cellules anormales, empêchant ainsi le développement des cancers.

I.3.3. Les facteurs environnementaux :

- ***Certains traitements médicamenteux :***

La contraception orale a un effet délétère très faible. Il s'observe essentiellement en cas de prise avant l'âge de 20 ans. La balance bénéfice-risque de ces médicaments reste favorable. L'association de progestatifs aux œstrogènes rendrait minime l'impact sur le développement d'un cancer du sein.

La prescription d'une contraception orale est toutefois contre-indiquée en cas d'antécédents personnels de cancer du sein, car le risque de récurrence est majeur (24).

La prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause augmente modérément le risque de cancer du sein (10% de risque supplémentaire), d'après plusieurs études.

- ***Le mode de vie :***

L'obésité majore le risque de cancer du sein, surtout chez les femmes ménopausées.

L'une des raisons pourrait être une augmentation de production d'œstrogènes circulants, le tissu adipeux étant un siège de l'aromatase des androgènes.

L'activité physique, même modérée, protège contre la plupart des cancers. Elle réduit notamment de 20% le risque de cancer du sein.

L'alcool a un effet délétère reconnu. Il favorise l'augmentation du taux d'œstrogènes circulants, et rend plus perméables les membranes des cellules aux carcinogènes.

Le tabac aurait un effet anti-œstrogénique. C'est pourquoi il n'augmente pas le risque de cancer du sein(25).

- ***Les irradiations ionisantes :***

On a constaté une augmentation manifeste de la fréquence des cancers du sein chez les femmes ayant été fréquemment exposées à de hautes doses de radiations, notamment en cas de traitement par radiothérapie.

- ***Certains composés chimiques :***

Il s'agit principalement de certains conservateurs comme le paraben, et de l'aluminium utilisé dans les produits anti transpirants. Ces composés semblent influencer négativement le développement d'un cancer du sein, bien qu'aucune étude ne l'ait encore démontré avec certitude (25).

- ***Les facteurs socio-économiques :***

Le statut socio-économique est un facteur qui ressort toujours comme étant lié au risque de cancer du sein (26). Ce facteur est retrouvé au niveau géographique avec une incidence du cancer du sein cinq fois plus importante dans les pays économiquement développés comparativement aux pays en voie de développement (27). Les facteurs qui contribuent à cette variation internationale, proviennent largement des différences qui peuvent exister dans les styles de vie et au statut socio-économique mesuré à la fois au niveau individuel et communautaire. En effet, les femmes avec un statut socio-économique élevé (niveau d'étude élevé, emploi, salaire élevé) présenteraient un risque de 1,20 (1,05-1,37) de développer un cancer du sein par rapport à celles de niveau socio-économique plus bas. Aussi, celles qui vivent en zone urbaine ont un risque de 1,17 (1,06-1,28) par rapport à celles qui habitaient en zone rurale (28).

I.4.Facteurs protecteurs :

I.4.1.Activité physique :

A contrario, après la ménopause, le fait de pratiquer une activité physique régulière constituerait un facteur protecteur vis-à-vis du cancer du sein(29). En effet, une activité physique modérée de trente à soixante minutes quatre fois par semaine diminuerait le risque de 35%.

I.4.2. Allaitement maternel :

Le rôle protecteur de l'allaitement maternel vis-à-vis du cancer du sein est controversé. Certains s'accordent sur le fait que l'allaitement n'a aucune responsabilité, d'autres sur le fait qu'un allaitement maternel long (d'au moins douze mois) contribue à diminuer l'incidence du cancer du sein. Selon une étude canadienne, un allaitement de plus de vingt-cinq mois diminuerait le risque de cancer du sein de 33% par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. S'ajoute à cela, une diminution supplémentaire du risque de 4% pour chaque période supplémentaire de douze mois(30).

I.5.Diagnostic positif:

I.5.1. Interrogatoire :

L'interrogatoire est donc un moment très important du bilan initial. Ce dernier permet de se renseigner sur le potentiel évolutif de la tumeur, l'état ménopausique de la patiente, la prise actuelle ou antérieure de traitements progestatifs ou œstroprogestatifs, la connaissance d'antécédents familiaux de cancer du sein ou des ovaires.

Selon les réponses obtenues, la recherche des mutations BRCA 1 ou 2 peut être justifiée.

Il est indispensable d'évaluer le risque iatrogénique potentiel avec le protocole anti cancéreux en s'informant sur les traitements réguliers que prend la patiente qu'ils soient prescrits ou non (31).

I.5.2. Circonstance de découverte:

La découverte de la tumeur, ou autre anomalie, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant les seins d'une façon systématique à l'occasion d'une consultation pour un autre problème, soit à l'occasion d'une opération de dépistage. Les signes d'appel peuvent être à type de :

La tumeur :

La tumeur est le motif de révélation le plus fréquent des cancers mammaires cliniques.

Elle s'observe chez 65 à 80 % des patientes. L'interrogatoire doit essayer de préciser la nature de la tumeur (nodule, placard, épaissement, granulation), ses variations au cours du cycle et ses circonstances de découverte. Environ 90 % des tumeurs sont découvertes par la patiente (autopalpation). Seules 10 % des tumeurs sont décelées par le médecin (figure 06).



Figure 06 : Masse du QSI du sein gauche+ Rétraction mamelonnaire.

La douleur :

Classiquement, les cancers du sein ne sont pas douloureux, mais il faut toujours se méfier d'une douleur persistante après les règles. En effet, 1% à 15 % des cancers mammaires sont révélés par une douleur du sein(32).

Modifications cutanées et aréolo –mamelonnaires :

Elles s'observent chez 5 à 7 % des patientes traitées pour un cancer du sein symptomatique. Les motifs de consultation sont les modifications globales de la taille d'un sein, l'œdème généralisé ou localisé, la rougeur, l'ulcération, les nodules dermo-épidermiques, la rétraction cutanée ou mamelonnaire, l'érythème ou le prurit du mamelon.

Ecoulement mamelonnaire.

Hématome, ecchymose spontanée.

Adénopathies axillaires isolées : Rares.

Gros bras :

Ce mode tardif de révélation du cancer mammaire ne s'observe que chez une minorité des patientes.

Examen clinique en l'absence de symptômes:

Le dépistage permet la découverte de lésions radiologiques infra cliniques.

I.5.3. Examen clinique:

I.5.3.1. Inspection:

Signes inflammatoires:

La rougeur peut être accompagnée d'une augmentation de la chaleur locale ou d'un œdème qui se traduit cliniquement par une peau d'orange.

Tumeur:

La tumeur est parfois visible lorsqu'elle est superficielle. Certaines grosses tumeurs se manifestent par une augmentation globale de la taille d'un sein ou des deux seins quand il s'agit d'une forme bilatérale(33).

Il faut rechercher les modifications du mamelon ; de l'aréole et les contours du sein.

Autres signes: ulcérations ; ecchymoses, circulation veineuse collatérale...

I.5.3.2.Palpation:

La palpation des quadrants internes se fait les bras relèvent, celle des quadrants externe se fait bras le long du corps.

Il faut préciser les caractéristiques de la tumeur : caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole, il faut toujours apprécier l'évolutivité de la tumeur entre deux consultations.

On note le caractère uni ou bilatéral, uni- pauci ou multiporique de l'écoulement ainsi que la couleur du liquide et le siège du ou des pores présentant l'écoulement.

Le pincement de la peau peut faire apparaître ou majorer une peau d'orange témoignant d'un œdème.

Ainsi que des aires ganglionnaires; le creux axillaire ; les creux sus-claviculaires et sous-claviculaires doivent être examinés systématiquement.

I.5.4. Exploration paraclinique:

I.5.4.1. La mammographie et l'échographie :

Deux types d'images mammographiques sont pratiquement pathognomoniques du cancer quand elles sont associées et extrêmement évocatrices lorsqu'elles sont isolées.

Ce sont les opacités stellaires à centre dense et certains types de micro calcifications.

- *Opacité stellaire à centre dense:* Elle comporte une condensation centrale plus ou moins dense et hétérogène, de dimensions inférieures à celles de la masse palpée. Son contour est irrégulier, frangé, spiculé, avec des prolongements opaques linéaires.
- *Micro calcifications malignes typiques:* Elles sont pratiquement toujours d'origine canalaire et ont été particulièrement bien décrites par Gal et Lanyi. Ce sont des calcifications irrégulières, vermiculaires ou granuleuses, en grain de sel, elles sont nombreuses, polymorphes.

La mammographie peut également montrer des signes d'extension ou des manifestations inflammatoires; le plus souvent évidentes dès l'examen clinique.

La mammographie est réalisée en position debout, le torse nu ; elle dure en moyenne dix à quinze minutes. Pour avoir des clichés de bonne qualité, les seins sont comprimés chacun leur tour entre deux plaques métalliques. Les images radiologiques obtenues sont ensuite analysées par un radiologue et classées suivant la classification BI-RADS de« American College of Radiology », plus communément appelée classification ACR (tableau 02).

Tableau 02 : Classification BI-RADS de l'ACR.

Classification	Définition	Exemples
ACR 0	Classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires.	
ACR 1	Mammographie normale.	
ACR 2	Il existe des anomalies bénignes qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire.	Macro calcifications, opacité ronde correspondant à un kyste, calcifications cutanées.
ACR 3	Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée.	Opacité(s) bien circonscrite(s) ronde(s) ou ovale(s), asymétrie focale, micro calcifications rondes ou punctiformes en petit amas rond isolé, ...
ACR 4	indéterminée ou suspecte micro calcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.	Micro calcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
ACR 5	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.	Micro calcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité, micro calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou micro calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes, ...

Echographie mammaire et axillaire :

Le complément échographique permet d'augmenter la sensibilité de détection des cancers ; en complément de la mammographie : situer et caractériser les anomalies visibles sur la mammographie, et sur les seins denses de type 3 et 4. Elle est proposée en première intention chez la femme enceinte, en cas de mastite, en post opératoire immédiat (à la recherche de complications), et chez la femme jeune(35).

Signes échographiques de malignité : L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hétérogène, non compressible, d'aspect lacunaire, à contour irrégulier avec cône d'ombre postérieur ou ayant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales.

Il existe des cancers d'aspect radiologique atypique ou trompeur.

I.5.4.2.IRM mammaire :

Examen incontournable en pathologie mammaire, qui peut intervenir à toutes les étapes du cancer (du dépistage au suivi post thérapeutique).

Vu la difficulté d'accessibilité et le coût, ses indications doivent être prises en RCP afin de faire bénéficier les patientes qui ont vraiment besoin. Ses indications sont nombreuses à titre d'exemple : (36)

- Femmes jeunes à haut risque (mutation génétique prouvée, familles à risque).
- Recherche d'un cancer controlatéral chez des femmes jeunes déjà porteuses d'une tumeur mammaire (carcinome lobulaire).
- Dans certaines situations diagnostiques difficiles (couple mammo-écho non concluant) avec examen clinique suspect.
- Adénopathie métastatique avec couple mammo-écho négatif.

I.5.4.3.Prélèvements percutanés :

- ***Tumeur mammaire :***

Une biopsie de la tumeur doit être effectuée avant la mise en route du traitement, y compris avant chirurgie. La connaissance du diagnostic histologique permet de définir la meilleure stratégie thérapeutique.

Cependant, l'élément le plus important à rechercher sur les biopsies et qui va guider la prise en charge thérapeutique est la présence ou non de récepteurs hormonaux (aux

œstrogènes ou à la progestérone) et de récepteurs HER2. Cette recherche est obligatoire et systématique.

Dans la mesure du possible : un maximum de prélèvements à visée diagnostique sera réalisé :

- Sous guidage d'imagerie.
- Par biopsie en cas de lésion typiquement maligne (ACR5).

Ponctions et biopsies radio ou écho guidé :

Méthodes :

- Cytoponction à l'aiguille fine écho- guidée : Calibres 22-25 G.
- Micro biopsies écho-guidées : Calibres 14-18 G.
- Macro biopsies sous aspiration (stéréotaxie ou échographie): Calibres 8-11 G.
- Exérèse chirurgicale diagnostique : Elle doit se faire en dernier recours, si les techniques de radiologie interventionnelles sont contre indiquées ou les appareils non disponibles. Elle ne permet un examen extemporané que pour les tumeurs d'un diamètre suffisant (classiquement 10mm), mais non pour les foyers de micro calcifications.

Buts :

- Obtention d'un diagnostic cyto/histologique d'une anomalie mammaire.
- Réduction de la chirurgie inutile des lésions bénignes.
- Meilleure prise en charge des lésions malignes: prévision du geste chirurgical (sein, aisselle), planification d'un traitement (néo adjuvant).
- **Adénopathies axillaire et/ou sus-claviculaires :**

En cas de ganglions suspects cliniquement ou à l'échographie, une vérification par ponction cytologique est recommandée afin d'améliorer le staging et de guider la prise en charge thérapeutique, surtout si cela peut modifier la prise en charge chirurgicale de l'aiselle.

1.5.4.4. Classification :

Il existe plusieurs types de classifications : histologique, TNM et moléculaire. Ces classifications sont une aide précieuse pour le choix du traitement le plus adapté.

1.5.4.4.1. Classification histologique :

Le cancer du sein peut avoir pour origine le tissu épithélial mammaire, on parle alors de carcinome, ou d'adénocarcinome car il touche la partie glandulaire du sein. Très rarement, il peut provenir du tissu conjonctif de soutien, il est alors appelé sarcome.

Il existe différents types de carcinomes, suivant la localisation dans le sein. Le carcinome canalaire atteint les canaux galactophores, le carcinome lobulaire atteint les lobules glandulaires. Ces deux formes de carcinomes sont les plus fréquentes (figure 07).

D'autres types de carcinomes existent : principalement médullaires (observés dans les formes familiales de cancers du sein), papillaires, mucineux ou tubuleux.

Suivant le mode de prolifération le carcinome est dit in situ (confinement à l'intérieur d'un canal ou d'un lobule) ou infiltrant (envahissement du tissu conjonctif de soutien).

Les carcinomes lobulaires in situ ne sont pas considérés comme réellement cancéreux, seulement comme des facteurs de risques.

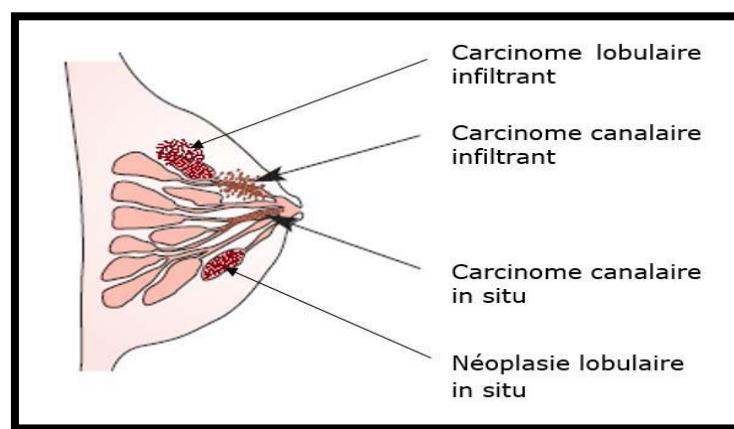


Figure 07: Les principaux types de cancers.

1.5.4.4.2. Classification TNM et stades :

La classification TNM est basée sur trois critères cliniques et radiologiques : la taille T de la tumeur, la présence ou non d'adénopathies noté N, la présence ou non de métastases M (Tableau 03). Cette classification ne concerne que les carcinomes. Elle est régulièrement mise à jour.

La classification pTNM, p signifiant pathologie, prend en compte les données des analyses anatomopathologiques. Les différentes tumeurs du sein sont classées comme suit.

Tableau 03: Classification TNM, 8ème édition 2018 (37).

Tumeur primaire T	
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable.
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ.
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 20 mm T1mi Tumeur ≤ 1 mm T1a Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm). T1b Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm T1c Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b). • T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral. • T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein. • T4c : T4a + T4b. • T4d : cancer inflammatoire.
Ganglions lymphatiques régionaux pN	
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué.
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique.
N1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II. N1mi Micrométastase ($< 0,2$ mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
N2	N2a Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II. N2b Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire.
N3	N3a Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux.

N3b Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire.	
N3c Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux.	
Métastases à distance (M)	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0	Absences de métastase à distance.
M1	Présence de métastase(s) à distance.

En associant les valeurs de T, N et M, un stade de gravité, qui peut aller de 0 à IV est alors défini (tableau 04).

Tableau 04: Classification par stades UICC (38).

Stade	Description	Indicateurs
0	Cancer <i>in situ</i> , non infiltrant.	Tis N0M0.
I	La tumeur mesure au plus 2 cm et il n'y a pas de propagation à l'extérieur du sein.	T1N0M0.
II A	La tumeur mesure de 2 à 5 cm et/ou il y a une atteinte ganglionnaire satellite mineure.	T0N1M0 ; T1N1M0 ; T2N0M0.
II B		T2 N1 M0 ; T3 N0 M0.
III A	Atteinte locale importante et/ou atteinte ganglionnaire satellite majeure.	T0N2M0 ; T1N2M0 ; T2N2M0 ; T3N1M0 ; T3N2M0.
III B		T4N0M0;T4N1M0 ; T4N2M0.
III C		Tous TN3M0.
IV	Tumeur avancée localement et/ou métastases à distance.	Tous T Tous NM1.

1.5.4.4.3. Classification moléculaire :

La classification histologique précédemment décrite s'avère aujourd'hui insuffisante pour traduire l'importante hétérogénéité biologique intra-tumorale des cancers du sein. Les progrès des analyses génomiques ont permis l'élaboration d'une classification moléculaire des cancers mammaires.

Ainsi, les cancers du sein sont désormais caractérisés par l'expression ou l'absence d'expression à la surface de leurs cellules des récepteurs hormonaux stéroïdiens, parmi lesquels figurent les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP) et des récepteurs du facteur de croissance HER2.

Cette classification, présentant une valeur pronostique, compte cinq profils moléculaires différents : luminal A, luminal B, HER2 positif, basal-like et normal-like. Associée à la classification histologique initiale, elle devrait permettre une meilleure approche de la stratégie thérapeutique.

Les cancers de profil luminal se caractérisent par une forte réceptivité aux hormones. Il existe deux sous-types : les cancers de type luminal A et de type luminal B, représentant respectivement 60 % et 20 % des cancers du sein.

- Les cancers de type luminal A n'expriment pas le récepteur HER2 et présentent des caractéristiques peu prolifératives. Ils sont dits hormonosensibles : le traitement comporte généralement une hormonothérapie seule (39).
- Les cancers de type luminal B se différencient par une expression plus faible des récepteurs hormonaux stéroïdiens et une prolifération plus importante. De plus, la surexpression du récepteur HER2 est possible. Ces cancers bénéficient souvent de l'association chimiothérapie et hormonothérapie, voire de thérapies ciblées anti-HER2 (40).
- Les tumeurs surexprimant le récepteur HER2 sont détectées dans 10 % des cas. Les récepteurs hormonaux ne sont généralement pas exprimés. La surexpression du récepteur HER2 constitue un facteur de mauvais pronostic, conférant à la tumeur une agressivité clinique et biologique. Cependant, la survie des patientes présentant ce type de cancer s'est grandement amélioré grâce à l'avènement des thérapies ciblées (40).
- Le profil basal-like, représentant 10 % des cancers du sein, est souvent assimilé au profil dit « triple négatif », caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et du récepteur HER2. En revanche, ces tumeurs expriment un certain

nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium. En réalité, 75 % des tumeurs de phénotype triple négatif sont des tumeurs de profil génomique basal, et 25 % sont de profils très différents ce qui explique l'hétérogénéité de ce groupe. Ces tumeurs sont agressives et présentent un phénotype invasif. Le traitement actuellement proposé repose sur la chimiothérapie (39 ,40) .

- Le profil normal-like caractérisés par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et du récepteur HER2. Néanmoins, ils expriment certains gènes des tissus mammaires sains et adipeux (41) (tableau 05).

KI67 : il s'agit d'un antigène nucléaire exprimé au cours des différentes phases du cycle cellulaire. Il permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. Il est recherché sur coupe tissulaire fixée par des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps monoclonaux. Le résultat (score) est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées. Les seuils de 10 et 30% sont utilisés pour les indications de chimiothérapie. Celle-ci est indiquée en cas de score élevé (≥ 30), contre-indiqué en cas de score faible (≤ 10) et discutée en cas de score intermédiaire (> 10 & < 30), le score étant confronté néanmoins aux autres facteurs pronostiques en RCP.

Tableau 05 : Classification moléculaire des cancers du sein (42).

Sous types	Statut RH	Ki67	Description	Fréquence
Luminal A	.RE+ et/ou RP+ .HER 2-	Bas <14%	Cancer de bas grade et de bon pronostic qui exprime des récepteurs hormonaux en grande quantité. Mutation de p53 :13%	60 %
Luminal B	.RE+ et/ou RP+ .HER 2-		Cancer de grade plus élevé, plus prolifératif, de mauvais pronostic	

		Elevé >14%	qui exprime des récepteurs hormonaux mais de façon moins importante que le sous type luminal A. Mutation de p53 : 66%	20 %
HER2	.RE- et RP- .HER2+	Taux élevé	Cancer de grade III, de mauvais pronostic et très prolifératif, surexpression du récepteur HER2 à la surface cellulaire. Mutation de p53 : 71%	10 %
Basal-like	.RE- et RP- .HER2-	Taux élevé	Cancer de grade III, de mauvais pronostic, pas d'expression d'HER2 ni de récepteurs hormonaux, mais forte expression des gènes de prolifération CK 5/6 et 17, existence d'une mutation BCRA.	10 %

			Mutation de p53 : 82%	
Normal breast-like	.RE- et RP- .HER2-		Sous-type mal défini, exprime des gènes qui sont normalement connus pour être exprimés dans des cellules non épithéliales.	Non définie

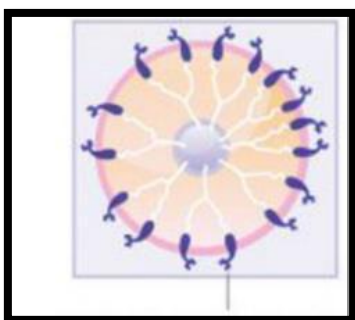
1.5.4.4.Détermination du statut HER2 :

La surexpression du récepteur HER2 peut être révélée semi quantitativement par immunohistochimie (IHC), à l'aide d'un anticorps monoclonal reconnaissant la protéine.

L'évaluation est ensuite réalisée en combinant l'analyse de l'intensité et du pourcentage de cellules marquées (figure 08). Le résultat final est coté en nombre de croix (1+, 2+, 3+).

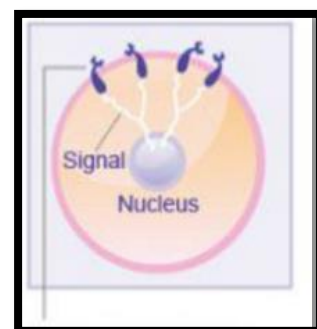
Lorsque le statut de la tumeur demeure incertain, c'est-à-dire lorsque le résultat affiche un résultat à deux croix, il convient de confirmer le résultat obtenu par une deuxième technique : l'hybridation fluorescente in situ (FISH), permettant d'étudier l'acide désoxyribonucléique (ADN) afin d'identifier et de localiser les anomalies chromosomiques (figure 09) (43).

