

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 06/04/2022  
Par M. VOULMINOST, Julien**

**Thèse réalisée en commun avec Mme. DUBART Margaux**

---

**Cancer du sein : État actuel des connaissances et développement  
thérapeutique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** CARNOY, Christophe, Maitre de conférence en Immunologie

**Assesseur(s) :** HERMANN, Emmanuel, Maitre de conférence en Immunologie

**Membre(s) extérieur(s) :** LIENARD Hélène, Pharmacien d'officine  
SERGEANT Ludivine, Pharmacien d'officine





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique, Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique, Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie – Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>19</b>
<b>I. HISTOIRE DU CANCER DU SEIN : DE L'ÉGYPTE A NOS JOURS</b>	<b>21</b>
A. DANS L'ÉGYPTE ANCIENNE	21
B. DE HIPPOCRATE A GALIEN	22
C. AU MOYEN-ÂGE	23
D. EN CHINE DURANT L'ANTIQUITE	23
E. DANS LE MONDE ARABE	24
F. L'EUROPE AU XVI <sup>E</sup> SIECLE	24
G. DU XX SIECLE AU XXI SIECLE ET LA DECOUVERTE DE NOUVEAU TRAITEMENT	24
1. <i>Hormono dépendance</i>	25
2. <i>Radiothérapie</i>	25
3. <i>Mammographie</i>	25
4. <i>Essais randomisés</i>	25
5. <i>De nombreuses associations sont aussi créés</i>	26
H. LES PLANS CANCER :	27
1. <i>Premier plan cancer 2003-2007</i>	27
2. <i>Second plan cancer (2009-2013)</i>	29
3. <i>Troisième plan cancer (2014-2019)</i>	29
4. <i>Quatrième plan cancer</i>	31
<b>II. QU'EST-CE QUE LE CANCER DU SEIN ?</b>	<b>33</b>
A. UNE REPLICATION ILLIMITEE	33
1. <i>Exemple de retro action négative</i>	35
2. <i>Exemple de retro action négative avec mTOR</i>	35
B. ÉVITER LES SUPPRESSEURS DE CROISSANCE	35
3. <i>Résistance à la mort cellulaire</i>	37
4. <i>Angiogenèse</i>	37
5. <i>Invasion des tissus et métastases</i>	38
6. <i>La migration des cellules tumorales</i>	38
Les jonctions adhérentes sont des structures dynamiques qui se forment, se renforcent	38
<b>III. ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE ET DANS LE MONDE</b>	<b>39</b>
A. CANCER DU SEIN EN 2020 DANS LE MONDE	39
B. CANCER DU SEIN AUX ÉTATS-UNIS	40
C. CANCER DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT	41
D. CAS PARTICULIER DU JAPON	41
E. LE CANCER DU SEIN EN FRANCE	42
<b>IV. FACTEURS DE RISQUES DU CANCER DU SEIN</b>	<b>43</b>
A. FACTEURS DEMOGRAPHIQUES	43
1. <i>Genre</i>	43
2. <i>Âge</i>	43
3. <i>Groupe sanguin</i>	43
B. FACTEURS LIES AUX HORMONES	43
1. <i>Âge des premières règles</i>	43
2. <i>Ménopause</i>	43
3. <i>Grossesse à terme</i>	43
4. <i>Avortement</i>	44
5. <i>Allaitement</i>	44
6. <i>Nombre de cycle hormonale</i>	44

<b>C.</b>	<b>FACTEURS LIES AU MODE DE VIE</b>	<b>44</b>
1.	<i>Obésité &amp; Surpoids</i>	44
2.	<i>Consommation d'alcool</i>	44
3.	<i>Tabac</i>	45
4.	<i>Café</i>	45
5.	<i>Alimentation</i>	45
6.	<i>Activité physique</i>	45
7.	<i>Vitamine D</i>	46
8.	<i>Durée du sommeil</i>	46
9.	<i>Pollution de l'air</i>	46
10.	<i>Diabète</i>	46
11.	<i>Radiations</i>	46
12.	<i>Contraceptifs oraux &amp; traitements hormonaux substitutifs</i>	47
<b>D.</b>	<b>STATUT SOCIOECONOMIQUE</b>	<b>47</b>
<b>E.</b>	<b>FACTEURS GENETIQUES</b>	<b>47</b>
1.	<i>Mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2</i>	47
2.	<i>Syndrome de Cowden</i>	47
3.	<i>Syndrome de Peutz-Jeghers :</i>	47
4.	<i>Syndrome de Li-Fraumeni</i>	47
5.	<i>Ataxie télangiectasie (AT)</i>	48
6.	<i>Descendance juive ashkénaze</i>	48
<b>V.</b>	<b><u>DEPISTAGE CANCER DU SEIN :</u></b>	<b><u>49</u></b>
<b>A.</b>	<b>ANATOMIE DU SEIN</b>	<b>49</b>
1.	<i>Localisation</i>	49
2.	<i>Fonction</i>	49
3.	<i>Vascularisation</i>	50
4.	<i>Le drainage lymphatique</i>	51
<b>B.</b>	<b>RECOMMANDATIONS &amp; OBJECTIFS</b>	<b>51</b>
<b>C.</b>	<b>MAMMOGRAPHIE</b>	<b>52</b>
1.	<i>Définition</i>	52
2.	<i>Fonctionnement de l'appareil</i>	53
3.	<i>Balance Bénéfice/Risque</i>	54
4.	<i>Limites de la mammographie</i>	54
5.	<i>Types de mammographie</i>	55
a)	Mammographie numérique	55
b)	Tomosynthèse mammaire ou mammographie tridimensionnelle (3D)	55
6.	<i>Le futur de la détection du cancer du sein</i>	56
<b>D.</b>	<b>ÉCHOGRAPHIE</b>	<b>58</b>
<b>E.</b>	<b>IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM)</b>	<b>59</b>
<b>F.</b>	<b>BIOPSIE MAMMAIRE</b>	<b>61</b>
1.	<i>La biopsie percutanée</i>	61
2.	<i>Ponction cytologique</i>	62
3.	<i>Biopsie mammaire chirurgicale</i>	62
a)	Déroulement de l'intervention	63
b)	Après une biopsie chirurgicale	63
c)	Les résultats de la biopsie	63
<b>G.</b>	<b>LES TYPES DU CANCER DU SEIN</b>	<b>63</b>
a)	Tests qui peuvent être effectués	65
b)	Nomenclature	65
c)	Taux de survie et facteur pronostique	68
<b>VI.</b>	<b><u>TRAITEMENTS</u></b>	<b><u>71</u></b>
<b>A.</b>	<b>CHIRURGIE MAMMAIRE</b>	<b>71</b>
1.	<i>Chirurgie mammaire conservatrice</i>	71
2.	<i>Chirurgie mammaire non conservatrice</i>	72
3.	<i>Mastectomie radicale modifiée</i>	73
4.	<i>Chirurgie des ganglions</i>	73
a)	Exérèse du ganglion sentinelle	73
b)	Curage axillaire	74

c)	Déroulement de la chirurgie	74
<b>B.</b>	<b>RADIOTHERAPIE</b>	<b>74</b>
1.	Principe	74
2.	Éligibilité	75
3.	Types de radiothérapie	76
4.	Déroulement du traitement par radiothérapie	77
5.	Effets secondaires de la radiothérapie	78
<b>C.</b>	<b>CHIMIOETHERAPIE</b>	<b>79</b>
1.	Principe d'administration	80
2.	Durée de la chimiothérapie	80
3.	Choix de la chimiothérapie	81
a)	Cyclophosphamide	81
b)	Taxanes (docétaxel & paclitaxel)	82
c)	Anthracyclines (doxorubicine & epirubicine)	83
d)	Méthotrexate	84
e)	5 fluoro-uracile (5FU)	84
f)	Capécitabine	85
g)	Éribuline	85
h)	Gemcitabine	86
i)	Vinorelbine	87
<b>D.</b>	<b>THERAPIE CIBLEE</b>	<b>88</b>
1.	Trastuzumab – HERCEPTIN®	89
2.	Bevacizumab – AVASTIN®	90
3.	Lapatinib – TYVERB®	91
4.	Everolimus – AFINITOR®	91
5.	Hormonothérapie	91
a)	Anti œstrogène	92
b)	Anti aromatasés	93
c)	Analogues LH-RH	94
<b>VII.</b>	<b>INNOVATION THERAPEUTIQUE DANS LE CANCER DU SEIN</b>	<b>95</b>
<b>A.</b>	<b>ANTICORPS MONCLONAUX</b>	<b>95</b>
1.	Pembrolizumab – KEYTRUDA®	95
a)	Utilisation	97
b)	Effets indésirables	97
c)	Résultats	98
2.	Sacituzumab govitecan – TRODELVY®	98
a)	Utilisation	100
b)	Effets indésirables	100
c)	Résultats	101
3.	Trastuzumab Deruxtecan – ENHERTU®	101
a)	Utilisation	102
b)	Effets indésirables	103
c)	Résultat	104
4.	Pertuzumab, Trastuzumab – PHESGO®	104
a)	Utilisation	105
b)	Effets indésirables	106
c)	Résultats	106
5.	HERCEPTIN HYLECTA®	107
6.	Atézolizumab – TECENTRIQ®	108
a)	Utilisation	109
b)	Effets indésirables	109
c)	Résultats	109
<b>B.</b>	<b>INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE</b>	<b>110</b>
1.	Nélatinib – NERLYNX®	110
a)	Utilisation	110
b)	Effets indésirables	112
c)	Résultats	112
2.	Tucatinib – TUKYSA®	113
a)	Utilisation	114
b)	Effets indésirables	114
c)	Résultats	115
3.	Alpelisib – PIGRAY®	116
a)	Utilisation	116
b)	Effets indésirables	117

c) Résultats	117
4. <i>Talazoparib – TALZENNA®</i>	118
a) Utilisation	119
b) Effets indésirables	120
c) Résultats	121
C. PELAREOPREP ANCIENNEMENT REOLYSINE®	121
1. <i>Effets indésirables</i>	123
2. <i>Résultats</i>	123
D. SHITAKE	123
1. <i>Un peu d’histoire sur l’utilisation du champignon</i>	124
2. <i>Propriétés du champignon</i>	124
3. <i>Mécanisme d’action</i>	125
4. <i>Effets indésirables</i>	125
E. UN VACCIN POUR LE CANCER DU SEIN	126
<b>CONCLUSION</b>	<b>127</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS</b>	<b>129</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>131</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>133</b>

## Remerciements

A Mr CARNOY et Mr HERMANN, qui m'ont fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider le jury. Merci pour le temps accordé, la rapidité et la disponibilité que vous nous avez accordés.

A Mme LIENARD qui me fait l'honneur de siéger dans mon jury  
Pour toute la confiance qu'elle m'accorde, et sa fervente passion du métier

A Mme SERGEANT qui me fait l'honneur de siéger dans mon jury  
Pour sa gentillesse et sa disponibilité

A mes parents,  
Qui m'ont toujours soutenu pendant toutes mes études

A Margaux,  
Pour son soutien et son amour inconditionnel

A mes proches, amis et famille  
Pour avoir été présent tout le long de ces études, avec des moments de joie et d'amusement mais aussi dans les moments difficiles



## **Introduction**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent en France avec 58 500 cas en 2018, c'est aussi la première cause de décès avec un recensement de plus de 12000 décès en 2018 en France.

C'est une maladie qui a traversé les siècles et les civilisations avec une évolution de la prise en charge qui a été grandissante au fil du temps pour atteindre, à l'heure actuelle, de nouveaux objectifs. En effet bien malgré une incidence en constante augmentation, les progrès dans la prise en charge et les nouveautés technologiques en permis une nette diminution de la mortalité.

Au vu de la complexité des nouveaux traitements et des nouvelles techniques de dépistage, le pharmacien a un rôle central dans la prise en charge du cancer du sein. De plus, de par sa proximité avec les patients, il est de son devoir de rappeler l'importance du dépistage qui se fait tous les 5 ans en France mais qui est encore trop peu effectué par l'ensemble des femmes.

Nous allons d'abord étudier comment le cancer du sein était perçu par les civilisations qui nous ont précédés puis établir des bases physiologiques sur l'apparition du cancer ainsi que son diagnostic et ses traitements. En dernière partie nous verrons les innovations thérapeutiques à venir.

Cette thèse a d'abord été écrite pour les malades pour qu'ils puissent s'y retrouver dans l'ensemble d'informations qui leurs sont donnés lors du diagnostic de la maladie. Elle a pour vocation de leur donner une information fiable et facile à comprendre.



## I. Histoire du cancer du sein : de l'Égypte à nos jours

Le cancer du sein est connu depuis l'Antiquité. Il a été mentionné dans presque toutes les périodes de l'histoire, Il est donc aussi ancien que l'existence humaine.

La connaissance de ce cancer s'explique par le fait que le cancer du sein se manifeste par des gonflements qui sont repérables à l'œil nu et le sein est un organe facilement manipulable lors d'une consultation médicale ce qui les différencie des cancers internes qui sont le plus souvent invisible sans instrument.

### A. Dans l'Égypte ancienne

Les Égyptiens ont été les premiers à découvrir la maladie il y a plus de 3 500 ans. La maladie a été décrite assez précisément dans les papyrus d'Edwin Smith et de George Ebers.

Ces papyrus auraient été trouvés dans la nécropole de Thèbes au pied d'une momie. Le **papyrus d'Ebers** est le plus ancien traité médical connu, écrit sous le règne d'Amenhotep. Ce papyrus a été découvert par Edwin Smith puis revendu à Ebers, il est maintenant conservé à la bibliothèque de l'université de Leipzig.

C'est le document le plus important de l'Égypte ancienne, il contient 877 formules qui se répartissent sur plusieurs paragraphes successifs qui traitent de plusieurs pathologies comme des tumeurs, des affections du cœur, de l'appareil respiratoire, des maladies mentales et enfin des pathologies de l'appareil urinaire(1).

En ce qui concerne le **papyrus d'Edwin Smith**, il a été offert au *New York Historical Society* (NYHS) par la fille d'Edwin Smith à la mort de celui-ci en 1906. James Henry Breasted qui est un égyptologue a traduit ce papyrus et a publié sa découverte en 1930. Il est différent du papyrus d'Ebers car celui-ci traite davantage de la chirurgie, on y trouve notamment comment soigner des blessures de guerre.

« Chaque description suit le même plan : le titre introductif, l'observation de la lésion (clinique), ce qu'on doit en dire (diagnostic), mal que l'on peut traiter, que l'on doit combattre, ou qu'on ne peut traiter (pronostic selon trois degrés de gravité), traitement à visée curative ou palliative »(1) .

Les premiers paragraphes concernent la tête et la moelle ensuite on y trouve des notions de physiologie avec notamment des connaissances sur la circulation sanguine. On y trouve aussi la description de 8 cas de cancers du sein avec le traitement qui était de brûler le bout du sein mais aussi une classification du cancer du sein détaillée. C'est aussi le premier document qui comporte le mot cerveau(1).

D'autres papyrus sont importants pour nos connaissances comme le **papyrus de Kahun** qui est un papyrus qui est spécifique des maladies des femmes et plus spécifiquement des affections gynécologiques(2). Celui qui traite des maladies du sang, des cheveux et du système urinaire(3).

Le **papyrus Louvre E 32847** qui appartient à la collection nationale française, il comporte cinq livres et fait référence aux lymphomes, aux tumeurs et aux cancers. On y trouve aussi des informations sur les techniques d'embaumement(4).

## B. De Hippocrate à Galien

En 460 av.J.-C., **Hippocrate**, le père de la médecine occidentale, a décrit le cancer du sein comme une maladie humorale. Il a postulé que le corps se composait de quatre humeurs qui étaient le sang, la flegme, la bile jaune et la bile noire. Il a suggéré que le cancer était causé par l'excès de bile noire, et ceci a duré pendant toute l'antiquité(5). Le dogme standard à travers l'Antiquité pendant près d'un millénaire était donc que toutes les tumeurs résultaient d'un processus inflammatoire causé par un flux anormal de tumeurs, causé par un excès de bile noire.

Il a nommé le cancer *karkinos*, un mot grec pour « crabe », parce que les tumeurs semblaient avoir des tentacules, comme les pattes d'un crabe. A cette époque Hippocrate présumait déjà que le cancer pouvait envahir tout le corps et se propager dans la totalité de celui ci.

Le cancer du sein est mentionné dans le corpus hippocratique mais on y trouve aucun traitement, pour lui-même la chirurgie ne pouvait fonctionner, le cancer entraînait une mort inéluctable (6).

**Marcus Porcius Cato** (Ile siècle avant JC) a préconisé les cataplasmes de chou comme panacée pour les tumeurs, et le cancer du sein en particulier(7).

Ensuite c'est **Aetios d'Amida** (Ve siècle après JC) qui a probablement décrit le premier cancer du mamelon, la maladie de Paget. Le traitement comprenait maintenant une combinaison de médicaments systémiques et topiques.

Galien, accordait une grande valeur à la véneuo-section pour débarrasser le corps de la bile noire. La résection chirurgicale telle que décrite pour la première fois par Celsus et plus tard par Leonides, elle est généralement associée à une cautérisation, s'est avérée curative lorsqu'elle est réalisée à un stade précoce de la maladie(8).

**Aulus Cornelius Celsus** (25 av. J.-C -50 ap. J.-C) a écrit une classification des cancers et a donné des indications sur les stades pour lesquels une opération est indiquée. Pour lui ceux qui étaient du premier degré étaient opérables alors que ceux qui étaient du second et du troisième degrés ne l'étaient pas car les opérations pouvaient causer une croissance accélérée de la tumeur. Enfin il insista sur le fait que plus le cancer était opéré précocement plus le patient avait de chance de survivre(9).

Le traitement du cancer du sein par la chirurgie a été décrit par **Leonides** (180 ap.J.-C). Léonides a été le premier à effectuer une opération du cancer du sein car il fut le premier :

- à décrire une mastectomie
- à déclarer que la rétractation du mamelon est un signe de cancer du sein
- à savoir que le cancer du sein pouvait se propager jusqu'aux aisselles

Leonides a utilisé la cautérisation pour contrôler les saignements et pour détruire la tumeur résiduelle. Il a également indiqué que la chirurgie n'était pas indiquée si tout le sein était durci ou si la tumeur était fixée à la paroi thoracique.

Des instructions pour le post-traitement consistant en différents cataplasmes ainsi qu'un régime alimentaire dans lequel les boissons froides et les aliments difficiles à digérer sont proscrits, concluent ce premier traité connu sur la chirurgie du cancer du sein(10).

En 200 ap JC, **Galien** (131–203 A-P JC) a fourni une description détaillée de la croissance anormale du sein. Il a noté que bien que le cancer puisse survenir dans n'importe quelle partie du corps, il était plus répandu dans les seins féminins, en particulier chez les femmes qui n'avaient pas de règles ou qui avaient des cycles menstruels anormaux. Comme Hippocrate, il croyait que le cancer du sein était causé par l'accumulation de « bile noire formée dans le foie au cours de l'hématose » qui n'était pas éliminée par la rate.

Galien a également noté que les tumeurs avec des veines de couleur foncée autour d'elles donnaient un aspect « crabe ».

Il a suggéré plusieurs options de traitement, y compris une forme de tumorectomie dans laquelle une incision a été faite autour de la tumeur et la masse entière excisée. Il a en outre conseillé aux médecins de « fluidifier » le sang d'abord à l'aide de médicaments avant de procéder à l'opération chirurgicale en avertissant qu'une hémorragie pouvait survenir pendant l'opération. Il a également suggéré l'utilisation de médicaments comme l'opium, l'huile de ricin, la réglisse et le soufre.

Après Galien il a fallu 1000 ans avant d'avoir de nouvelles évolutions pour traiter le cancer du sein(11).

### C. Au Moyen-Âge

Des méthodes brutes d'excision tumeur / mammaire, sans anesthésie, ont été pratiquées tout au long du Moyen Âge. Des dispositifs tels que l'instrument de mastectomie de Gerard Tabor qui ont été utilisés pour l'extirpation rapide du sein (figure1).

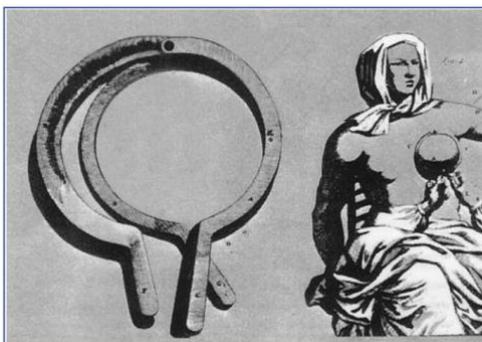


Figure 1 : Instrument de mastectomie(12)

Tout au long du Moyen Âge, l'étude du corps humain était interdite pour des raisons religieuses. En effet l'Église catholique a découragé la chirurgie des grosses tumeurs en 1162 et a favorisé le traitement à l'acide sulfurique, par exemple(5).

### D. En Chine durant l'Antiquité

Les premiers écrits médicaux chinois sur le cancer du sein ont été publiés en 375 après JC. Ce livre médical a été écrit par le célèbre taoïste chinois et le docteur Hong Ge (281–341 av. J-C).

Dans le volume cinq de ce livre, il décrit le cancer du sein comme « une bosse, dure comme une pierre et qui devient de plus en plus dure ». Cependant il n'y a pas eu plus de données découverte pendant cette période en Chine(13).

#### E. Dans le monde Arabe

C'est Avicenne, médecin et un philosophe persan, qui est l'auteur du Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb en Occident, il est connu sous le nom de Qanûn.

C'est une encyclopédie qui traite de la médecine, traduit de l'Arabe en latin par Gerard de Crémone en 1150 sous le nom de *Canon medicinae*. Au début du XVI<sup>e</sup> siècle la traduction a été refaite par Andra Alpago.

Ce livre est le plus important ouvrage de médecine du XVII<sup>e</sup> siècle bien que Leonard de Vinci ait rejeté les affirmations concernant l'anatomie en utilisant ses propres observations et Paracelse aurait brûlé l'ouvrage.

C'est aussi le premier ouvrage en langue Arabe imprimé à Rome en 1593 par Giambattista Raimondi.

Cette encyclopédie contient cinq livres, ces livres réunissent en un ouvrage unique les théories de Galien, d'Hippocrate, et de Dioscoride(14).

#### F. L'Europe au XVI<sup>e</sup> siècle

Après la découverte du système lymphatique par Olof Rudbeck (1630-1708) en 1652, René Descartes (1596-1650) a proposé la théorie lymphatique comme origine du cancer du sein, et donc qui contredit l'explication d'Hippocrate qui de son côté avait comme paradigme la théorie des humeurs.