Cellule cancéreuse



Récepteurs HER2

Cellule cancéreuse sur exprimant HER2



Récepteurs HER2 surexprimés

Figure 08 : Surexpression des récepteurs HER2.

	IHC	Interprétation - Conduite à tenir
Pièce opératoire	+	Absence de surexpression du récepteur HER2
	++	Réalisation d'une FISH (détermination d'une amplification ou non du récepteur HER2)
	+++	Surexpression du récepteur HER2

Figure 09 : Détermination du statut HER2.

1.5.4.5. Bilan d'extension :

Il vise à mettre en évidence des métastases significatives, d'ordre à modifier la stratégie thérapeutique locale ou adjuvante.

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur invasive T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes(44).

Un bilan d'imagerie d'extension est recommandé pour les tumeurs cT3-T4 ou N+.

En raison des particularités du cancer du sein en Algérie, à savoir l'âge jeune de survenue et l'agressivité, un bilan d'extension sera demandé pour toutes les patientes :

- **T1N0M0** : échographie abdominale et téléthorax.
- **T2, T3, T4 N1, N2, N3** : une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases osseuses ; et une TDM thoraco abdominale à la recherche de métastases viscérales.

I.6. Pronostic :

Il est important d'évaluer le pronostic d'un cancer du sein afin d'en cerner la gravité et de choisir le traitement le plus adapté. Pour cela on cherche à prévoir les chances d'obtenir une bonne réponse à ce traitement, et les risques de rechute après traitement. Différents paramètres influent ainsi sur le pronostic.

I.6.1. Paramètres tumoraux : Il est très dépendant de :

- La taille de la tumeur : Une taille tumorale inférieure à 10 mm est un facteur de bon pronostic.
- L'envahissement ganglionnaire : la présence de nombreuses adénopathies l'assombrit.
- La présence ou non de métastases.

- Le type de tissu atteint et l'étendue de la tumeur sont aussi à prendre en compte.

L'atteinte de tissus riches en vaisseaux sanguins et lymphatiques est très propice au développement d'adénopathies et à la dissémination de métastases.

I.6.2. Paramètres cellulaires :

I.6.2.1. Rapidité de prolifération :

Il détermine la vitesse à laquelle le cancer s'étend et s'aggrave. On utilise la protéine Ki67 comme indicateur de cette capacité de prolifération ; un taux élevé de protéine Ki67 révèle un grand nombre de mitose, et donc une prolifération rapide (45).

I.6.2.2. Récepteurs de surface :

Il s'agit des récepteurs hormonaux, sensibles aux œstrogènes et aux progestatifs, et des récepteurs HER2. L'activation de ces récepteurs accélère énormément la prolifération cellulaire. C'est pourquoi les cancers du sein de type luminal et HER2 + ont longtemps été considérés comme de mauvais pronostic. Ces types de cancers répondaient très mal aux traitements classiques. Grâce à l'hormonothérapie et aux thérapies ciblées, le pronostic de ces cancers est désormais bien meilleur.

Les tumeurs du sein de profil basal ou triple négatif restent encore de mauvais pronostic.

Ils échappent encore aux traitements. Des recherches sont en cours afin de mieux connaître ces types de tumeurs et trouver de nouveaux traitements spécifiques.

I.6.2.3. Grade histopronostique :

Le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson) est un très bon outil d'évaluation du pronostic. Les tumeurs du sein sont alors classées en trois groupes, à partir d'examen anatomopathologiques portant principalement sur l'état de différenciation des cellules cancéreuses. Les tumeurs de grades I sont constituées de cellules bien différenciées et très semblables aux cellules saines. Le pronostic est alors le plus favorable.

Les tumeurs de grade III possèdent le plus mauvais pronostic, avec des cellules très peu différenciées, proliférant très rapidement.

Le grade II regroupe des tumeurs de pronostic intermédiaire, avec des cellules moyennement différenciées.

I.6.2.4. Contexte :

D'autres paramètres influent sur le pronostic :

- L'âge de la patiente au moment du diagnostic.
- L'avancée de la maladie au moment du diagnostic.

- Un âge inférieur à 35 ans est un facteur de mauvais pronostic. Le cancer est alors souvent plus agressif et d'origine héréditaire, échappant aux traitements.
- En cas de retard au traitement le pronostic est impacté. Le traitement est plus difficile, car la tumeur a eu le temps de se développer.

I.7.Modalités thérapeutiques :

I.7.1. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré-thérapeutique permet d'identifier les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements. En cas de proposition de traitement par une hormonothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée, le bilan doit être adapté au choix des molécules prescrites et conforme aux résumés des caractéristiques du produit.

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

Le bilan biologique doit comprendre :

- Formule de numération sanguine.
- Bilan hépatique.
- Bilan rénal.
- Test de grossesse pour les patientes en activité génitale.
- Groupage sanguin, TP, sérologies anti HBS, HBC, HIV (cadre du bilan préopératoire).
- Echographie cardiaque associée à un ECG elle permet de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire, en particulier, avant introduction de certaines molécules potentiellement cardiotoxiques.

I.7.2. Prise en charge thérapeutique des cancers du sein :

L'existence de plusieurs types de cancers du sein suggère une stratégie thérapeutique individualisée en fonction des caractéristiques cliniques, de l'état général de la patiente, des particularités anatomopathologiques et biologiques de la tumeur. La prise en charge thérapeutique est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire, regroupant plusieurs professionnels de santé et de différentes disciplines (oncologue médical, chirurgien, radiothérapeute, anatomo-pathologiste, afin d'accorder aux patientes la meilleure prise en charge en charge thérapeutique en fonction de l'état actuel des

connaissances scientifiques. La décision, prise de façon collégiale, est ensuite soumise et expliquée à la patiente, qui participe également au choix thérapeutique (46).

La prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein associe généralement, d'une part un traitement locorégional et d'autre part, un traitement systémique regroupant les chimiothérapies anticancéreuses et les thérapies ciblées.

Les soins de support s'ajoutent également au programme de soins afin de traiter plus spécifiquement la douleur, les troubles alimentaires et sexuels ainsi que les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses tels que l'hématotoxicité. Ils garantissent également un soutien psychologique et social.

1.7.2.1. Traitements locorégionaux :

Les traitements locorégionaux incluent essentiellement la chirurgie et la radiothérapie.

- ***La chirurgie :***

La chirurgie est souvent indiquée en première intention, à visée curative, dans le traitement des cancers du sein précoces. Au stade métastatique, l'intérêt de la chirurgie reste minime.

La qualité de l'intervention chirurgicale conditionne le succès de la prise en charge globale du cancer. Toutefois, la chirurgie se révèle contre-indiquée en cas de tumeurs trop volumineuses ou de cancers inflammatoires, auquel cas une chimiothérapie dite néo adjuvante est d'abord envisagée.

L'objectif principal de la chirurgie correspond à l'éradication de la tumeur et des ganglions locorégionaux potentiellement envahis, afin d'assurer le contrôle local de la maladie par une exérèse totale de la lésion.

Lorsque le diagnostic est suffisamment précoce, l'acte chirurgical peut se limiter à une tumorectomie : la tumeur est retirée en préservant au maximum la forme et la fonction de la glande mammaire. Ce traitement conservateur est systématiquement complété par des séances de radiothérapie, afin de réduire le risque de récurrences locales. Cependant, l'ablation complète du sein, incluant également l'exérèse du mamelon et de l'aréole, reste inévitable dans près de 20 % des cancers du sein. Cette intervention chirurgicale, appelée mastectomie, est souvent complétée par des séances de radiothérapie et/ou l'administration de traitements systémiques. Une reconstruction mammaire, immédiate ou différée selon les situations, est toujours proposée à la patiente (47).

L'examen ganglionnaire, réalisé par curage ou par la technique du ganglion sentinelle, permet d'une part, d'évaluer le risque de dissémination métastatique, et d'autre part, d'éradiquer d'éventuels foyers de la maladie qui pourraient potentiellement être à l'origine de futures rechutes (48).

- ***La radiothérapie :***

La radiothérapie utilise des radiations ionisantes pour détruire localement les cellules cancéreuses qui auraient échappé à la chirurgie, en bloquant leur capacité à se multiplier. L'objectif de la radiothérapie est ainsi de diminuer le risque de récurrence locale de la maladie. Une méta-analyse portant sur 10 801 patientes a révélé que la radiothérapie réduisait significativement le risque de récurrence de 15,7 % à 10 ans en cas de conservation du sein (49).

Afin d'assurer une efficacité maximale et de réduire les effets secondaires sur les tissus sains avoisinants, la radiothérapie est effectuée en plusieurs séances par fractionnement des doses.

La radiothérapie doit être débutée dans les 5 semaines suivant la chimiothérapie et moins de 6 mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas où le traitement repose uniquement sur la chirurgie et la radiothérapie, il est préférable de débiter la radiothérapie au maximum 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale (50).

Après une chirurgie conservatrice, la radiothérapie est systématiquement effectuée sur la totalité du sein opéré. L'irradiation des aires ganglionnaires y est souvent associée.

La radiothérapie occupe également une place importante en tant que traitement palliatif à visée anti tumorale et antalgique.

1.7.2.2.Traitements systémiques :

Les traitements systémiques des cancers du sein comprennent les chimiothérapies anticancéreuses et les thérapies ciblées.

- ***Chimiothérapies cytotoxiques :***

Le terme de « chimiothérapies cytotoxiques » regroupe des médicaments variés, tant au niveau de leur mécanisme d'action que de leurs indications. Globalement, ces médicaments, également qualifiés d'antimitotiques, inhibent le cycle de division cellulaire en bloquant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles.

La chimiothérapie peut être administrée à visée curative, palliative, avant la chirurgie (chimiothérapie néo adjuvante) pour réduire la taille de la tumeur et faciliter ainsi le geste chirurgical ou après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante) afin d'optimiser le pronostic.

De nombreux médicaments anticancéreux sont actuellement disponibles par voie orale ou injectable, mais seulement certains d'entre eux sont autorisés dans le traitement des cancers du sein .

Nous pouvons résumer dans un tableau les médicaments utilisés en chimiothérapie (tableau 06).

Tableau 06 : Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.

Les agents alkylants	Les antimétabolites	Les antibiotiques cytotoxiques	Les agents du fuseau
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)	METHOTREXATE (Ledertrexate®) CAPÉCITABINE (Xéloda®) FLUOROURACILE (Fluorouracile®)	DOXORUBICINE (adriblastine®) EPIRUBICINE (Epirubicine®)	DOCÉTAXEL (Taxotère®) PACLITAXEL (Taxol®)

Les chimiothérapies anticancéreuses sont le plus souvent utilisées en association, formant alors des protocoles de chimiothérapie, et administrées soit de manière concomitante, soit de manière séquentielle.

La durée des chimiothérapies adjuvantes et néo adjuvantes est limitée dans le temps et répond à des règles protocolaires. Le nombre de cycles est généralement connu.

À l'inverse, la durée de prescription des chimiothérapies prescrites en situation métastatique n'est pas déterminée, l'objectif étant de contrôler le plus longtemps possible l'évolution de la maladie. Les stratégies proposées considèrent d'avantage la tolérance des médicaments et leur impact sur la qualité de vie des patientes.

Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néo adjuvante

Les protocoles de chimiothérapie en adjuvant sont ceux utilisés en néo adjuvant. En cas de non réponse à la chimiothérapie néo adjuvante, discuter au cas par cas en RCP, une chirurgie et/ou chimiothérapie de 2ème ligne et/ou une radiothérapie.

Tableau 07 : Principaux protocoles utilisés dans le cancer du sein.

Principaux protocoles utilisés dans les cancers du sein	
4 AC / 4 Docetaxel	4 cycles de Doxorubicine 60mg /m2 + Cyclophosphamide 600mg/m2 suivis de 4 cycles de Docetaxel 100mg/m2, à raison d'un cycle tous les 21 jours.
4 AC/ 12 PACLITAXEL	4 cycles de Doxorubicine 60mg /m2 + Cyclophosphamide 600mg/m2 tous les 21 jours suivis de 12 cycles de paclitaxel 80mg/m2.

3FEC/3DOCETAXEL	3 cycles de Epirubicine 100mg /m ² + Cyclophosphamide 500mg/m ² + 5fluorouracile 500mg/ m ² suivis de 3 cycles de Docetaxel 100mg /m ² , à raison d'un cycle tous les 21 jours.
6 TAC	6 cycles de Doxorubicine 50mg /m ² + Cyclophosphamide 500mg /m ² + Docetaxel 75 mg /m ² , à raison d'un cycle tous les 21 jours.
6 FAC	6 cycles de Doxorubicine 50mg /m ² + Cyclophosphamide 500mg /m ² + 5 fluorouracile 5 00mg /m ² , à raison d'un cycle tous les 21 jours.
6 FEC	6 cycles de Epirubicine 100mg /m ² + Cyclophosphamide 500mg /m ² + 5fluorouracile 5 00mg /m ² , à raison d'un cycle tous les 21 jours
4 AC	4 cycles de Doxorubicine 60mg /m ² + Cyclophosphamide 600mg /m ² , à raison d'un cycle tous les 21 jours
4TC	4 cycles de Docetaxel 75 mg /m ² + Cyclophosphamide 600mg /m ² , à raison d'un cycle tous les 21 jours.
6CMF	6 cycles de Methotrexate 40mg /m ² + Cyclophosphamide 600mg /m ² + 5 fluorouracile 600mg /m ² , à raison d'un cycle tous les 21 jours

Cancer du sein avancé :

Quand le cancer du sein est avancé (métastatique), cela signifie qu'il s'est propagé à d'autres parties du corps. C'est un cancer de stade IV. Les médecins n'emploient souvent qu'un seul agent chimio thérapeutique pour traiter le cancer du sein avancé puisque cela provoque moins d'effets secondaires qu'une association de médicaments. Cependant, on peut aussi avoir recours à une association chimio thérapeutique.

Il n'y a pas d'agent chimio thérapeutique ou d'association chimio thérapeutique standard pour le cancer du sein de stade avancé.

On administre une chimiothérapie tant que le cancer y réagit et que les effets secondaires ne posent pas de problèmes. Une fois que le cancer ne réagit plus à la chimiothérapie, le médecin peut proposer un médicament différent.

On peut proposer les associations chimio thérapeutiques suivantes pour traiter le cancer du sein avancé (51) :

CAF (ou FAC) : cyclophosphamide, doxorubicine et 5-fluorouracil.

CEF (ou FEC) : cyclophosphamide, épirubicine et 5-fluorouracil.

AC : doxorubicine et cyclophosphamide.

EC : épirubicine et cyclophosphamide.

- **Thérapies ciblées :**

À côté de ces thérapeutiques conventionnelles, siègent les thérapies ciblées, qui freinent la croissance tumorale en agissant de manière spécifique sur certains mécanismes de l'oncogenèse. Elles peuvent être administrées seules ou être associées à une chimiothérapie cytotoxique afin de combiner l'action systémique de la chimiothérapie cytotoxique à leur action spécifique.

Schématiquement, deux grandes approches se distinguent : la première consiste à cibler la cellule cancéreuse elle-même, en bloquant par exemple des récepteurs impliqués dans les mécanismes de prolifération tumorale ; et la seconde approche vise à cibler l'environnement tumoral afin de le rendre impropre à la survie des cellules cancéreuses.

- **Hormonothérapie :**

En cas de tumeur exprimant des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie (néo)adjuvante doit être instaurée. L'objectif de cette thérapeutique est de supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules cancéreuses, soit en administrant des médicaments qui vont empêcher les œstrogènes de se fixer sur leur récepteur, soit en bloquant simplement leur production par l'organisme, de façon temporaire ou définitive.

Chez les patientes non ménopausées, il est recommandé de prescrire le tamoxifène, éventuellement associé à un agoniste de la *gonadotropin releasing hormone* (GnRH). En revanche chez les patientes ménopausées, un inhibiteur de l'aromatase est conseillé (figure 10, figure 11).

Indications des hormonothérapies dans les cancers du sein localisés (ESMO 2017)

Dans la pratique, la chimiothérapie néoadjuvante est souvent préférée à l'hormonothérapie néoadjuvante

Avant la chirurgie (hormonothérapie néoadjuvante) :

- ➤ la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée.
- Permettre d'éviter une mastectomie (tumorectomie à la place).
- Permettre la chirurgie d'une tumeur inflammatoire (➤ le risque de récurrence locale).

Après la chirurgie (hormonothérapie adjuvante), 5-10 ans :

- ➤ le risque de récurrence locale.
- ➤ le risque de récurrence à distance (métastases).
- ➤ le risque de deuxième cancer du sein.

Cancers du sein RE(+) opérés	
Non ménopausées	– Tamoxifène 5-10 ans – Si CI au tamoxifène : agoniste LH-RH + anti-aromatase
Ménopausées	– Tamoxifène ou anti-aromatase : 5 ans

Figure 10 : Indication des hormonothérapies dans le cancer du sein localisé.

Indications des hormonothérapies dans les cancers du sein disséminés (ESMO 2017)

Cancers du sein RE(+) métastatiques	
Non ménopausées	– Association agoniste LH-RH avec : Tamoxifène ou anti-aromatase ou Fulvestran
Ménopausées	– Tamoxifène ou Fulvestran ou anti-aromatase

- Le Fulvestran peut s'utiliser après progression sous Tamoxifène ou anti-aromatase.

Indications des progestatifs :

- Acétate de megestrol (Megace®) ou de médroxyprogestérone (Depo-prodasone®).
- Restent des traitements palliatifs peu utilisés (échec des autres hormonothérapies).

Figure 11 : Indication des hormonothérapies dans les cancers métastatiques.

➤ **Thérapies anti-HER2 :**

La protéine HER2 surexprimée dans plusieurs types de tumeurs solides est devenue une cible thérapeutique privilégiée d'inhibiteurs extracellulaires (anticorps monoclonaux) ou intracellulaires (inhibiteurs de protéines kinases).

TRASTUZUMAB :

Le trastuzumab (Herceptin) constitue un remarquable progrès dans le traitement du cancer du sein, mais qui malheureusement n'intéresse qu'à peine un quart des patientes sur-exprimant l'HER 2.

Le taux de réponse chez les malades sur-exprimant HER2 est important de l'ordre de 50%. Les réponses sont souvent de longue durée (plusieurs mois voire deux à trois ans pour les réponses les plus longues) chez des malades qui ne répondaient plus aux chimiothérapies habituelles.

Indiqué ce jour en situation métastatique et en situation adjuvante (sera bien détaillé dans le chapitre indication).

BEVACIZUMAB :

Le bevacizumab (AVASTIN) est un anticorps monoclonal de type IgG1. Il permet une réduction de la croissance des micro-vaisseaux et une inhibition de la progression des métastases. Il est indiqué dans le cancer du sein métastatique HER- en association avec le paclitaxel, avec une amélioration de la survie sans récurrence, et tendance non encore significative pour une amélioration de la survie globale(52).

LAPATINIB:

Lapatinib (Tykerb) est une petite molécule qui inhibe l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs ErbB1 et ErbB2. Il est indiqué en combinaison avec la capecitabine dans le traitement des cancers du sein en rechute ou très avancés, qui ont une sur-expression de l'antigène HER2 et qui ont déjà reçu un traitement par anthracycline, un taxane, et ne répondent plus au trastuzumab (53).

1.7.3.Les Stratégies thérapeutiques:

La stratégie thérapeutique est définie sur la base d l'évaluation du cancer et du son extension et dépend de :

- Du type de cancer ; de son stade et au moment du diagnostic et son grade.

- Du statut de récepteurs hormonaux ou du HER2+.
- De l'état de santé de la femme ; ses comorbidités et des éventuelles contre-indications aux traitements.

Les soins de support :

Avant et au cours du traitement, une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social fragile doivent être systématiquement recherchés. Il est nécessaire de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien à la patiente et à son entourage (choix d'une personne de confiance, possibilité de rédaction de directives anticipées, accès aux soins de support)

Tableau 08 : les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du sein(54)

Traitements	Cancer infiltrant		Cancer métastatique
Traitement néo adjuvant (précédant la chirurgie) chimiothérapie conventionnelle +/- thérapie ciblée anti-HER2.	Si cancer volumineux ou inflammatoire.		Pas d'indication
Chirurgie mammaire	Choix en fonction de la tumeur, du volume du sein et de l'avis de la patiente entre :		Si rémission de la maladie métastatique. Décision au cas par cas.
	Mastectomie partielle (tumorectomie)	Mastectomie totale, avec possibilité de reconstruction mammaire, immédiate..	
Geste chirurgical axillaire	Soit technique du ganglion sentinelle, suivie éventuellement d'un curage axillaire. Soit curage axillaire (8 à 10 ganglions) d'emblée.		
Radiothérapie	Mammaire (+/- surimpression du lit tumoral) +/- ganglionnaire	Paroi thoracique, selon les facteurs de mauvais pronostic associés +/- ganglionnaire	Si rémission de la maladie métastatique. Décision au cas par cas.

Chimiothérapie conventionnelle (notamment anthracyclines et taxanes), thérapies ciblées (anti-HER2, anti-VEGF)	Indication et choix des traitements en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements.	Oui
Hormonothérapie (notamment anti oestrogènes et inhibiteurs de l'aromatase)	- Si la tumeur exprime au moins un des deux récepteurs hormonaux. - Pendant une durée d'au moins 5 ans.	

I.8.Surveillance:

La surveillance doit être poursuivie à vie. Le but est de dépister les récives très précocement. Elle est basée sur des examens cliniques et mammographiques réguliers.

En cours de traitement par chimiothérapie anticancéreuse, la surveillance est essentiellement hématologique avec réalisation de numération formule sanguine hebdomadaire et d'un bilan sanguin complet avant chaque cycle. Des surveillances particulières doivent être réalisées sur prescription médicale en fonction des médicaments administrés.

II. Toxicité des agents anti-cancéreux:

Les traitements anticancéreux ont des effets indésirables communs liés à leur effet antiprolifératif et des effets indésirables spécifiques à chaque molécule.

II.1. Effets indésirables communs:

Les anticancéreux cytotoxiques de par leurs mécanismes d'action antiprolifératifs-affectent également les cellules normales en division et sont donc toxiques pour les tissus à prolifération rapide tels que la moelle osseuse, la muqueuse du tube digestif, la peau, les phanères et les gonades. Leur toxicité liée à leur effet antiprolifératif est commune à tous les agents cytotoxiques.

II.1.1. Toxicité liée à leur effet antiprolifératif :

Toxicité hématologique : myélo suppression.

- Neutropénie : avec risque infectieux : apparaît en premier.
- Thrombopénie : risque hémorragique.
- Anémie : inconstante.

- Lymphopénie : immunosuppression ; augmentation du risque infectieux par diminution des défenses propres de l'organisme.

Toxicité gastro-intestinale :

- Nausées et vomissements : par la stimulation du centre du vomissement.
- Atteinte des muqueuses des voies digestives : Mucite, stomatite (destruction de l'épithélium buccal).
- Diarrhée sauf alcaloïdes de la pervenche (constipation).

Toxicité dermatologique :

- Troubles de la cicatrisation.
- Alopecie.
- Syndrome main pied.
- Fragilité des ongles.
- Retard de croissance chez l'enfant.
- Toxicité sur les gonades :

.Stérilité : surtout avec les agents alkylants.

.Téatogenèse.

II.1.2. Toxicité retardée :

L'évolution vers la cancérogénèse ou la mutagénèse peut survenir plusieurs années après le traitement anti-cancéreux surtout avec les agents alkylants.

II.2. Effets indésirables cardio-vasculaires:

Certains anti-cancéreux de par leur mécanisme d'action ou leur métabolisme, ont une toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe, on détaillera la toxicité cardiaque de chaque molécule à part.

Les principaux agents utilisés dans le traitement du cancer du sein, pour lesquels la toxicité cardiaque reste une question essentielle en pratique clinique sont les agents anti-HER2, les anthracyclines ; le 5 fluoro-uracile et ses dérivés, les taxanes, certains traitements antihormonaux et la radiothérapie (55).

II.2.1. Toxicité cardiaque de la chimiothérapie:

5-fluoro-uracile:

Le 5-fluoro-uracile (5FU) est utilisé pour le traitement d'un nombre important des tumeurs solides. La fréquence de la toxicité cardiaque du 5FU est estimée entre 1,5 à 18 % suivant les auteurs et sa mortalité serait comprise entre 2,2 et 13,3 % (56).

Cliniquement, trois modes de révélation ont été rapportés :

- Douleurs angineuses ou pseudo-angineuses, (environ 80 à 90 % des cas) (57).
- Arythmies cardiaques diverses aux étages auriculaires et surtout ventriculaires.
- insuffisance cardiaque souvent inaugurale.

Les enzymes cardiaques sont habituellement normales. Les signes électrocardiographiques suggèrent une atteinte ischémique, les anomalies échographiques montrent une anomalie de la contraction ventriculaire gauche le plus souvent non segmentaire et réversible. Les données histologiques sont plus en faveur d'une toxicité myocytaire.

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

La prophylaxie est discutée et non consensuelle. La survenue d'une cardiotoxicité du 5FU en contre-indique définitivement l'emploi.

Cyclophosphamide:

La cardiotoxicité du cyclophosphamide se présente sous la forme d'une insuffisance cardiaque, d'une myocardite ou d'un tableau mixte (58). Une péricardite peut y être associée. Son mode d'apparition est brutal, dans les 10 premiers jours suivant son administration. Une cardiotoxicité tardive n'a jamais été décrite.

Docétaxel et paclitaxel:

Ils appartiennent à la classe des taxanes. Si la toxicité cardiaque du paclitaxel est rare mais clairement démontrée, celle du docétaxel n'a été décrite que dans un petit nombre de cas. Cependant, aucun lien de causalité n'a été encore clairement démontré entre docétaxel et toxicité cardiaque. Seuls des épisodes hypotensifs et des troubles du rythme ont été rapportés(59).

Cisplatine:

L'atteinte cardiaque est rare; cependant; des modifications électrocardiographiques ont été décrites : modification du segment ST, inversion des ondes T. Une élévation des enzymes cardiaques et une diminution de la fraction d'éjection ont également été observées, associées à une hypokinésie ou à une akinésie myocardique. Les mécanismes impliqués pourraient être des lésions endothéliales, une fibrose, une thrombose ou un spasme coronaire, une atteinte du système nerveux autonome(59).

II.2.2.Toxicité de la radiothérapie:

En raison de sa position anatomique et de la relative radiosensibilité de certaines de ses structures, le cœur constitue un organe « critique » pour la radiothérapie thoracique ou médiastinale. La radiothérapie des lymphomes, des cancers broncho-pulmonaires, de l'œsophage et du sein expose à des degrés variables toutes les tuniques du cœur. Il était habituellement admis quelques complications cardiaques des rayonnements ionisants(RI) représentaient la deuxième cause de décès après la progression de la maladie néoplasique chez les patients qui avaient reçu une irradiation médiastinale (60).

➤ *Atteintes aiguës:*

Pendant l'irradiation, les symptômes sont surtout marqués par l'atteinte péricardique. Il s'agit d'une maladie inflammatoire bénigne, en fait rare et ne nécessitant qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement.

Habituellement, ces symptômes disparaissent en quelques semaines et ne constituent pas un facteur de risque pour le développement futur d'une péricardite chronique constrictive. Cependant, une véritable péricardite aiguë peut survenir dans les mois qui suivent le traitement, voire jusqu'à deux ans après l'irradiation.

➤ *Atteintes tardives:*

• *Péricardite chronique constructive:*

Une péricardite chronique peut survenir tardivement, plusieurs mois à plusieurs années après l'irradiation. Comme pour la péricardite aiguë, les symptômes de la péricardite chronique ne sont pas spécifiques. Souvent asymptomatique, celle-ci peut être détectée par la radiographie thoracique, l'ECG ou une échographie cardiaque systématique.

La majorité de ces péricardites guérissent spontanément et sans séquelle. Cependant, quelques-unes évoluent jusqu'au stade de péricardite constrictive tardive et dans de rares cas l'importance et la rapidité de formation de l'épanchement sont responsables d'une tamponnade nécessitant une péricardectomie ou un drainage du péricarde.

• *Myocardite:*

La myocardite survient en général chez des patients qui présentent déjà une péricardite constrictive avec des signes sévères d'insuffisance cardiaque diastolique.

• *Atteintes coronariennes:*

Les complications coronariennes sont plus rares que les atteintes péricardiques.

Cependant, leur fréquence réelle est très probablement sous-estimée car elles sont souvent asymptomatiques ou responsables de lésions cardiaques secondaires non spécifiques (myocardiopathies, valvulopathies, troubles de la conduction...).

- *Valvulopathies:*

La relation entre valvulopathies et RI est difficile à prouver. Le principal mécanisme serait une atteinte indirecte des valves par un processus de fibrose myocardique péri valvulaire qui entraînerait secondairement leur dysfonction.

- *Troubles de conduction:*

Comme pour les troubles valvulaires, il est très difficile de démontrer un lien direct entre les troubles de conduction et les RI. Les troubles de conduction restent le plus souvent asymptomatiques ; ils ne sont souvent détectés que sur un ECG systématique où l'on constate habituellement des troubles de la phase de repolarisation dans les dérivations précordiales.

II.2.3. Toxicité cardiaque de l'hormonothérapie:

C'est l'une des armes thérapeutiques couramment utilisées dans le traitement des cancers du sein. Certains traitements hormonaux peuvent entraîner des accidents cardiovasculaires en favorisant la survenue de thromboses vasculaires. C'est le cas des traitements anti oestrogéniques essentiellement le tamoxifène.

II.2.4. Toxicité cardiaque des thérapeutiques ciblées anti-HER2:

- *La cardiotoxicité du trastuzumab:*

L'efficacité du trastuzumab a été clairement établie en phase métastatique puis en situation adjuvante. Dans cette dernière situation, la toxicité cardiaque ne semble pas compromettre son efficacité.

En effet, alors que l'administration concomitante du trastuzumab et des anthracyclines augmente significativement le risque cardiotoxique, son association avec les taxanes n'est pas délétère.

La dysfonction cardiaque liée au trastuzumab n'est pas dose-dépendante et la majorité des patientes récupéreront leur fonction cardiaque avec l'arrêt du trastuzumab et avec un traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Le trastuzumab peut être réinstauré en toute sécurité lorsque la fonction cardiaque est rétablie. La FEVG devrait être surveillée durant le traitement (61).

- *Cardiotoxicité du Lapatinib:*

Lapatinib est le seul inhibiteur de la tyrosine kinase agissant à deux niveaux, soit celui du HER1 et du HER2 extracellulaire, il possède donc une double cible thérapeutique.

Contrairement au trastuzumab (Herceptin), il n'induit pas le même risque cardiovasculaire chez les femmes traitées pour cancer du sein.

Les auteurs ont découvert la raison de cette différence entre les deux produits. Le lapatinib est une petite molécule qui bloque les récepteurs HER2 et EGFR tyrosine kinase. Il active l'AMP kinase qui stimule la réponse métabolique au stress dans les cardiomyocytes, les protégeant contre l'apoptose induite par le TNF alpha. Le trastuzumab n'a pas cette propriété.

L'évaluation de la toxicité cardiaque a montré que le lapatinib affecte rarement la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

➤ *La cardiotoxicité du pertuzumab :*

Cette molécule est un anticorps monoclonal comme le trastuzumab mais qui se lie à une autre partie du récepteur HER2. Son action est donc complémentaire au trastuzumab. Il se donne par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

Ce médicament est à présent accessible aux patientes qui ont développé des métastases et n'ont encore reçu aucun traitement (lors de la découverte des métastases). Il se donne en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie.

La toxicité cardiaque est possible comme pour le trastuzumab et nécessite la même surveillance. Mais donner ces deux anticorps en même temps n'augmente pas le risque d'endommager le cœur.

➤ *La cardiotoxicité du T-DM1 :*

Le trastuzumab emtansine (T-DM1) est un anticorps-médicament conjugué qui combine le trastuzumab avec un agent de chimiothérapie la mertansine ; indiqué dans le traitement de seconde ligne du cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable. Dans l'étude EMILIA, qui a comparé le T-DM1 à lapatinib + capécitabine en deuxième ligne chez 902 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, les taux de DVS étaient comparables dans les 2 bras de traitement (moins de 2 %) (62).

III. Pharmacologie de trastuzumab:

III.1.Définition:

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé (95%humain,5%murin) recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est produit par technologie génétique à partir de cellules de mammifères «d'ovaires de hamster chinois» et purifié par chromatographie d'affinité et

d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

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

III.2. Structure :

Son poids moléculaire est de 145 k Dalton.

Formule chimique : C₆₄₇₀H₁₀₀₁₂N₁₇₂₆O₂₀₁₃S₄₂ (figure 12).

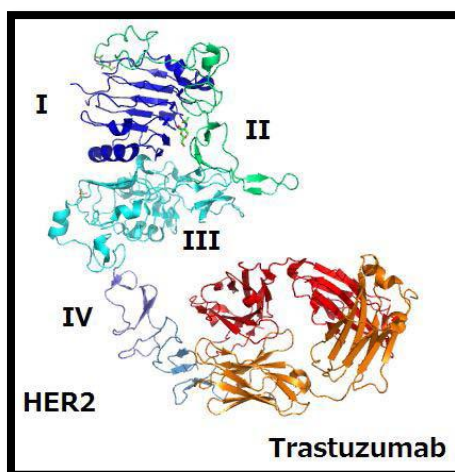


Figure 12: Trastuzumab ; Anticorps humanisé anti-HER 2.

III.3. Mécanisme d'action :

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui vise spécifiquement et avec une grande affinité, le récepteur HER2 et plus précisément son sous-domaine IV. La liaison du trastuzumab au récepteur HER2 inhibe les voies de signalisation intracellulaire et entraîne un arrêt de la prolifération des cellules tumorales. En plus de cette toxicité intracellulaire, le trastuzumab est un médiateur puissant de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC. Effectivement, en se liant à la surface de la cellule, il agit comme une alarme envers le système immunitaire en indiquant la localisation précise des cellules tumorales (63) (figure 13).

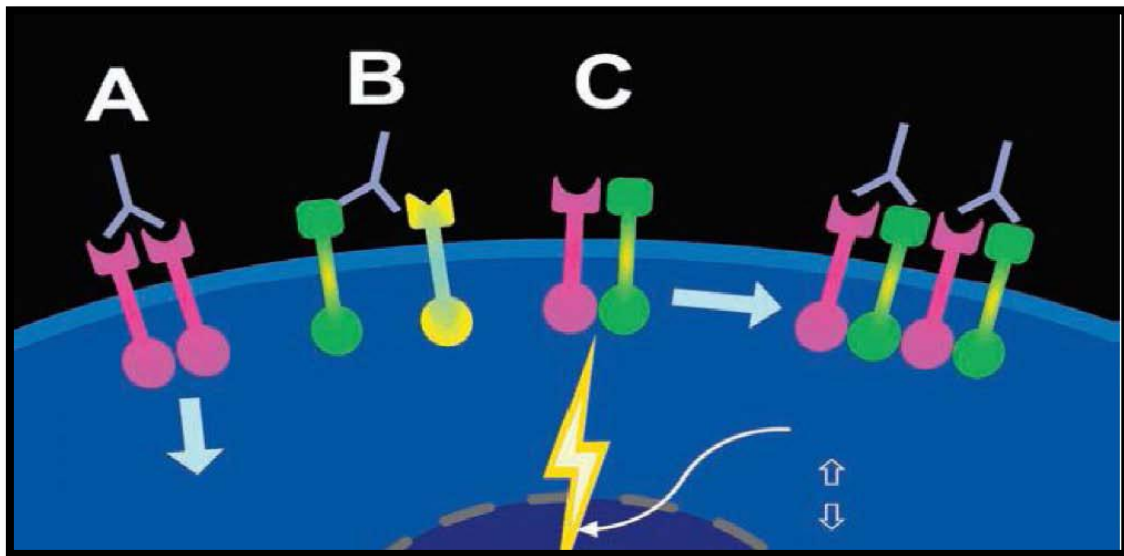


Figure 13 : Mécanisme d'action du trastuzumab.

- A.** La liaison de l'anticorps trastuzumab aux récepteurs Her2/neu peut entraîner une internalisation ou une destruction des récepteurs.
- B.** La liaison des récepteurs peut entraîner un obstacle spatial à la formation d'un hétérodimère actif.
- C.** L'hétérodimère actif entraîne par son activité kinase une transduction sans obstacle du signal en direction du noyau cellulaire, ce qui a pour conséquence une augmentation de la prolifération et un obstacle des cellules tumorales. La liaison de l'anticorps peut modifier l'équilibre de l'hétérodimère actif en faveur de la formation du tétramère et ainsi empêcher l'activité proliférative tumorale.

III.4. Présentations et posologies :

HERCEPTIN® peut être administré par perfusion intraveineuse ou par injection sous cutanée.

HERCEPTIN® IV :

La dose d'HERCEPTIN® administrée au patient dépend du poids de ce dernier. Un seul dosage d'HERCEPTIN® IV est disponible, il se présente sous la forme d'un flacon de 15ml contenant de la poudre pour solution à diluer pour perfusion dosée à 150 mg. Après reconstitution dans une poche de chlorure de sodium 0,9%, la solution peut être conservée vingt-quatre heures à température ambiante.

Deux schémas d'administrations sont possibles : soit une perfusion toutes les trois semaines soit une perfusion hebdomadaire. En pratique, l'administration toutes les trois semaines est beaucoup plus utilisée (figure 14). Elle consiste en une perfusion intraveineuse d'une dose de charge de 8 mg/kg, lors de la première perfusion, suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg qui sera poursuivie pendant les dix-sept cycles suivants, soit dix-huit cycles au total. La perfusion dure quatre-vingt-dix minutes et se poursuit par une surveillance de la patiente pendant six heures lors du premier cycle et de deux heures lors des cycles suivants (64).

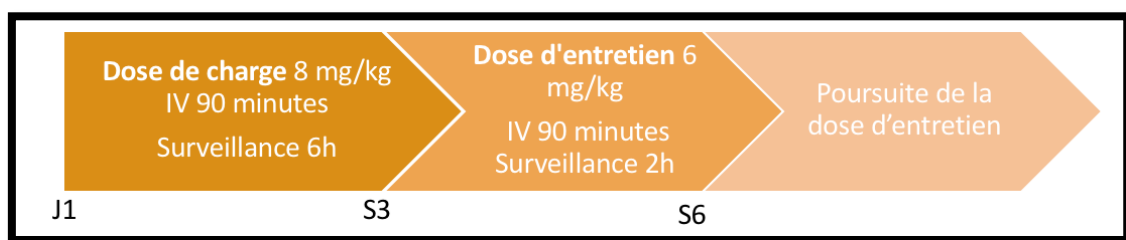


Figure 14: Schéma posologique de l'HERCEPTIN®.

HERCEPTIN® SC :

Quel que soit le poids du patient, la dose à administrer d'HERCEPTIN® SC est de 600mg. Contrairement à la voie intraveineuse, il n'y a pas besoin ici d'une dose de charge (figure 15). L'injection se réalise une fois toutes les trois semaines ; elle se fait dans la cuisse en sous cutanée et dure deux à cinq minutes. Il est nécessaire de changer de site d'injection entre la cuisse droite et la cuisse gauche à chaque injection.

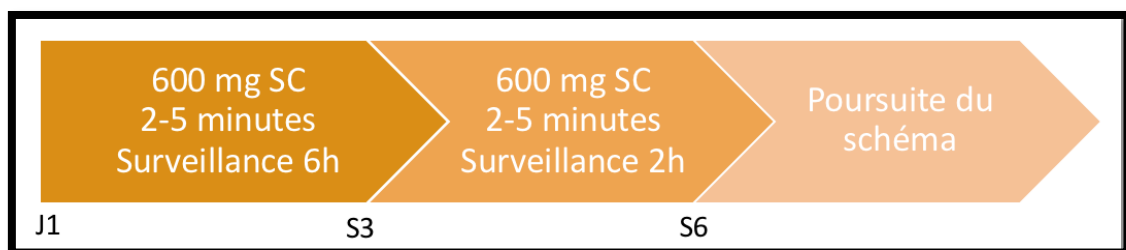


Figure 15: Schéma posologique de l'HERCEPTIN® SC.

III.5. Demi-vie :

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

III. 6. Indications :

Le trastuzumab est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+(65) :

- En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent avoir au moins inclus une anthracycline et un taxane (à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients).
- En monothérapie, chez les patients présentant en plus de leur surexpression des récepteurs HER2, des récepteurs hormonaux et ayant déjà reçu pour leur maladie métastatique au moins deux protocoles de chimiothérapie combinés à de l'hormonothérapie (à moins que ces traitements ne leur conviennent pas).
- En association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- En association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par 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 trastuzumab.

Le trastuzumab est également indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ :

- Après chirurgie, chimiothérapie (néo adjuvante 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 avec HERCEPTIN®, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Finalement, le trastuzumab possède huit indications dans le cancer du sein, quatre dans le cancer du sein HER2+ précoce et quatre supplémentaires dans le cancer du sein HER2+ métastatique ; il possède également une AMM pour le cancer gastrique métastatique(64).

III.7. Les effets indésirables :

Lors de la première perfusion du trastuzumab ®, la surveillance du patient est plus longue ; elle est de six heures au lieu de deux heures habituellement. Cela s'explique par le fait que lors de la première administration, des effets indésirables peuvent apparaître comme une fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une douleur, une asthénie ou des céphalées. Dans de rares cas, la première perfusion peut même être accompagnée de réactions graves et potentiellement fatales telles qu'une hypotension, une dyspnée, un bronchospasme, une détresse respiratoire, une réaction d'hypersensibilité pouvant même aller jusqu'au choc anaphylactique. Si ce genre de problématique apparaît lors de l'administration, il est nécessaire de l'interrompre temporairement jusqu'à résolution complète des symptômes.

Au fur et à mesure des cycles de perfusion, ces symptômes s'estompent et peuvent même être prévenus avec un traitement symptomatique à base de paracétamol ou d'antihistaminique.

Les effets indésirables les plus fréquents avec trastuzumab ® sont des dysfonctionnements cardiaques, une hémato toxicité, des infections, et des réactions indésirables pulmonaires. Avec la forme sous-cutanée, les réactions au site d'administration telles qu'un érythème, un prurit ou un œdème sont plus courants.

IV. Toxicité cardiaque du tarstuzumab :

Les patients traités par trastuzumab présentent un risque accru de développer une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique, ces événements cardiaques peuvent être modérés à sévères et voire même d'issue fatale.

IV.1. Généralité sur la physiologie cardiaque :

L'appareil circulatoire doit assurer une pression de perfusion suffisante pour favoriser la diffusion de l'O₂ et des nutriments du compartiment vasculaire vers les tissus. Cette pression sanguine dépend de 2 facteurs : le débit cardiaque (quantité de sang pompée par unité de temps) et les résistances périphériques (résistance à l'écoulement du sang dans les vaisseaux et les tissus, dépendant principalement du tonus vasculaire) (65).

Le débit cardiaque est conditionné par l'équation suivante : $DC = FC \times VES$. Lorsque la FC augmente, le débit cardiaque augmente. Ce phénomène devient cependant autolimitant. Lorsque la FC devient excessif, le raccourcissement de la diastole entraîne une diminution du remplissage ventriculaire, ainsi qu'une baisse de l'irrigation du myocarde à l'origine d'une baisse du volume d'éjection systolique. Le VES est conditionné par 5 déterminants (figure 16) :

Trois déterminants cardiaques :

- La contractilité = capacité des cardiomyocytes à se contracter. Lorsque la contractilité est altérée, le VES diminue.
- La relaxation = capacité des cardiomyocytes à se relâcher. Lorsque la relaxation est altérée, le VES diminue.
- La synergie de contraction = coordination du processus de contraction des chambres cardiaques aboutissant à une éjection optimale. Lorsque la synergie de contraction est altérée, le processus de contraction est altéré (arythmies) et le VES diminue.

Deux déterminants extracardiaques :

- La pré charge ou volume télé diastolique (VTD) = charge avant la contraction des fibres myocardiques : plus le VTD ou pré charge augmente, plus la force de contraction est grande : ceci s'appelle la loi de Frank –Starling.
- La post charge ou volume télé systolique (VTS) = obstacle à l'éjection du ventricule gauche (VG) = tension pariétale. Elle dépend des résistances artérielles ou systémiques pour le VG et des résistances pulmonaires pour le ventricule droit (VD).

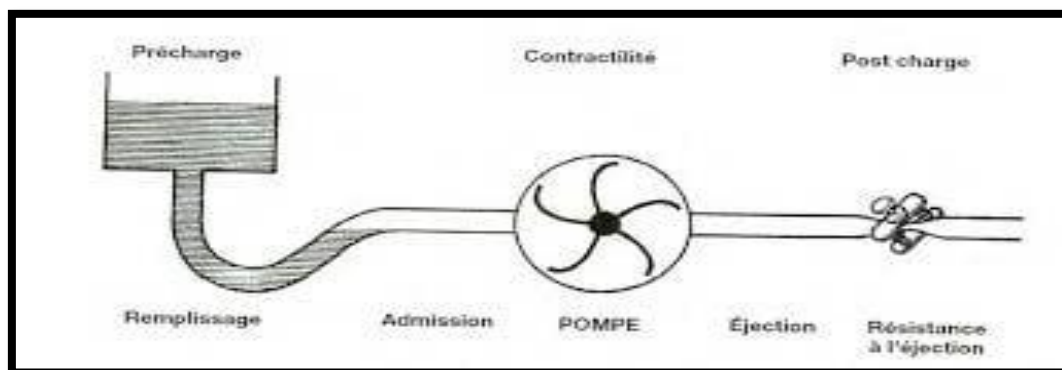


Figure 16: schéma illustrant les déterminants de la performance cardiaque

IV.2.Rôle de l'HER2 au niveau du myocarde :

Les récepteurs de croissance épidermique humains sont des récepteurs de tyrosine-kinase coexistant en quatre iso formes : HER1, HER2, HER3, et HER4. Le mécanisme pathologique de la toxicité cardiaque du trastuzumab semble être lié à l'inhibition du signal cellulaire induit par la stimulation de HER2 dans les cardiomyocytes. La protéine HER2 est importante pour cardiogenèse embryonnaire et la pathogenèse des hypertrophies cardiaques. Cette protéine est responsable de l'activation de facteurs de transcription AP-1 (liés à la pathogenèse de l'hypertrophie cardiaque) et nucléaires kappa B (responsables de la réponse cellulaire au stress). Elle semble également être nécessaire pour la réparation des dommages oxydatifs causés par les anthracyclines et son inactivation accroît la vulnérabilité cardiaque. HER2 influe également sur l'homéostasie du calcium des cardiomyocytes. Les atteintes cardiaques liées au trastuzumab ne sont pas associées à une modification de la morphologie des cardiomyocytes (66).