John Hunter qui est un chirurgien (1728-1793) est reconnu comme le père de la chirurgie scientifique car il préconisait l'ablation du cancer ainsi que celle des ganglions lymphatique 100 ans avant que William Halsted n'introduise la mastectomie.

John Hunter sera aussi le premier à évoquer la notion d'hérédité du cancer, faire un lien avec l'âge et le climat(15).

C'est finalement Henri Le Dran (1685–1770) qui était un médecin et chirurgien Français membre de l'académie royal de médecine qui s'est rendu compte que le cancer n'est pas une maladie systémique mais une affection locale qui progresse par étapes en utilisant notamment les voies lymphatiques.

#### G. Du XX siècle au XXI siècle et la découverte de nouveau traitement

Des avancées majeures en oncologie et en chirurgie ont lieu pendant ces siècles :

## 1. Hormono dépendance

Il avait été observé que la croissance du cancer du sein chez les patientes fluctuait avec le cycle menstruel et que la croissance de la tumeur était plus lente chez les femmes ménopausées.

Dans une publication en 1896 intitulée « Sur le traitement des cas inopérables de carcinome de la maman : suggestions pour une nouvelle méthode de traitement, avec des cas illustratifs », Thomas Beatson (1848–1933) a rapporté l'observation d'une régression temporaire du cancer du sein métastatique chez deux patientes traitées par ovariectomie chirurgicale. Il a émis l'hypothèse que la sécrétion interne des ovaires favorise dans certains cas la croissance du cancer.

C'est pourquoi il est considéré comme le père du traitement antihormonal du cancer du sein. Cette hypothèse est en effet à l'heure actuelle vérifiée(5).

Le cancer du sein a été reconnu comme un problème majeur de santé publique dans le monde occidental et a stimulé un effort concerté du grand public dans la promotion de la sensibilisation au cancer du sein et la lutte contre la maladie.

De ce fait, de nouvelles techniques vont voir le jour et la chirurgie totale va régresser peu à peu.

## 2. Radiothérapie

Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) un professeur de physique allemand va découvrir les rayons X.

C'est seulement trois ans plus tard que Marie et Pierre Curie Bequère vont découvrir la radioactivité. Les rayons X furent utilisés pour le diagnostic et le traitement du cancer, la radioactivité a mis plus de temps à être utilisé au vu la complexité pour obtenir des radio-isotopes à cette époque(5).

## 3. Mammographie

La découverte des rayons X par Röntgen a jeté les bases de la mammographie. En 1913, Albert Salomon, un chirurgien allemand, a mené une étude histologique sur 3000 mastectomies. Il a trouvé des micro-calcifications dans les images radiographiques des tumeurs. Ses mammographies ont fourni des informations sur les tumeurs qui sont encore utilisées aujourd'hui

La mammographie n'est devenue une pratique courante que lorsque Raul Leborgne a ravivé l'intérêt pour la mammographie des décennies plus tard, en 1949, Il a commencé à améliorer la qualité de l'image et a mis l'accent sur le diagnostic différentiel entre les calcifications bénignes et malignes.

La technologie de la mammographie a ainsi évolué en mammographie numérique assistée par ordinateur au début du 21<sup>e</sup> siècle(5).

## 4. Essais randomisés

Le Dr. Bernard Fisher, professeur de chirurgie à l'Université de Pittsburgh, est largement reconnu pour avoir apporté des essais cliniques et une méthodologie statistique à la recherche sur le cancer du sein. Il a ainsi exprimé la nécessité de réévaluer le traitement du cancer du sein.

Comme Galien, Fisher a affirmé que le cancer du sein était une maladie systémique. Il a émis l'hypothèse que les cellules cancéreuses ont tendance à se disséminer en utilisant les systèmes circulatoire et lymphatique, ce qui rend impossible la guérison du cancer par la chirurgie seule.

Au cours de son mandat en tant que président du *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) au début des années 1970, il a contesté la théorie de Halsted et a conclu que la chirurgie de tumorectomie moins invasive associée à une radiothérapie était une option plus efficace.

Fisher a publié plusieurs essais randomisés du milieu des années 1980 et a conclu que la mastectomie radicale n'était pas nécessaire étant donné que les taux de survie des femmes recevant une tumorectomie avec radiothérapie et chimiothérapie étaient les mêmes que les femmes subissant une mastectomie radicale(16).

#### 5. De nombreuses associations sont aussi créés

En 1990 est apparu le ruban rose pour sensibiliser la population pour la lutte contre le cancer du sein au États Unis, et c'est en 1994 que Octobre rose a été mis en place en France pour sensibiliser les femmes au dépistage mais aussi pouvoir amasser des fonds pour la recherche contre le cancer.

En France c'est le magazine Marie-Claire qui a lancé la première campagne entraînant la création de l'association « le cancer parlons en ». A cette époque la maladie était taboue est le but était de la rendre visible(17).

**La ligue nationale contre le cancer** : C'est une association à but de santé publique qui a été fondé en 1918. C'est le premier financeur non gouvernemental de la recherche contre le cancer. Elle comporte 103 comités départementaux, et est donc présente partout sur le territoire.

Elle n'a aucun lien avec la politique et a pour objectif d'informer, de sensibiliser et de prévenir pour lutter efficacement contre le cancer.

Elle aura aussi come rôle de changer les mentalités face au cancer améliorer la qualité de vie des malades et des aidants(18).

**L'association cancer du sein** : Elle a été créée en 1994 avec comme mission d'informer le grand public et de récolter des fonds pour la recherche.

En 2020, son nom a changé pour devenir « ruban rose » ce changement de nom a été fait pour mettre encore plus en avant la campagne et attirer de nouveaux partenaires(19).

**L'institut National du cancer** : L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer

Il a été créé par la loi de santé publique du 9 août 2004. Elle est placée sous la tutelle conjointe du ministère des Solidarités et de la Santé, et du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

Les missions de L'institut National du cancer

- **Coordonner les actions de lutte contre les cancers** : Il va coordonner son action avec les agences régionales de santé et assurer le suivi du plan cancer.
- **Initier et soutenir l'innovation scientifique, médicale, technologique et organisationnelle** : Il va lancer des appels pour des projets de recherche, il va donc pouvoir suivre ces projets et le financement.
- **Concourir à la structuration d'organisations** : L'institut va agir sur l'organiser des dépistages, des soins et de la recherche par des procédures de reconnaissances ou de labélisation
- **Produire des expertises** : Il va produire des rapports et des expertises, des avis pour le ministère de la santé. L'institut national du cancer va ainsi éclairer les décideurs et à guider les professionnels de santé
- **Produire, analyser et évaluer des données** : L'Institut développe l'observation des cancers par des outils de veille, des études, du recueil.
- **Favoriser l'appropriation des connaissances et des bonnes pratiques** : L'institut va apporter à la population des outils de formation, des sites internet, utiliser les réseaux sociaux pour favorises l'apparition de nouvelles connaissances dans la population générale, les malades mais aussi chez les professionnels de santé et les chercheurs(20).

L'institut national du cancer est donc important en France par son intervention dans la recherche, dans la santé publique et dans les soins. Suite à la création de cet institut, la premier plan cancer sera créé.

#### H. Les plans cancer :

##### 1. Premier plan cancer 2003-2007

Il a été mis en place par le gouvernement Chirac. Le plan est lourd et détaillé, il contient 70 mesures qui sont partagé en 6 chapitres

Le plan cancer va avoir pour objectif de :

- Rattraper le retard que la France a en matière de prévention
- Mieux organiser les dépistages
- Apporter des soins plus adaptés aux patients
- Développer la recherche

La mesure phare de ce plan cancer à été le dispositif de l'annonce, ce qui correspond à l'annonce au patient de sa maladie ou de sa rechute dans les meilleures conditions possible.

Ce dispositif d'annonce est réalisé en plusieurs étapes :

- Avec d'abord le temps de l'annonce de la maladie : cette annonce a lieu généralement dans un cabinet de ville. C'est également de la remise du plan personnalisé de soin, le plan personnalisé de soins comporte la stratégie thérapeutique qui a été décidé lors de la réunion pluridisciplinaire, ce plan personnalisé de soin contient également une liste de professionnel de santé à contacter en cas de problème.
- Ensuite le temps de l'accompagnement : c'est la possibilité au patient d'accéder à un professionnel de santé de son choix (infirmier, médecin pharmacien ...) qui pourra l'écouter, reformuler ce qui a été dit et évaluer les besoins du patient en soin de support. Il pourra aussi si besoin orienter le patient vers des structures adaptés ou d'autres professionnels compétent (psychologue, assistant social).
- Consultation de synthèse : Pour cela il est indispensable que le médecin traitant puisse avoir l'accès à toutes les informations en effet c'est le coordinateur en la ville et l'hôpital et entre les différents professionnels concernés. Lors de cette consultation le médecin traitant va reformuler, commenter et compléter ce qui a été préalablement dit au patient, il va aussi répondre aux questions du patient.

Hormis cette mesure d'autres ont été mise en place :

- Augmentation du prix du tabac ce qui a permis de baisser la consommation de tabac significativement.
- Interdiction de fumer dans les lieux publics et interdiction de la vente de tabac aux mineurs
- Interdiction de la promotion du tabac
- Prévention du tabac chez la femme enceinte
- Prévention de l'alcoolisme chronique

Le plan s'est aussi penché sur les inégalités sociales et sur l'exclusion social des patients atteints de cancer. Ils ont voulu créer des mesures pour le retour à l'emploi et une continuité de l'accès aux assurances et aux soins.

Ce premier plan cancer a pas été une réussite puisqu'il a permis une diminution significative du tabagisme et de l'alcoolisme ainsi qu'une meilleure prévention du cancer et de sa prise en charge notamment grâce à la coordination entre les professionnels de santé et à la création de l'institut national du cancer ainsi que de 7 cancéropôles.

Malheureusement bien que ce plan fût un succès, pour l'opinion public cela reste un échec puisque certains objectifs et mesures n'ont pas été respecté jusqu'au bout ou ont été délaissé donc un second plan a été mis en place(21).

## 2. Second plan cancer (2009-2013)

Le second plan a été réalisé par Roselyne Bachelot et par le professeur Jean-Pierre Grünfeld sous le gouvernement Sarkozy. Ce plan vise à renforcer le premier et à apporter des nouveautés pour lutter contre le cancer, il comprend plusieurs axes :

- Prévention et dépistage
- Recherche
- Développement des métiers et des formations en cancérologie
- Le parcours de soin
- La vie pendant et après le cancer

Ce plan va comporter en tout 30 mesures et 118 actions concrètes.

La nouveauté c'est une meilleure prise en compte des inégalités de santé et aussi permettre une prise en charge individuel et prenant en compte les facteurs individuels et environnementaux. Le rôle du médecin traitant est renforcé pour qu'il puisse intervenir plus efficacement à tout moment dans la prise en charge du patient.

La mesure qu'on retiendra ici c'est la création du programme personnalisé de l'après cancer (PPAC), c'est le renouement du patient avec sa vie quotidienne tout en maintenant une surveillance. Le but est ainsi de réduire le risque de rechute. Ce programme personnalisé prend le relai du programme personnalisé de soins. Le patient pourra y trouver la surveillance à effectuer et les soins de support dont il a besoin.

Le bilan de ce plan sera mitigé, la coordination ville-hôpital a été amélioré ainsi qu'une amélioration et une avancée des essais cliniques surtout au niveau du génome. Malgré cela, la France avait un retard en termes d'équipement d'imagerie comme les IRM ce qui produisait un retard de diagnostic important et donc un retard sur la mise en place d'un traitement adapté au patient au cancer(22).

La prévention a également fait un bond en avant en avance mais elle reste insuffisante de plus la démographie médicale commence à être préoccupante, des déserts médicaux commencent à apparaître.

## 3. Troisième plan cancer (2014-2019)

Le troisième plan cancer a été élaboré sous la présidence de François Hollande, il a été rédigé par Jean Paul Vernant, il s'inscrit dans la continuité des deux plans précédents. La priorité majeure de ce plan a été de réduire les inégalités et les pertes de chances des patients face au cancer. Enfin certains patients ont eu perte de chance à cause de leur situation sociale, territoriale. Il y aussi les inégalités de comportement, génétique.

Ce plan est décliné en 17 objectifs et 6 axes principaux qui sont :

- **Prévention et dépistage**

Une partie des cancers pourraient être évités grâce à des changements de comportements qui peuvent être multipliés comme l'arrêt du tabac, de l'alcool mais on peut aussi agir sur d'autres facteurs comme le surpoids ou l'environnement et au travail.

Ce plan va aussi une fois de plus renforcer le risque de rechute chez les patients ayant déjà eu un cancer donc la prévention est aussi importante pour ces personnes.

Au niveau du dépistage, des efforts vont encore être faits car plus le dépistage est précoce, plus on pourra traiter plus efficacement le cancer et avec des traitements moins lourds, ce dépistage précoce permettra une augmentation des chances de guérison.

Les deux premiers plans cancer ont permis le dépistage des maladies suivantes :

- Cancer du sein (avec la mammographie à partir de 50 ans)
- Cancer du col de l'utérus (avec les frottis)
- Cancer colorectal
- Mélanome

Ce 3<sup>ème</sup> plan cancer va permettre le dépistage du cancer du pancréas et du poumon et apporter la notion d'adhésion thérapeutique.

- **Parcours de soins**

Le but est d'améliorer la coordination entre les professionnels libéraux et hospitaliers avec la création du dossier communiquant en cancérologie (DCC). De plus la prise en charge du patient se fera en fonction de l'âge, un patient âgé sera pris en charge différemment d'un enfant. Globalement le délai d'attente pour effectuer des examens sera aussi diminué ce qui prouve l'efficacité du premier et second plan cancer.

- **Recherche clinique en cancérologie**

La France a mis l'accent sur la recherche avec le développement de l'oncogénétique, la création d'une plateforme permettant le séquençage des tumeurs et création d'un observatoire du cancer.

Le nombre de personnes dans les essais cliniques a aussi augmenté, et il est passé à 50.000 par an en 2019.

- **Continuité et qualité de vie du patient**

Comme nous l'avons précisé précédemment, il faut faire le maximum pour réduire le risque de rechute et second cancer d'où l'existence des soins de support.

- **La formation et les métiers en cancérologie**

L'accent a été mis sur la formation initiale mais aussi la formation continue pour que les professionnels de santé puissent prendre connaissance des nouveautés.

- **Optimiser le pilotage et les organisations pour une meilleure efficacité**

Au plan national le plan cancer sera piloté par le ministère de la santé et de la recherche avec l'institut national contre le cancer alors qu'au plan régional, elle sera pilotée par les agences régionales de santé(23).

#### 4. Quatrième plan cancer

A l'occasion de la journée nationale de la lutte contre le cancer, le 4 février 2021, Emmanuel Macron a lancé le quatrième plan cancer qui est inédit car il s'étale cette fois sur 10 ans au lieu de 5 ans. Pour le moment 3 objectifs ont été énoncés :

- Réduire de 60.000 cas par an les cancers évitables
- Dépister 1 million de personnes de plus chaque année
- Réduire à 1 tiers le nombre de patients souffrant de séquelles 5 ans après l'annonce.

Le budget est 1.74 milliard pour les 5 premières années du plan, ce qui est une augmentation de 20 % par rapport au précédent plan cancer(23).



## II. Qu'est-ce que le cancer du sein ?

Dans ce chapitre nous allons voir ce qui définit une cellule cancéreuse, ce sont les propriétés d'une cellule cancéreuse (figure2).

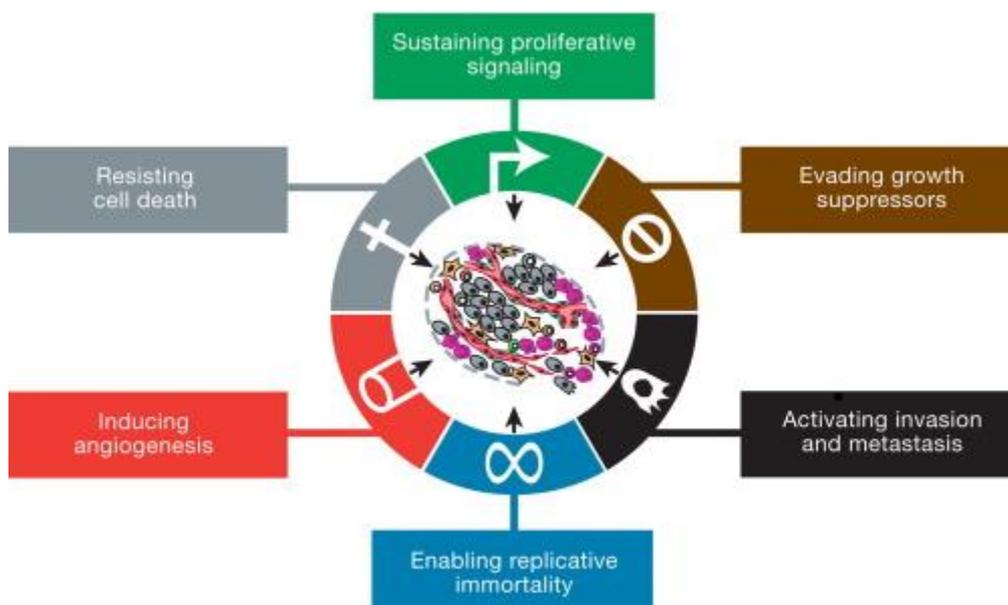


Figure 2 : Les propriétés d'une cellule cancéreuse (24)

### A. Une réplication illimitée

La première caractéristique des cellules cancéreuses est la capacité de la cellule à maintenir une prolifération chronique est illimitée.

En effet dans un tissu normal, les cellules vont être régulées grâce à des signaux qui vont induire : la prolifération des cellules ou l'apoptose, ce qui va permettre de maintenir une homéostasie cellulaire.

Les cellules cancéreuses vont déréguler ces signaux, de ce fait la prolifération de cellules va devenir incontrôlable.

Elles ont cependant la capacité de se développer sans ces signaux externes. Les cellules cancéreuses peuvent le faire de plusieurs manières :

- En produisant elles-mêmes ces signaux, appelés signalisation autocrine ; en activant en permanence les voies de signalisation qui répondent à ces signaux
- En stoppant les signaux qui empêchent une croissance.

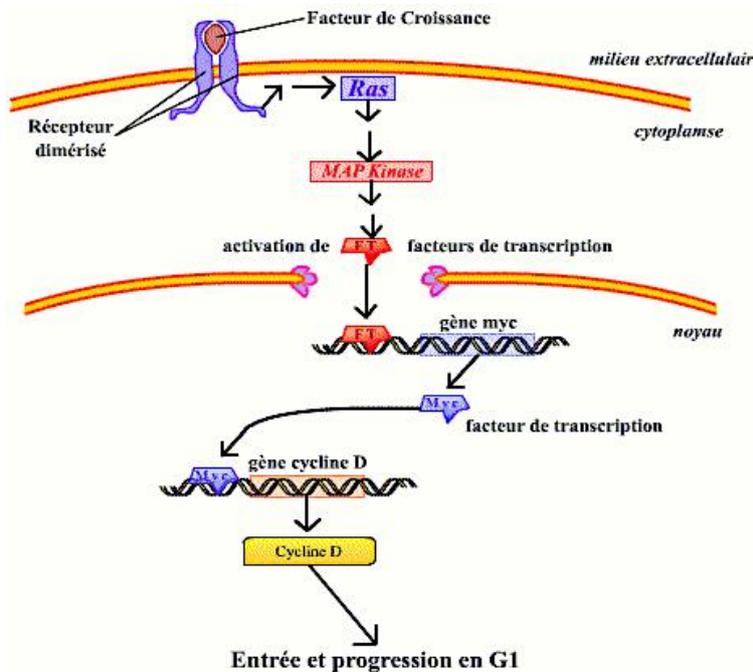


Figure 3 : Voie de signalisation pour rentrer en phase G1(25)

Sur ce schéma (figure3) on observe le changement d'état d'une cellule qui passe d'une phase stable à une phase de réplication, grâce au facteur de croissance ou un facteur mitogène qui va se lier au récepteur, nous pouvons voir une cascade de signaux qui vont amener la cellule à la phase G1 du cycle de réplication.

Dans une majorité de cancer cette voie de signalisation est altérée notamment avec une mutation de la protéine B-RAF.(26).

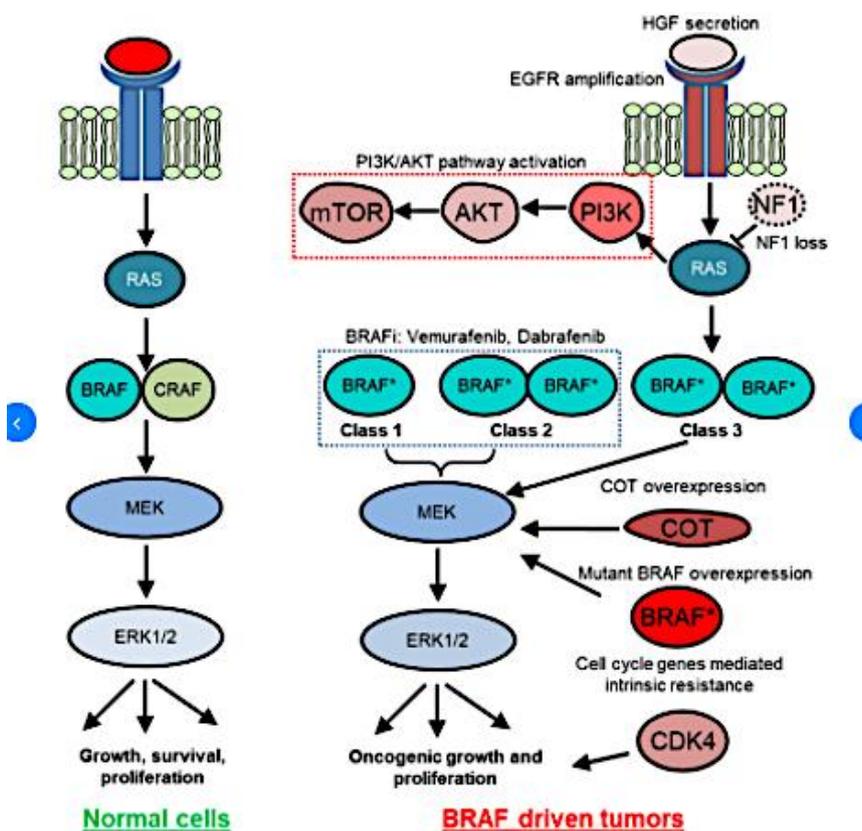


Figure 4 : Voie de signalisation de B-RAF(27)

On peut voir ici que B-RAF muté peut agir seul (figure4), en dimère ou de manière indépendante de RAS pour activer la cascade des kinases et induire la prolifération cellulaire,

Cette prolifération cellulaire peut amener aussi à entretenir une sécrétion autocrine des signaux de croissances(26).