Au cours de stress cellulaire telles que l'hypoxie ou le stress oxydatif par anthracyclines, une protéine appelée neureguline qui est libérée par les cellules endothéliales situées dans la microcirculation coronaire et l'endocarde, se lie aux récepteurs HER4 qui se dimérise avec des récepteurs HER2 et active la voie de survie cellulaire (figure 17).

En outre, l'intégrité du cardiomyocytes dépend de la signalisation de HER2, telle qu'elle contribue au maintien de la contractilité des cellules du muscle cardiaque. La neureguline joue un rôle major dans l'inhibition de ses effets qui pourraient entraîner un large éventail de complications cardiaques, telles que des lésions de l'endothélium, appelé dysfonction endothéliale(67).

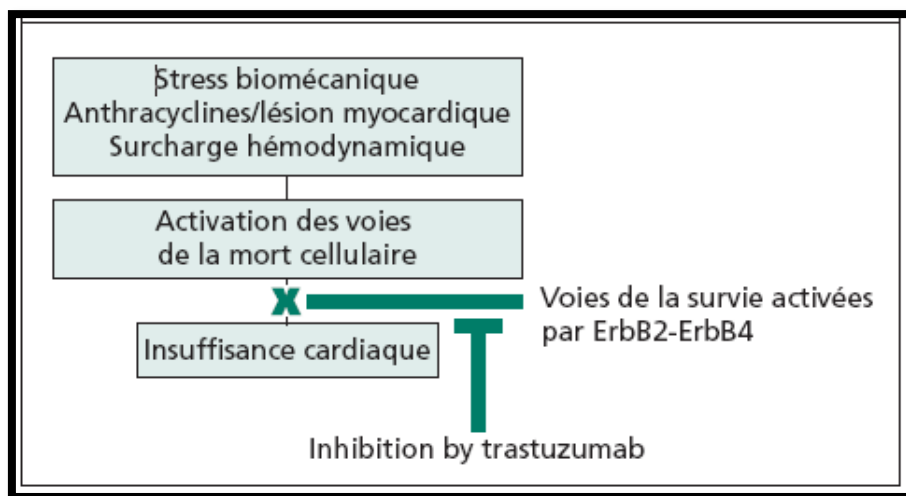


Figure 17 : Hypothèse des deux événements expliquant la toxicité cardiaque du trastuzumab.

IV.3. Physiopathologie de la cardiotoxicité liée au trastuzumab:

Les mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité liée au trastuzumab sont à ce jour mal connus. Etant donné que la majorité des patientes traitées par trastuzumab avaient déjà reçues un traitement à base d'anthracyclines et une radiothérapie adjuvante, il a été stipulé que cette cardiotoxicité était la résultante d'effets secondaires cardiaques cumulés. Mais les biopsies myocardiques chez les patientes exposées au trastuzumab ne montraient pas des signes de destruction cellulaires en cas d'exposition aux anthracyclines. Aussi, la cardiotoxicité liée au trastuzumab a été retrouvé chez des patientes jamais exposées aux anthracyclines. Il existe des arguments en faveur de l'importance du récepteur HER2 dans le fonctionnement cardiaque et qui suggèrent que la cardiotoxicité du trastuzumab est directement liée au blocage de ce récepteur.

IV.4. Aspect clinique de la cardiotoxicité du trastuzumab :

La toxicité cardiaque est un effet secondaire majeur de ce médicament, pouvant se manifester notamment par l'apparition de signes et de symptômes évoquant une insuffisance cardiaque congestive (ICC)(Classe II-IV [NYHA]) (tableau 9 ;tableau 10) ou par la survenue d'un dysfonctionnement cardiaque caractérisé par une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un œdème pulmonaire, un galop S3 ou une réduction de la fraction d'éjection gauche (FEVG) (68 ;69 ;70) .

La cardiotoxicité du trastuzumab a été évaluée dans ses différentes indications.

La littérature montre un profil de toxicité cardiaque élevé lorsque le trastuzumab est administré en association avec une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (27 %), alors qu'il est plus faible en cas d'association avec le paclitaxel (13 %) ou lorsque le trastuzumab est utilisé en monothérapie (3 à 7 %) (71 ; 72).

La majorité des patientes (75 %) ayant développé un dysfonctionnement cardiaque était symptomatique. Cette cardiotoxicité entraîne fréquemment l'interruption du traitement par trastuzumab jusqu'à restauration de la FEVG.

Contrairement à la cardiotoxicité des anthracyclines, la myocardiopathie induite par l'administration de trastuzumab ne semble pas être dose dépendante. De plus, elle est réversible dans la plupart des cas (79 %) à l'arrêt du traitement, avec ou sans prescription de médicaments de l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, la reprise du trastuzumab après restauration de la FEVG n'induit pas forcément une nouvelle dégradation de la fonction cardiaque.

Tableau 09: Terminologie de l'insuffisance cardiaque suivant les symptômes, classification du New, York Health Association, NYHA (73).

Stade	Description
NYHA I	Patients avec une maladie cardiaque mais sans limitation dans les activités physiques même à l'effort physique important.
NYHA II	Limitation légère aux activités physiques. Dyspnée, fatigue ou palpitations pour des activités physiques ordinaires.
NYHA III	Limitation marquée pour les activités physiques. Dyspnée, fatigue ou palpitations aux efforts modestes. Pas de symptômes au repos.
NYHA IV	Impossible de faire une activité physique quelconque sans symptômes. Symptômes au repos.

Tableau 10: Terminologie de l'insuffisance cardiaque en fonction de son évolution dans le temps (73).

Anomalies cardiaques	Description
Dysfonction systolique gauche asymptomatique	Aucun signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, IC, mais anomalies de la fonction du ventricule gauche.
IC chronique.	Signes ou symptômes d'IC pendant un certain temps.
IC stable	Symptômes et signes qui sont restés inchangés pendant au moins un mois.
IC décompensée	IC chronique stable qui se détériore progressivement ou soudainement.
IC congestive	IC aiguë ou chronique avec des signes de rétention hydrosaline.

Pour évaluer la cardiotoxicité, la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou FEVG est une mesure fiable. Elle est mesurée par des techniques d'imagerie écho cardiographique et est définie par le rapport du volume de sang éjecté sur le volume télédiastolique du ventricule gauche. Une valeur de la FEVG de plus de 55% est considérée comme une valeur normale (tableau 11) (74).

Tableau 11: Valeur de la FEVG

Valeur de la FEVG	
> 55 %	Normale
45-54%	Légèrement anormale
30-44%	Modérément anormale
30%	Sévèrement anormale

IV.5. Facteurs de risque potentialisant la cardiotoxicité du trastuzumab :

Il est difficile de prévoir quelles sont les patients les plus à risque de cardiotoxicité après un traitement par trastuzumab. Il existe très peu de données prospectives dans la littérature, la plupart des recommandations reposent sur des études rétrospectives. Certains facteurs de risque prédisposent à l'apparition d'une toxicité cardiovasculaire lors de l'administration du trastuzumab. Les facteurs propres au traitement sont la dose cumulée des anthracyclines, la durée de perfusion, le rythme d'administration, l'utilisation antérieure ou concomitante de plusieurs agents pouvant entraîner une toxicité cardiaque. Les facteurs propres au patient sont les antécédents d'irradiation médiastinale, les facteurs de risque cardiovasculaires classiques (sexe masculin, âge élevé, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies, tabagisme, surpoids, antécédents personnels et familiaux vasculaires), l'existence d'une cardiopathie ou d'une pathologie pulmonaire sous-jacente entraînant une altération de la fonction respiratoire, les troubles biologiques pouvant favoriser la survenue de troubles cardiaques : l'anémie, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, une dysthyroïdie. Les facteurs propres à la tumeur sont l'existence d'un envahissement cardiaque par la tumeur ou leur contiguïté et le retentissement de la tumeur sur la fonction respiratoire.

IV.6. La prévention :

La prévention de la cardiotoxicité repose avant tout initiation d'un traitement à base du trastuzumab, sur l'évaluation de la fonction cardiaque, comprenant la réalisation d'un examen clinique soigneux, d'un ECG et d'une mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Donc ; toutes les patientes traitées par trastuzumab doivent bénéficier d'une échographie ou scintigraphie cardiaque avant toute administration du médicament, puis tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois à l'arrêt du traitement, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de trastuzumab. Cette surveillance doit être prolongée pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline.



LA PARTIE PRATIQUE



I. Les objectifs :

I.1.L'objectif principal de l'étude:

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la fréquence de la survenue d'une cardiotoxicité chez les patients traités pour un cancer du sein HER 2 +3 par trastuzumab.

I.2.Les objectifs secondaires :

- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, histologiques, et thérapeutiques chez ce groupe de patients.
- Décrire les facteurs de risque prédisposant à la survenue de la cardiotoxicité (Age ; diabète ; HTA ; chimiothérapie par les anthracyclines ; et la radiothérapie en concomitant avec la thérapie ciblée).
- Proposer des mesures préventives de la cardiotoxicité.

II. Matériels et méthodes :

II.1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude longitudinale descriptive rétrospective, monocentrique reposant sur l'exploitation d'un ensemble de dossiers de patients souffrants de cancers du sein admis au service d'oncologie de l'EPH Ahmida Ben adjila entre janvier 2014 et décembre 2019.

II.2. Population:

Nous avons mené une étude portant sur un collectif de 302 patientes traitées pour cancer du sein. Seulement 50 patientes ont été évaluable.

II.3. Critères d'inclusion :

- Cancer du sein sur exprimant l'HER2.
- Patientes avec une fonction cardiaque initiale conservée et une FEVG ≥ 55 %.
- Absence de contre-indication absolue à l'utilisation du trastuzumab.

II.4. Critères d'exclusion :

- Patientes présentant une hypersensibilité connue au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.
- Un dossier écho cardiographique incomplet.
- Les patientes présentant déjà une cardiopathie dans les antécédents.

- Les patientes présentant un cancer du sein HER négatif.
- Les cancers du sein chez l'homme.
- Patientes n'ayant pas reçu le traitement décidé.

II.5.Collecte des données:

Elle s'est effectuée sur la base de données du registre du service d'oncologie médicale de l'EPH Ahimda Ben adjila. Puis ; nous avons ressorti tous les dossiers des patientes hospitalisées pour cancer du sein durant la période janvier 2014 -décembre 2019 .Par la suite nous avons sélectionné les dossiers des femmes qui avaient un cancer du sein HER 2 positive (3+ en IHC ou 2+ en IHC et FISH positif) étaient au nombre de 50 dossiers et l'exploré en remplissant la fiche d'exploitation.

II.6.Exploitation des dossiers :

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe 1) englobant les données épidémiologiques, cliniques (antécédents, facteurs de risque cardiovasculaires, localisation du cancer, signes fonctionnels, examen physique), ainsi que les données écho cardiographiques et thérapeutiques.

Pour détecter une cardiotoxicité asymptomatique sous trastuzumab, la FEVG a été mesurée pour chaque patiente par échocardiographie avant d'initier le traitement puis mesurée tout les trois mois au 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, 12^{ème} mois et après le traitement.

II.7. L'analyse statistique :

Pour réaliser une analyse descriptive, nous avons utilisé des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes pour les variables quantitatives. Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Excel, puis l'analyse statistique est fait par une statisticienne.

II.8. Considération éthique :

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

III. Résultat :

Durant une période de six ans, cinquante patientes avaient cancer du sein ont été traitées par trastuzumab au sein de notre service.

III.1. Etude épidémiologique :

III.1.1. Fréquence:

302 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensés au service d'oncologie de l'EPH Ahmida Ben adjila. Parmi elles, 50 avaient cancer du sein HER positive ; soit une fréquence de 16,55 % du nombre global de cancer du sein (figure 17, tableau 12).

Tableau 12 : Nombre et pourcentage de la population étudiée.

	Nombre de patientes	Pourcentage(%)
Cancer du sein HER 2+	50	16.55
Cancer du sein HER 2-	252	83.45
Total	302	100

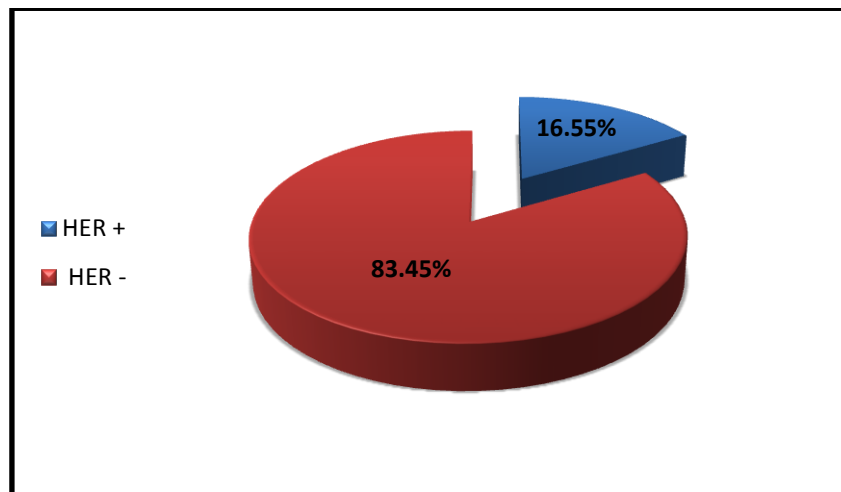


Figure 18 : Fréquence du cancer HER 2 +.

III.1.2. Sexe :

Tous nos patients étaient de sexe féminin (100%) (Critère d'exclusion)

III.1.3. Age :

La médiane d'âge dans notre série a été de 55 ans, avec une limite d'âge variant de 28 à 69 ans.

La classe modale est la classe(50-59 ans) avec un pourcentages de 34% (tableau13, figure 19).

Tableau 13 : Répartition des patientes selon l'âge.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
(20 -29) ans	1	2
(30-39) ans	13	26
(40-49) ans	14	28
(50-59) ans	17	34
(60-69) ans	05	10
Total	50	100

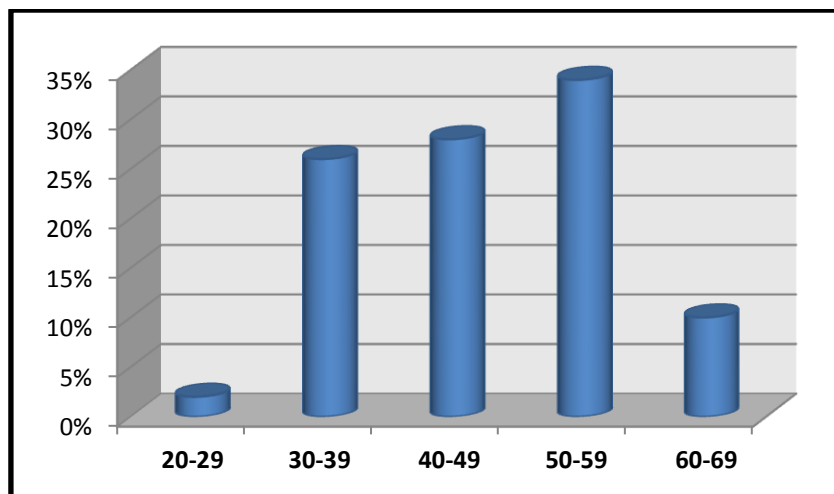


Figure 19: Répartition des patientes par tranche d'âge.

III.1.4.Origine géographique :

La majorité des patientes étaient d'origine urbaine soit 82%, alors que 18% étaient d'origine rurale (tableau 14 ; figure 20).

Tableau 14: Nombre et pourcentage des patientes selon l'origine géographique.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
Origine urbaine	41	82
Origine rurale	09	18
Total	50	100

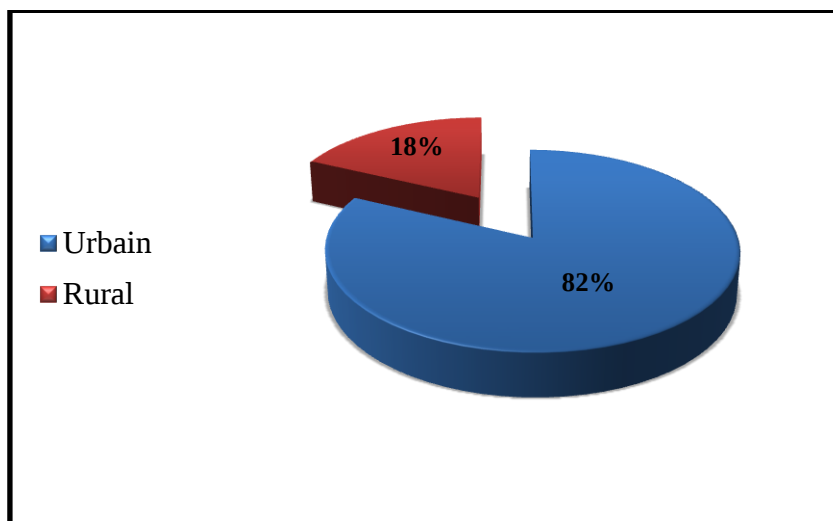


Figure 20: Répartition selon l'origine géographique.

III.1.5. Statut marital :

La plupart des patientes étaient mariées (90%), les femmes célibataires représentent 6%, alors que celles divorcées et veuves représentent le même pourcentage de 2% (tableau 15 figure 21).

Tableau 15 : Nombre et pourcentage des patientes selon le statut marital.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
Femmes mariées	45	90
Femmes célibataires	03	06
Femme divorcées	01	02
Femme veuves	01	02
Total	50	100

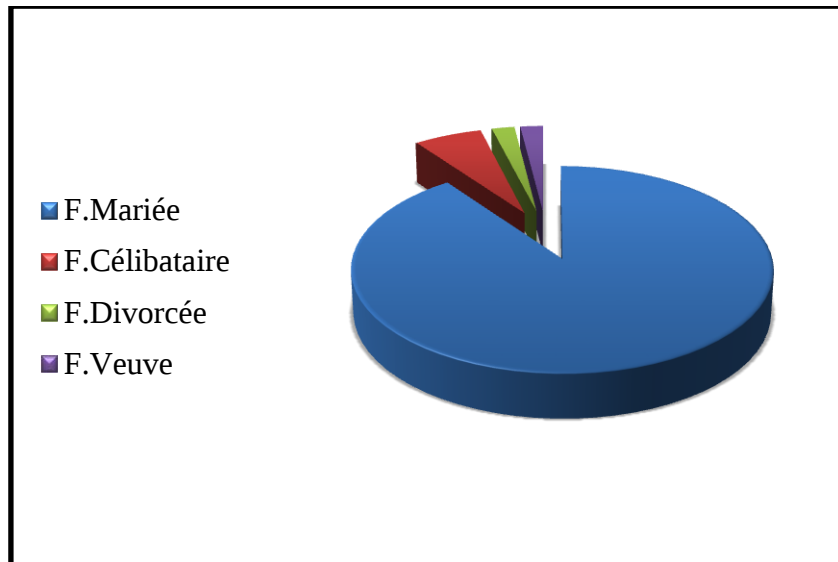


Figure 21: Répartition selon le statut marital.

III.1.6. Profession :

76% des patientes étaient des femmes au foyer, alors que seulement 24% étaient fonctionnaires (tableau16 ; figure 22).

Tableau 16 : Répartition selon la profession.

	Nombre des patientes	Pourcentage (%)
Femmes au foyer	38	76
Femmes fonctionnaires	12	24
Total	50	100

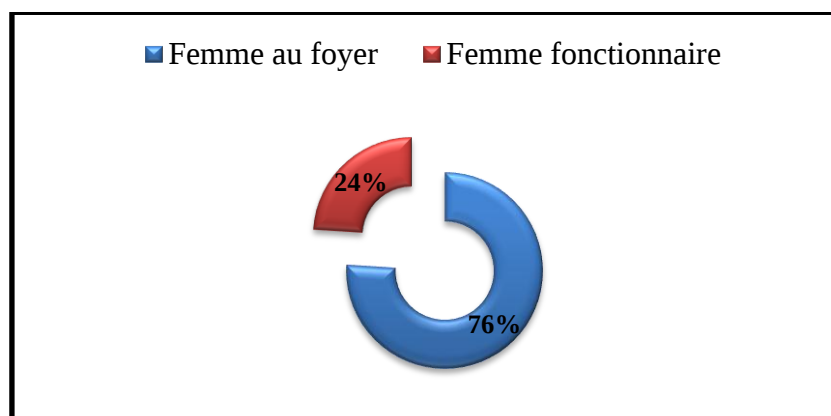


Figure 22: Répartition selon la profession.

III.2.Les antécédents :

III.2.1.Antécédents gynéco-obstétricaux :

III.2.1.1. Âge de la ménarchie :

L'âge de la ménarchie a été précisé chez la totalité des femmes, avec des extrêmes de 11 et 17 ans, ce qui représente une moyenne de 13 ans (tableau 17).

Tableau 17 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarchie.

Age de la ménarchie	Nombre des patientes
[11ans-12ans]	22
[13ans-14ans]	21
[15ans-16ans]	06
[17ans-18ans[	01
Total	50

III.2.1.2. Âge à la 1ère grossesse :

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 42 femmes, il était de 25 ans en moyenne avec des extrêmes de 14 et 47 ans (tableau18).

Tableau 18 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse.

Âge à la 1ère grossesse	Nombre des patientes
[15ans-25 ans [	23
[25ans-35 ans [	16
[35ans-45 ans [	02
[45ans-55 ans [	01
Total	42

III.2.1.3. La Parité :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance de la multiparité avec un pourcentage de 84 % ; alors que les nullipares représentaient 16 % (tableau 19, figure 23).

Tableau 19 : Répartition des patientes selon la parité.