### 1. Exemple de retro action négative

La protéine PTEN a une régulation négative sur la (PI 3-kinase ou PI3K). phosphatidylinositol 3'-kinase en dégradant son produit le phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate (PIP3) ce qui entraîne un rétrocontrôle négatif sur la prolifération cellulaire.

Dans les cellules tumorales nous avons une perte de ce retro contrôle négatif, le mécanisme qui entraîne cette perte d'activité est le plus souvent une méthylation du promoteur et donc une chromatine qui va prendre un aspect compact ce qui va empêcher le complexe de transcription de venir s'y accrocher et nous aurons au final une perte d'activité de PTEN(28).

### 2. Exemple de retro action négative avec mTOR

MTOR est impliquée dans la régulation de l'équilibre énergétique et le métabolisme, et donc une modification de l'activité inhibitrice de PTEN va entrainer une augmentation de l'activité PI3K et de son effecteur Akt/PKB ce qui va modifier le fonctionnement de mTOR ce qui va donner des maladies comme le diabète de 2, des cancers(28).

## B. Éviter les supresseurs de croissance

En plus de la capacité caractéristique d'induire et de maintenir des signaux de stimulation de croissances, les cellules cancéreuses peuvent également contourner les signaux qui régulent négativement la prolifération cellulaire.

Cette régulation négative dépend des gènes supresseurs de tumeurs, il en existe des dizaines qui ont été identifiés.

### Exemple de la protéine P53

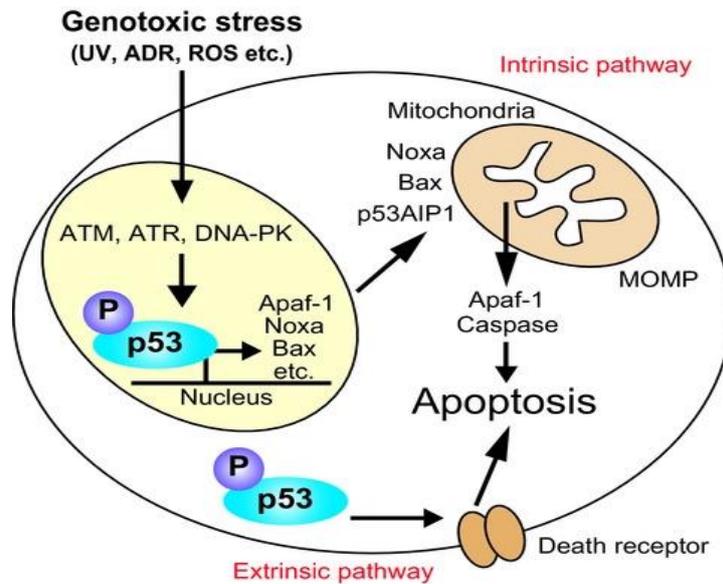


Figure 5 : Voie de signalisation de p53 (29)

Elle joue un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose, Jusqu'à 50 % de toutes les tumeurs humaines contiennent des mutants p53.

Dans les cellules normales, le niveau de protéine p53 est faible. Les dommages à l'ADN et d'autres signaux de stress peuvent déclencher l'augmentation des protéines p53 (figure3), qui ont trois fonctions principales : l'arrêt de la croissance, la réparation de l'ADN et l'apoptose (mort cellulaire)(30).

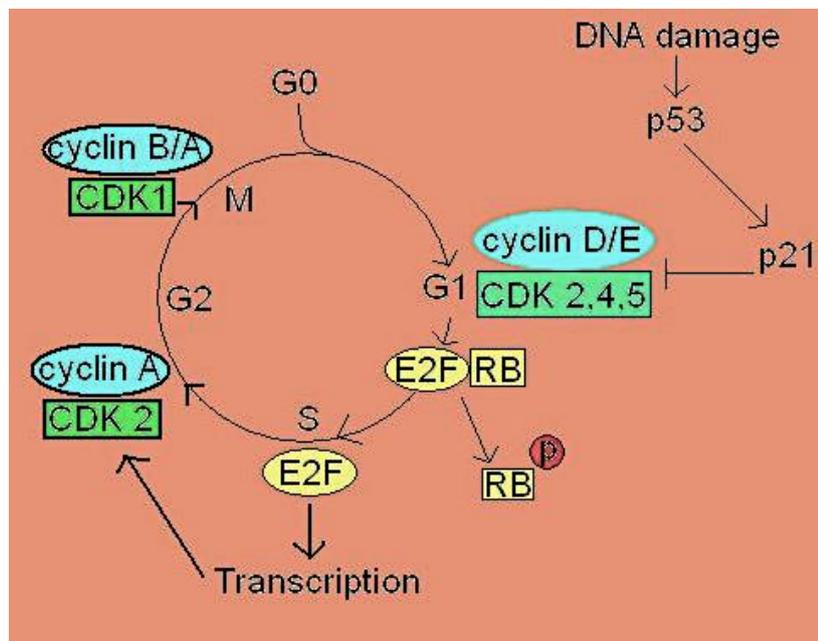


Figure 6 : Contrôle du cycle cellulaire et rôle de p53 (53)

L'arrêt de la croissance, va entrainer l'arrêt la progression du cycle cellulaire (figure6), empêchant la réplication de l'ADN endommagé. Pendant l'arrêt de croissance, p53

peut aussi activer la transcription de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. L'apoptose est le « dernier recours » pour éviter la prolifération de cellules contenant un ADN anormal.

L'apoptose se fait par activation de l'expression du gène Bax, en se dimérisant elle va permettre de transpercer la membrane mitochondriale ce qui va permettre au cytochrome C de sortir vers le cytosol et entraîner l'apoptose.

La protéine du rétinoblastome (pRB) est une protéine qui va contrôler le cycle cellulaire. On peut voir que cette protéine est régulée par la P53, quand il y aura un stress cellulaire ou des dommages cellulaires, il y aura phosphorylation de la p53 et induction de la production de la p21 qui va aller se lier au complexe cycline/CDK qui ne va donc pas pouvoir utiliser leur activité kinase sur pRB, cela donnera donc une libération du complexe E2F qui permettra à la cellule de rentrer en phase S.

Il faut noter qu'il existe aussi un mécanisme d'inhibition de contact : en effet dans une culture bidimensionnelle, il y a un mécanisme qui va assurer l'homéostasie cellulaire. Ce mécanisme est le produit du gène NF2, c'est un gène suppresseur de tumeur, sa protéine est la Neurofibromin 2.

À haute densité cellulaire, la Neurofibromin 2 devient hypophosphorylé et inhibe la croissance cellulaire alors que à faible densité cellulaire, NF2 sera phosphorylé et permettra une croissance cellulaire.

Donc s'il y a une mutation ou une altération d'un de ces gènes il y a une augmentation du risque de tumeurs(31).

### 3. Résistance à la mort cellulaire

Les cellules cancéreuses, perdent cette capacité d'apoptose, même si les cellules peuvent devenir grossièrement anormales, elles ne subissent pas d'apoptose.

Les cellules cancéreuses ont cette capacité en modifiant les mécanismes qui détectent les dommages ou les anomalies. Cela signifie qu'une signalisation appropriée ne peut pas se produire, donc l'apoptose ne peut pas s'activer. Ils peuvent également avoir des défauts dans la signalisation, ou dans les protéines impliquées dans l'apoptose, dont chacune empêchera également une apoptose correcte(31).

### 4. Angiogenèse

Les tumeurs nécessitent comme les tissus normaux une subsistance des nutriments de l'oxygène ainsi qu'une capacité à évacuer les déchets métaboliques et le dioxyde de carbone.

La différence avec les tissus normaux c'est que les tissus tumoraux vont développer des nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants.

Au cours de la progression tumorale des facteurs d'induction angiogénique vont rester actifs comme :

- Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui va être actif dans les conditions d'hypoxie.
- La thrombospondine-1 (TSP-1)

Cette néo angiogenèse va aussi aider à la dissémination des tumeurs et la création de métastases(32).

## 5. Invasion des tissus et métastases

L'invasion des tissus est le mécanisme par lequel les cellules tumorales se propagent dans les environnements voisins.

La métastase fait référence au processus par lequel les cellules tumorales se détachent de la tumeur primaire, migrent vers un nouvel emplacement et établissent une nouvelle tumeur ou une tumeur secondaire dans le nouvel environnement(33).

## 6. La migration des cellules tumorales

Les jonctions adhérentes sont des structures dynamiques qui se forment, se renforcent et se propagent, se dégradent puis se reforment lorsque leurs protéines associées créent des connexions avec leurs homologues des cellules adjacentes. La jonction Adhérente remplit plusieurs fonctions, telles que l'initiation et la stabilisation de l'adhésion cellule-cellule, la régulation du cytosquelette d'actine, la signalisation intracellulaire et la régulation transcriptionnelle. Elles peuvent apparaître comme des bandes entourant la cellule (qu'on nommera *zonula adherens*) ou comme des points d'attachement à la matrice extracellulaire.

Dans des conditions normales, cela aide à créer de l'ordre entre les cellules. Les jonctions cellule-cellule relient les cellules aux cellules adjacentes dans les tissus. Ils régulent également l'homéostasie tissulaire comme nous l'avons vu précédemment ; Mais elles vont aussi avoir un rôle dans la fonction de barrière tissulaire, la prolifération cellulaire et la migration.

Les défauts des jonctions cellule-cellule donnent lieu à un large éventail d'anomalies tissulaires qui perturbent l'homéostasie et sont courantes dans les anomalies génétiques et les cancers(34).

### III. Épidémiologie du cancer du sein en France et dans le monde

#### A. Cancer du sein en 2020 dans le monde

En 2020, plus de 2,3 millions de femmes ont été diagnostiqué comme ayant un cancer du sein et 685.000 sont décédées.

Le cancer du sein est le cancer le plus représenté chez la femme dans 140 pays sur 184 au total. Il représente 25% des cancers de la femme et 15% des cancers nouvellement diagnostiqués. Il touche autant les pays développés comme les pays qui sont moins développés.

La mortalité du cancer du sein augmente dans le monde depuis 2008, on a ainsi eu une augmentation de 14% de la mortalité et une augmentation des cas de 20%(35).

Le cancer du sein survient dans tous les pays du monde chez les femmes à tout âge après la puberté, c'est le cancer le plus mortel chez les femmes.

#### Breast cancer rates

The top 25 countries with the highest rates of breast cancer in 2018

Age-standardised rate per 100,000

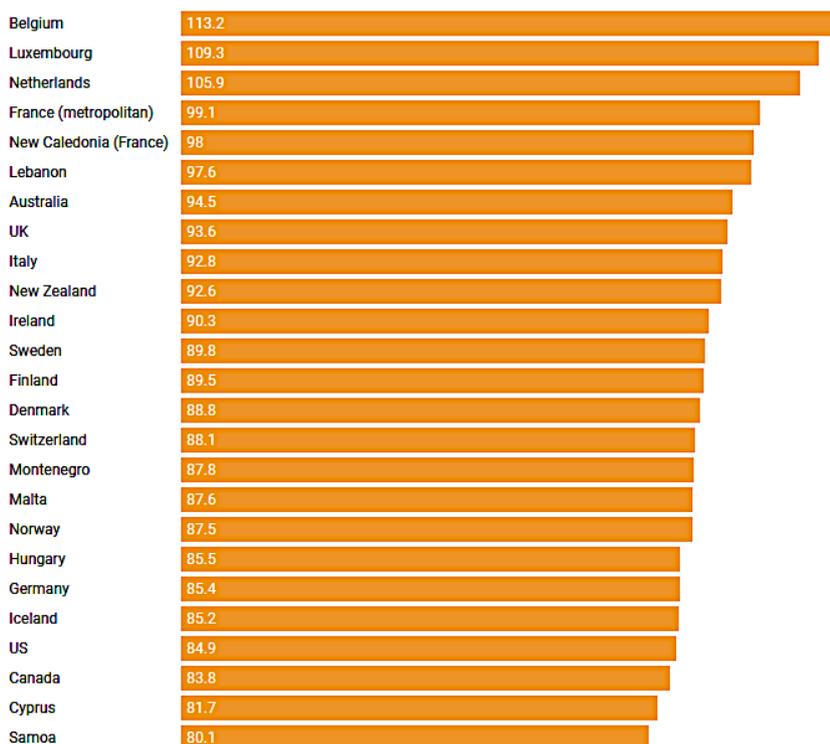


Figure 7 : taux standardisés de cancer du sein dans le monde (36)

Des taux standardisés selon l'âge sont utilisés dans ce tableau (figure7), c'est une mesure qui permet de comparer l'incidence du cancer du sein dans des populations qui diffèrent selon l'âge.

Sur cette figure on peut voir que la Belgique est le pays qui a le plus haut taux de cancer du sein, elle est suivie du Luxembourg, la France arrive en quatrième position,

globalement l'Europe est le continent le plus touché puis arrive l'Amérique du Nord avec les USA et le Canada en 22<sup>ème</sup> et 23<sup>ème</sup> position(36).

## B. Cancer du sein aux États-Unis

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes américaines après le cancer de la peau.

C'est la deuxième cause de décès causé par un cancer chez les femmes. Seul le cancer du poumon tue plus de femmes chaque année. Le risque qu'une femme ait un cancer du sein est de 1 sur 8 (12.5%) et le risque qu'une femme meurt d'un cancer du sein aux États Unis est d'environ 1 sur 39 (environ 2,6 %).

L'incidence du cancer de sein ne fait qu'augmenter surtout à cause du surpoids dans la population et de la baisse de la fécondité. Malgré cela le taux de mortalité baisse d'environ 1% par an chez les femmes de plus de 50 ans depuis 2013 notamment grâce aux avancés thérapeutiques et à la prévention.

À l'heure actuelle, il y a plus de 3,8 millions de survivantes du cancer du sein aux États-Unis. Cela inclut les femmes qui sont encore traitées et celles qui ont terminé le traitement.

Au niveau des ethnies, le cancer du sein est plus mortel chez la femme Afro américaine que la femme blanche cela s'explique est en partie en raison d'un diagnostic en raison qui effectué plus tard et donc d'un traitement sera plus long à être mis en place. En ce qui concerne les autres ethnies l'incidence est la plus élevé chez les Blancs non hispaniques (125,4/100 000 femmes) et la moins élevé chez les américains d'origine asiatique et chez les insulaire du pacifique (84,9/100 000 femmes).

En moyenne, toutes les 2 minutes, une femme est diagnostiquée avec un cancer du sein aux États-Unis(37).

## C. Cancer dans les pays en voie de développement

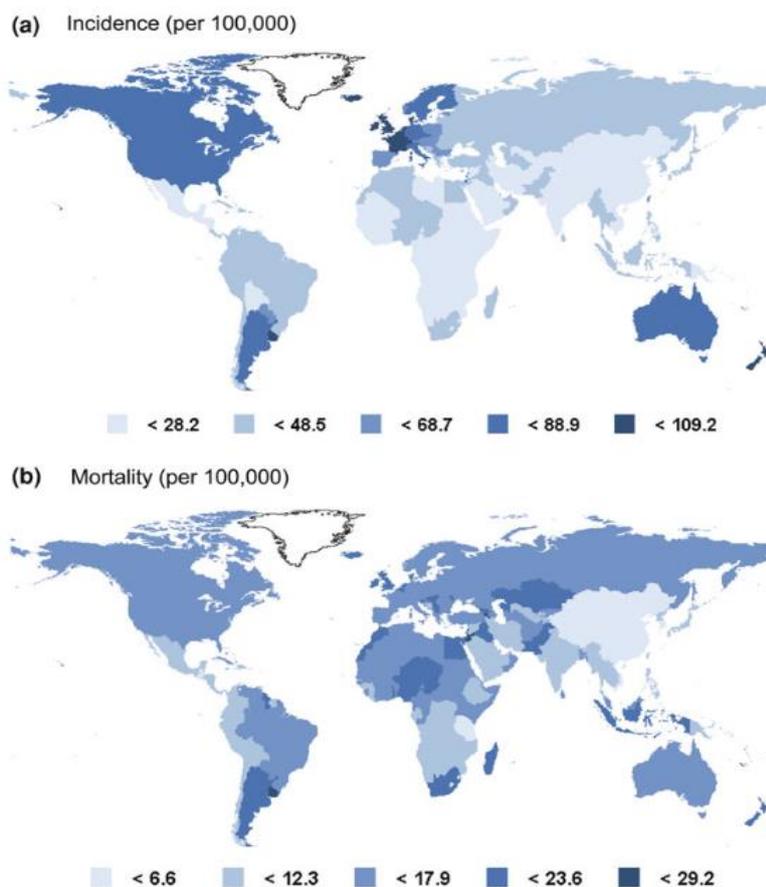


Figure 8 : Le cancer du sein dans les pays en voie de développement (38)

L'incidence et la mortalité du cancer du sein ont augmenté dans les pays en voie de développement contrairement aux pays qui sont dit développés où l'incidence a augmenté mais il y a en parallèle une diminution de la mortalité (figure 8).

On explique cela par l'adoption du mode de vie occidental par les pays en développement qui se caractérise par des mauvaises habitudes alimentaires et donc une augmentation du poids, des grossesses qui arrivent plus tard, un nombre d'enfants qui devient plus faible et une baisse de l'activité physique.

En ce qui concerne l'incidence qui est plus élevée dans les pays développés que dans les autres, elle s'explique par le développement de la mammographie, l'examen clinique des seins, la prévention (38).

On note que le Japon n'est pas concerné par ce problème.

## D. Cas particulier du Japon

L'incidence du cancer du sein au Japon augmente très lentement, cela est corrélé au mode de vie principalement, au Japon 1 femme sur 38 recevra un diagnostic de cancer du sein mais ce chiffre est en lente augmentation depuis 10 ans.

L'influence de la vie occidentale prend le dessus progressivement sur le mode de vie japonais et les facteurs dit protecteurs comme une alimentation saine à base de soja, de longues marches(38).

### E. Le cancer du sein en France

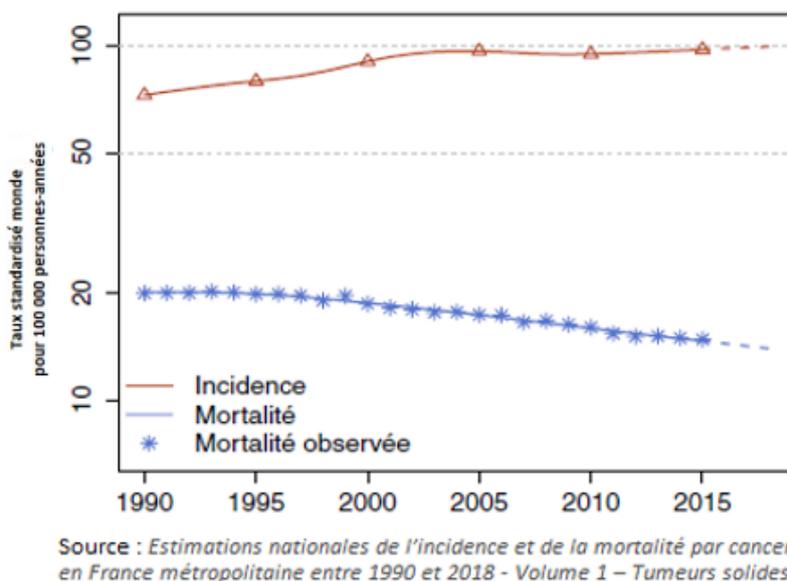


Figure 9 : Incidence et mortalité du cancer du sein en France (39)

C'est le cancer le plus représenté en France devant le cancer du côlon-rectum et le cancer du poumon, c'est celui aussi qui cause le plus de décès chez la femme avec 14 % des décès féminins par cancer en 2018.

Il y a eu 58 500 nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine en 2018 et 12 146 décès, en baisse de 1,6 % par an entre 2010 et 2018 comme aux États Unis.

Entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme est passé de 29 970 à 58 400 cas annuels, soit +1,1 % par an en moyenne ( figure9). On peut donc voir comme dans les autres pays développés une augmentation de l'incidence avec en parallèle une diminution de la mortalité(39).

## **IV. Facteurs de risques du cancer du sein**

### **A. Facteurs démographiques**

#### **1. Genre**

Être une femme prédispose au cancer du sein, en effet il ne représente que moins de 1% des cancers chez les hommes. Il touchera plutôt les hommes âgés qui ont un déséquilibre hormonal ou qui ont subi des rayonnements(40).

#### **2. Âge**

L'âge est connu comme un facteur de risque important, il augmente jusqu'à la ménopause puis tend à diminuer doucement de par les changements hormonaux. Les cancers qui se développent chez les jeunes femmes, sont plus agressifs, de plus grosses tailles et avec un taux de survie plus bas(40).

#### **3. Groupe sanguin**

Des études ont montré que les femmes de groupe sanguin A et Rhésus positif ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein, tandis que les femmes de groupe sanguin AB et Rhésus négatif ont un risque plus faible de développer un cancer du sein.

Malgré cela aucune autre étude n'est venue confirmer cela donc le lien n'est pas encore démontré(41).

### **B. Facteurs liés aux hormones**

#### **1. Âge des premières règles**

Les résultats de plusieurs études ont montré que plus l'âge des premières règles étaient précoces, plus le risque de développer un cancer du sein était accru. Des premières règles avant 12 ans augmente donc le risque de cancer du sein notamment dû à l'exposition hormonale qui sera plus précoce et longue(42).

#### **2. Ménopause**

Une ménopause plus tardive expose une femme pendant une plus longue durée aux œstrogènes et augmente ainsi son risque de cancer du sein. L'âge de la ménopause pour lequel un risque de cancer du sein est augmenté a été fixé à 50 ans(42).

#### **3. Grossesse à terme**

Une grossesse qui est menée à terme engendre un arrêt de l'exposition des cellules mammaires aux œstrogènes de manière temporaire depuis, cela va réduire le nombre de cycles menstruels de la femme.

Si cette grossesse est menée avant 20 ans elle n'aura pas d'impact ou réduira légèrement le risque de développer un cancer du sein. Au contraire si la grossesse est menée après 30 ans ou alors s'il n'y aucune grossesse qui est menée à terme alors on aura une augmentation du risque estimée à +3% par année supplémentaire avant la première grossesse(42).

#### 4. Avortement

Les résultats de 53 études épidémiologiques ont montré que l'avortement médicamenteux ou naturel n'augmente pas le risque de développer un cancer du sein(42).

#### 5. Allaitement

Il diminue le risque du cancer du sein(41).

#### 6. Nombre de cycle hormonale

Plus le nombre de cycle hormonale avant une première grossesse est élevée plus le risque de cancer du sein sera grand.

De ce fait on peut noter qu'une ménopause qui arrive précocement ou une ovariectomie seront un facteur protecteur(42).

### C. Facteurs liés au mode de vie

#### 1. Obésité & Surpoids

L'obésité est corrélée au cancer du sein en raison des taux plus élevés de conversion des précurseurs androgènes en œstrogènes par aromatisation périphérique dans le tissu adipeux.

D'autre part, des taux élevés d'insuline et de facteurs analogues à l'insuline en réponse à l'obésité peuvent aider à stimuler la croissance des cellules cancéreuses.

L'indice de masse corporelle (IMC) joue également un rôle dans la survie des patientes et est un prédicteur indépendant de survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Les femmes qui étaient obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) au moment du diagnostic du cancer du sein ont une chance survie plus faible que celles avec un IMC plus faible.

#### 2. Consommation d'alcool

Les résultats d'une enquête prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) ont montré une relation entre la consommation d'alcool et les récepteurs hormonaux. Les résultats de cette étude ont montré que le moment de la consommation d'alcool augmente le risque de développer un cancer du sein, et le risque de développer un cancer du sein est plus élevé chez les personnes qui consomment de l'alcool avant la première grossesse.

Le risque de cancer du sein augmente de 10 % chez les consommateurs d'alcool réguliers (c'est-à-dire plus de 10 verres par semaine), c'est le deuxième facteur de risque du cancer du sein(40).

### 3. Tabac

Le tabagisme est lié à un risque accru de développer un cancer du sein, le tabagisme actif mais aussi le tabagisme est un facteur de risque de développer cancer du sein, on note augmentation de ce risque de 16 % pour le tabagisme actif et 10% pour le tabagisme passif. Cela peut sembler peu mais au vu du nombre de cas de cancer du sein cela représente un chiffre non négligeable.

De plus ce risque sera majoré si l'initiation au tabac s'est jeune, c'est-à-dire entre 16 et 26 ans. Le tabac est ainsi le premier facteur de risque du cancer du sein(43)-(40).

### 4. Café

Dans l'ensemble, les données sur la consommation de café et le risque de cancer du sein sont controversées.

Certaines études vont donner le café comme facteur de risque, d'autres comme facteurs protecteurs de ce fait, on ne peut pas le classer comme facteurs de risque ni comme facteur protecteur(44).

### 5. Alimentation

La relation entre l'alimentation et la nutrition et le cancer a fait l'objet de nombreuses recherches.

On peut retenir des aliments à consommer modérément car ils ont été classés par le Centre international de recherche sur le cancer comme à risque pour l'homme comme :

- La charcuterie (groupe 1)
- La viande rouge (groupe 2)

Globalement, on retiendra que les aliments riches en acides gras poly insaturés, les viandes transformés et le sel sont à éviter.

Parallèlement des aliments comme le poisson, le curcuma, l'ail, les légumes et les fruits sont protecteurs ou non à risque lors de l'ingestion(44).

### 6. Activité physique

Une activité physique régulière diminue le risque de cancer du sein. Les recommandations actuelles pour limiter le risque de cancer sont de pratiquer une activité physique d'intensité modérée à vive pendant une durée minimale de 30 minutes à une fréquence d'au moins cinq fois par semaine.

Pour les personnes atteintes du cancer du sein, une réduction de la mortalité et de la morbidité a été constaté(45).

## 7. Vitamine D

Il existe une relation inverse entre le taux sérique de calcifediol et la taille de la tumeur du sein chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Le résultat d'une étude cas-témoins a montré que les femmes présentant une carence en vitamine D ont un risque accru de 27 % de développer un cancer du sein par rapport à celles présentant un taux sérique de calcifediol normal.

Une supplémentation en Vitamine D après la ménopause réduirait le risque de cancer du sein(46).

## 8. Durée du sommeil

Il n'y a pas de corrélation entre la durée du sommeil et le risque de développer un cancer du sein par contre il y a un risque accru de développer un cancer du sein pour ceux qui travaillent la nuit (donc travailler plus de 3h entre minuit et 5h) du fait de la modification du rythme circadien (rythme de 24 h contrôlé par une horloge biologique interne), les études supposent qu'il y a diminution de la sécrétion de mélatonine ce qui va entraîner une augmentation de la sécrétion d'œstrogène.

Ce risque est évalué à 25% et tend à diminuer quand le travail de nuit est arrêté(41).

## 9. Pollution de l'air

Le cancer du sein est plus fréquent dans les zones urbaines et les zones à haut niveau de pollution.

Le résultat de 15 études de cohorte dans neuf pays européens a également signalé une association entre la pollution de l'air et le taux d'incidence du cancer du sein post ménopausique chez les femmes européennes(41).

## 10. Diabète

Les femmes atteintes de diabète (en particulier celles atteintes de diabète de type II) ont un risque accru de 20 % de développer un cancer du sein

Chez les femmes ménopausées, et chez les personnes ayant un IMC supérieur à 26 kg/m<sup>2</sup>, l'hyperinsulinisme, l'hyperglycémie et l'inflammation et l'augmentation de la glycémie auraient des effets cancérigènes en provoquant des dommages sur l'ADN(41).

## 11. Radiations

Le risque de développer un cancer du sein chez les femmes confrontées à des radiations en raison d'antécédents de traitement anticancéreux de dépistage ou de tuberculose ou la surveillance de la pneumonie est deux à trois fois plus élevée.

Ce risque est surtout à prendre en compte chez les femmes avant 40 ans(47).

## 12. Contraceptifs oraux & traitements hormonaux substitutifs

En ce qui concerne les contraceptifs oraux une augmentation faible du risque de cancer du sein chez les utilisatrices d'oestro-progestatifs a été observé, mais ce surrisque semble disparaître 10 ans après son arrêt.

Enfin pour les traitements hormonaux substitutifs ils augmentent significativement le risque de cancer du sein, en particulier on peut noter une augmentation de 70% du risque après la prise de progestatif de synthèse combiné à des œstrogène par contre cette augmentation n'a pas été retrouvée avec la combinaison œstrogène et progestatif micronisé à court terme (durée inférieure à 4 ans) (48).

### D. Statut socioéconomique

Le cancer du sein est plus élevé chez les femmes ayant un statut socioéconomique plus élevé, ce qui peut être dû aux effets directs de facteurs de risque importants tels l'âge plus tardive de la grossesse ou le fait d'avoir moins d'enfants(41).

### E. Facteurs génétiques

#### 1. Mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2

Ces sont les deux gènes, les plus importants dans la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, en effet ils vont servir à réparer l'ADN lorsque des lésions lui auront été infligées, environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2.

En ce qui concerne le gène BRCA1 une femme qui aura une mutation sur ce gène présentera un risque de cancer du sein avant 70 ans de 65 % en ce qui concerne BRCA 2 une femme qui possède une mutation aura un risque de cancer du sein avant 70 ans de 45%(42).

#### 2. Syndrome de Cowden

Il est causé par une mutation qui touche un gène suppresseur de tumeur, le gène PTEN, il pourra donc être aussi responsable de cancer du sein(49).

#### 3. Syndrome de Peutz-Jeghers :

Il est causé par une mutation qui touche un gène suppresseur de tumeur, le gène LKB1. Il pourra donc être aussi responsable de cancer du sein(50).

#### 4. Syndrome de Li-Fraumeni

Il est causé par une mutation qui touche un gène suppresseur de tumeur, le gène TP53 il pourra donc être aussi responsable de cancer du sein(51).

## 5. Ataxie télangiectasie (AT)

Il est causé par une mutation qui touche un gène qui permet de réparer l'ADN, le gène ATM, il pourra donc être aussi responsable de cancer du sein(52).

## 6. Descendance juive ashkénaze

On estime que 1 femme juive ashkénaze sur 40 est porteuse d'une mutation d'un gène BRCA, comparativement à 2 femmes de la population générale sur 1000. Elles sont donc plus à risque de développer un cancer du sein(53).

## V. Dépistage cancer du sein :

### A. Anatomie du sein

#### 1. Localisation

Le sein est un l'un des organes sexuels de la femme, il est situé sur la paroi thoracique antérieure et plus précisément entre la deuxième et la sixième côte, en avant des muscles pectoraux. Les seins sont le plus souvent asymétriques et de forme semi sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, alors qu'ils sont plus souvent de forme conique chez les femmes africaines.

La taille d'un sein est d'environ douze centimètre en hauteur et largeur mais va beaucoup varier d'une femme à une autre mais aussi chez la même femme au cours du cycle menstruel et tout au long de sa vie. La taille va aussi varier selon la région du monde dans laquelle on se trouve, ils seront plus volumineux dans les pays, Nordiques et de l'Est alors qu'ils seront plus petit dans les pays d'Afrique(54).

C'est la quantité de tissu adipeux qui va déterminer le volume du sein et contrairement aux croyances, la taille des seins n'a pas d'influence directe sur la capacité d'allaitement. Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme, la grossesse et de la lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme qui allaite. (55)

En position debout la poitrine à tendance à légèrement tomber ce qui crée le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. Ce sillon permet d'évaluer l'angle pariéto-mamelonnaire qui va définir le degré de ptose de la poitrine, Normalement cet angle est de 100 à 110° sur une femme debout(55).

En ce qui concerne les mamelons, ils se situent au niveau de la neuvième vertèbre dorsale, Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm(55).

Pour faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs, la surface du sein est subdivisée en quatre quadrants (56):

- Supéro-latéral
- Supéro-médial
- Inféro-latéral
- Inféro-média

#### 2. Fonction

Il a comme fonction principale la production du lait pour l'allaitement du bébé et du nourrisson qui se fera sous l'impulsion de la prolactine.

Secondairement il aussi une fonction sexuelle, c'est l'organe de la féminité d'où l'importance de le préserver un maximum tout au long de la vie de la femme, enfin il a aussi un rôle important au niveau de l'endocrinologie car il est sensible à différentes hormones comme l'œstrogène et la progestérone(56).

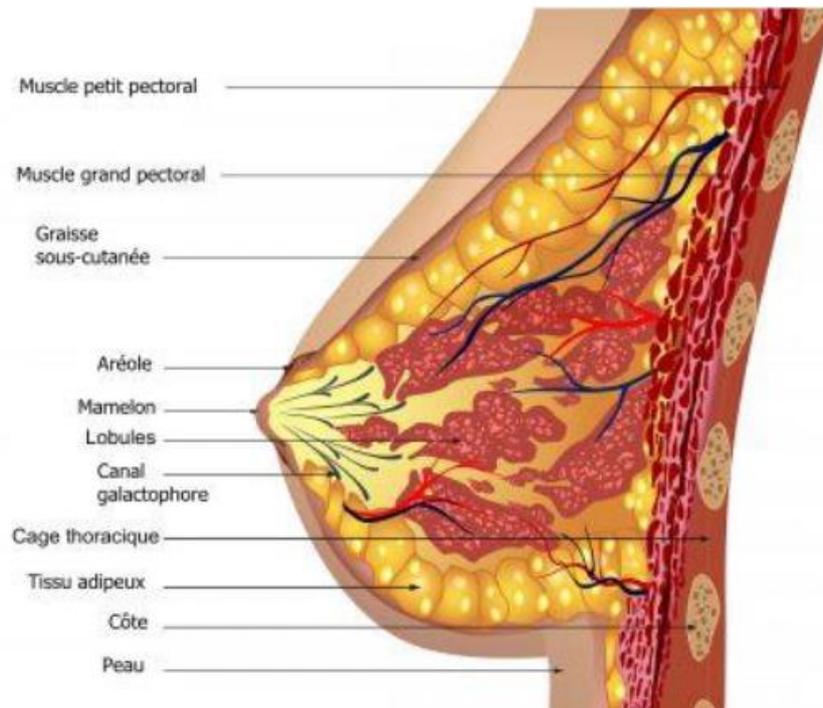


Figure 10 : Description de la glande mammaire (57)

Le sein est composé du mamelon et de l'aréole, qui sont les parties les plus sombres du sein (figure 10). Le tout forme une plaque aréolo-mamelonnaire (58). Le mamelon ne contient ni graisse ni glande sudoripare, en revanche il contient des fibres musculaires qui vont l'aider à se dresser lorsqu'il est stimulé.

Ce mamelon est cylindrique et séparé de l'aréole par un sillon à sa surface où l'on y trouve des pores qui sont les orifices d'aboutement des canaux galactophores.

C'est durant la puberté qu'il devient plus sombre et proéminent, notamment à cause des pics d'œstrogène et de progestérone.

L'aréole est composée de glandes sébacées qui sont des glandes sudoripares bien qu'ici elles ne soient pas composées de follicule pileux, ces glandes vont former des petites protubérances à la surface du sein : les tubercules de Morgagni, ces mêmes tubercules qui vont prendre le nom de tubercules de Montgomery pendant la grossesse. Ces glandes aréolaires vont avoir pour fonction de lubrifiant pour l'aréole et le mamelon en sécrétant des composés lipoides mais ils vont aussi avoir pour rôle de stimuler l'appétit du nouveau-né.

### 3. Vascularisation

Au niveau vasculaire, l'apport artériel du sein provient des :

- Artère thoracique interne pour la partie médiale du sein cette artère est aussi nommée artère mammaire interne c'est une collatérale de l'artère subclavière et donne l'artère épigastrique supérieure
- Artères thoraciques et thoraco-acromiales latérales pour la partie latérale du sein, ces branches viennent de l'artère axillaire.
- Artères intercostales postérieures, Ils irriguent la face latérale du sein dans les 2<sup>e</sup> 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> espaces intercostaux.

Les veines du sein suivent les artères, se drainant dans les veines axillaires et thoraciques internes(59).

#### 4. Le drainage lymphatique

Le drainage lymphatique du sein est d'une grande importance clinique en raison de son rôle dans les métastases des cellules cancéreuses du sein(figure11). Il existe trois groupes de ganglions lymphatiques qui reçoivent la lymphe du tissu mammaire :

- Ganglions axillaires (75 %)
- Ganglions para-sternaux (20 %)
- Ganglions intercostaux postérieurs (5 %)(59)

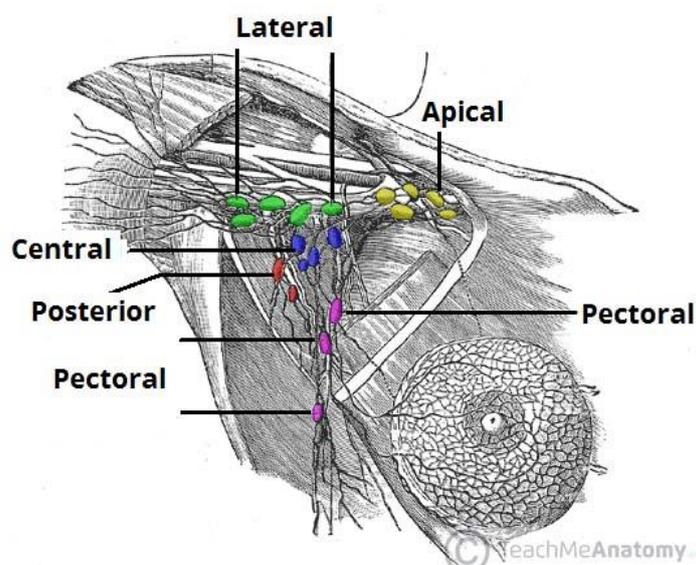


Figure 11 : La structure des ganglion du sein (60)

Le sein est innervé par les branches cutanées antérieure et latérale des 4<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> nerfs intercostaux. Ces nerfs contiennent à la fois des fibres nerveuses sensorielles et autonomes qui régulent le tonus des muscles lisses et des vaisseaux sanguins. Ces nerfs ne contrôlent pas la production et la sécrétion du lait. Ceci est régulé par les hormones prolactine et ocytocine qui sont sécrétées par l'hypophyse(59).

#### B. Recommandations & Objectifs

Le dépistage va concerner les femmes entre 50 et 74 ans, elles vont recevoir une invitation à réaliser une mammographie tous les 2 ans. L'objectif est de dépister des cancers précoces de petites tailles avant l'apparition des symptômes donc des cancers qui vont nécessiter des traitements moins long, moins lourd et plus efficaces(61)(figure12).

En France on utilise aussi le score D'Eisinger qui est obtenu après analyse de l'arbre généalogique et de l'histoire familiale permettant d'évaluer la nécessité d'une consultation avec un oncogénéticien(62).

## CALCUL DU SCORE D'EISINGER ET CONDUITE À TENIR

Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille .....	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans .....	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans .....	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans .....	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans .....	1
Cancer du sein chez un homme .....	4
Cancer de l'ovaire avant 70 ans .....	4

## RÉSULTATS

**3 ou + :**  
consultation d'oncogénétique

**Inférieur à 3 :**  
dépistage organisé

Source : Cancer du sein - Quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ? (INCa, septembre 2015)

Figure 12 : Calcul du Score d'Eisinger (62)

### C. Mammographie

#### 1. Définition

Une mammographie est un examen radiographique du sein. Il est utilisé pour détecter et diagnostiquer les maladies du sein chez les femmes qui ont des problèmes mammaires, tels qu'une grosseur, une douleur ou un écoulement du mamelon, ainsi que pour les femmes qui n'ont pas de problèmes mammaires.

Avant l'examen :

- Il ne faut pas mettre de déodorant, de talc, de crème ou de lotion sur les aisselles ou sur les seins le jour de l'examen. Ceux-ci peuvent apparaître sur la mammographie sous forme de taches de calcium.
- Éviter de porter des bijoux
- Porter des vêtements sur le haut du corps qui pourront s'ôter facilement
- Il faut décrire tout symptôme ou problème mammaire au radiologue qui effectue l'examen.
- Il faut ramener les mammographies antérieures les donner au radiologue si elles ont été effectuées à un endroit différent. Cette action est nécessaire pour comparer la situation actuelle et la situation antérieure. Souvent les résultats peuvent être donnés sur CD.
- Il faut demander quand auront lieu la remise de résultat pour ne pas paniquer si cela prend du temps.

Pendant la mammographie (figure 13), le radiologue positionnera le sein dans l'unité de mammographie. Le sein sera placé sur une plate-forme spéciale et compressé avec une palette en plastique transparent. Le radiologue comprimera progressivement le sein.

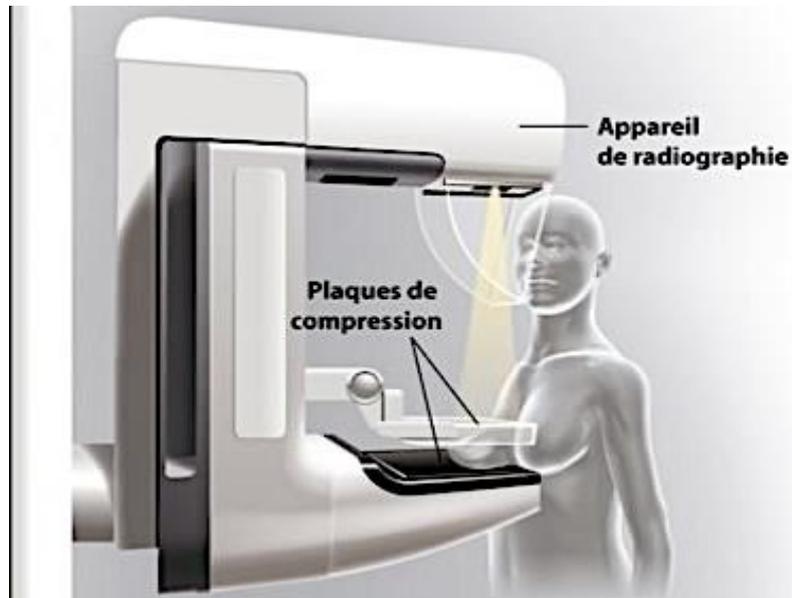


Figure 13 : Appareil à mammographie (63)

La compression mammaire est nécessaire pour :

- Égaliser l'épaisseur du sein afin que tous les tissus puissent être visualisés.
- Étaler le tissu afin que les petites anomalies soient moins cachées par le tissu mammaire.
- Comme la quantité de tissu mammaire sera plus fine, une utilisation d'une dose de rayons X plus faible sera utilisée donc cela sera bénéfique pour la patiente
- Diminuer le flou qui peut être causé par le mouvement du sein
- Réduire la diffusion des rayons X pour augmenter la netteté de l'image.

Lors de l'examen, il faut :

- Bien rester immobile
- Retenir son souffle

Tout ceci pour éviter de que l'image soit floue (64).

## 2. Fonctionnement de l'appareil

Lors d'une mammographie, le sein d'une patiente est placé sur une plaque de support plate et comprimé avec une plaque parallèle appelée palette. Un appareil à rayons X produit une salve de rayons X qui traverse le sein jusqu'à un détecteur situé du côté opposé. Le détecteur peut être soit une plaque de film photographique, qui capture l'image radiographique sur film, soit un détecteur à semi-conducteurs, qui transmet des signaux électroniques à un ordinateur pour former une image numérique. Les images produites sont appelées mammographies.

Sur une mammographie, les tissus de faible densité, tels que la graisse, apparaissent de couleurs foncés, tandis que les zones de tissus denses, telles que le tissu conjonctif et glandulaire ou les tumeurs, apparaissent plus blanches sur un fond gris.

Dans une mammographie standard, une vue de dessus et une vue latérale sont prises de chaque sein, bien que des vues supplémentaires puissent être prises si le médecin est préoccupé par une zone suspecte du sein(65).

Après l'examen il peut y avoir une sensation de gêne à cause de la poitrine qui est sensible au moment de l'examen(64).

### 3. Balance Bénéfice/Risque

#### Les avantages :

- La mammographie réduit le risque de décès par cancer du sein. Il est utile pour détecter tous les types de cancer du sein, y compris le cancer canalaire invasif et le cancer lobulaire invasif.
- L'utilisation de la mammographie pour le dépistage améliore la capacité du radiologue à détecter les plus petites tumeurs. Lorsque les cancers sont petits, la femme a plus d'options de traitement.
- La mammographie augmente la détection de petites excroissances tissulaires anormales confinées aux canaux galactophores du sein, appelées carcinome canalaire in situ (CCIS).
- Les rayons X n'ont généralement pas d'effets secondaires dans la plage diagnostique de cet examen de routine.

#### Les risques :

- Il y a toujours un faible risque de cancer en cas d'exposition excessive aux rayonnements. Cependant, étant donné la faible quantité de rayonnement utilisée en imagerie médicale, l'avantage d'un diagnostic précis l'emporte de loin sur le risque associé.
- Mammographies faussement positives : 5 à 15% des mammographies de dépistage nécessitent plus de tests. La plupart de ces nouveaux tests s'avèrent normaux. S'il y a un résultat anormal, un suivi ou une biopsie peut être nécessaire.
- Les femmes doivent toujours informer leur médecin et leur radiologue elles sont enceintes.

La procédure permet de détecter les cancers du sein, les tumeurs bénignes et les kystes avant qu'ils ne puissent être détectés par palpation.