	Nombre	Pourcentage (%)
Nullipare	8	16
Pauci pare (1 à 2 enfants)	11	22
Multipare (3 à 4 enfants)	14	28
Grande multipare (> 4 enfants)	17	34
Total	50	100

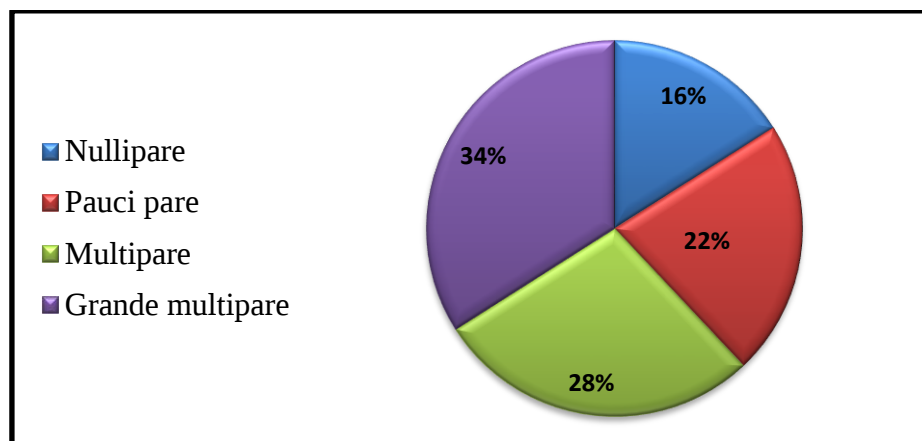


Figure 23: Répartition des patientes selon la parité.

III.2.1.4.La contraception orale :

La prise de la contraception orale a été notée chez 27 femmes soit un pourcentage de 54% OP+, elle comprend essentiellement les œstroprogestatifs mormodosés, la durée de la prise n'est pas précisé à cause des données limitées (tableau 20 ; figure 24).

Tableau 20 : Répartition des patientes selon la prise des oestroprogestatifs.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
OP(+)	27	54
OP(-)	23	46
Total	50	100

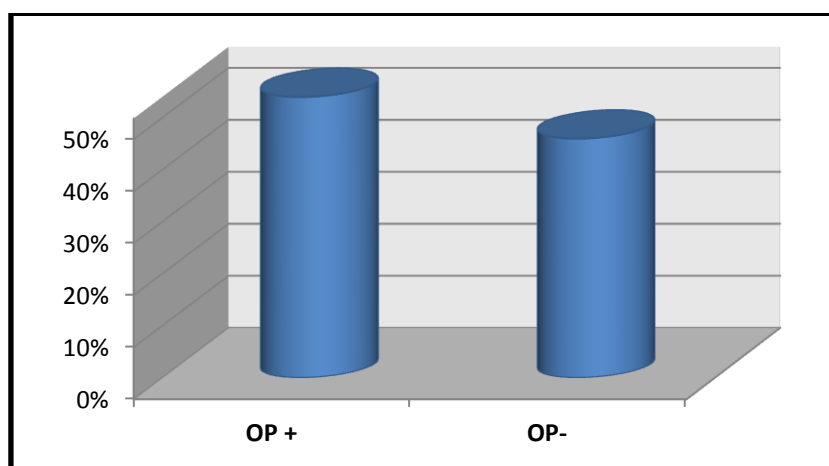


Figure 24 : Répartition des patientes selon la prise des oestroprogestatifs.

III.2.1.5. Ménopause :

41 % de nos patientes n'avaient pas de ménopause, alors que 18 % avaient une ménopause (tableau 21).

Tableau 21 : Répartition des patientes selon la ménopause.

	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
P .avec ménopause	09	18%
P. sans ménopause	41	82%

III.2.2.Antécédents médico-chirurgicaux :

Dans notre série 24 % des patientes avaient des antécédents dont 14 % des patientes avec des antécédents médicaux tandis que 10% avaient des antécédents chirurgicaux.

Chez toutes les patientes de notre échantillon on n'a pas noté ni de cardiopathie ischémique ou obstructive ni de valvulopathie (tableau 22).

Tableau 22: Nombre et pourcentage des patientes selon les antécédents médico-chirurgicaux.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
P. Avec antécédent médical	07	14
P. Avec antécédent chirurgical	05	10
Total	12	24

III.2.3.Antécédents familiaux du cancer :

32% des femmes (soit 16 femmes) ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale du cancer (figure 25).

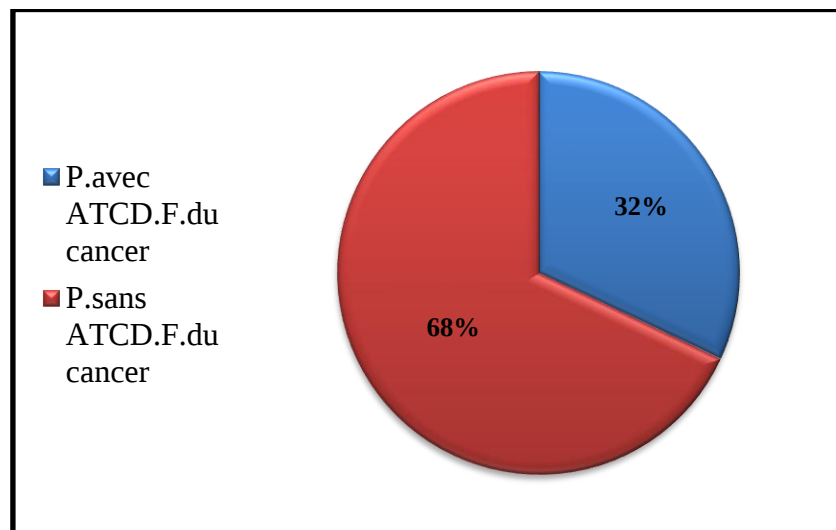


Figure 25 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux du cancer.

III.2.4. Facteurs de risque cardiovasculaires :

III.2.4.1.HTA :

Dans notre étude, l'hypertension artérielle était notée chez 16 patientes (soit 32% des cas) (tableau 23).

Tableau 23 : Nombre et pourcentage des patientes selon le statut tensionnel.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
Patientes hypertendues	16	32
Patientes non hypertendues	34	68
Total	50	100

III.2.4.2.Diabète :

05 patientes étaient diabétiques (soit 10% des cas), dont le traitement n'était pas mentionné dans les dossiers (tableau24).

Tableau 24 : Nombre et pourcentage des patientes selon le statut diabétique.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
Patientes diabétiques	05	10
Patientes non diabétiques	45	90
Total	50	100

III.2.4.3.Tabac :

Le tabagisme actif n'était pas retrouvé chez nos patientes (soit 100% des cas), alors que le tabagisme passif n'était pas noté dans les dossiers.

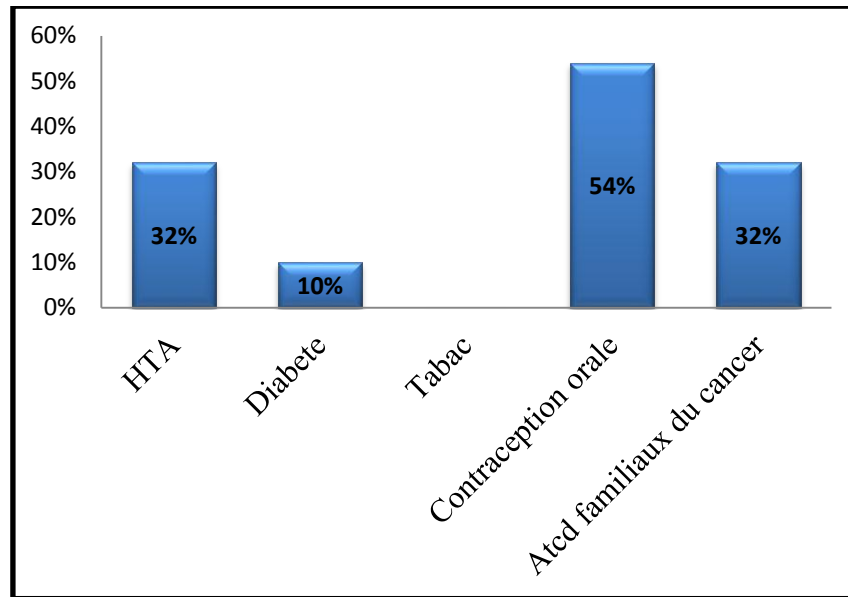


Figure 26: Répartition selon les facteurs de risque et comorbidités.

III.3. Etude clinique :

III.3.1. Signe fonctionnels :

III.3.1.1. Dyspnée :

La dyspnée était classée selon les stades de la NYHA. Elle avait été rapportée chez 12 % de nos patientes (soit 06 femmes) (figure 27) :

- La dyspnée stade I avait été retrouvée chez 50% des patientes dyspnéiques (soit 03 femmes).
- La dyspnée stade II avait été retrouvée chez 34% des patientes dyspnéiques (soit 02 femmes).
- La dyspnée stade III avait été retrouvée chez une seule patiente soit 16%.

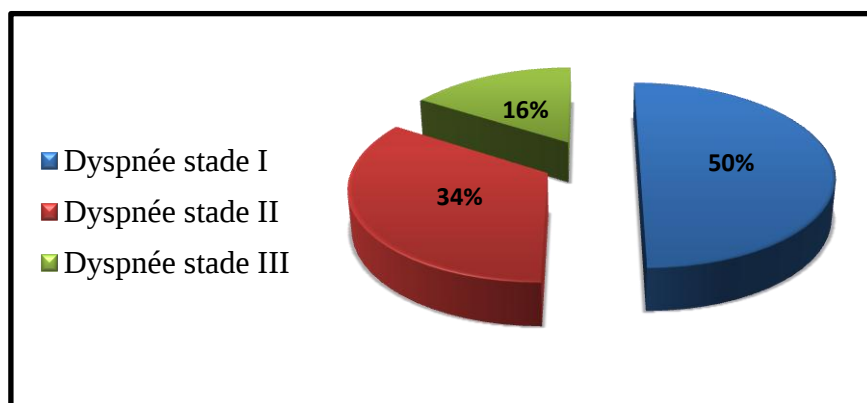


Figure 27: Répartition des patientes dyspnéiques selon NYHA.

III.3.1.2.Palpitation

Elles avaient été retrouvées chez 2 % de nos patientes (soit 10 femmes).

III.3.2.Données de l'examen physique :

III.3.2.1.Tension artérielle :

La moyenne de TA systolique à l'examen initial était de 122 mm Hg (100–150 mm Hg).

La moyenne de TA diastolique à l'examen initial était de 70 mm Hg (50 –90 mm Hg) (figure28).

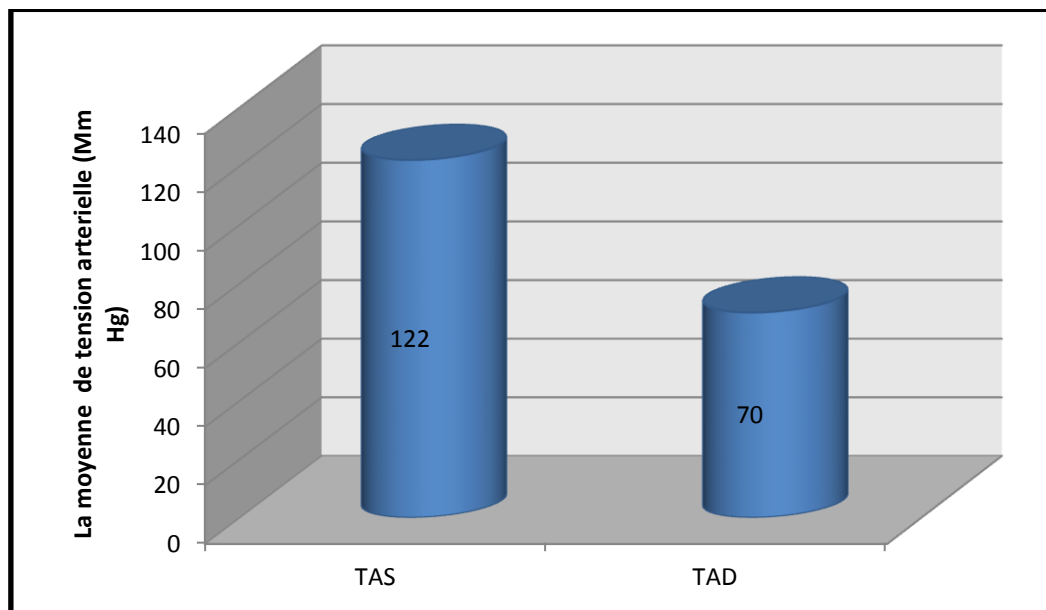


Figure 28 : Répartition selon la moyenne de la tension artérielle.

III.3.2.2.Indice de masse corporelle :

La moyenne de l'IMC à l'examen initial était de 27 Kg/m² (18-37 Kg/m²) avec une surcharge pondérale chez 48 % de nos patientes (tableau25).

Tableau 25: Répartition selon l'indice de masse corporelle.

IMC (kg/m2)	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
[18-25[	24	48
[25-30[	12	24
[30-35[	10	20
[35-40[	04	08
Total	50	100

III.3.2.3.Surface corporelle :

La moyenne de la surface corporelle à l'examen initial était de 1,73 m² (1,36 -2 m²).

III.3.2.4.Latéralité du cancer du sein :

52 % de nos patientes avaient une localisation gauche, alors que 48% avaient une localisation droite (tableau 26; figure 29).

Tableau 26 : Répartition des patientes selon la latéralité du cancer du sein.

	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
Sein droit	24	48
Sein gauche	26	52
Total	50	100

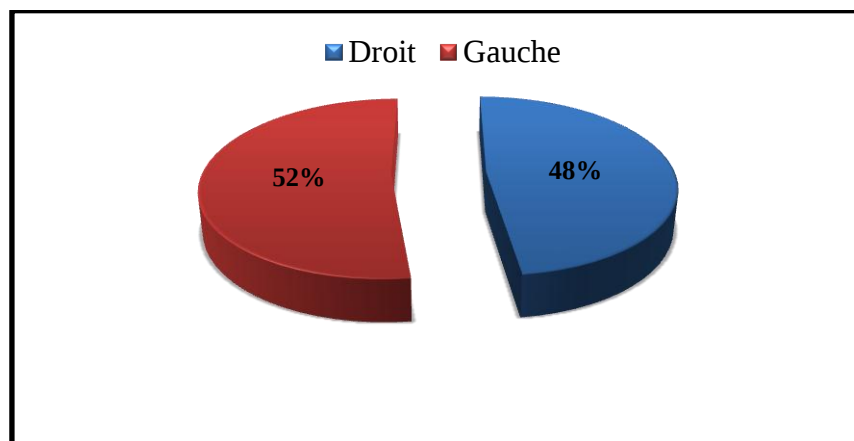


Figure 29 : Répartition des patientes selon la latéralité du cancer du sein.

III.3.2.5.Examen cardio-vasculaire :

Lors de l'examen clinique, nous n'avons objectivé aucun autre signe d'insuffisance cardiaque que la dyspnée stade II et III.

III.4.Données anatomopathologiques :

III.4.1.Type histologique :

Dans notre étude 80 % des patientes (soit 40 femmes) avaient un carcinome canalaire infiltrant, 18% avaient un carcinome lobulaire infiltrant (soit 09 femmes), alors que 2% avaient un carcinome mucineux infiltrant (une seule femme) (figure 30).

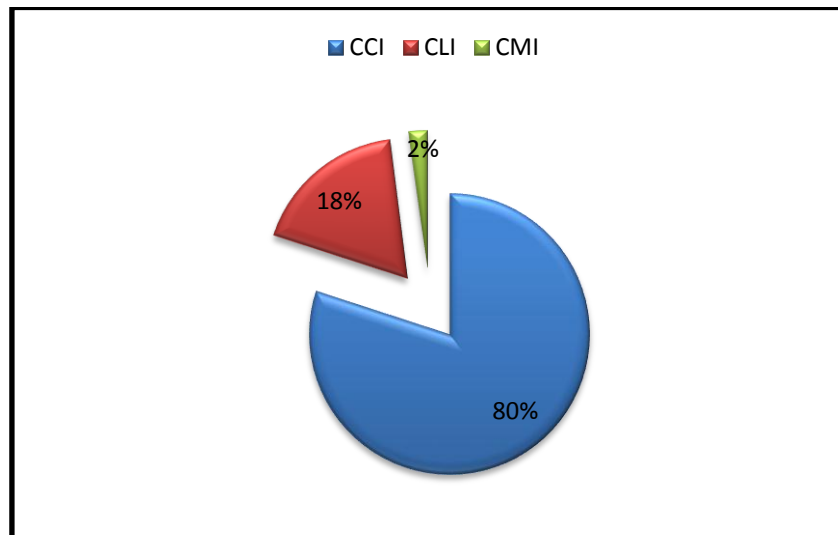


Figure 30: Répartition des patientes selon le type histologique.

III.4.2.La taille tumorale :

La majorité de nos patientes avait une taille tumorale classée T2 (soit 44% des cas), T1 (soit 18% des cas), alors que T3 représentait 24% et T4 seulement 14% (tableau 27 ; figure 31).

Tableau 27 : Répartition selon la taille tumorale.

Taille tumorale	Nombre des patientes
T1	09
T2	22
T3	12
T4	07
Total	50

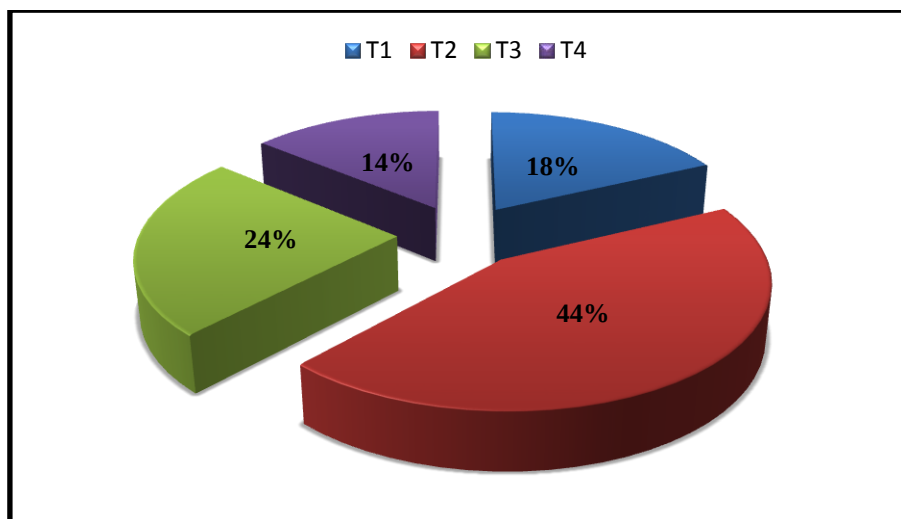


Figure 31: Répartition selon la taille tumorale.

III.4.3. Statut ganglionnaire :

42 de nos patientes avaient présenté un statut ganglionnaire positif N+ (soit 84% des cas), alors que 8 de nos patientes avaient présenté un statut ganglionnaire négatif N- (soit 16% des cas) (figure 32).

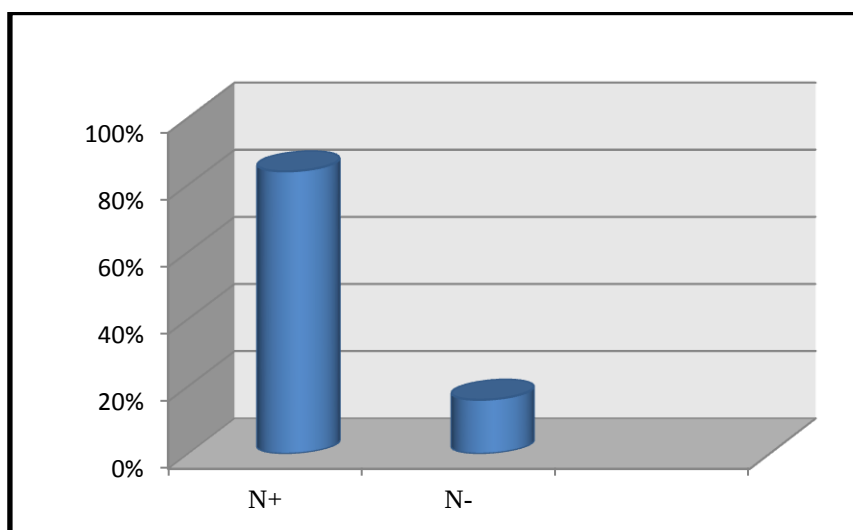


Figure 32: Répartition selon le statut ganglionnaire avec curage.

III.4.4.Statut métastatique :

Elle avait été rapportée chez 11 de nos patientes dont 04 avec plusieurs métastases (figure33) :

- La métastase pulmonaire avait été retrouvée chez une seule patiente.
- La métastase hépatique avait été retrouvée chez 6 patientes.
- La métastase cérébrale avait été retrouvée chez une seule patiente.
- La métastase osseuse avait été retrouvée chez 3 patientes.

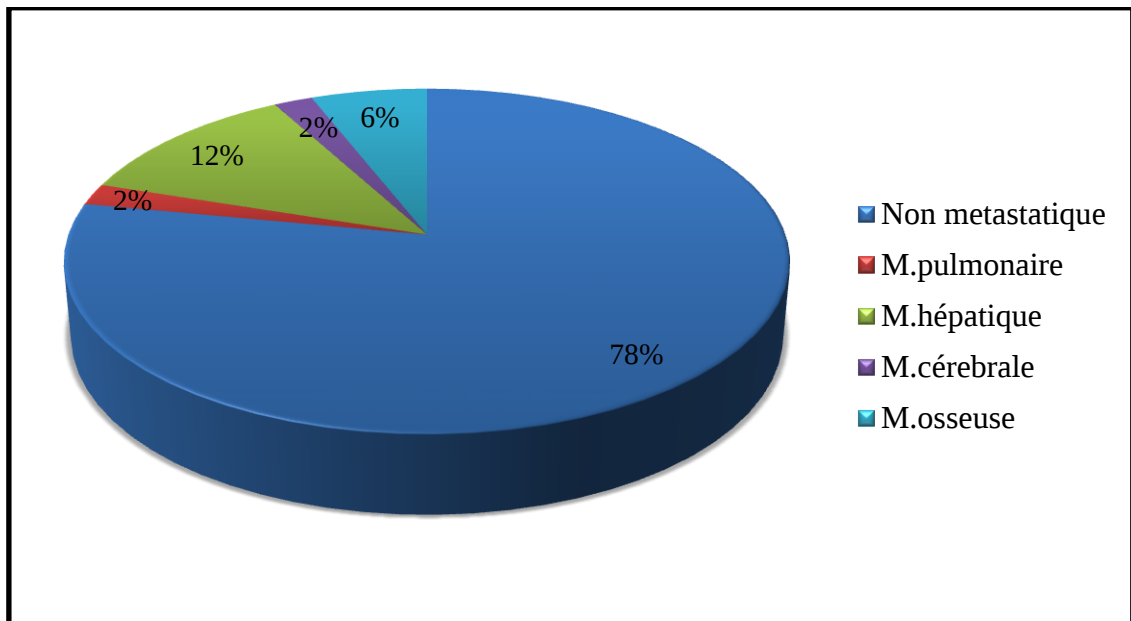


Figure 33 : Répartition selon le statut métastatique.

III.4.5.Typage HER2 :

La quasi-totalité des patientes (soit 92% des cas) présentaient le statut HER2 positif avec un score 3+ évalué par méthode immunohistochimique, alors que 08% des patientes Présentaient un statut HER2 2+ Chez lesquelles le complément IHC par FISH (tableau 28 ; figure 33).

Tableau 28 : Répartition des patientes selon le typage HER2.