La mammographie ne peut pas prouver qu'une zone anormale est cancéreuse, mais si elle soulève une suspicion significative de cancer, des tissus seront prélevés pour une biopsie(66)-(67).

Les tissus peuvent être prélevés à l'aide d'une aiguille ou d'une biopsie chirurgicale ouverte et examinés au microscope pour déterminer s'il s'agit d'un cancer. La mammographie est utilisée depuis environ 30 ans, et au cours des 15 dernières années, les progrès techniques ont considérablement amélioré à la fois la technique et les résultats(67).

### 4. Limites de la mammographie

La mammographie est le meilleur outil de dépistage du cancer du sein et le plus utilisé dans le monde cependant les mammographies ne détectent pas tous les cancers du sein. C'est ce qu'on appelle un faux négatif.

D'un autre côté, lorsqu'une mammographie semble anormale et qu'aucun cancer n'est présent, cela s'appelle un résultat faussement positif.

Les images mammographiques ne suffisent souvent pas à déterminer avec certitude l'existence d'une maladie bénigne ou maligne.

Il est très important de comprendre que tous les cancers du sein ne sont pas visibles à la mammographie. Les interprétations des mammographies peuvent être difficiles car un sein normal semble différent pour chaque femme.

La densité mammaire peut aussi rendre difficile la lecture de la mammographie et cette densité a tendance à augmenter depuis quelque année, enfin les implants mammaires peuvent aussi mettre en difficulté l'interprétation car les implants qui sont en silicone ne vont pas laisser les rayons X traverser et vont donc empêcher d'avoir une belle image des tissus environnants.

## 5. Types de mammographie

La mammographie conventionnelle. Elle correspond à une projection sur un film de radiographie, des tissus mammaires traversés par des rayons X.

Cette technique n'est plus utilisée(68).

### *a) Mammographie numérique*

Également appelée mammographie numérique plein champ (FFDM), est un système de mammographie dans lequel le film radiographique est remplacé par un appareil électronique qui convertit les rayons X en images mammographiques du sein. Ces systèmes sont similaires à ceux que l'on trouve dans les appareils photo numériques et leur efficacité permet de meilleures images avec une dose de rayonnement plus faible. Ces images du sein sont transférées vers un ordinateur pour examen par le radiologue mais aussi pour les stocker et les étudier de nouveau en cas de besoin. L'expérience de la patiente lors d'une mammographie numérique est similaire à celle d'une mammographie conventionnelle sur film.

Les systèmes de détection assistée par ordinateur recherchent dans les images mammographiques numérisées des zones anormales de densité, de masse ou de calcification pouvant indiquer la présence d'un cancer. Le système met en évidence ces zones sur les images, alertant le radiologue pour qu'il évalue soigneusement cette zone(69).

### *b) Tomosynthèse mammaire ou mammographie tridimensionnelle (3D)*

C'est une forme avancée d'imagerie mammaire où plusieurs images du sein sous différents angles sont capturées et reconstruites en trois ensembles d'images dimensionnelles. De cette façon, l'imagerie mammaire en 3D est similaire à l'imagerie

par tomodensitométrie (TDM) dans laquelle une série de fines « tranches » sont assemblées pour créer une reconstruction en 3D du corps.

Pour certains appareils de tomosynthèse la dose de rayonnement utilisée est légèrement supérieure à celle utilisée dans la mammographie conventionnelle mais elle reste dans des niveaux approuvés par la HAS.

Des études à grande échelle ont montré que le dépistage par tomosynthèse mammaire entraîne une amélioration des taux de détection du cancer du sein et moins de « rappels », des cas où les femmes sont rappelées du dépistage pour des tests supplémentaires en raison d'un résultat potentiellement anormal.

La tomosynthèse mammaire peut également entraîner un dépistage des petites tumeurs du sein qui peuvent être invisible sur une mammographie conventionnelle plus précocement. Cela engendre une diminution des biopsies.

On a ainsi une meilleure vue d'ensemble et donc une augmentation de la probabilité de repérer plus tumeurs.

Elle permet aussi d'obtenir des images plus nettes des seins dont le tissu mammaire est dense et donner avec une plus grande précision la taille, la forme et l'emplacement de l'éventuelle tumeur.

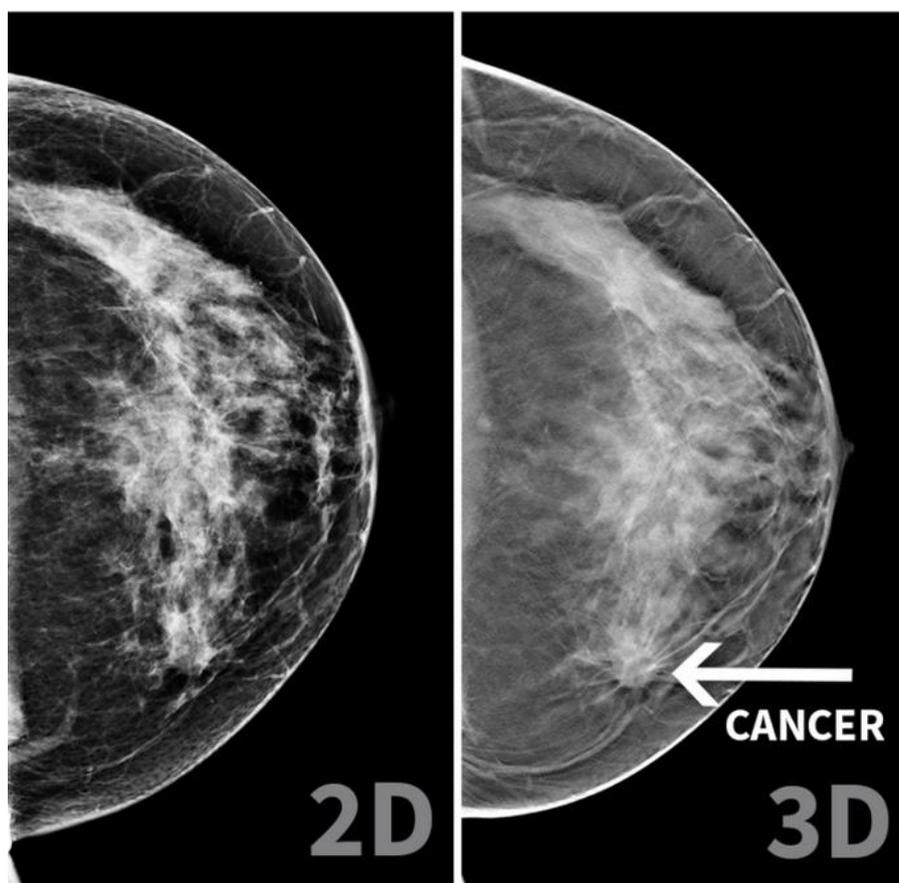


Figure 14 : Différence d'efficacité entre la 2D et la 3D(70)

Sur cette image( figure14) on peut voir la différence entre la 2D et la 3D on voit bien plus distinctement le cancer sur l'image en 3D (71).

## 6. Le futur de la détection du cancer du sein

C'est la tomographie optique (figure 15), c'est une technique qui va utiliser un laser infrarouge en utilisant un produit de contraste qui va se concentrer dans la tumeur s'il y en a une. En effet la tumeur contient jusqu'à 5 fois plus de sang que le reste du sein donc après l'envoi de rayon infrarouge, le rayonnement qui va être réfléchi par le produit de contraste va être détecté par des capteurs.

Elle permettra de différencier les tumeurs bénignes et malignes mais elle sera aussi utilisée pendant le traitement en étudiant les modifications de la vascularisation autour de la tumeur (72).

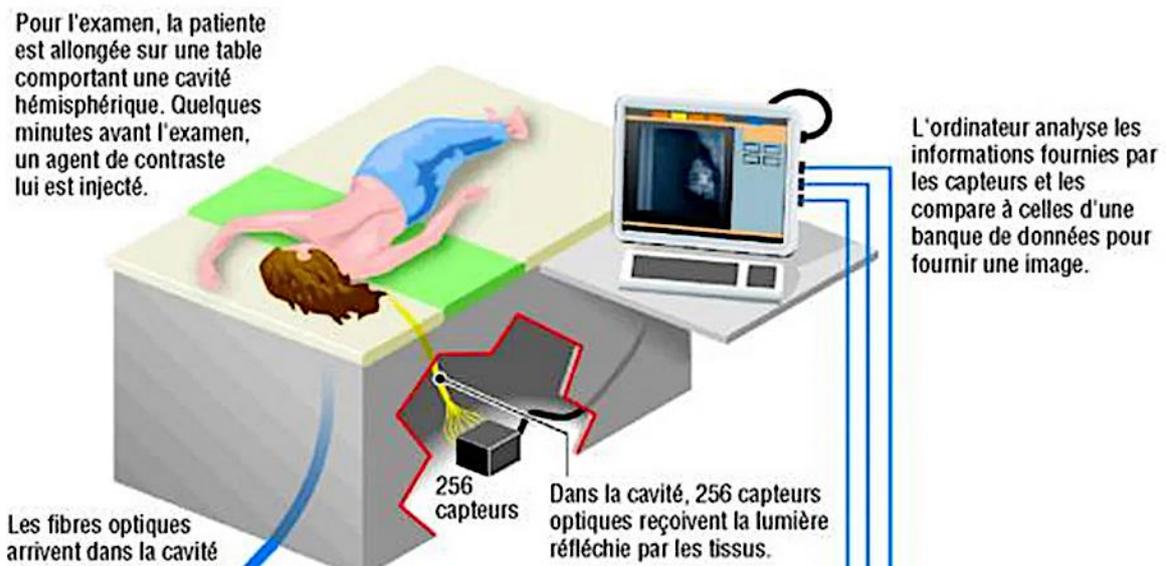


Figure 15 : Principe de la tomographie optique(73)

Une fois la mammographie effectuée, si une anomalie est décelée et qu'un cancer du sein est suspecté, il faut effectuer un certain nombre d'examen pour établir un diagnostic.

Le bilan initial avec un spécialiste aura pour objectif d'affirmer le diagnostic de cancer ainsi que d'en préciser le type d'histologie, son stade et sa gravité et enfin mettre en place un traitement après avoir cherché les facteurs prédictifs de réponse à ces traitements.

Les symptômes qui peuvent apparaître lors de l'apparition d'un cancer sont souvent peu ou pas connus alors qu'ils peuvent signaler la présence d'un cancer et donc alerter le médecin et la patiente avant d'effectuer un examen.

Connaître l'apparence et la sensation normales de seins est un élément important de la santé des seins. Bien qu'il soit important d'effectuer régulièrement des tests de dépistage du cancer du sein, les mammographies ne détectent pas tous les cas de cancers.

Le symptôme le plus courant du cancer du sein est une nouvelle bosse ou une nouvelle masse. Une masse dure et indolore qui a des bords irréguliers est plus susceptible d'être un cancer, mais les cancers du sein peuvent être sensibles, mous ou ronds. Ils peuvent même être douloureux. Pour cette raison, il est important de faire vérifier toute

nouvelle masse mammaire, grosseur ou modification mammaire par un professionnel de la santé expérimenté.

Les autres symptômes possibles du cancer du sein comprennent :

- Gonflement de tout ou partie d'un sein (même si aucune grosseur n'est ressentie)
- Capitonage de la peau (ressemblant parfois à une peau d'orange)
- Douleur aux seins ou aux mamelons
- Rétraction du mamelon (tournant vers l'intérieur)
- Peau du mamelon ou de la poitrine rouge, sèche, qui s'écaille où qui s'épaissit
- Écoulement du mamelon (autre que le lait maternel)
- Ganglions lymphatiques enflés (Parfois, un cancer du sein peut se propager aux ganglions lymphatiques sous le bras ou autour de la clavicule et y provoquer une grosseur ou un gonflement, avant même que la tumeur d'origine dans le sein ne soit suffisamment grosse pour être ressentie.)

Bien que l'un de ces symptômes puisse être causé par d'autres facteurs que le cancer du sein, si un patient en souffre, il faut le signaler afin que la cause puisse être trouvée(74)-(75).

#### D. Échographie

L'échographie mammaire utilise des ondes sonores pour faire une image informatique de l'intérieur du sein. L'échographie est utile pour examiner certains changements mammaires, tels que les nodules en particulier ceux qui peuvent être ressentis mais non visibles sur une mammographie mais aussi les changements chez les femmes ayant un tissu mammaire dense. Il peut également être utilisé pour examiner une zone suspecte qui a été vue sur une mammographie.

Elle est utile car elle peut souvent faire la différence entre les kystes remplis de liquide qui sont très peu susceptibles d'être un cancer et difficiles à identifier sur les mammographies, et les masses solides qui pourraient nécessiter des tests supplémentaires pour être sûr qu'il ne s'agit pas d'un cancer. L'échographie peut également être utilisée pour guider une aiguille de biopsie dans une zone afin que les cellules puissent être prélevées et testées pour le cancer. Cela peut également être fait dans les ganglions lymphatiques enflés sous le bras.

L'échographie est largement disponible, facile à utiliser et n'expose pas une personne aux radiations. Il coûte également moins cher que beaucoup d'autres options.

Un gel est appliqué sur la peau du sein et un instrument en forme de baguette appelé transducteur est déplacé sur la peau. Le transducteur envoie des ondes sonores et capte les échos lorsqu'ils rebondissent sur les tissus corporels. Les échos sont transformés en une image sur un écran d'ordinateur. Lorsque le transducteur est déplacé sur le sein, on peut ressentir une légère pression, mais cela ne devrait pas être douloureux.

L'échographie mammaire automatisée (figure16) est une option qui utilise un transducteur beaucoup plus gros pour prendre des centaines d'images qui couvrent

presque tout le sein. Elle est surtout utilisée chez les patients qui ont des seins plutôt denses(75).



Figure 16 : Échographie avec la méthode ABUS (76)

### E. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Pour aider à déterminer l'étendue du cancer du sein, l'IRM du sein est utilisée chez les femmes qui ont déjà reçu un diagnostic de cancer du sein, pour aider à mesurer la taille du cancer, rechercher d'autres tumeurs dans le sein et rechercher des tumeurs à l'opposé. Mais toutes les femmes qui ont reçu un diagnostic de cancer du sein n'ont pas besoin d'une IRM.

Bien que l'IRM puisse détecter certains cancers que l'on ne voit pas sur une mammographie, elle est également plus susceptible de trouver des éléments qui s'avèrent ne pas être des cancers (appelés faux positifs). Cela peut amener une femme à subir des tests et/ou des biopsies qui ne seront finalement pas nécessaires. C'est pourquoi l'IRM n'est pas recommandée comme test de dépistage chez les femmes à risque moyen de cancer du sein.

Pour certaines femmes à haut risque de cancer du sein, une IRM de dépistage est recommandée ainsi qu'une mammographie annuelle.

Tout comme les mammographies sont réalisées à l'aide d'appareils à rayons X spécialement conçus pour les seins, l'IRM mammaire nécessite également un équipement spécial. Tous les hôpitaux et centres d'imagerie ne disposent pas d'équipements dédiés à l'IRM mammaire.

L'IRM utilise des aimants puissants qui vont émettre des ondes électromagnétiques au lieu d'un rayonnement pour faire des images transversales très détaillées du corps. Les atomes d'hydrogènes des tissus mous vont se mettre à vibrer sous l'effet des ondes électromagnétiques, des signaux vont alors être émis et une caméra va les capter ainsi un ordinateur pourra reconstituer une image.

L'IRM crée donc des images de parties des tissus mous du corps qui seraient parfois difficiles à voir avec d'autres tests d'imagerie.

Conseils pour se préparer au test :

- Il n'y a pas de régime spécifique ou de préparation spéciale avant un IRM, il peut juste avoir éventuellement une injection de produit de contraste.
- Retirez les objets métalliques : avant le test, il sera demandé de se déshabiller.
- En ce qui concerne les implants médicaux, il ne faut même pas entrer dans la zone d'examen IRM à moins qu'un radiologue ou un médecin ne dise qu'il est acceptable de le faire si on porte, un défibrillateur ou un stimulateur cardiaque implanté ou un implant cochléaire (oreille) par exemple. Il faut toujours avertir le médecin ou le radiologue en cas d'implants médicaux.
- L'IRM mammaire est le plus souvent effectuée pendant que vous êtes allongé sur le ventre à l'intérieur d'un tube long et étroit. Être dans un espace restreint peut être un problème dans ce cas il est possible d'avoir une pré médication ou de chercher un établissement avec un IRM ouvert

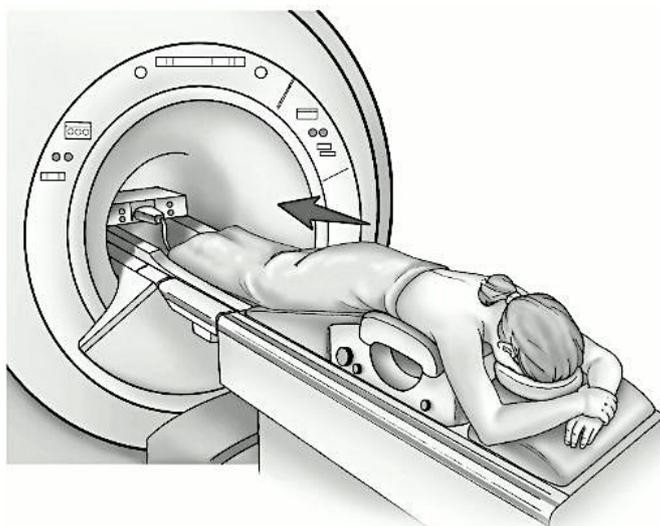


Figure 17 : Principe de l'IRM mammaire (77)

Les IRM (figure17) sont généralement effectuées en ambulatoire dans un hôpital ou une clinique. Allongé sur le ventre sur une table étroite et plate. Les seins pendent dans une ouverture de la table afin qu'ils puissent être scannés sans être compressés. Le radiologue peut utiliser des oreillers pour mettre à l'aise et empêcher de bouger. La table glisse ensuite dans un tube long et étroit.

Le test est indolore, mais il faut rester immobile à l'intérieur du tube étroit. On peut demander de retenir son souffle ou de rester très immobile pendant certaines parties du test. La machine peut faire des bruits forts comme des claquements d'où l'utilisation dans certaines installations de bouchons d'oreilles ou des écouteurs pour aider à diminuer le bruit pendant les tests. Il est important de rester immobile pendant que les images sont prises. Chaque série d'images prend généralement quelques minutes, et l'ensemble du test prend généralement entre 15 à 30 minutes. Après le test, il peut être demandé d'attendre pendant que les images sont vérifiées pour voir si d'autres sont nécessaires(77).

Les examens IRM les plus utiles pour l'imagerie mammaire utilisent un produit de contraste appelé gadolinium qui est injecté dans une veine de l'avant-bras ou pendant l'examen, ce qui permet de montrer clairement les détails du tissu mammaire. Il ne faut pas oublier d'informer le radiologue en cas d'allergie au produit de contraste.

## F. Biopsie mammaire

Lorsque les tests montrent une lésion suspecte du sein, il faudra réaliser un prélèvement et réaliser un examen anatomopathologique. La plupart des résultats de biopsie ne sont pas cancéreux, mais une biopsie est le seul moyen de le savoir avec certitude. Au cours d'une biopsie, un médecin prélèvera de petits morceaux de la zone suspecte afin qu'ils puissent être examinés en laboratoire pour voir s'ils contiennent des cellules cancéreuses.

### 1. La biopsie percutanée

La biopsie va être réalisée avec une aiguille, on va parler de microbiopsie (3 à 5 millimètres) ou de macrobiopsie (5 à 10 millimètres).

Le radiologue va s'aider si la biopsie s'avère difficile des radiographies ou d'une Échographie.

La biopsie percutanée est plus aujourd'hui plus utilisée que la biopsie chirurgicale car elle est moins couteuse, plus rapide et ne laisse pas de cicatrice visible sur la peau ni de trace sur les mammographies qui seront faites plus tard.

Elle est réalisée sous anesthésie locale, radiologue injecte un produit anesthésiant le long du trajet que va suivre l'aiguille de prélèvement, ensuite l'aiguille est insérée à travers une petite incision et le prélèvement est réalisé.

Enfin, un minuscule marqueur tissulaire (également appelé clip) est placé dans la zone où la biopsie est effectuée. Ce marqueur apparaît sur les mammographies ou d'autres tests d'imagerie afin que la zone exacte puisse être localisée pour un traitement ultérieur (si nécessaire) ou un suivi. Vous ne pouvez ni sentir ni voir le marqueur. Il peut rester en place pendant les IRM et ne déclenchera pas les détecteurs de métaux.

Aucun point de suture n'est nécessaire. La zone est recouverte d'un pansement stérile. Une pression peut être appliquée pendant une courte période pour aider à limiter les saignements.

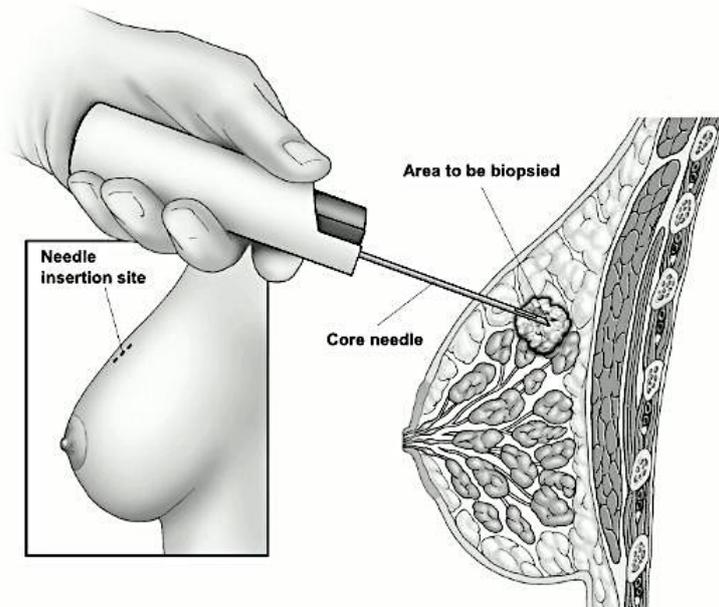


Figure 18 : Principe d'une biopsie (78)

Une biopsie (figure 18) peut provoquer des saignements, des ecchymoses ou un gonflement. Cela peut donner l'impression que la masse mammaire est plus grosse après la biopsie. Le plus souvent, les saignements, ecchymoses ou gonflements disparaîtront avec le temps (78).

## 2. Ponction cytologique

Au cours de cette procédure, une petite quantité de tissu ou de liquide mammaire est prélevée dans la zone suspecte et est vérifiée à la recherche de cellules cancéreuses.

Le médecin utilise une aiguille creuse très fine fixée à une seringue pour prélever une petite quantité de tissu ou de liquide d'une zone suspecte. L'échantillon de biopsie est ensuite vérifié pour voir s'il contient des cellules cancéreuses.

Cette technique ne nécessite pas d'anesthésique en effet l'aiguille utilisée est très fine (79).

## 3. Biopsie mammaire chirurgicale

Dans certaines situations, comme dans le cas où les résultats d'une biopsie à l'aiguille ne sont pas clairs, on peut avoir besoin de faire une biopsie chirurgicale. Au cours de cette procédure, un médecin découpe tout ou une partie de la masse afin de pouvoir rechercher des cellules cancéreuses.

Il y a 2 types de biopsies chirurgicales :

- Une biopsie **incisionnelle** n'enlève qu'une partie de la zone anormale.
- Une biopsie **excisionnelle** enlève la totalité de la tumeur ou de la zone anormale. Un bord (marge) de tissu mammaire normal autour de la tumeur peut également être prélevé, selon la raison de la biopsie.

Mais le plus souvent, cela se fait en ambulatoire sous anesthésie générale.

Une autre option consiste à faire la biopsie sous anesthésie locale mais elle est moins utilisée en France(78)

#### *a) Déroulement de l'intervention*

La peau du sein est coupée et le médecin enlève la zone suspecte. Ensuite il posera des points de suture. Une pression peut être appliquée pendant une courte période pour aider à limiter les saignements. La zone est ensuite recouverte d'un pansement stérile.

#### *b) Après une biopsie chirurgicale*

La biopsie peut provoquer des saignements, des ecchymoses ou un gonflement. Cela peut donner l'impression que le sein est plus gros après la biopsie. Le plus souvent, il n'y a rien à craindre et les saignements, les ecchymoses disparaissent avec le temps. Une biopsie chirurgicale peut laisser une cicatrice et le sein peut changer de forme en fonction de la quantité de tissus qui a été retiré.

#### *c) Les résultats de la biopsie*

Un anatomopathologiste examinera le tissu de la biopsie au microscope pour déterminer s'il contient des cellules cancéreuses.

Une fois ces étapes terminées, on aura un diagnostic et on connaîtra la nature et la caractéristique des anomalies :

- Le type de cancer
- Le stade du cancer
- Les caractéristiques de la cellule ainsi que la présence ou non récepteurs hormonaux
- La présence ou l'absence de récepteur HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain)

Une fois les caractéristiques données on va pouvoir rendre le diagnostic selon une nomenclature précise.

### G. Les types du cancer du sein

- Le carcinome canalaire in situ (CCIS) : c'est une tumeur des canaux lactifère du sein. C'est un cancer dit précoce car il se limitera au sein lors du diagnostic
- Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) : C'est la même chose que le CCIS mais il sera plus invasif. C'est le cancer du sein le plus commun
- Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) : Des cellules anormales vont se développer dans les glandes mammaires, ce n'est pas une tumeur mais il y a un risque de développer un cancer par la suite
- Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) : C'est le cancer du sein le plus rare, il va se développer dans les glandes puis se propager dans les tissus environnants
- Le cancer inflammatoire du sein : C'est un cancer rare mais très agressif avec un développement rapide, le sein sera rouge et gonflé

Ensuite on va parler de sous type, le sous type va définir la mutation à l'origine du cancer(80).

Les sous types (figure19) :

- **Récepteur hormonal positif** : Dans les seins il y a deux types de ceux aux estrogènes (ER) ainsi que des récepteurs à la progestérone (PR). On va savoir si la tumeur est dû à une hyper activation de ces récepteurs, le cancer sera alors qualifiée de ER-positif ou PR-positif. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme ménopausée il représente près 70% des cancers
- **HER-2 positif** : Il représente 15 à 30% des cancer du sein. HER-2 est un récepteur qui est à la surface des cellules, il est activé par un facteur de croissance ensuite il donnera l'ordre à la cellule de proliférer. Quand on trouve un excès de HER-2 à la surface de la cellule, il est généralement suractivé et donc on a une croissance anormale de la cellule
- **Triple négatif** : C'est un cancer qui ER, PR et HER-2 négatifs c'est-à-dire qu'il n'y a pas de mutation sur les gènes cités précédemment. C'est le plus fréquent chez les femmes jeunes, il représente 10 à 15 %% des cancers.
- **BRCA** : C'est la forme héréditaire du cancer du sein normalement les cancers sont sporadiques mais sous cette les individus porteurs d'une mutation sont prédisposés à développer un cancer du sein. C'est la forme la moins fréquente du cancer du sein elle représente 5 à 15 % des cancer du sein.

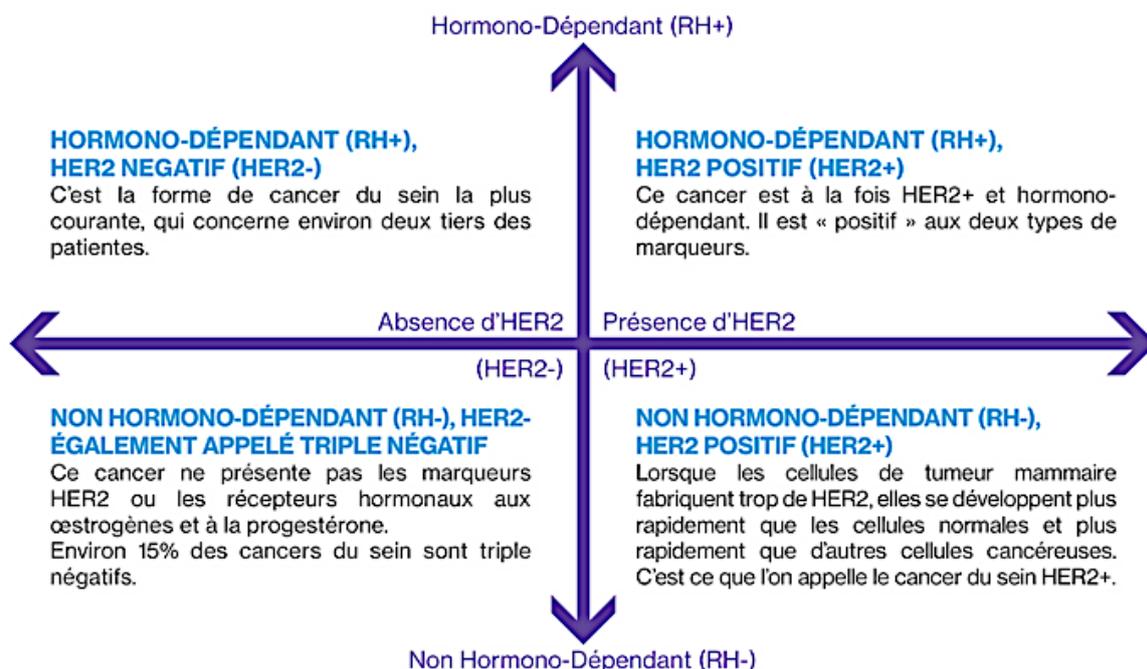


Figure 19 : Les types de cancer du sein (81)

Une fois que le type de cancer est connu, des examens complémentaires sont possibles. D'autres tests d'imagerie peuvent être effectués pour un certain nombre de raisons, notamment :

- Pour regarder les zones suspectes qui pourraient être cancéreuses
- Pour savoir jusqu'où le cancer pourrait s'être propagé
- Pour aider à déterminer si le traitement fonctionne

- Pour rechercher des signes possibles de cancer réapparaissant après le traitement

#### *a) Tests qui peuvent être effectués*

Une radiographie pulmonaire peut être effectuée pour voir si le cancer s'est propagé aux poumons.

#### **Tomodensitométrie (TDM)**

Une tomodensitométrie utilise des rayons X pour créer des images transversales détaillées du corps. Au lieu de prendre 1 ou 2 photos, comme une radiographie ordinaire, un tomodensitomètre prend de nombreuses photos et un ordinateur les combine ensuite pour montrer une tranche de la partie de votre corps étudiée. Ce test est le plus souvent utilisé pour examiner la poitrine et/ou le ventre pour voir si le cancer du sein s'est propagé à d'autres organes, comme les poumons ou le foie(82).

#### **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Comme les tomodensitogrammes, les IRM montrent des images détaillées des tissus mous du corps. Mais les IRM utilisent des ondes radio et des aimants puissants au lieu de rayons X. Ce test peut être utilisé pour examiner les seins ou d'autres parties du corps, telles que le cerveau ou la moelle épinière, afin de rechercher une éventuelle propagation du cancer(82).

**L'échographie** utilise des ondes sonores pour créer une image sur un écran vidéo. Les ondes sonores sont libérées par une petite sonde placée dans le vagin de la femme et un petit instrument semblable à un microphone appelé transducteur émet des ondes sonores et capte les échos lorsqu'ils rebondissent sur les organes. Un ordinateur transforme ces échos en une image sur l'écran. Une échographie peut être effectuée sur un sein ou dans la région des aisselles, ou même le foie(82).

#### **La tomographie par émission de positons (TEP)**

Une forme légèrement radioactive de sucre (appelée FDG) est injectée dans le sang et s'accumule principalement dans les cellules cancéreuses(82).

#### **La scintigraphie osseuse**

Une scintigraphie osseuse peut aider à montrer si le cancer s'est propagé aux os. Une petite quantité de matière radioactive est injectée dans le sang et s'accumule principalement dans les zones osseuses anormales. Il peut montrer tous les os de votre corps en même temps et peut trouver de petites zones de propagation du cancer qui ne sont pas visibles sur une radiographie standard(82).

#### *b) Nomenclature*

Le grade est basé sur le degré de ressemblance des cellules cancéreuses avec les cellules normales. La note est utilisée pour aider à prédire le pronostic et pour aider à

déterminer quels traitements pourraient fonctionner le mieux. Il correspond à l'agressivité du tissu cancéreux.

Critère	Note 1	Note 3
Architecture	La tumeur contient beaucoup de structures bien formées.	La tumeur contient peu ou pas du tout de structures bien formées.
Noyau	Les noyaux de la tumeur sont petits et uniformes.	Les noyaux de la tumeur sont gros et leur taille et leur forme varient.
Activité mitotique	Les cellules de la tumeur se divisent lentement = faible nombre de mitoses.	Les cellules de la tumeur se divisent rapidement = important nombre de mitoses.

Figure 20 : Critère pour définir le grade d'un cancer(83)

Un nombre de grade faible (grade 1) signifie généralement que le cancer se développe plus lentement et est moins susceptible de se propager.

Un numéro de grade intermédiaire (grade 2) signifie que le cancer se développe plus rapidement qu'un cancer de grade 1, mais plus lentement qu'un cancer de grade 3.

Un nombre de grade élevé (grade 3) signifie un cancer à croissance plus rapide qui est plus susceptible de se propager.

Une fois qu'une personne reçoit un diagnostic de cancer du sein, les médecins essaieront de déterminer s'il s'est propagé et, dans l'affirmative, dans quelle mesure. Le stade d'un cancer décrit l'étendue du cancer dans le corps. Il aide à déterminer la gravité du cancer et la meilleure façon de le traiter.

Les médecins utilisent également le stade du cancer lorsqu'ils parlent de statistiques de survie. Les cancers du sein au stade le plus précoce sont de stade 0 (carcinome in situ). Il va ensuite du stade I (1) à IV (4). C'est l'état d'avance géographique

En règle générale, plus le nombre est bas, moins le cancer s'est propagé. Un nombre plus élevé, comme le stade IV, signifie que le cancer s'est propagé davantage(84).

Les stades sont déterminés par 3 critères :

- La taille et l'infiltration de la tumeur
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre et leur emplacement : La médecin va rechercher systématiquement une atteinte des ganglions lymphatiques.
- La présence ou non de métastases : Les organes les plus souvent touchés par des métastases lors d'un cancer du sein sont le foie, les os et les poumons.

Ces 3 critères permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Ce système va utiliser la notation suivante :

- L'étendue (taille) de la tumeur (T) : quelle est la taille du cancer ? A-t-il grandi dans les zones voisines ?
- La propagation aux ganglions lymphatiques voisins (N) : le cancer s'est-il propagé aux ganglions lymphatiques voisins ? Si oui, combien ?
- La propagation (métastase) à des sites distants (M) : le cancer s'est-il propagé à des organes distants tels que les poumons ou le foie ?
- Statut des récepteurs des œstrogènes (RE) : le cancer possède-t-il la protéine appelée récepteur des œstrogènes ?
- Statut du récepteur de la progestérone (RP) : le cancer possède-t-il la protéine appelée récepteur de la progestérone ?
- Statut HER2 : le cancer fabrique-t-il trop d'une protéine appelée HER2 ?

La lettre va être suivie d'un chiffre de 1 à 4 ou de la lettre x

### **En ce qui concerne le T**

- TX : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
- T0 : aucun signe de tumeur primitive.)
- T1 (comprend T1a, T1b et T1c) : la tumeur mesure 2 cm ou moins.
- T2 : La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre. T3 : La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre.
- T4 : Tumeur de toute taille se développant dans la paroi thoracique ou la peau. Cela inclut le cancer du sein inflammatoire(84).

### **En ce qui concerne le N**

- NX : les ganglions lymphatiques à proximité ne peuvent pas être évalués (par exemple, s'ils ont été retirés précédemment).
- N0 : Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques voisins.
- N0(mol+) : les cellules cancéreuses ne peuvent pas être vues dans les ganglions lymphatiques des aisselles, mais des traces de cellules cancéreuses ont été détectées à l'aide d'une technique appelée RT-PCR. La RT-PCR est un test moléculaire qui permet de détecter un très petit nombre de cellules cancéreuses.
- N1 : Le cancer s'est propagé à 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires et/ou le cancer est détecté dans les ganglions lymphatiques mammaires internes (ceux situés près du sternum) lors de la biopsie du ganglion sentinelle.
- N1mi : Micrométastases (petites zones de propagation du cancer) dans les ganglions lymphatiques sous le bras. Les zones de propagation du cancer dans les ganglions lymphatiques mesurent au moins 0,2 mm de diamètre, mais pas plus de 2 mm.
- N2 : Le cancer s'est propagé à 4 à 9 ganglions lymphatiques sous le bras, ou le cancer a élargi les ganglions lymphatiques mammaires internes.
- N3 : soit : Le cancer s'est propagé à 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus, avec au moins une zone de cancer s'étendant sur plus de 2 mm, OU Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires), avec au moins une zone de cancer s'étendant sur plus de 2 mm(84).

### **En ce qui concerne le M**

M suivi d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est propagé à des organes distants, par exemple les poumons, le foie ou les os.

- M0 : Aucune propagation à distance n'est détectée sur les radiographies (ou d'autres tests d'imagerie) ou par l'examen physique.
- M1 : le cancer s'est propagé à des organes distants (le plus souvent aux os, aux poumons, au cerveau ou au foie) comme le montrent les tests d'imagerie ou l'examen physique, et/ou une biopsie de l'une de ces zones prouve que le cancer s'est propagé et est plus grand que 0,2 mm(84).

#### *c) Taux de survie et facteur pronostique*

Les taux de survie sont des estimations et sont souvent basés sur les résultats antérieurs d'un grand nombre de personnes atteintes d'un cancer spécifique, mais ils ne peuvent pas prédire ce qui se passera dans le cas d'une personne en particulier.

Les taux de survie donnent une idée du pourcentage de personnes atteintes du même type et du même stade de cancer qui sont encore en vie un certain temps (généralement 5 ans) après avoir été diagnostiquées. Ils ne peuvent pas vous dire combien de temps vous vivrez, mais ils peuvent vous aider à mieux comprendre la probabilité que votre traitement réussisse.

#### *Qu'est-ce qu'un taux de survie relative à 5 ans ?*

Un taux de survie relatif compare les femmes ayant le même type et le même stade de cancer du sein aux femmes de la population globale. Par exemple, si le taux de survie relative à 5 ans pour un stade spécifique du cancer du sein est de 90 %, cela signifie que les femmes qui ont ce cancer sont, en moyenne, environ 90 % plus susceptibles que les femmes qui n'ont pas ce cancer de vivre au moins 5 ans après avoir été diagnostiqué.

Le taux de survie selon le stade :

- Le taux de survie relative à 5 ans des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade 0 ou de stade I est plus de 99 %.
- Le taux de survie relative à 5 ans des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade II est de 93 %.
- Le taux de survie relative à 5 ans pour les cancers du sein de stade III est d'environ 72 %.
- Le taux de survie relative à 5 ans pour les cancers du sein de stade IV est de 22% notamment à cause des autres organes qui sont touchés

Ces taux de survie ne peuvent pas prédire les taux ultérieurs, les traitements du cancer du sein s'améliorent, ces taux sont à prendre en compte hors récurrence(85).

On a diagnostiqué plus de 55000 cas par an et il a causé plus de 12000 décès, la survie à 5 ans était de 88%.

L'âge médian au moment du décès est de 73 ans, le taux de mortalité baisse de 1.5% par an depuis 2005 grâce à la prise en charge précoce et les nouveaux traitements(85).

### *Facteurs pronostiques*

Le stade est le principal facteur pronostique du cancer du sein. Il y a moins de risque que le cancer du sein à un stade précoce de récurrence, donc il a un pronostic plus favorable. Le cancer du sein diagnostiqué à un stade ultérieur a un plus grand risque de récurrence, il a donc un pronostic moins favorable. Les médecins examineront si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques et la taille de la tumeur lorsqu'ils prédisent un pronostic.

La propagation ou non du cancer aux ganglions lymphatiques est le facteur pronostique le plus important du cancer du sein. Le cancer du sein qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques a un risque plus élevé de récurrence et un pronostic moins favorable que le cancer du sein qui ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le nombre de ganglions lymphatiques contenant un cancer (appelés ganglions lymphatiques positifs) est également important. Plus il y a de ganglions lymphatiques positifs, plus le risque de récurrence du cancer du sein est élevé. Le cancer du sein qui s'est propagé à 4 ganglions lymphatiques ou plus présente le risque le plus élevé de récurrence(86).

La taille de la tumeur est le 2<sup>e</sup> facteur pronostique le plus important du cancer du sein. La taille de la tumeur affectera le pronostic, quel que soit le nombre de ganglions lymphatiques cancéreux. Les tumeurs mammaires de 5 cm ou plus sont plus susceptibles de réapparaître après le traitement que les tumeurs plus petites. Les tumeurs du sein de moins de 1 cm et qui ne se sont pas propagées aux ganglions lymphatiques ont un pronostic très favorable(86).

Le grade du cancer du sein peut affecter le pronostic. Les tumeurs de bas grade ont un meilleur pronostic car elles se développent plus lentement et sont moins susceptibles de se propager que les tumeurs de haut grade(87).

Les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs ont généralement un bon pronostic. Elles sont souvent moins agressives, de grade inférieur et présentent un risque de propagation plus faible que les tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs. Ils répondent généralement bien à l'hormonothérapie(87).

Le cancer du sein HER2-positif est plus agressif et plus susceptible de se propager que le cancer du sein HER2-négatif. Ils sont également plus susceptibles de revenir après le traitement. Cela signifie que le cancer du sein HER2-positif a un pronostic moins favorable que le cancer du sein HER2-négatif.

Les femmes de moins de 35 ans ont tendance à recevoir un diagnostic de tumeurs plus agressives et de grade supérieur. Leur cancer du sein est souvent plus avancé

au moment du diagnostic. Cela signifie que les femmes plus jeunes courent un plus grand risque de récurrence de leur cancer du sein et un pronostic global plus sombre que les femmes ménopausées plus âgées(87).

La mutation du gène BRCA n'affecte pas le taux de survie à 5 et 10 ans(86).

#### *Si le cancer revient après un traitement*

Plus la période de temps avant la réapparition du cancer du sein est longue, meilleur est le pronostic. Les femmes dont le cancer du sein réapparaît plus de 5 ans après leur diagnostic ont généralement de meilleurs résultats que celles qui ont une récurrence moins de 2 ans après le diagnostic.

Le cancer qui réapparaît dans le sein (appelé récurrence locale) après une tumorectomie et une radiothérapie a un pronostic plus favorable qu'un cancer qui réapparaît dans d'autres organes (appelé récurrence à distance ou métastase à distance). Si le cancer réapparaît dans les muscles de la poitrine, il est plus probable que le cancer réapparaisse également dans une autre partie du corps (récurrence à distance). Par conséquent, un cancer qui récidive dans les muscles de la poitrine a un pronostic moins favorable. Le cancer du sein qui réapparaît dans le foie, les poumons ou le cerveau a un pronostic plus sombre que le cancer qui réapparaît dans d'autres parties du sein, le muscle de la poitrine ou les ganglions lymphatiques axillaires.

Le cancer du sein qui revient dans un os a un pronostic intermédiaire. Cela signifie qu'il a un meilleur pronostic que le cancer qui revient dans le foie, les poumons ou le cerveau, mais un pronostic plus négatif que le cancer qui revient dans la région du sein ou les muscles de la poitrine(87).

## VI. Traitements

### A. Chirurgie mammaire

La plupart des femmes atteintes d'un cancer du sein subissent une intervention chirurgicale dans le cadre de leur traitement. Il existe différents types de chirurgie mammaire, et elle peut être pratiquée pour différentes raisons, selon la situation. Par exemple, une intervention chirurgicale peut être pratiquée pour :

- Retirer autant de tissus que possible (chirurgie mammaire conservatrice ou mastectomie)
- Déterminer si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques sous le bras (biopsie du ganglion lymphatique sentinelle ou curage ganglionnaire axillaire)
- Restaurer la forme du sein après l'ablation du cancer (reconstruction mammaire)
- Soulager les symptômes du cancer

La chirurgie mammaire est suivie, le plus souvent, d'une hormonothérapie et/ou radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie.

Avant cette chirurgie, on peut effectuer un traitement dit « néoadjuvant » qui peut être une chimiothérapie ou une hormonothérapie. Ce traitement va être utile pour réduire la taille de la tumeur et ainsi faciliter l'intervention.

Il existe deux principaux types de chirurgie et un type secondaire pour enlever le cancer du sein :

#### 1. Chirurgie mammaire conservatrice

La chirurgie mammaire conservatrice (également appelée tumorectomie, mastectomie partielle ou mastectomie segmentaire) est une chirurgie dans laquelle seule la partie du sein contenant le cancer est retirée (figure21).

Les objectifs sont :

- Obtenir des berges d'exérèse microscopiquement saines
- Pouvoir reconstituer un galbe mammaire satisfaisant avec le sein restant
- Associer systématiquement (en France) une radiothérapie.