	Nombre des patientes
HER 2 (+++)	46
HER 2(++) et FISH (+)	04
Total	50

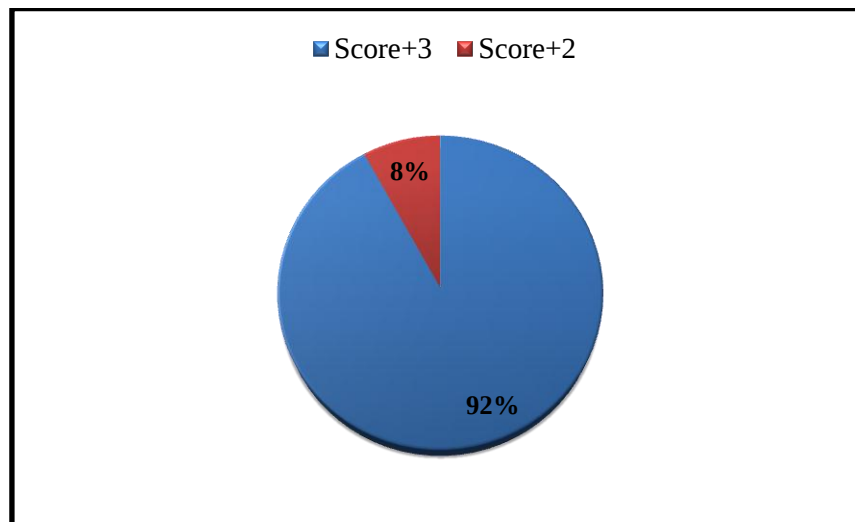


Figure 34: Répartition selon le statut HER2 évalué par méthode immunohistochimique.

III.4.6. Récepteurs hormonaux :

50 % de nos patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs (25 patientes), alors que 50% avaient des récepteurs hormonaux négatifs (figure 35).

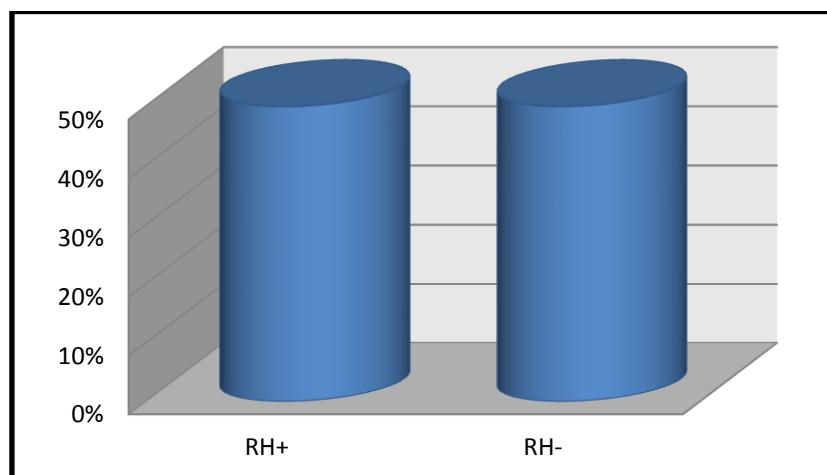


Figure 35 : Répartition selon les RH.

III.5. Attitude thérapeutique :

III.5.1.Chirurgie :

La plupart de nos patientes ont subi une chirurgie radicale (78% des cas soit 39 femmes) avec curage ganglionnaire axillaire (CHIR+), alors que 22% (soit 11 femmes) pas de chirurgie première et elles ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante (CHIR -) (figure36).

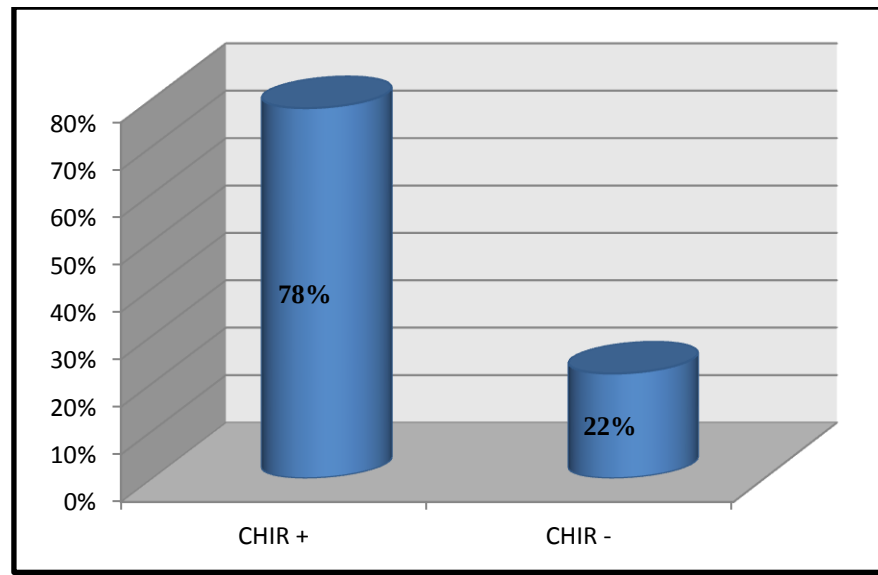


Figure 36: Répartition selon l'indication de la chirurgie.

III.5.2.Radiothérapie :

78% des patientes ont reçu une radiothérapie adjuvante et non concomitante avec la chimiothérapie ; alors que 22% n'ont pas reçu à cause de son statut métastatique (tableau29 ; figure 37)

Tableau 29 : Répartition des patientes selon la radiothérapie.

	Nombre des patientes
Radiothérapie reçue	39
Radiothérapie non reçue	11
Total	50

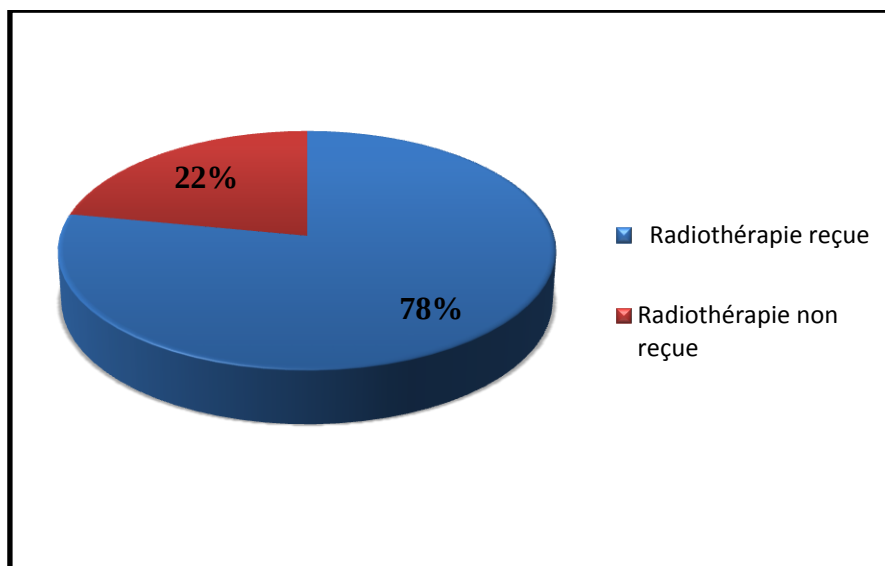


Figure 37 : Répartition selon la radiothérapie.

III.5.3.Chimiothérapie :

III.5.3.1.Protocole de chimiothérapie :

46 % de nos patientes ont reçu un schéma de chimiothérapie séquentiel de quatre cures à base d'AC60ç suivie de quatre cures de taxanes plus trastuzumab. Alors que

32 % ont reçu un schéma séquentiel à base de trois cures de FEC100 suivie de trois cures de taxanes plus trastuzumab.

20% de nos patientes ont été mises sous un schéma de chimiothérapie de six cures à base de FAC suivi de trastuzumab. 02 % (une seule patiente) a été mise sous six cures de CMF plus trastuzumab (tableau 30, figure 38).

Tableau 30 : Répartition selon protocole administré.

Le protocole administre	Nombre des patientes
4AC/4T	23
3FEC/3T	16
6FAC	10
6CMF	01
Total	50

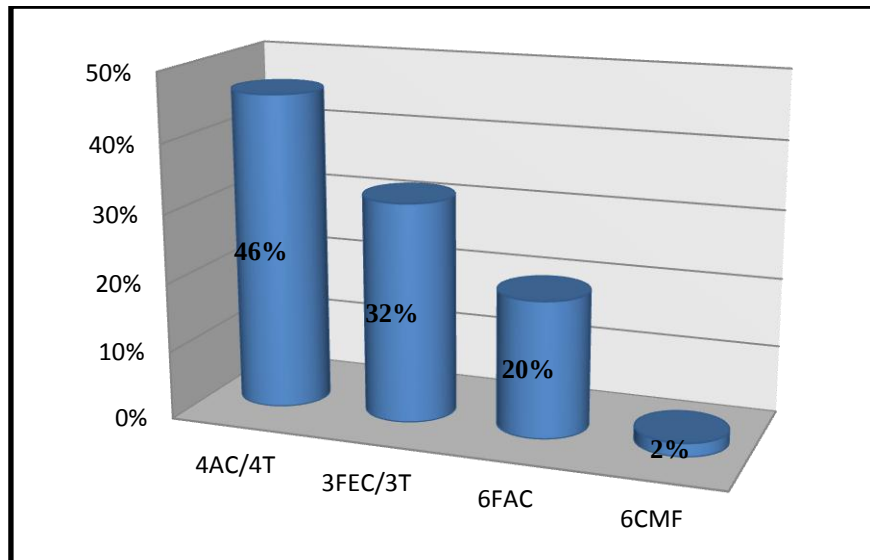


Figure 38: Répartition selon le protocole administré.

III.5.4.Hormonothérapie :

50% de nos patientes qui ont des récepteurs hormonaux positifs. 92% avaient reçu le tamoxifène et zoladex (soit 23 femmes), alors que 02 % avaient reçu les inhibiteurs d'aromatase soit 02 femmes) (figure 39).

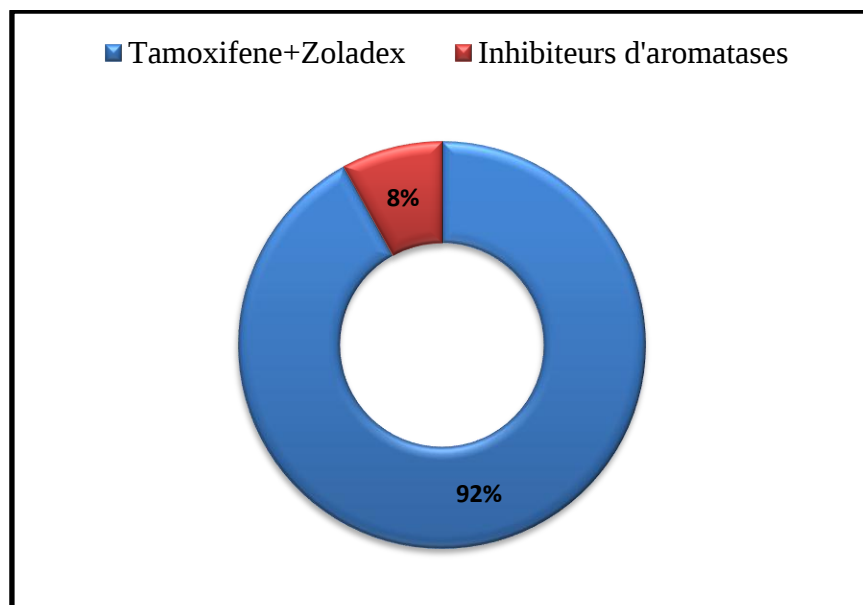


Figure 39 : Répartition selon l'hormonothérapie reçue.

III.5.5. Thérapie ciblée :

Toutes les patientes avaient reçu le trastuzumab avec une dose de charge de 08 mg/kg à passer dans 90 min, suivie d'une dose d'entretien de 06 mg/kg à passer dans 60 min ; une cure toutes les trois semaines.

58% avaient reçu de canmab ; 36% de l'herceptine ; et 06% de l'herteraz.

La dose moyenne de charge est de 520 mg, alors que la dose moyenne d'entretien est de 390 mg (tableau 31 ; figure 40).

Tableau 31: Répartition des patientes selon la thérapie ciblée reçue.

Thérapie ciblée	Nombre des patientes	Pourcentage(%)
Canamab	29	58
Herceptine	18	36
Herteraz	03	06
Total	50	100

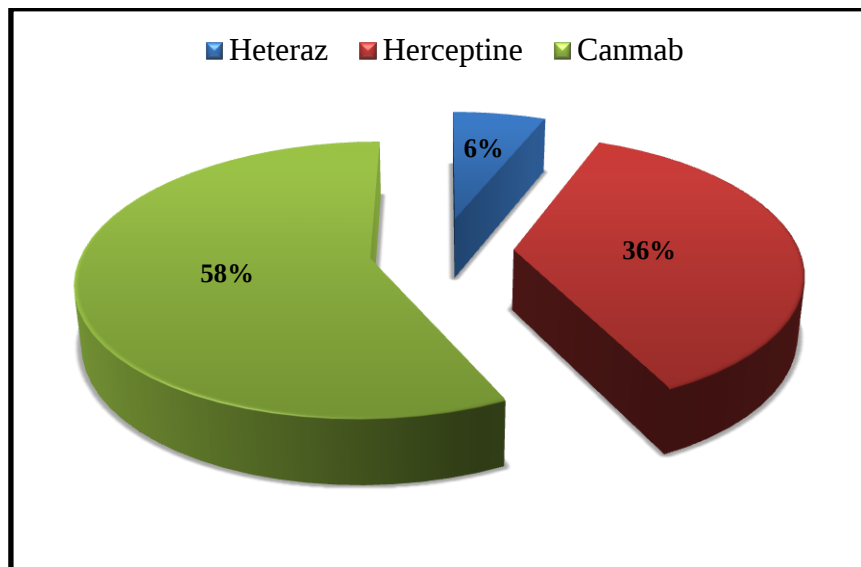


Figure 40: Répartition selon la thérapie ciblée administrée.

III.6.Tolérance cardiaque du trastuzumab :

III.6.1.Technique de mesure :

La FEVG par échocardiographie a été mesurée dans 100% des cas (figure 41).

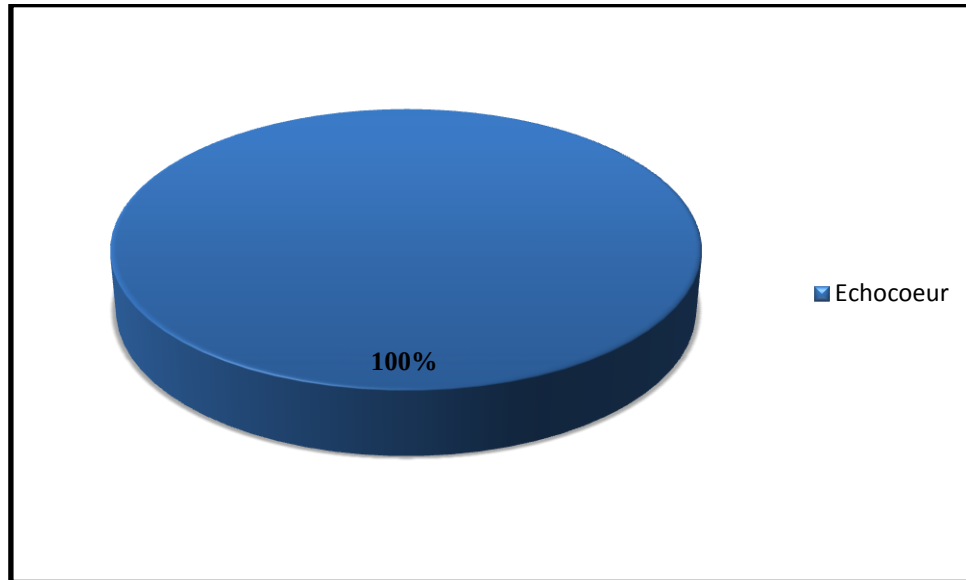


Figure 41: Répartition selon la technique de mesure de FEVG

III.6.2.Moyenne de la FEVG :

La moyenne de la FEVG avant le début du trastuzumab chez nos patientes était de 71% (55%—87%).

La moyenne de la FEVG au cours du traitement par trastuzumab était de 68,5 % (52%—85%).

La moyenne de la FEVG à la fin du traitement était de 67,5 % (54%—81%), soit une diminution en valeur absolue de 3,5 % avant et après le traitement par trastuzumab (figure42).

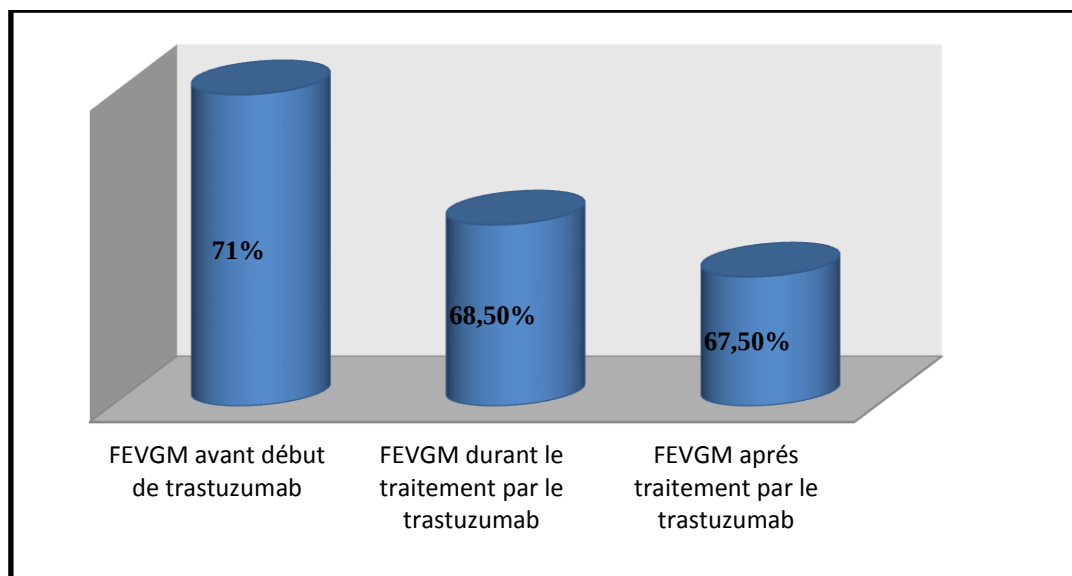


Figure 42 : La moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pendant le traitement.

III.6.3.Diminution de la FEVG :

06 % des patientes avaient présenté une cardiotoxicité au trastuzumab (soit 3 cas) : deux patientes suite à une diminution asymptomatique de la FEVG et une patiente suite à l'apparition d'une insuffisance cardiaque cliniquement significative (figure43 ; tableau 32).

Tableau 32: Répartition selon la diminution de la FEVG.

Diminution de la FEVG	Pas de diminution de la FEVG	Diminution de la FEVG=10%	Diminution de la FEVG entre 10%et 15%	Diminution de la FEVG >15%
Nombre des cas	47	00	02	01

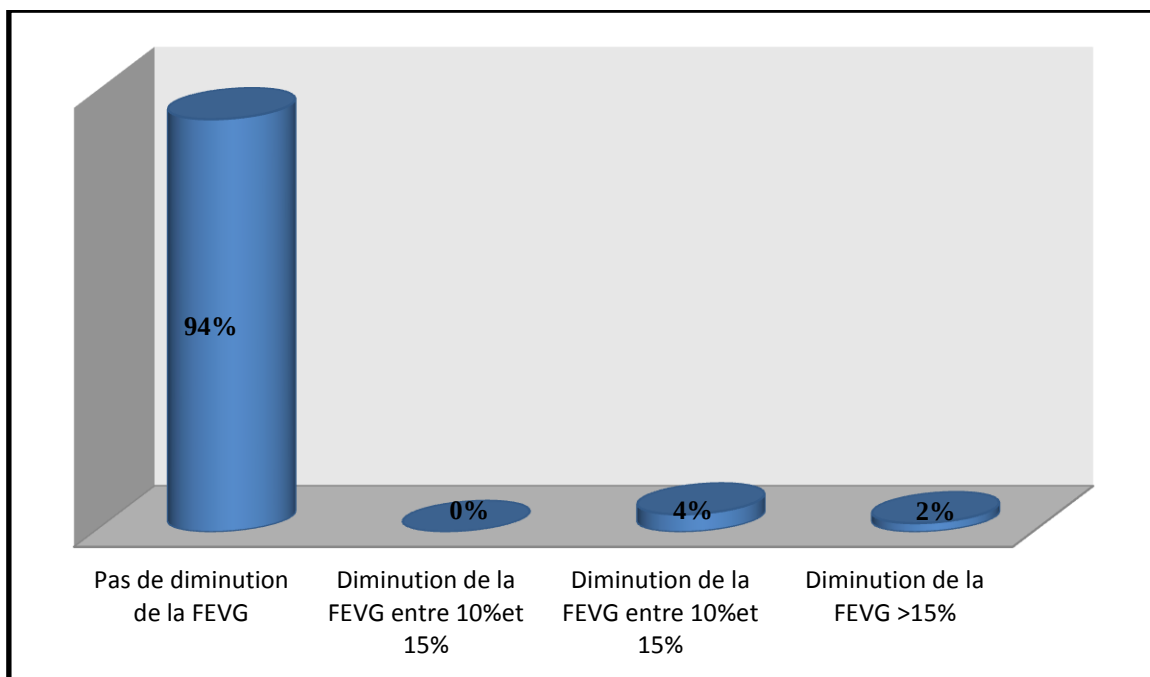


Figure 43 : Répartition selon la diminution de la FEVG.

III.6.4. Cardiotoxicité asymptomatique :

L'insuffisance cardiaque asymptomatique a été remarquée chez deux patientes.

Une diminution absolue supérieure à 10 points a été trouvée chez les deux patientes.

III.6.5. Cardiotoxicité symptomatique :

Lors du suivi clinique de nos patientes, nous avons noté un seul cas d'insuffisance cardiaque classée stade III.

III.6.6. Interruption du traitement (Tableau 33) :

➤ Arrêt provisoire :

Le traitement avait été interrompu provisoirement chez les 2 cas, parmi les 3 patientes présentant une cardiotoxicité (soit 4% de la population totale). Les patientes ont récupéré leur fonction cardiaque dans une durée moyenne d'un mois et demi.

➤ Arrêt définitif :

Le traitement avait été suspendu définitivement chez une seule patiente, qui avait une insuffisance cardiaque symptomatique classée stade III (soit 2% de la population totale).

Tableau 33: Répartition des patientes selon l'arrêt du traitement.

Variable	Nombre de patientes	Pourcentage
Arrêt provisoire	2	4%
Arrêt définitif	1	2%

III.7.Mesures médicamenteuses :

La patiente qui avait présenté une cardiotoxicité symptomatique avait bénéficié d'un traitement médical à base d'un diurétique, digitalique, bêtabloquant.