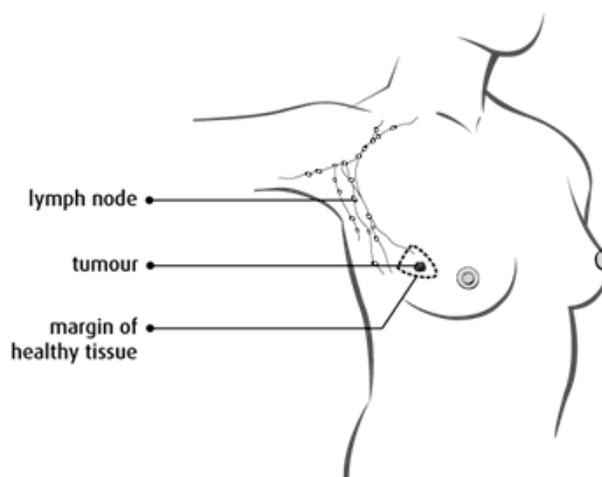


Figure 21 : Chirurgie conservatrice (88)

La chirurgie mammaire conservatrice est pratiquée dans un hôpital sous anesthésie ou générale. Le chirurgien fait une incision, dans le sein au-dessus ou à proximité de la zone anormale. Le chirurgien enlève la zone anormale ou la tumeur ainsi qu'une marge de tissu sain qui l'entoure. Après avoir retiré la tumeur, le chirurgien referme la peau avec des points de suture ou des agrafes spéciales. Un pansement est placé sur la plaie. L'équipe de soins retirera les points de suture ou les agrafes une fois l'incision guérie. Certains types de points de suture se dissolvent d'eux-mêmes.

Le tissu mammaire qui a été retiré sera ensuite envoyé à un laboratoire. Un anatomopathologiste examinera les bords de l'échantillon de tissu à la recherche de cellules cancéreuses.

S'il n'y a pas de cellules cancéreuses sur les bords du tissu retiré, cela sera signalé comme des marges claires ou négatives. S'il y a des cellules cancéreuses sur les bords du tissu retiré, cela est signalé comme des marges positives. Le chirurgien devra retirer alors plus de tissu, car les cellules cancéreuses laissées sur place peuvent se développer en une autre tumeur ou se propager. Une autre chirurgie mammaire conservatrice est effectuée pour retirer plus de tissu mammaire du même site chirurgical, ou une mastectomie est effectuée pour retirer tout le tissu mammaire.

Cette chirurgie conventionnelle est suffisante dans environ 80 % des cancers du sein opérés de manière conservatrice. Lorsque l'exérèse glandulaire ne peut être comblée par suture directe sans laisser de déformation importante, la chirurgie conservatrice fait alors appel aux techniques dites oncoplastiques(89).

## 2. Chirurgie mammaire non conservatrice

La chirurgie mammaire non conservatrice également appelée la mastectomie est une intervention chirurgicale au cours de laquelle tout le sein est retiré, y compris tout le tissu mammaire et parfois d'autres tissus avoisinants. Certaines femmes peuvent également subir une double mastectomie, au cours de laquelle les deux seins sont retirés(figure22).

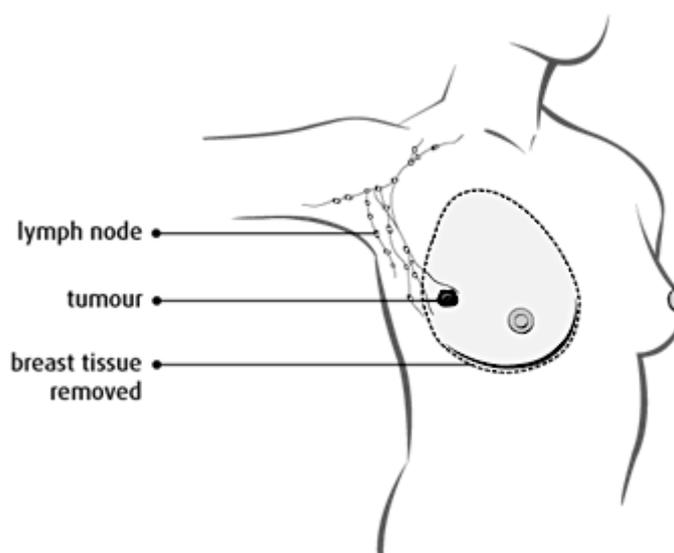


Figure 22 : Mastectomie totale (88)

On effectuera une mastectomie totale quand le rapport volume sein / volume tumeur ne permettra pas une mastectomie conservatrice mais aussi dans les cas de tumeurs multiples bien que cette option puisse être discutée si les tumeurs sont suffisamment proches les unes des autres pour être retirées en un seul bloc, tout en ayant des berges saines, avec une chirurgie conservatrice.

On va aussi préférer une mastectomie totale dans les cas de récurrence et enfin on la mastectomie totale sera effectuée quel que soit la réponse à la chimiothérapie peropératoire cas de sein inflammatoire.

Une mastectomie est effectuée dans un hôpital sous anesthésie générale. Après avoir retiré le sein et d'autres tissus, le chirurgien peut placer des tubes en plastique ou en caoutchouc dans la zone où le sein a été retiré ou sous le bras. Ces drains, éliminent le sang et le liquide lymphatique qui s'accumulent pendant la guérison. Le chirurgien ferme la peau avec des points de suture ou des agrafes. Un pansement est placé sur la plaie(90).

### 3. Mastectomie radicale modifiée

Une mastectomie radicale modifiée enlève tout le sein, le mamelon, la plupart ou tous les ganglions lymphatiques de l'aisselle et le tissu qui recouvre les muscles de la poitrine (appelé fascia pectoral). Les nerfs et les muscles sont généralement laissés en place(figure23).

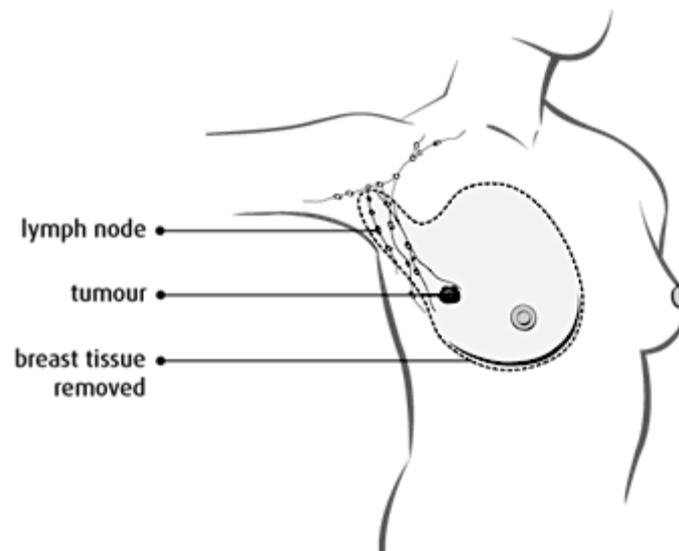


Figure 23 : Mastectomie radicale modifiée (85)

Ce type de mastectomie est utilisé pour le cancer du sein qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques. Elle est également utilisée pour traiter le cancer du sein inflammatoire(91).

### 4. Chirurgie des ganglions

#### a) Exérèse du ganglion sentinelle

C'est une procédure dans laquelle le chirurgien enlève uniquement le ou les ganglions lymphatiques sous le bras où le cancer se propagerait probablement en premier.

L'ablation d'un ou de quelques ganglions lymphatiques réduit le risque d'effets secondaires de la chirurgie, tels que l'enflure du bras, également appelée lymphœdème.

Il est possible de réaliser un examen du ganglion qui vient d'être enlevée en quelques minutes ce qui permet en cas de positif de réaliser un curage axillaire.

### *b) Curage axillaire*

Pour limiter le risque de récurrence de la maladie, il est parfois nécessaire de retirer un ensemble de ganglions lymphatiques axillaires(92).

### *c) Déroulement de la chirurgie*

Avant la chirurgie, il y a deux consultations qui vont avoir lieu quelques jours avant l'intervention :

- Une avec le chirurgien : Il va expliquer l'objectif de l'opération, les suites et les complications possibles. Lors de cette consultation le patient pourra poser toutes les questions qui lui viennent en tête. Le chirurgien informera également le patient qu'un échantillon de la tumeur sera prélevé pour pouvoir déterminer la sensibilité des cellules aux traitements. Il pourra également faire signer un consentement au patient pour que la tumeur soit conservée dans une tumorotheque.
- Une avec l'anesthésiste : La chirurgie se fera sous anesthésie générale. Cette consultation permettra donc d'évaluer les risques de l'anesthésie en prenant compte les antécédents chirurgicaux et médicaux. Il conseillera généralement d'arrêter le tabac pour éviter les complications post opératoire.

En cas de tumeur infiltrante, il faudra retirer les ganglions lymphatiques axillaires, le curage ganglionnaire va permettre de réduire le risque de récurrence.

## B. Radiothérapie

### 1. Principe

La radiothérapie fonctionne en dirigeant une dose élevée de rayonnement vers la tumeur d'une personne, ce qui endommage l'ADN fragile des cellules. Cela peut se produire de deux manières(figure24).

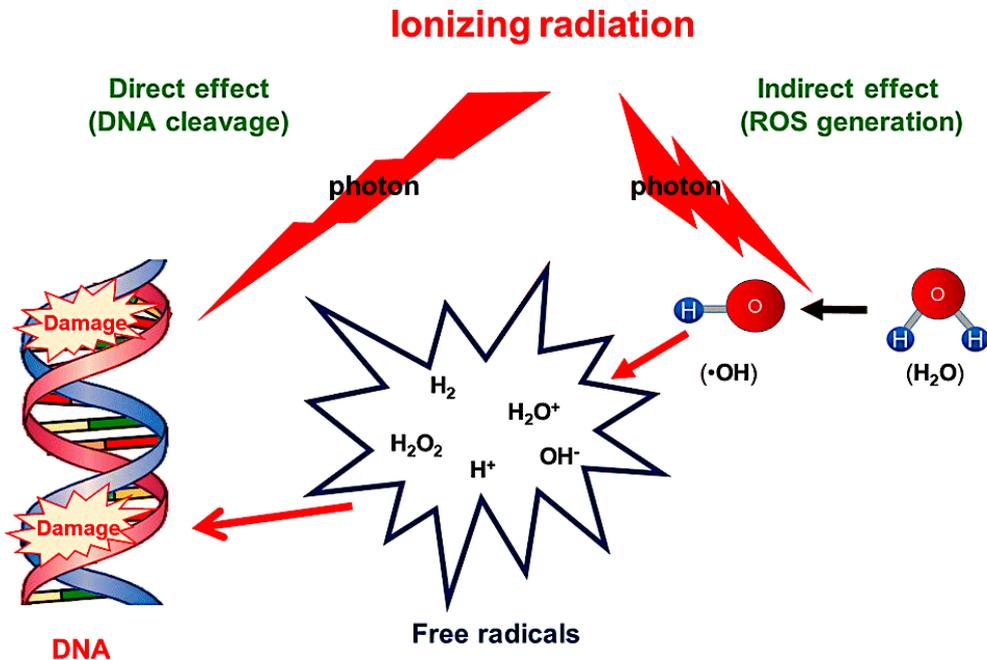


Figure 24 : Effet de la radiothérapie(93)

Le rayonnement peut endommager directement l'ADN en provoquant des ruptures le long des brins de matériel génétique, et il peut également déclencher la formation de molécules très réactives qui peuvent elles-mêmes détruire la cellule cancéreuse.

Les radiations peuvent aussi fracturer des brins d'ADN, étant donné que le rayonnement doit traverser les tissus sains pour atteindre sa cible, les cellules non cancéreuses peuvent également être endommagées par le traitement. Les cellules saines ont leurs propres outils pour réparer les dommages causés à l'ADN au fur et à mesure qu'ils surviennent, mais dans les cellules cancéreuses, ceux-ci sont souvent défectueux. Ainsi, alors que les cellules saines sont généralement capables de reconstituer leur ADN et d'éviter les conséquences fatales des radiations, les cellules cancéreuses ne le peuvent pas.

C'est pourquoi la radiothérapie est administrée aux patients au cours d'un certain nombre de séances étalées dans le temps cela permet aux cellules saines de récupérer. Tout dommage aux tissus sains est cependant un risque potentiel et peut entraîner des effets secondaires. La réduction de ce risque est cruciale pour rendre le traitement plus doux pour les patients, et c'est pourquoi les techniques modernes de radiothérapie visent à minimiser ces dommages collatéraux tout en maximisant la dose reçue par la tumeur.

## 2. Éligibilité

On va utiliser la radiothérapie dans les contextes suivants :

- Après chirurgie mammaire conservatrice, une radiothérapie externe de l'ensemble du sein est réalisée après une chirurgie mammaire conservatrice. Elle sera commencée généralement environ 4 à 6 semaines après la chirurgie.
- Après une mastectomie
- Pour les cancers du sein avec métastases pour ralentir la progression de celles-ci

En ce qui concerne la reconstruction du sein, elle sera effectuée après la radiothérapie car celle-ci peut entraîner des dégâts avec notamment une diminution du volume ou un changement de couleur du sein qui a été reconstruit.

### 3. Types de radiothérapie

Il existe **deux principaux types de radiothérapie** pour traiter le cancer du sein :

- La radiothérapie externe : Le rayonnement externe du faisceau est fourni par une grande machine appelée accélérateur linéaire. La machine dirige un faisceau de rayonnement vers la zone de traitement(94).
- Curiethérapie ou radiothérapie interne : utilise une substance radioactive scellée dans des graines ou de minuscules tubes qui sont placés à l'intérieur de votre corps directement dans le cancer ou à l'endroit où le cancer était. Cette technique n'est pas très utilisée dans le cancer du sein(95).

La protonthérapie, utilise des particules appelées protons plutôt que des rayons X pour traiter le cancer. La protonthérapie pour le cancer du sein n'est pas la norme de soins mais elle est encore à l'étude et n'est pas disponible dans tous les centres de traitement. L'avantage c'est que l'énergie des protons va être calculé pour qu'ils puissent aller à une profondeur calculée au préalable et donc délivrer toute l'énergie à la cible de plus ils vont en ligne droite et donc se dispersent peu le long du trajet et vont donc peu altérer les tissus adjacents(96).

On parle également d'une nouvelle technique émergente : la radiothérapie pré opératoire (figure25). De plus en plus, on se dirige vers ce qu'on appelle une désescalade thérapeutique ce principe consiste à avoir les mêmes résultats en utilisant le moins de traitement, le moins longtemps et les moins lourds ainsi que les moins invasifs. Elle est utilisée généralement dans la chirurgie conservatrice, une dose de rayons sera directement envoyée sur le lit tumoral pendant l'intervention chirurgicale. Une sonde de radiothérapie sera positionnée directement au contact des tissus et délivrera une dose de rayons pendant une trentaine de minutes(97).

Cette nouvelle technique permet de diminuer le nombre de séances de radiothérapie qui devront être effectuées après l'opération, on aura souvent une diminution de 5 à 6 semaines de radiothérapie.

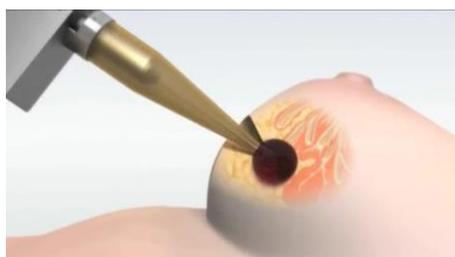


Figure 25 : Sonde de radiothérapie (98)

Pour effectuer cette radiothérapie on va utiliser un nouvel appareil qui est Intrabeam (figure26),



Figure 26 : Appareil Intrabeam(99)

Pour le moment en France cette technique est réservée aux patientes de plus de 60 ans ayant des risques de récives modérées, ce pronostic se base sur différents critères anatomopathologiques comme la taille de la tumeur, les résultats de la biopsie, l'envahissement ganglionnaire. A cause du cout de la machine qui peut aller jusqu'à 500.000 euros, seuls quelques centres en sont équipés.

#### 4. Déroulement du traitement par radiothérapie

**Avant la première séance** de traitement, il y aura deux étapes préalables :

- Une séance de planification de la radiothérapie aura lieu, au cours de laquelle un radio-oncologue va cartographier avec un scanner soigneusement la région mammaire à traiter pour cibler l'emplacement du traitement et les organes à protéger (cœur et poumons). Ceci est l'étape de repérage.
- La dosimétrie, le radio-oncologue utilise un logiciel informatique pour déterminer la dose de rayon à envoyer. Une fois la simulation et la planification terminées et plusieurs contrôles d'assurance qualité effectués, Avec l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste optimisent ainsi l'irradiation de façon à traiter au mieux la zone concernée tout en épargnant les tissus sains. Cette étape ne nécessite pas la présence du patient(100).

#### **Pendant la séance :**

Les appareils de radiothérapie sont très gros et peuvent rendre nerveux le patient lors de la première séance. La machine peut être fixée dans une position ou capable de tourner autour du corps pour donner un traitement dans différentes directions. La machine ne touchera pas le corps du patient pendant la séance donc il faudra le rassurer.

La séance se déroulera en **plusieurs étapes** :

- La plus souvent les patients sont allongés sur le dos pendant le traitement. Le bras de la patiente sera placé au-dessus de sa tête.
- Le patient sera positionné et sécurisé dans le dispositif d'immobilisation. Lorsque la patiente a subi une mastectomie au préalable, le radio oncologue peut placer une serviette humide ou un morceau caoutchouc sur la zone pour augmenter la dose de rayonnement à la surface.

- La machine sera alignée avec la première zone à traiter, le personnel sortira ensuite de la pièce, c'est une procédure normale pour éviter qu'ils ne soient exposés aux rayonnements, en revanche ils pourront toujours parler à la patiente et l'entendre.
- La machine sera allumée, le rayonnement est invisible. Selon le type de rayonnement et la dose, le traitement peut durer de 30 secondes à plusieurs minutes.
- L'équipe soignante retourne dans la salle pour positionner la machine et traiter un champ de traitement différent. La plupart des gens reçoivent un traitement sur deux à cinq champs chaque jour.
- Des radiographies seront effectuées de manière hebdomadaire pour vérifier, le traitement de la bonne zone par les rayonnements.



Figure 27 : Appareil de radiothérapie (101)

## 5. Effets secondaires de la radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent du type de radiothérapie qui est effectué et de sa localisation. En général, les effets secondaires ont tendance à se développer au fur et à mesure que le traitement se poursuit et peuvent être de plus en plus gênant vers la fin du traitement(102)-(100).

- Irritation de la peau : la zone de traitement peut devenir rouge, sèche et elle peut donner des démangeaisons. La peau foncée peut devenir plus foncée ou avoir une teinte bleue ou noire. Cela peut devenir douloureux et squameux, dans ce cas il faudra consulter un médecin qui pourra prescrire des crèmes ou des pansements pour y remédier. Les réactions cutanées commencent généralement à s'améliorer 2 semaines après la fin de la radiothérapie.
- Fatigue : Il s'agit d'un effet secondaire courant qui peut durer jusqu'à 2 mois après le traitement. Il faut essayer reposer suffisamment et de prendre son temps. En plus de cela il faut réaliser activité physique, comme de courtes promenades, qui donneront plus d'énergie. Il est normal de se sentir fatigué

et contrarié à certains moments pendant la radiothérapie et même ressentir de l'anxiété. De nombreuses personnes subissant une radiothérapie partagent ces sentiments.

- Douleurs et gonflements : Il peut arriver une des douleurs lancinantes dans la zone traitée qui durent quelques secondes ou minutes. Il est possible que la zone gonfle au fur et à mesure des traitements. Ces effets s'améliorent généralement rapidement après le traitement. Malgré cela les douleurs peuvent persister dans la zone traitée un long moment.
- Risque d'infection plus élevé : Le patient peut être plus à risque de contracter des infections si le nombre de globules blancs tombe très bas.
- Une gêne pour avaler : Elle est rare mais peut se produire si les ganglions près de la clavicule sont traités.
- Perte de poils aux aisselles : La radiothérapie à l'aisselle fera tomber les poils des aisselles de ce côté. Les cheveux commencent généralement à tomber deux à trois semaines après le début du traitement et la repousse peut prendre plusieurs mois. Pour certaines personnes, les cheveux perdus à cause de la radiothérapie peuvent ne jamais repousser.

La radiothérapie du sein peut provoquer aussi des **effets secondaires qui surviennent des mois ou des années après** la radiothérapie. Ils sont appelés effets tardifs.

- La radiothérapie rend les tissus moins extensibles. C'est appelé fibrose par rayonnement. La façon dont cela affecte les patients varie en fonction de la partie de votre corps qui a été traitée. La fibrose peut causer sur la poitrine une forme légèrement différente, sentir plus ferme ou plus dure après la radiothérapie mammaire
- Un lymphœdème du bras.
- Problèmes cardiaques : Les personnes ayant subi une radiothérapie du sein gauche courent un risque accru de problèmes cardiaques au fil du temps.
- Plexopathie brachiale : Il s'agit d'un effet secondaire rare causé par des dommages au plexus brachial, le faisceau de nerfs qui provient de la moelle épinière et se ramifie dans chaque bras. Les symptômes comprennent des brûlures, des picotements ou des engourdissements dans l'épaule, le bras ou la main.
- Pneumopathie radique Certains patients souffrent d'essoufflement, de toux sèche et/ou de douleurs thoraciques deux à trois mois après la fin de la radiothérapie. En effet, le traitement peut provoquer une inflammation et une cicatrisation des poumons, appelées pneumopathie radique. Ces symptômes peuvent sembler similaires aux symptômes de la pneumonie, mais ne disparaissent pas avec les antibiotiques. Ils peuvent être traités avec des corticoïdes, et la plupart des patients se rétablissent complètement avec le traitement.

### C. Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise des médicaments anticancéreux qui peuvent être administrés par voie intraveineuse ou par voie orale. Les médicaments circulent dans la circulation sanguine pour atteindre les cellules cancéreuses dans la plupart des parties du corps. Parfois, si le cancer se propage au liquide céphalo-rachidien, qui entoure et amortit le cerveau et la moelle épinière, une chimiothérapie peut être administrée directement dans cette zone (appelée chimiothérapie intrathécale)(103).