IV. Discussion :

Le trastuzumab a montré un bénéfice en terme de survie dans le cancer du sein HER2+ que ce soit en phase métastatique ou en utilisation adjuvante. Toutefois, ce produit a révélé un potentiel non négligeable. Ces constatations sont amenées à une modification des pratiques. En effet, l'association concomitante d'une chimiothérapie par anthracycline et trastuzumab a été bannie et une surveillance cardiaque au moins trimestrielle a été instaurée.

Il est difficile de comparer la fréquence de la cardiotoxicité du trastuzumab d'une étude à une autre, car les modalités et les critères d'évaluations sont souvent différents. Ainsi, certains auteurs ne vont s'intéresser qu'à la survenue d'une défaillance cardiaque clinique sans comptabiliser les anomalies échographiques.

IV.1.Fréquence :

Le cancer du sein est l'affection maligne la plus fréquente chez la femme avec plus d'un million de cas dans le monde chaque année.

D'après la littérature, 9 à 30 % des carcinomes mammaires sont dits HER2 positifs.

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

Dans l'étude de T. Genevée et B. Lortal ; entre le premier octobre 2007 et le premier janvier 2014, 188 patientes ont été traitées par du trastuzumab pour un carcinome mammaire HER2 positif (75).

Dans l'étude de Keddari.A et DJILLAT. K sur une année (avril 2014-avril 2015)

90 patientes traitées pour un cancer de sein HER+ dans le service d'oncologie médicale et la pharmacie de centre anti cancer de Sétif (76).

Dans l'étude de R. Tanz et al 53 patientes ont été traitées pour un cancer du sein HER2+ durant l'année 2008-2009 au niveau de service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat (77).

Dans notre série, la fréquence a été de 16,55 % soit 50 patientes de tous les cancers du sein durant la période janvier 2014-décembre 2019. Ce taux était nettement inférieur aux chiffres rapportés dans les autres séries nationales et internationales publiées.

Ceci pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dû à l'absence de compagne de dépistage, la difficulté d'accès aux soins et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus, l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

Le tableau 34 résume nos résultats.

Tableau 34 : Nombre des patientes avec cancer du sein HER2+ dans différentes études.

Auteur	Pays/région	Période	Nombre de cas
T.Genevée ; B.Lortal	France/Bordeaux	(01/10/2007-01/01/2014)	188
Keddari.A ; Djallat. K	Algérie/Sétif	(04/2014-04/2015)	90
R.Tanz et al	Maroc/Rabat	2008-2009	53
Notre étude	Algérie/Laghouat	(01/01/2014-31/12/2019)	50

IV.2.Caracterstiques de la population étudiée :

IV.2.1.Age :

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, une survenue avant 35 ans traduit l'existence d'une susceptibilité génétique (10-15% des cas) (78).

La moyenne d'âge chez la femme atteinte du cancer du sein HER2+ varie selon les auteurs: 48 ans pour Keddari.A, Djallat. K ; 56 ans pour T. Genevée ; B. Lortal; 45ans pour R.Tanz et al et 54 ans pour F. Grudé et al (79).

Dans notre série, l'âge moyen était de 55 ans et la tranche d'âge 50-59ans a été la plus touchée avec un taux de 34 %(tableau 35).

La moyenne d'âge de nos patientes était moins jeune que celle rapportée par les différentes séries sus nommées ce qui peut être expliqué par un terrain génétique sous-jacent.

Tableau 35 : L'âge moyen dans différentes études.

Auteur	Pays/région	Période	Nombre de cas	Age moyen (ans)	Tranche d'âge la plus touchée
Keddari.A, Djallat. K	Algérie/Sétif	(04/2014-04/ 2015)	90	48	[50-59] ans
F. Grudé et al	Bretagne et des Pays de la Loire	(08/2005-12/2006)	409	54	[35-45] ans
R. Tanz et al	Maroc/ Rabat	(2008-2009)	53	45	/
T.Genevée, B. Lortal	France/Bordeaux	(01/10/2007-01/01/2014)	188	56	/
Notre étude	Algérie/Laghouat	(01/01/2014-31/12/2019)	50	55	[50-59] ans

IV.2.2. Origine géographique et le statut marital :

Les différentes études ont démontrés que l'incidence du cancer du sein est plus faible chez les femmes en milieu rurale, mais avec un taux de mortalité plus élevé par rapport aux femmes urbaines (80).

Nos résultats et les résultats de Chakib.B (81) (tableau 36) rejoignent les données de la littérature. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs tel que : le manque de programmes de dépistage dans les zones rurales et le déni de l'importance d'assister aux premiers symptômes, s'expliquant par la grande inégalité dans la distribution des soins de santé entre zones rurales et urbaines chez nous.

On compare notre étude avec l'étude de Chakib.B qui est fait au Marrakech en 2015 (tableau 36).

Tableau 36: comparaison de l'origine géographique et statut martial pour différentes études.

Auteur	Pays/Région	Origine géographique	Statut marital	Profession
Chakib. B	Maroc/Marrakech	- Urbaine 73% - Rurale 27%	- Mariées 71% - Célibataires 14% - Divorcées 09% - Veuves 06%	- FAF 87% - FF 13%
Notre étude	Algérie/Laghouat	- Urbaine 82% - Rurale 18%	- Mariées 90% - Célibataires 06% - Divorcées 02% - Veuves 02%	- FAF 76% - FF 24%

IV.2.3. Facteurs hormonaux :

- Ménarchie précoce :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires(81).

Dans notre étude l'âge moyen de la ménarchie était 12ans.

- Age tardif de la première grossesse :

Une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans) (82).

Dans notre étude l'âge moyen de la première grossesse était de 25ans avec des extrêmes entre 14 ans et 47ans. .Donc l'âge de la première grossesse n'était pas un facteur de risque chez notre population.

- La parité :

La multipare a un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares(83). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements.

Nos résultats et les résultats de Chakib.B ne rejoignent pas la littérature (tableau 37).

- Contraceptifs oraux :

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que 10 ans après l'arrêt de l'utilisation aucune augmentation significative de risque n'est manifeste (84).

Selon l'étude de Chakib.B y avait 60% des femmes sous œstroprogestatifs normodosés alors que dans notre étude on a trouvé un pourcentage légèrement inférieur 56% (tableau37).

Tableau 37 : comparaison la parité et la CO entre différentes études.

Auteur	Pays/Région	La parité	La contraception orale
Chakib .B.	Maroc/Marrakech	- Nullipare 27% - Multipare 73%	- CO+ 60% - CO- 40%
Notre étude	Algérie/Laghouat	- Nullipare 16% - Multipare 84%	- CO + 54% - CO - 46%

- La ménopause :

La majorité des études ont montré que l'âge avancé de la ménopause était un facteur de risque important pour le cancer du sein (85).

Selon R. Tanz et al 66% des femmes avaient une ménopause parmi 53 femmes (tableau 38).

Dans notre série on a trouvé que 18% ménopausée parmi les 50 femmes mais l'âge de la survenue de la ménopause n'est pas déterminée à cause des données limitées.

Tableau 38 : comparaison de la ménopause entre différentes études.

Auteur	Pays/Région	La ménopause
R. Tanz et al	Maroc/Rabat	66%
Notre étude	Algérie/Laghouat	18%

IV.2.4.Les antécédents :

- Les antécédents médico-chirurgicaux:

Les antécédents médico-chirurgicaux à type d'asthme, hypothyroïdie, embolie pulmonaire et des céphalées fréquentes.

Dans l'étude faite par F. Grudé et al 07 (soit 1.4%) patientes parmi 490 avaient des antécédents médico-chirurgicaux.

Alors que dans notre série on a trouvé que 12 patientes soit 24% avec des antécédents médicochirurgicaux (tableau 39).

- Antécédents familiaux du cancer :

20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent d'une histoire familiale ; mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques (86).

Pour F. Grudé et al 09% des patientes avait des antécédents familiaux de cancer.

Dans notre série 32% des patientes avaient une histoire familiale. Donc le facteur familial est bien là mais sans preuve de cancer héréditaire (tableau39).

Tableau 39: Comparaison des antécédents entre différentes études.

Auteur	Pays/Région	ATCD médico-chirurgicaux	ATCD familiaux du cancer
F. Grudé et al	Bretagne et des Pays de la Loire	1.4%	1.8%
Notre étude	Algérie/Laghouat	24%	32%

- Facteurs de risque cardiovasculaire :

Selon Marion .E; dans l'étude qui est fait au niveau de Medi-CO Center à Marseille (87) y avait 67% avec des risque cardiovasculaire (HTA ; diabète ; tabac) alors que dans notre série on a trouvé que 33% des femmes avec HTA et diabète (tableau 40).Donc la probabilité de la cause de la survenue de la cardiotoxicité chez notre population est beaucoup plus due au trastuzumab.

Tableau 40: comparaison des FR cvx pour différentes études.

Auteur	Pays/Région	FR cvx
Marion .E	France/Marseille	67%
Notre étude	Algérie/Laghouat	33%

IV.2.5. Etude clinique :

- La dyspnée :

On compare notre série avec l'étude de Chakib.B (tableau 41). On note que la dyspnée type I est plus fréquent dans la série de Chakib tandis que la dyspnée type III est plus fréquent chez nous.

Tableau 41: comparaison de la dyspnée entre différentes études.

Auteur	Pays/Région	Dyspnée type I	Dyspnée type II	Dyspnée type III
Chakib .B.	Maroc/Marrakech	83%	17%	0%
Notre étude	Algérie/Laghouat	50%	34%	16%

- Indice de masse corporelle :

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'oestradiol libre(88).

Et pour l'évaluer on a calculé l'indice de masse corporelle pour la totalité des femmes de notre série et on va le comparer avec d'autres études (tableau 42).

L'indice de masse corporelle de notre série est le plus élevé on peut l'expliquer par manque hygiène de vie ; moins des femmes pratiquent l'activité physique et moins de culture sur les effets secondaires de l'obésité et sa relation avec cancer du sein.

Tableau 42: Comparaison de l'indice de masse corporelle entre différentes études.

Auteur	Pays/région	IMC moyen (kg/m2)
T.Genevée ; B.Lortal	France/Bordeaux	25.2
Chakib .B	Maroc/Marrakech	27
Marion .E	France/Marseille	24.3
Notre étude	Algérie/Laghouat	27

IV.2.6.Données anatomopathologiques :

On les compare dans différentes études selon leurs données.

- Localisation du cancer et RH (tableau 43) :

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

Dans notre série, le siège était dans tous les cas unilatéral avec une légère prédominance du côté gauche ; c'est comme dans les autres séries.

Une recherche des récepteurs hormonaux (œstrogène ; progestérone) était réalisée chez toutes les patientes. Ils étaient positifs chez 25 patientes (50%) et c'est le chiffre plus moins par rapport les autres séries.

Tableau 43 : Localisation du cancer et RH selon les différentes études.

	Pays/région	Sein atteint	RH
F.Grudé et al	Bretagne et des Pays de la Loire	- Droit 38% - Gauche 62 %	- RH+ 58% - RH- 42%
Keddari.A ; Djallat.K	Algérie/Sétif	- Droit 43.33% - Gauche 56.67%	- RH+ 58% - RH- 42%
R.Tanz et al	Maroc/Rabat	- Droit 65% - Gauche 35%	- RH+ 65% - RH- 35%
Chkib.B	Maroc/Marrakech	- Droit 31% - Gauche 69%	- RH+ 69% - RH- 31%
Notre étude	Algérie/Laghouat	- Droit 48% - Gauche 52%	- RH+ 50% - RH- 50%

- Type histologique :

Selon les auteurs ci-dessous le CCI prend la première place puis le CCL et CMI.

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature (tableau 44).

Tableau 44: Type histologique selon les différentes études.

Auteur	Pays/région	CCI	CCL	CMI
T.Genevée ; B.Lortal	France/Bordeaux	95.5%	2.8%	1.7%
Chakib .B.	Maroc/Marrakech	80%	16%	04%
Notre étude	Algérie/Laghouat	80%	18%	02%

- TNM (tableau 45) :

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. La taille de la tumeur du sein a une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. T2 est la taille la plus fréquente selon R. Tanz et al ; Chakib.B et même dans notre série.

L'envahissement ganglionnaire est retrouvé chez la plupart des patientes des différentes études et aussi pour nos patientes.

Ces deux études n'ont pas étudié le statut métastatique parce qu'il était un critère d'exclusion.

Tableau 45 : la taille tumorale et le statut ganglionnaire dans différentes études.

Auteur	Pays/région	La taille tumorale T	Le statut ganglionnaire N
R.Tanz et al	Maroc/Rabat	- T1 17% - T2 50.9% - T3 22.6% - T4 9.5%	- N+ 73.6% - N- 26.4%
Chakib.B	Maroc/Marrakech	- T1 37% - T2 49% - T3 11% - T4 03%	- N+ 75% - N- 25%
Notre étude	Algérie/Laghouat	-T1 44% -T2 18% -T3 24% -T4 14%	- N+ 84% - N- 16%

- Typage HER2+ :

Selon les études mentionnées dans le tableau ci-dessous (tableau 46) la plupart des patientes avaient un cancer du sein HER 2+++ alors que les autres avaient un cancer du sein HER 2++ complété par FISH.

Dans notre série on a trouvé même résultat.

Sa surexpression a une valeur pronostique. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire associé à une amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif.

Tableau 46 : Typage HER2 dans différentes études.

Auteur	Pays/région	HER2+++	HER2++et FISH+
T.Genevée ; B.Lortal	France/Bordeaux	87%	13%
Chakib .B	Maroc/Marrakech	92%	08%
Kedari.A ; Djallat.K	Algérie/Sétif	90%	10%
Notre étude	Algérie/Laghouat	92%	08%

VI.2.7.La thérapeutique :

- La chirurgie :

La chirurgie des cancers du sein est l'un des points essentiels du traitement. Deux techniques chirurgicales sont possibles: la tumorectomie (traitement conservateur) ou la mastectomie (traitement radical).

Ces deux traitements sont systématiquement associés au curage axillaire homolatéral.

Notre série a subi mastectomie radicale pas de chirurgie conservatrice donc on va les comparer avec d'autres études sur cette base (47tableau).

La chirurgie première est en premier lieu que la chirurgie non première en l'expliquant par la fréquence des tumeurs de petites tailles exigeant la chirurgie avant la chimiothérapie dans les différentes séries.

Tableau 47:comparaison de la chirurgie dans différentes études.

Auteur	Pays/Région	La chirurgie
F. Grudé et al	Bretagne et des Pays de la Loire	- Première 96% - N.Première 04%
Chakib .B.	Maroc/Marrakech	- Première 73% - N.Première 27%
Kedari.A ;Djallat.K	Algérie/Sétif	- Première 83% - N.Première 17%
Notre étude	Algérie/Laghout	- Première 78% - N.Première 22%

➤ La chimiothérapie :

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus sensibles à la chimiothérapie. Une chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein. Son utilité est appréciée en fonction des facteurs pronostiques. Pour les cancers infiltrants, une chimiothérapie adjuvante est proposée après la chirurgie, elle a pour but de réduire l'extension métastatique et d'améliorer les chances de guérison. On a remarqué la variation des protocoles dans notre étude ainsi que dans l'étude de F. Grudé et al et dans l'étude de Chakib.B ; cette variation est due aux différents états cliniques des patientes étudiées (tableau48).

Tableau 48:comparaison des différents protocoles dans différentes études.

Auteur	Pays/Région	Les protocoles administrés (n)
F. Grudé et al	Bretagne et des Pays de la Loire	3 FEC 100 + 3 docetaxel (19) Épirubicine 75 + docetaxel 75 (1) 7 FEC 100 + 6 paclitaxel (1) 4 AC + 12 paclitaxel (1) 4 AC + 4 paclitaxel (1) 6 FEC 100 (3) 4 FEC 100 (2) 6 FEC 50 (1)

Chakib .B.	Maroc/Marrakech	4AC/AT (24) 3FEC/3T (79)
Kedari.A ;Djallat.K	Algérie/Sétif	Les taxanes (90)
Notre étude	Algérie/Laghouat	4AC/4T (23) 3FEC/3T (16) 6FAC (10) 6CMF (01)

IV.3.Facteurs de risque de la cardiotoxicité :

Les facteurs de risque de développer une DVS due au trastuzumab ont été évalués dans plusieurs études qui ont identifié l'âge supérieur à 55 ans ainsi que la FEVG diminué avant l'administration du trastuzumab comme principaux facteurs. Un indice de masse corporelle de plus de 25 kg/m² a également été retenu comme facteur de risque dans certaines études (89).

Les femmes sont plus à risque que les hommes, avec un risque multiplié par deux par rapport aux hommes. Le déterminisme de cette différence demeure inconnu.

Les enquêteurs de certaines études ont tiré La probabilité de développer la cardiotoxicité chez les patientes traitées simultanément par anthracyclines et le trastuzumab, augmente après une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 300 mg/m² (90). La séquence dans laquelle les agents chimiothérapeutiques sont administrés semble influencer le développement de la dysfonction cardiaque. Lorsque les anthracyclines et le trastuzumab ont été administrés simultanément, la fréquence de l'insuffisance cardiaque symptomatique stade III et IV de la NYHA était de 16%.

Aussi des analyses ont montré une relation directe entre la survenue de l'insuffisance cardiaque et l'association de la radiothérapie avec le trastuzumab pose le problème de l'addition de leur toxicité, surtout au niveau cardiaque (91).

On va analyser certains facteurs dans différentes études ainsi que la mienne (tableau49).

On remarque que tous les facteurs de risque de la cardiotoxicité analysés sont présents dans la série de Chakib .B tandis que chez notre population y a seulement l'âge avec fréquence basse et le sexe (critère d'exclusion) .La radiothérapie concomitante n'était pas un critère parce que on n'a pas un service de radiothérapie à côté ou proche de notre de service.

Tableau 49 : Analyse des différents facteurs de risque de la cardiotoxicité au trastuzumab.

Auteur	Pays/Région	Age 55 ans (n)	Sexe.F (n)	Administration du trastuzumab en concomitant avec les anthracyclines (n)	Administration Du trastuzumab concomitant avec la radiothérapie (n)
F. Grudé	Bretagne et des Pays de la Loire	09	29	0	10
Chakib .B.	Maroc/Marrakech	63	103	103	100
Kedari.A ;Djallat.	Algérie/Sétif	60	90	0	/
Notre étude	Algérie/Laghouat	08	50	0	0

IV.4.La cardiotoxicité de trastuzumab :

IV.4.1.La FEVG :

Le moyen de monitoring cardiaque était l'échographie cardiaque pour mesurer la FEVG pour nos patientes avant le début du traitement par trastuzumab et pendant le traitement et même après le traitement.

Selon le tableau ci-dessous (tableau50) la valeur médiane de la FEVG avant et après traitement pour notre population est la plus élevée par rapport les autres études ; avec une diminution moins de 10 points.

Cela est expliqué d'une part l'absence d'une cardiopathie sous-jacente avant le traitement chez notre population et d'autre part par l'effet minime de trastuzumab sur la FEVG chez notre série.

Tableau 50 : Valeur médiane de la FEVG dans différentes études.

Auteur	Pays/Région	Valeur médiane de la FEVG avant traitement	Valeur médiane de la FEVG après traitement
F. Grudé et al	Bretagne et des Pays de la Loire	61%	48%
Chakib .B.	Maroc/Marrakech	66.5%	62.3%
Notre étude	Algérie/Laghouat	71%	67.5%

IV.4.2.Fréquence de la cardiotoxicité :

Dans l'étude de Marie.L qui est fait sur la toxicité cardiaque du trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein entre 2005 et 2010 à la clinique Sainte Clotilde (92) où il a comparé deux groupes l'un est exposé au trastuzumab l'autre non exposé en mesurant la FEVG chez le premier groupe avant et après traitement par trastuzumab et chez le deuxième groupe la FEVG avant toute chimiothérapie a servi la valeur de références .

27 patientes du groupe exposé sur 82 soit 32,90% ont présenté une baisse de la FEVG supérieure à 10 points. 17 patientes sur 106 soit 16,04% ont aussi présenté cette baisse dans le groupe non exposé. Grace au calcul de l'odds ratio et sans se préoccuper d'éventuels cofacteurs, ils ont pu mettre en évidence que les exposés ont 2,5 fois plus de chance de voir leur FEVG baisser de plus de dix points que les non exposés.

Dans l'étude conduite par l'Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques de Bretagne et des Pays de la Loire (OMIT B PL) fait par F. Grudé et al portant sur la toxicité cardiaque du trastuzumab en néoadjuvant et adjuvant dans le cancer du sein en 2010. Dans 95,5%des cas, le trastuzumab est délivré de façon concomitante avec un taxane ou séquentielle après la chimiothérapie. S'il est tenu compte uniquement des baisses de la FEVG qui doivent entraîner un arrêt du traitement par trastuzumab dans les recommandations NYHA, il est recensé 26 toxicités cardiaques soit 5,9 %.

Dans l'étude rétrospective cas témoin de R. Tanz et al, la moyenne de la FEVG avant le début du trastuzumab était de 62,5 % (51—80) et à la fin du traitement de 60,55 (40—77), soit une diminution en valeur absolue de 2 %. Cette différence est significative sur le plan

statistique avec un $p < 0,001$. Quatre-vingt-trois pour cent de malades ont pu terminer leur traitement dont 26,4 % avec un arrêt provisoire dû à la chute régressive de la FEVG.

Un arrêt définitif a été réalisé dans 17 % des cas à cause soit d'une diminution non régressive de la FEVG, soit de l'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique relevée chez deux patientes.

Dans l'étude de Chakib.B ; 38,8 % des patientes avaient présenté une cardiotoxicité au trastuzumab (soit 40 cas) : 37 patientes suite à une diminution asymptomatique de la FEVG et 3 patientes suite à l'apparition d'une insuffisance cardiaque cliniquement significative

Dans notre étude, la cardiotoxicité a été définie comme une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) de plus de 10 points à partir de la dernière mesure de la FEVG réalisée avant le début du traitement par trastuzumab.

On a révélé trois patientes soit 06% présentant une défaillance cardiaque clinique à la suite d'un traitement par trastuzumab associé des protocoles de chimiothérapies différents. Le nombre de patientes étudiées est bien trop petit pour tirer des conclusions sur des phénomènes de si faible incidence.

Les deux patientes qui ont eu une cardiotoxicité non symptomatique elles ont été suivies pour un cancer du sein en situation métastatique traité par une chimiothérapie (cyclophosphamide, methroxate, 5 fluoro-uracile, taxanes) et une thérapie ciblée à base de trastuzumab ; la fréquence est de 4% et 2% ont eu une cardiotoxicité symptomatique suite à un traitement associant le trastuzumab avec les taxanes, 5 fluoro uracil, et cyclophosphamide nécessitant un arrêt définitif du trastuzumab.

Notre résultat semble inférieur avec ceux de la littérature, en terme de la cardiotoxicité symptomatique ou non et même pour l'arrêt de traitement (tableau 51). Cela peut être expliqué par la régularité de la surveillance de la FEVG chaque 3 mois et l'arrêt du trastuzumab au moindre risque de cardiotoxicité.

Cependant, les critères de la toxicité diffèrent selon les publications et il semble difficile de comparer les études.

Tableau 51 : Tolérance cardiaque du trastuzumab dans différentes études.

Auteur	Pays/Région	N.des patientes	Cardiotoxicité asymptomatique	Cardiotoxicité symptomatique	T.par trastuzumab interrompu définitivement
R.Tanz et al	Maroc/Rabat	53	38%	3.7%	17%
Chakib .B	Maroc/Marrakch	103	35.9%	2.9%	6.79%
Notre étude	Algérie/Laghouat	50	04%	02%	02%



CONCLUSION



Conclusion

Le cancer du sein reste un enjeu de santé publique majeur. Ces dernières années, dans toutes les classes d'âge, une diminution de la mortalité des patientes atteintes de cancer du sein est observée. Sa stratégie est bien codifiée; grâce à une prise en charge multidisciplinaire (chirurgien, réanimateur, anatomopathologiste, biologiste, pharmacien onco-radiothérapeute et les oncologues médicaux).

Les avancées scientifiques en termes de biologie moléculaire ainsi que la compréhension de l'oncogenèse du cancer du sein ont permis de développer des molécules ciblant des récepteurs qui régulent l'activité tumorale des cellules cancéreuses. On les appelle "les thérapies ciblées".

Le trastuzumab est l'une de ces thérapies. L'utilisation de cette molécule a montré un avantage en terme de survie et de diminution des récurrences chez les patientes ayant un cancer du sein surexprimant HER2 avancé, puis chez les patientes avec un cancer localisé. Toutefois, il s'est avéré que le trastuzumab présente une cardiotoxicité (insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche) de par son mécanisme d'action et selon son association à différentes chimiothérapies dites classiques. Cet effet indésirable est susceptible de grever la survie ou de diminuer la qualité de vie des patientes traitées.

Le dysfonctionnement cardiaque secondaire au trastuzumab n'est pas dépendant de la dose et est réversible dans la majorité des cas.

La cardiotoxicité liée à l'administration du trastuzumab apparaît sous forme d'un dysfonctionnement de la fonction ventriculaire gauche, le plus souvent asymptomatique et réversible chez la majorité des patients. Elle doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en œuvre pour tenter de réduire ce risque. Pour ce faire, une meilleure connaissance de facteurs de risque de cette cardiotoxicité, une surveillance adéquate et des mesures de prévention doivent être prises en compte.

Le développement de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques est indispensable pour réduire cette cardiotoxicité. Il s'avère que le trastuzumab est un produit sûr à l'utilisation à condition de respecter les protocoles de surveillance.

L'utilisation du trastuzumab constitue un progrès indiscutable dans le traitement du cancer sein HER2 surexprimé ou amplifié. Sa tolérance cardiaque dans notre étude rejoint celle rapportée par la littérature.



RESUMES



RESUME

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

Les protocoles de la thérapie ciblée comportant le trastuzumab constituent un progrès indiscutable en oncologie et la toxicité cardiaque représente le facteur limitant majeur de son utilisation.

Notre travail porte sur une étude rétrospective réalisée au niveau du service d'oncologie de l'EPH Ahmida Ben adjila Laghouat étudiant la cardiotoxicité du trastuzumab chez 50 patientes ayant un cancer du sein HER2+colligées entre janvier 2014 au décembre 2019. Les critères d'inclusion dans cette étude étaient toute patiente atteinte d'un cancer du sein sur exprimant l'HER2 traitée par trastuzumab ayant une fonction cardiaque initiale conservée et une FEVG ≥ 55 %. On a exclu les patientes présentant une contre-indication pour trastuzumab, un dossier écho cardiographique incomplet, et les patientes présentant déjà une cardiopathie dans les antécédents.

Le moyen de monitoring cardiaque était l'échographie cardiaque ou ventriculographie isotopique, les critères de toxicité étaient ceux de New York Heart Association (NYHA), une fiche d'exploitation détaillée a été réalisée pour chacune de nos patientes.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la fréquence de survenue d'une cardiotoxicité chez les patients traités pour un cancer du sein HER 2 +3par trastuzumab.

06 % de nos patientes avaient présenté une cardiotoxicité au trastuzumab (soit 3 cas) ; deux patientes avaient une diminution asymptomatique de la FEVG réversible et une patiente avait une insuffisance cardiaque cliniquement significative nécessitant un traitement adapté pour ICS et arrêt définitif du trastuzumab.

La cardiotoxicité au trastuzumab n'est pas assez fréquente dans notre série mais elle existe, ce qui impose plusieurs mesures préventives minutieuses y compris la surveillance par l'échocardiographie.

ABSTRACT.

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide, its prevalence is increasing but mortality has decreased dramatically due to the growth of various cancer treatments. the protocols of the targeted therapy , which included the trastuzumab component , are indisputable in oncology and cardiac toxicity presenting the major limiting factor of its use . Our work focuses on a retrospective study conducted at the oncology department of EPH Laghouat , studying the cardiotoxicity of trastuzumab on 50 patients already infected by breast cancer HER2+. This work was conducted between January 2014 and December 2019 . The criteria included in this study touch any patient with breast cancer expressing HER2 treated by trastuzumab , with retained initial cardiac function and 55% LVEF . We have excluded patients who have history of heart diseases , who have a contraindication for trastuzumab , and who have incomplete cardiac echo record.

The main of cardiac monitoring were cardiac ultrasound or isotopic ventriculography ;the toxicity criteria was those of the New York Heart Association(NYHA) ; a detailed operating chart was completed for each of our patients.

The main objectif of our study was to assess the incidence of cardiotoxicity in patients with breast cancer HER2+ treated by trastuzumab.

06% of our patients had cardiotoxicity to trastuzumab (03 cases) ; two patients had an asymptomatic decrease and reversible in LVEF.And one patient had clinically significant heart failure requiring appropriate treatment for ICS and definitive discontinuation of trastuzumab.

Cardiotoxicity with trastuzumab is not common enough in our series but it does exist, which requires several careful preventive measures including monitoring by echocardiography.

ملخص

يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى النساء في جميع أنحاء العالم، إذ أن الإصابة به في ازدياد ملحوظ ولكن بفضل اختراع علاجات السرطان المختلفة انخفض معدل الوفيات بشكل كبير.

تمثل بروتوكولات العلاج الكيميائي للسرطان تقدماً هاماً في علاج الأورام حيث يعد التسمم القلبي العامل الرئيسي الذي يحد من استعمال التراسنوزوماب. كما يتمثل عملنا في دراسة استطلاعية أجريت على مستوى مصلحة الأمراض السرطانية والأورام بمستشفى أحمد بن عجيبة بالأغواط حيث تم جمعها في الفترة ما بين جانفي 2014 و ديسمبر 2019

أدرجنا في هذه الدراسة كل مريضة مصابة بسرطان الثدي و تحمل نسبة كبيرة من المستقبل هير 2+++ مع وظيفة القلب أكبر من 55 وتم استثناء المرضى الذين يعانون من حساسية التراسنوزوماب ومن يملكون ملف التخطيط بالصدى الصوتي غير مكتمل.

كانت وسائل مراقبة القلب هي الموجات فوق الصوتية القلبية أو التصوير البطيني النظائري، وكانت معايير التسمم هي معايير جمعية القلب في نيويورك، حيث تم إجراء ورقة تشغيل مفصلة لكل مريض من مرضانا. وكان الهدف الرئيسي من دراستنا هو تقييم حالات التسمم القلبي لدى المرضى الذين عولجوا بسرطان الثدي هير 2+ من جراء التراسنوزوماب.

06 في المائة من مرضانا يعانون من التسمم القلبي لتراسنوزوماب (3 حالات)؛ حيث أصيب مريضتان بانخفاض وظيفة القلب لا أعراض له أدى إلى توقيف التراسنوزوماب مؤقتاً، كما أصيبت مريضة واحدة بفشل في القلب كبير يتطلب علاجاً ملائماً ووقف نهائياً للتراسنوزوماب.

إن التسمم القلبي الناتج عن التراسنوزوماب ليست شائعة بما فيه الكفاية في سلسلة المدروسة لدينا لكنها موجودة مما يتطلب العديد من التدابير الوقائية الدقيقة من أهمها الرصد عن طريق تخطيط صدى القلب بانتظام.



ANNEXE



FICHE D'EXPLOITATION

Université Ammar Thelidji Laghouat.

EPH de Laghouat service d'oncologie.

La faculté de médecine.

N° du malade:..... N° du dossier :.....

Thème : la cardiotoxicité du trastuzumab chez des patientes traitées pour un cancer du sein HER 2+.

- **Identification du malade :**

- Nom et prénom :.....
- Age :
- Sexe :.....
- Origine :.....
- Profession :.....
- Situation familiale :

Célibataire ☐ Mariée ☐ Divorcée ☐ Veuve ☐

- **ATCD personnels :**

- ATCD gynéco obstétricaux:
- ❖ Age de la ménarchie :.....
- ❖ Age de la 1 ère grossesse :.....
- ❖ Parité :.....
- ❖ Contraception : Oui ☐ No ☐
- ❖ Ménopause : Oui ☐ No ☐
- ATCD médicaux :.....
- ATCD chirurgicaux :.....
- **ATCD familiaux du cancer :.....**

- **FDR CVx :**

- HTA : Oui ☐ No ☐
- Diabète : Oui ☐ No ☐
- Tabac : Oui ☐ No ☐
- Cardiopathie type de :.....

❖ **Traité ou non ; si oui précisé le traitement :.....**

• **Signe fonctionnels :**

➤ **Palpitation :** Oui ☐ No ☐

➤ **Dyspnée :** stade selon NYHA

I. ☐ II. ☐ III. ☐ VI. ☐

• **Examen physique :**

➤ **TA :** Normale ☐ Haute ☐ Basse ☐

➤ **Poids :** ☐ kg

➤ **Taille :** ☐ m

➤ **Surface corporelle:** ☐ m²

➤ **IMC :** ☐ kg/m²

➤ **Autres signes d'IC :.....**

➤ **Le sein atteint :** droit ☐ gauche ☐

• **Examens paracliniques :**

➤ **Type histologique de la tumeur :**

➤ **TNM :** T ☐ N ☐ M ☐

***Si métastatique ; où ?.....**

➤ **IHC :**

❖ **RH :** Positif ☐ Négatif ☐

❖ **HER :** Positif ☐ Négatif ☐

❖ **Si HER+ :** IHC ☐ FISH ☐

• **La prise en charge :**

➤ **Chirurgie :** Oui ☐ No ☐

❖ **Si oui précisé :** Radicale ☐ Conservatrice ☐

➤ **Chimiothérapie :** Adjuvante ☐ Néo adjuvante ☐ Palliative ☐

❖ **Protocole reçu :.....**

➤ **Thérapie ciblée par trastuzumab :**

. Dose ☐ .Nombre de cures ☐

.Nom commercial.....

- **Hormonothérapie :** Oui ☐ No ☐
- ❖ **Si oui précisé :** Tamoxifène + Zoladex ☐ Inhibiteur d'aromatase ☐
- **Radiothérapie :** Oui ☐ No ☐
- **Surveillance de la cardiotoxicité du trastuzumab :**
- **Echographie cardiaque :**
- ❖ **FEVG :** Avant traitement : ☐ %
- Durant traitement: ☐ %
- Après traitement : ☐ %
- ❖ **La cardiotoxicité :** Symptomatique ☐ Asymptomatique ☐
- ❖ **Traitement interrompu:** Oui ☐ No ☐
- ✓ **Si oui précisé :** Définitive ☐ Transitoire ☐
- ❖ **Traitement de la cardiotoxicité :** Oui ☐ No ☐
- ✓ **Si oui précisé :**
- Digitalique : Oui ☐ No ☐
 - Beta bloquant : Oui ☐ No ☐
 - Diurétique : Oui ☐ No ☐

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie :

- (1.) Article écrit par le centre international de recherche sur le cancer (OMS) le 04/02/2021disponible sur <https://www.google.com/url?q=https://news.un.org/fr/story/2021/02/1088502&sa>
- (2).Dr S.DIFI .Pr K.Bouزيد. Epidémiologie du cancer du sein en Algérie .Conférence fait le 04 septembre 2017 au niveau du CPMC.
- (3). Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, Nik-Zainal S, Martin S, Varela I, Bignell GR, Yates LR, Papaemmanuil E, Beare D, Butler A, Cheverton A, Gamble J, Hinton J, Jia M, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, Lau KW, McLaren S, McBride DJ, Menzies A, Mudie L, Raine K, Rad R, Chapman MS, Teague J, et al.: The landscape of cancer .Genes and mutational processes in breast cancer. Nature, 486:400-404, 2012.
- (4). Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al:trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659-1672, 2005.
- (5).Ravdin PM, Chamness GC: The c-erbB-2 protooncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: A paradigm for the development of othermacromolecular markers—A review. Gene 159:19-27, 1995.
- (6). Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breastcancer. N Engl J Med 353:1673-1684, 2005.
- (7). Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 365:1273-1283, 2011.
- (8). Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel orvinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 354:809-820, 2006.
- (9).Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta analysis of published randomized trials. BMC Cancer 7:153,2007.
- (10). Yeh ET, Bickford CL: Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol 53: 2231-2247, 2009.
- (11).Ewer MS, O'Shaughnessy JA: Cardiac toxicity Of trastuzumab related regimens in HER2-over expressing breast cancer. Clin Breast Cancer 7:600-607, 2007.

- (12). McNally S, Martin F. Molecular regulators of pubertal mammary gland development. *Ann Med*. 2011 May;43(3):212–34.
- (13). Institut national du cancer. Le cancer du sein : points clés. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-clés>.
- (14). « The Hallmarks of Cancer ». 7 janvier 2000. Vol. 100, n°1, p. 57
70. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9) >.
- (15). « Hallmarks of Cancer : The Next Generation ». *Cell* [En ligne]. 4 mars 2011. Vol. 144,n°5, p. 646-674. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- (16).Article « Les cancers les plus fréquents et les plus mortels »ecrit par Deluzarche.C publié le 02/05/2021 disponible sur : <https://www.google.com/url?q=https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/cancer-cancers-plus-frequents-plus-mortels>.
- (17).Wild Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr>
- (18). Mahnane A. Hamdi Cherif M. Registre du Cancer de Sétif. *Epidémiologie du cancer du sein en Algérie* 2012.
- (19). Benlahrech .Z ; Karach.A .Registre des tumeurs de Laghouat 2017.
- (20). « OMS.Facteurs de risque ».Disponible sur: http://www.who.int/topics/risk_factors/fr
- (21). Cancer du Sein Guide Pour les Patients - FR-Cancer-du-Sein-Guide- pour-les-Patients. Disponible sur : <https://www.esmo.org/content/download/6595/114967/file/FR-Cancer-du-Sein-Guide-pour-les-Patients.pdf> >
- (22). « L'importance relative des principaux facteurs de risque - Facteurs de risque et de protection. Institut national du cancer.Disponible sur:< <http://www.ecancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Hierarchie-des-risques> >.
- (23).Saglier .J. Gligorov J., Namer M. Cancers du sein : nouveaux traitements, nouveaux médicaments. Editions O. Jacob. Paris, France. 2014. 300 p.
- (24).Mignotte H., Fumat C. Maladies du sein, éditions Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux, France. 2011. XIII + 198 p.
- (25).Morère J.-F., Penault-Llorca F., Aapro M. S., Salmon R. Le cancer du sein. *Oncologie pratique*. Editions Springer-Verlag. Paris, France, Allemagne. 2007.313 p.
- (26). Cross CK, Harris J, Recht A. Race, socioeconomic status, and breast carcinoma in the U.S: what have we learned from clinical studies. *Cancer* 2002;95(9):1988-1999.

- (27). Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar;61(2):69–90.
- (28). Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A, et al. Socio economic Risk Factors for Breast Cancer: Distinguishing Individual- and Community-Level Effects. *Epidemiology* 2004;15(4):442-450.
- (29). Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf.
- (30). Nkondjock.A,Ghadrian p. « Facteurs de risque du cancer du sein ». *Médecine/sciences*. 1 février 2005. Vol. 21, n°2, p. 175-180. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175> >.
- (31). « Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer du sein ». Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein >.
- (32). Preece PE, Baum M, Mansel .Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J* 1982 ; 284 : 1299-1300.
- (33). Robbins GF, Berg JW Bilateral primary breast cancers. *Cancer* 1964; 17: 1501-1527.
- (34). « Mammographie - Diagnostic ». Disponible sur : < <http://www.ecancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie> >.
- (35). Perry N, Broeders M, deWolf C et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities 2006.
- (36). Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
- (37). Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ et al. Breast. In : Amin MB, Edge SB, Greene FL et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. Springer 2017:589-628.
- (38). « Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer du sein ». Disponible sur : <https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_927251/fr/ald-n-30cancerdu-sein >.
- (39). Ceugnart L, Selz J, Hennequin C, Ettore F, Goncalves A. Recommandations 2013 de la conférence de consensus de Saint-Paul-de-Vence - Traitements néoadjuvants et classification moléculaire.
- (40). Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: high lights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206–23.

- (41).La classification biomoléculaire. Disponible sur <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-classification-biomoleculaire.html>.
- (42).Helene.F. « Classification moleculaire des cancers du sein ».
- (43).Penault-Lorca F, Balaton A, Sabourin J-C, Le Doussal V, Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS). [Immunohistochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer: technical protocol and interpretation guidelines]. *Ann Pathol*. 2002 Apr;22(2):150–7.
- (44).Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et AL. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263-266.14-
- (45).Espié M., Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce. Editions Springer-Verlag. Paris, France. 2011, 102p.
- (46). Haute autorité de santé. Guide - Affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. 2010.
- (47). Fitzal F, Gnant M. Breast conservation: evolution of surgical strategies. *Breast J*. 2006 Oct;12(5 Suppl 2):S165–73.
- (48). Krag DN, *et al*. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33.
- (49). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011 Nov;378(9804):1707–16.
- (50).La radiothérapie. Disponible :<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html>.
- (51). Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, Trudeau ME and members of the Early Breast Cancer Systemic Therapy Consensus Panel. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. (2015, March). *Current Oncology*. 22(S1): S67-S81.
- (52). Kathy Miller, M.D., Molin Wang .Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer N .ENGL. J .MED 357,26 DECEMBRE 27,2007.
- (53). Charles E. Geyer, M.D., John Forster. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer .NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2006.

- (54). Article publié par l'Institut national du cancer, France (INCa), 2016.
- (55). Joseph Gligorov, Frederic Selle, Jean-Pierre Lotz .Les traitements anti tumoraux cardiotoxiques : modalités de prescriptions et de suivi par le cancérologue.
- (56). Labianca R, et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients.
- (57). Becker K, et al. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 1999 ; 57 : 475-84.
- (58). Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000 ; 22 : 263-302.
- (59). Saintigny et al. Toxicités cardiaques de quelques agents anticancéreux. *Bull Cancer* 2004 ; 91 (numéro spécial) : S174-84.
- (60). Philippe.G. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques *Bull Cancer* 2004 ; 91: S147-53.
- (61). Wendy .T et al. Le trastuzumab et l'insuffisance cardiaque. Conférences scientifiques en CARDIOLOGIE mai 2007 .
- (62). Verma S, Miles D, Gianni L et al; EMILIA study group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
- (63). « Fiche info - HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – Base de données publique des médicaments ». Disponible sur : < <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> >.
- (64). Rawlings J. S., Roslier K. M., Harrison D. A. « The JAK/STAT signaling pathway ». Disponible sur : < <https://doi.org/10.1242/jcs.00963> >.
- (65). Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37(4):300-11.
- (66). Jiang Z and Zhou M. Neuregulin signaling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 7: 42-47, 2010.
- (67). Pentassuglia L and Sawyer DB. The role of neuregulin-1beta/ErbB signaling in the heart. *Exp Cell Res* 315: 627-637, 2009.
- (68). Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Trastuzumab.
- (69). Bria E, Cuppone F, Milella M, Verma S, Carlini P, Nisticò C, *et al.* Trastuzumab cardiotoxicity: biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther.* 2008 Dec;8(12):1963–71.
- (70). Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2008 Jun;14(5):437–44.

- (71). Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, *et al.* Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar;20(5):1215–21.
- (72). McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of Trastuzumab in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):94–5.
- (73). Insuffisance cardiaque chronique arce. Disponible sur : https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/insuffisance_cardiaque_chronique_arce.pdf >
- (74). Magne J., Pierard L. A. « Qu'est-ce qu'une fraction d'éjection normale .Évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche – What is a normal ejection fraction ? Evaluation of the left ventricular systolic function ». p.7.
- (75). T. Genevée · B. Lortal.Real-Life Datas of Intravenous Trastuzumab Use in Metastatic Breast Cancer HER2-Positive. *Oncologie* (2017) 19:247-255.
- (76). Keddari.A et DJILLAT. K.la prise en charge du cancer du sein HER2+ au niveau du centre anti cancer sétif Algérie. Rapport technique 02/05/2015.
- (77). R. Tanz, T. Mahfoud, A. Bazine, R. Khmamouch, Y. Bensouda,N. Ismaili. Cardiac safety of trastuzumab in adjuvant: A review across 53 observations. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* (2011) 40, 144—148.
- (78).Thangjam S, Laishram RS, Debnath K. Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective. *South Asian Journal of Cancer* 2014 ; 3:97-100.
- (79). F. Grudé, M. Campone, A. Lortholary, R. Delva, P. Soulie, P. Kerbrat, G.Ganem et al. Étude de phase IV de pharmacovigilance portant sur la toxicité cardiaque du trastuzumab en néoadjuvant et adjuvant dans le cancer du sein. Analyse conduite par l'Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques de Bretagne et des Pays de la Loire (OMIT B PL). *Oncologie* (2010) 12: 362–368© Springer-Verlag France 2010.DOI 10.1007/s10269-010-1888-5.
- (80). Chakib.B. Cardiotoxicité du trastuzumab chez les patientes traitées pour un cancer du sein en adjuvant. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine présentée et soutenue publiquement le 23/10/2015.
- (81). Washbrook E. Risk factors and epidemiology of Breast cancer. *Women Heath Med* 2006; 3:1-7.

- (82). Registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès. Mémoire session Mai 2014. Fès.
- (83). Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2004; 14: 721-740.
- (84). Ries LAG, Eisner MP, et al. editors: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001 2004 [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/]. Bethesda, MD: National Cancer Institut.
- (85). La Vecchia C, Negri E, Bruzzi I et al. The role of age at menarche and at menopause on breast cancer risk: combined evidence from four case-control studies. *Arm Oncol* 1992, 3, 625-629.
- (86). Peto J, Collins N, Barfoot R et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl cancer Institut*, 1999; 91: 943-9.
- (87). Marion .E. Cardiotoxicités liées au traitement par anthracyclines et/ou anti-HER 2 des cancers du sein : résultats de la prise en charge standardisée dans un centre de cardio-oncologie. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2018. dumas-01940238.
- (88). World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007. 351 : 1146-54. 26- Collaborative.
- (89). Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3859-65.
- (90). Perez, E. & Rodeheffer, R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 Vol. 22, No.2, pp. 322-329.
- (91). Favaudon V, Hennequin C. Targeted drugs in radiation therapy. *Cancer Radiother* 2004;8:S114–20.
- (92). Marie .L. Toxicité cardiaque du trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein entre 2005 et 2010 à la clinique Sainte Clotilde, La Réunion. *Médecine humaine et pathologie*. 2013. dumas-00954649.