On va pouvoir distinguer **trois types de chimiothérapie** :

- La **chimiothérapie adjuvante** (après la chirurgie) : elle peut être administrée pour essayer de tuer toutes les cellules cancéreuses qui auraient pu être laissées ou qui se sont propagées mais qui ne peuvent pas être vues, même sur des tests d'imagerie. Ces cellules sont considérées comme microscopiques car elles ne peuvent pas être vues à l'œil nu. Si ces cellules pouvaient se développer, elles pourraient former de nouvelles tumeurs à d'autres endroits du corps. La chimiothérapie adjuvante peut réduire le risque de récurrence du cancer du sein.
- Pour le cancer du sein métastatique : La chimiothérapie peut être utilisée comme **traitement principal** pour les femmes dont le cancer s'est propagé en dehors de la région du sein et des aisselles à des organes distants comme le foie ou les poumons. La chimiothérapie peut être administrée soit lors du diagnostic de cancer du sein, soit après les traitements initiaux. La durée du traitement dépend de l'efficacité de la chimiothérapie et de sa tolérance.
- La **chimiothérapie néoadjuvante** : Une chimiothérapie néoadjuvante peut être administrée pour essayer de réduire la tumeur afin qu'elle puisse être retirée avec une chirurgie moins étendue. Pour cette raison, la chimiothérapie néoadjuvante est souvent utilisée pour traiter les cancers qui sont trop gros pour être enlevés par chirurgie lors du premier diagnostic, qui ont de nombreux ganglions lymphatiques impliqués dans le cancer ou qui sont des cancers du sein inflammatoires.

### 1. Principe d'administration

Les médicaments de chimiothérapie pour le cancer du sein sont généralement administrés dans une veine (IV), soit sous forme d'injection sur quelques minutes, soit sous forme de perfusion sur une plus longue période de temps. L'injection dans les veines, les fragilise et cela comporte un risque, qui est l'extravasation (le produit de la chimiothérapie se répand dans les tissus autour de la veine). C'est pour cela qu'on va préférer utiliser un dispositif le port-à-cath ou PAC, c'est un petit boîtier qui est placé sous la peau au niveau du thorax qui est lui-même relié à un cathéter placé sur une grosse veine profonde après que le boîtier ait été placé une radiographie est réalisée. Les médicaments sont injectés directement dans la chambre implantable, ce système permet aussi de limiter la douleur liée aux injections puisque celles-ci seront moins profondes(103).

### 2. Durée de la chimiothérapie

La chimiothérapie est administrée par cycles, suivis d'une période de repos pour vous donner le temps de vous remettre des effets des médicaments. Les cycles de chimiothérapie durent le plus souvent 2 ou 3 semaines, et le nombre de cycles peut varier de 4 à 6. Le calendrier varie en fonction des médicaments utilisés. Par exemple, avec certains médicaments, la chimiothérapie n'est administrée que le premier jour du cycle. Avec d'autres, il est donné un jour par semaine pendant quelques semaines ou toutes les deux semaines.

### 3. Choix de la chimiothérapie

La décision du choix de la chimiothérapie repose à la fois sur les caractéristiques tumorales mais aussi sur la tolérance de la patiente au traitement. Deux autres types de facteurs vont être aussi pris en compte, ce sont les facteurs pronostiques (qui prédisent l'évolution en l'absence de traitement), et les facteurs prédictifs (identifiant la réponse à un traitement spécifique).

#### a) *Cyclophosphamide*

**Classe thérapeutique :** Antinéoplasique et immunomodulateur

**Indication :** Cancer du sein métastatique et traitement adjuvant dans le cancer du sein infiltrant. Il est administré par voie orale sous forme de comprimé ou par voie intraveineuse.

**Mécanisme d'action :**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant. Ils fonctionnent selon trois mécanismes différents :

- La fixation des groupes alkyle aux bases de l'ADN, ce qui entraîne la fragmentation de l'ADN par les enzymes de réparation dans leurs tentatives de remplacer les bases alkylées, empêchant la synthèse de l'ADN et la transcription de l'ARN à partir de l'ADN affecté
- Action du cyclophosphamide sur l'ADN par liaison covalente, ce qui va empêcher la transcription et la séparation des brins d'acides nucléiques pour la synthèse.
- L'induction d'un mauvais appariement des nucléotides conduisant à des mutations.

**Effet indésirable :**

- Myélosuppression d'où le risque d'infection (leucopénie, neutropénie)
- Alopécie
- Cystite avec hématurie
- Fièvre
- Fatigue générale

**Contre-indication :**

- Grossesse et allaitement
- Vaccins vivants atténués

- Obstruction des voies urinaires

**Conseils au patient :**

- En cas d'oubli d'une dose, il ne faut pas doubler la prochaine dose si l'oubli est < 12h, la prise peut être effectuée même avec du retard sinon il faut attendre l'heure de la dose suivante
- Il faut éviter de côtoyer des personnes malades pour ne pas avoir une infection.
- Il faut assurer une bonne hydratation, pour éviter l'urotoxicité (104),

*b) Taxanes (docétaxel & paclitaxel)***Classe thérapeutique :** Antinéoplasique

**Indication :** Cancer du sein métastatique et traitement adjuvant dans le cancer du sein infiltrant. Ils seront administrés par voie Intraveineuse

**Mécanisme d'action :**

Les taxanes interfèrent avec la fonction normale de croissance des microtubules. Alors que des médicaments comme la colchicine provoquent la dépolymérisation des microtubules in vivo, les taxanes arrêtent leur fonction en ayant l'effet inverse ; il hyperstabilise leur structure. Cela détruit la capacité de la cellule à utiliser son cytosquelette de manière flexible. Plus précisément, les taxanes se lient à la sous-unité de la tubuline. La tubuline est le « bloc de construction » des microtubules, et la liaison du taxane verrouille ces blocs de construction en place. Le complexe microtubule/taxane n'a pas la capacité de se désassembler. Cela affecte négativement la fonction cellulaire car le raccourcissement et l'allongement des microtubules (appelé instabilité dynamique) sont nécessaires à la vie de la cellule. Les chromosomes, par exemple, reposent sur cette propriété des microtubules pendant la mitose. D'autres recherches ont indiqué que les taxanes induisent la mort cellulaire programmée (apoptose) dans les cellules cancéreuses en se liant à une protéine d'arrêt de l'apoptose appelée Bcl-2 et en arrêtant ainsi sa fonction.

**Effet indésirable :**

- Anémie et neutropénie
- Augmentation du larmoiement
- Troubles gastro-intestinales
- Syndrome mains -pieds
- Alopécie
- Myalgie et arthralgie
- Fatigue générale
- Dysgueusie

**Contre-indication**

- Les produits à base de pamplemousse inhibent le métabolisme du CYP3A4, ce qui peut augmenter les taux sériques des taxanes.
- Le millepertuis induit le métabolisme du CYP3A4, ce qui peut réduire la concentration sérique des taxanes.

- Grossesse et allaitement.

**Conseils au patient :**

- Le patient doit être très prudent et surveiller la toxicité intestinale, en effet le traitement peut faire survenir une entérocolite nécrosante, il faudra bien expliquer au patient ce symptôme pour qu'il puisse réagir très vite.
- Le patient devra faire des visites régulières chez l'ophtalmologue pour écarter les risques d'œdème maculaire.
- Il faudra surveiller sa fonction hépatique et sa fonction rénale.
- Il faut éviter l'échinacée car la co-administration peut diminuer l'efficacité des immunosuppresseurs, l'échinacée peut surtout induire une augmentation du métabolisme du paclitaxel par le CYP3A4(105)-(106).

*c) Anthracyclines (doxorubicine & epirubicine)*

**Classe thérapeutique :** Antinéoplasique

**Indication :** Cancer du sein métastatique et traitement adjuvant dans le cancer du sein infiltrant. Ils seront administrés par voie Intraveineuse

**Mécanisme d'action :**

Les anthracyclines vont s'intercaler entre les paires de base de l'ADN et préférentiellement entre les bases C-G (le type de liaison est une liaison hydrogène). Le second mécanisme est la stabilisation de la topoisomérase de type 2 qui est responsable de la structure tridimensionnelle de l'ADN, avec cette stabilisation la réplication ne pourra plus se produire.

**Effet indésirable :**

- Alopécie
- Troubles gastro-intestinaux
- Rougeur des yeux et larmolement accrue
- Une urine qui devient rouge pendant un ou deux après la dose (ne signifie pas la présence de sang)
- Modification de la couleur de la peau dans la zone de traitement
- Dysménorrhée
- Infection
- Mucite et stomatite
- Perte de fertilité temporaire
- Fatigue générale

**Contre-indication :**

- Grossesse et allaitement
- Vaccins vivants atténués

**Conseils au patient :**

- Effectuer des bilans sanguins réguliers

- Il faut surveiller la zone cutanée traitée
- Éviter l'alcool et le tabac
- Se protéger des rayons UV
- Boire beaucoup d'eau pour aider à éliminer le médicament (107)

#### d) Méthotrexate

**Classe thérapeutique :** Antinéoplasique

**Indication :** Traitement adjuvant dans le cadre des cancers du sein infiltrant. Il sera administré par voie Intraveineuse

**Mécanisme d'action :**

Le mécanisme d'action du méthotrexate est dû à son inhibition de la réduction de l'acide folique par la dihydrofolate réductase, c'est un antagoniste des folates. Cette inhibition va mener à une baisse du pool de purines et donc à diminution de la capacité des cellules à réparer l'ADN et de la réplication cellulaire. Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire donc elle agit préférentiellement sur les cellules en phase de prolifération.

**Effet indésirable :**

- Risque d'infection
- Risque de saignement
- Diarrhée
- Stomatite
- Alopécie

**Contre-indication :**

- Grossesse et allaitement
- Vaccins vivants atténués

**Conseils au patient :**

- Éviter l'alcool et le tabac
- Éviter le soleil
- Avoir un bon suivi chez le dentiste car une infection peut être plus difficile à soigner
- Ne pas oublier de prendre la supplémentation en acide folique

#### e) 5 fluoro-uracile (5FU)

**Classe thérapeutique :** Antinéoplasique

**Indication :** Traitement adjuvant dans le cadre des cancers du sein infiltrant. Il sera administré par voie intraveineuse

**Mécanisme d'action :**

Pour mieux comprendre le mécanisme d'action, il faut se rappeler que l'uracile et le précurseur de la thymine base nécessaire à la synthèse de l'ADN mais aussi qui compose l'ARN qui va être à l'origine de la synthèse des enzymes et des protéines. Donc le fluorouracile va être métabolisé dans la cellule comme les nucléotides normaux. Il va agir sur la synthèse d'ADN sous forme de 5-FdUMP (5 fluorodésoxyuracile monophosphate) en bloquant l'activité de la thymidylate synthase. De plus son autre métabolite le 5FUTP (5-FU-triphosphate)

**Effet indésirable :**

- Fatigue générale
- Saignement
- Sècheresse de la peau et oculaire
- Stomatite
- Infection
- Syndrome-main pied
- Brunissement de la peau
- Modification du goût

**Contre-indication :**

- Grossesse et allaitement
- Vaccins vivants atténués

**Conseils au patient :** Il faut que le patient informe les soignant de la prise de ce traitement, pour qu'ils évitent le contact avec les fluides corporel de ce patient pendant 2 jours(108)

*f) Capécitabine*

C'est un précurseur du 5-FU, il métabolisé par la thymidine-phosphorylase (ThyPase) qui est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus normaux, habituellement à des taux qui sont moins élevés. Donc il aura les mêmes caractéristiques le 5-FU mais la prise sera par voie orale. Ce traitement est utilisé dans le cancer du sein métastatique(109).

*g) Éribuline*

**Classe thérapeutique :** Antinéoplasique

**Indication :** Ce traitement est utilisé dans le cancer du sein métastatique.

Il sera administré par voie Intraveineuse

**Mécanisme d'action :**

L'éribuline inhibe la phase de croissance des microtubules sans affecter la phase de raccourcissement et séquestre la tubuline en agrégats non productifs. L'éribuline exerce ses effets via un mécanisme antimitotique basé sur la tubuline conduisant au blocage du cycle cellulaire G2/M, à la perturbation des fuseaux mitotiques et, finalement, à la mort cellulaire apoptotique après un blocage mitotique prolongé.

**Effet indésirable :**

- Myélosuppression (anémie, thrombopénie, neutropénie qui augmente le risque d'infection)
- Troubles gastro-intestinaux
- Neuropathie périphérique
- Alopécie
- Fatigue générale avec céphalées
- Toux
- Douleurs musculosquelettiques

**Contre-indication :**

- Allaitement et grossesse
- Le millepertuis induit le métabolisme du CYP3A4, ce qui peut réduire la concentration sérique de l'éribuline.
- La ciclosporine et le ritonavir qui sont des inhibiteurs du CYP3A4
- Vaccins vivants atténués

**Conseils au patient :**

- Le patient doit faire des bilans sanguins et hépatiques régulièrement
- S'il ressent des palpitations il doit voir son cardiologue et effectuer un ECG(110).

*h) Gemcitabine*

**Classe thérapeutique :** Antinéoplasique

**Indication :** Ce traitement est utilisé dans le cancer du sein métastatique.

Il sera administré par voie Intraveineuse

**Mécanisme d'action :**

La gemcitabine est un analogue puissant et spécifique de la désoxycytidine. Après absorption dans les cellules malignes, la gemcitabine est phosphorylée par la désoxycytidine kinase pour former la gemcitabine monophosphate, qui est ensuite convertie en composés actifs, la gemcitabine diphosphate (dFdCDP) et la gemcitabine triphosphate (dFdCTP). Ces métabolites actifs sont des nucléosides qui induisent des effets antitumoraux. Le dFdCTP entre en compétition avec le désoxycytidine triphosphate (dCTP) pour l'incorporation dans l'ADN, inhibant ainsi de manière compétitive l'allongement de la chaîne d'ADN. La position non terminale du dFdCTP dans la chaîne d'ADN empêche la détection du dFdCTP dans la chaîne et la réparation par relecture de la 3'5'-exonucléase : ce processus est appelé "terminaison masquée de la chaîne d'ADN". L'incorporation de dFdCTP dans la chaîne d'ADN conduit finalement à la terminaison de la chaîne, à la fragmentation de l'ADN et à la mort cellulaire par apoptose des cellules malignes. La gemcitabine a aussi des actions pharmacologiques auto-potentialisées qui peuvent augmenter la probabilité d'incorporation réussie de gemcitabine triphosphate dans la chaîne d'ADN

**Effet indésirable :**

- Nausées et vomissements

- Perte d'appétit
- Fatigue générale
- Thrombopénie
- Syndrome pseudo-grippal qui peut apparaître 48 h après l'injection
- Troubles sexuels
- Sècheresse cutanée et des muqueuses
- Stomatite

**Contre-indication :**

- Grossesse et allaitement
- Les produits à base de pamplemousse inhibent le métabolisme du CYP3A4, ce qui peut augmenter les taux sériques la gemcitabine.
- Le millepertuis induit le métabolisme du CYP3A4, ce qui peut réduire la concentration sérique du médicament.
- Vaccins vivants atténués

**Conseil au patient :**

- Boire beaucoup d'eau
- L'alcool et le tabac sont déconseillés
- Éviter le soleil(111)

*i) Vinorelbine*

**Classe thérapeutique :** Antinéoplasique

**Indication :** Ce traitement est utilisé dans le cancer du sein métastatique.

Il sera administré par voie Intraveineuse

**Mécanisme d'action :**

L'activité antitumorale de la vinorelbine serait due à l'inhibition de la mitose en métaphase via son interaction avec la tubuline. Il met les cellules en pause aux phases G2/M, lorsqu'il est présent à des concentrations proches de la moitié de la concentration inhibitrice maximale.

Le désordre de la structure des microtubules a un certain nombre d'effets, notamment l'induction du gène suppresseur de tumeur p53 et l'activation/l'inactivation d'un certain nombre de protéines kinases impliquées dans les voies de signalisation essentielles, notamment p21 WAF1/CIP1 et Ras/Raf, PKC/PKA. Ces changements moléculaires conduisent à la phosphorylation et par conséquent à l'inactivation de l'inhibiteur de l'apoptose Bcl2. Ceci, à son tour, entraîne une diminution de la formation d'hétérodimères entre Bcl2 et le gène pro-apoptotique BAX, stimulant la séquence de l'apoptose cellulaire.

Le tartrate de vinorelbine peut également interférer avec le métabolisme des acides aminés, de l'AMP cyclique et du glutathion, l'activité ATPase du transport Ca<sup>++</sup> dépendant de la calmoduline, la respiration cellulaire et la biosynthèse des acides nucléiques et des lipides.

**Effet indésirable :**

- Myélosuppression (anémie, thrombopénie, neutropénie qui augmente le risque d'infection)
- Stomatite
- Constipation
- Alopécie

**Contre-indication :**

- Grossesse et allaitement
- Vaccins vivants atténués
- Les produits à base de pamplemousse inhibent le métabolisme du CYP3A4, ce qui peut augmenter les taux sériques de la vinorelbine.
- Le millepertuis induit le métabolisme du CYP3A4, ce qui peut réduire la concentration sérique du médicament.(112)

**D. Thérapie ciblée**

La thérapie ciblée utilise des médicaments qui ciblent les protéines des cellules cancéreuses du sein qui les aident à se développer, à se propager et à vivre plus longtemps. Les médicaments agissent pour détruire les cellules cancéreuses ou ralentir leur croissance. Ils ont des effets secondaires différents de la chimiothérapie et peuvent être administrés dans la veine (IV), sous forme d'injection sous la peau (SC).

Certains médicaments de thérapie ciblée, par exemple les anticorps monoclonaux, agissent de plusieurs manières pour contrôler les cellules cancéreuses et peuvent également être considérés comme une immunothérapie car ils stimulent le système immunitaire.

Comme la chimiothérapie, ces médicaments pénètrent dans la circulation sanguine et atteignent presque toutes les zones du corps, ce qui les rend utiles contre les cancers qui se sont propagés à des parties éloignées du corps. Les thérapies ciblées fonctionnent parfois même lorsque les médicaments de chimiothérapie ne fonctionnent pas. Certains médicaments ciblés peuvent aider d'autres types de traitement à mieux fonctionner(113).

La thérapie ciblée pour agir à différent niveaux :

- Sur le facteur de croissance
- Sur les récepteurs
- Sur des éléments intérieurs de la cellule

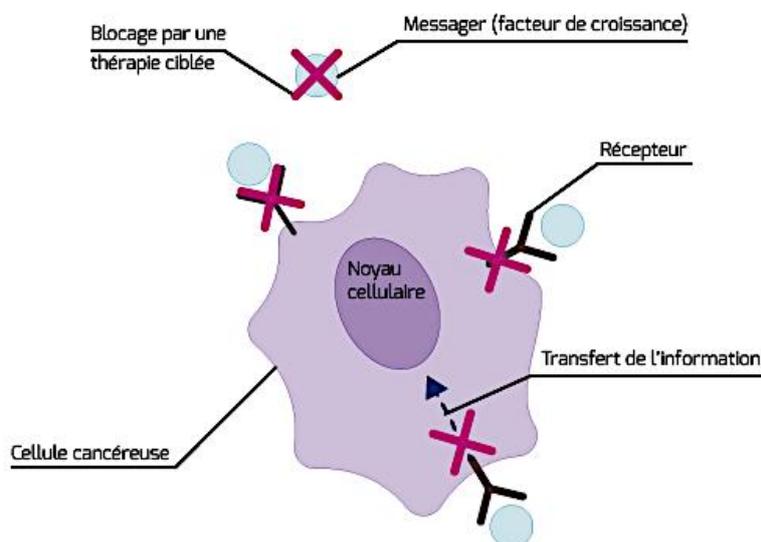


Figure 28 : Action de la thérapie ciblée sur la cellule tumorale(113)

Il existe plusieurs types de thérapies ciblées :

- Les anticorps monoclonaux
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase

### 1. Trastuzumab – HERCEPTIN®

Le Trastuzumab, est connu sous le nom commercial de Herceptin ®(114). Il est indiqué pour :

- Le cancer du sein précoce HER2+
- Le cancer du sein métastatique HER2+

#### **Mécanisme d'action :**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé recombinant dirigé contre le récepteur HER2, un membre des récepteurs du facteur de croissance épidermique qui est un proto-oncogène. Surexprimé dans les cellules tumorales mammaires, HER-2 suramplifie le signal fourni par les autres récepteurs de la famille HER en formant des hétérodimères. Le récepteur HER-2 est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire constitué d'un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un récepteur transmembranaire et un domaine tyrosine kinase intracellulaire ou cytoplasmique. Il est activé par la formation d'homodimères ou d'hétérodimères avec d'autres protéines EGFR, conduisant à la dimérisation et à l'autophosphorylation et/ou à la transphosphorylation de résidus de tyrosine spécifiques dans les domaines intracellulaires de l'EGFR.

D'autres cascades de signalisation moléculaire en aval sont activées, telles que Ras/Raf/mitogène-activée protéine kinase (MAPK), la phosphoinositide 3-kinase/Akt et

les voies phospholipase C $\gamma$  (PLC $\gamma$ )/protéine kinase C (PKC) qui favorisent la croissance et la survie des cellules et la progression du cycle cellulaire. En raison de la régulation à la hausse de HER-2 dans les cellules tumorales, on observe une hyperactivation de ces voies de signalisation et une prolifération cellulaire anormale.

Le trastuzumab se lie au domaine extracellulaire de liaison au ligand et bloque le clivage du domaine extracellulaire de HER-2 pour induire la modulation à la baisse du récepteur HER2, puis inhibe les cascades de signalisation intracellulaire médiées par HER-2. L'inhibition des voies MAPK et PI3K/Akt entraîne une augmentation de l'arrêt du cycle cellulaire et la suppression de la croissance et de la prolifération cellulaires. Le trastuzumab intervient également dans l'activation de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) en attirant les cellules immunitaires, comme les cellules tueuses naturelles (NK) aux sites tumoraux qui surexpriment HER-2.

**Effets indésirables :**

- Alopécie
- Pigmentation des ongles en jaune foncé
- Sècheresse cutanée
- Nausées, vomissement et perte d'appétit
- Douleurs musculaires et articulaires
- Atteinte de la sensibilité des extrémités

2. Bevacizumab – AVASTIN®

Le Bevacizumab est connu sous le nom commercial d'Avastin ®(115). Il est indiqué pour le cancer du sein métastatique.

**Mécanisme d'action :**

La transcription de la protéine VEGF est induite par le « facteur inductible par l'hypoxie » (HIF) dans un environnement hypoxique. Lorsque le VEGF circulant se lie aux récepteurs du VEGF (VEGFR-1 et VEGFR-2) situés sur les cellules endothéliales, divers effets en aval sont initiés.

Les cellules cancéreuses favorisent l'angiogenèse tumorale en libérant du VEGF, entraînant la création d'un réseau vasculaire immature et désorganisé. Le microenvironnement hypoxique favorisé par les cellules cancéreuses favorise la survie de cellules tumorales plus agressives et crée un environnement difficile pour les cellules immunitaires. En conséquence, le VEGF est devenu une cible bien connue pour les médicaments anticancéreux. Le bevacizumab est un anticorps qui exerce ses effets en se liant et en inactivant le VEGF sérique. Lorsqu'il est lié au médicament le VEGF est incapable d'interagir avec ses récepteurs de surface cellulaire et la signalisation pro angiogénique est inhibée. Cela empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, diminue la vascularisation tumorale et réduit l'apport sanguin tumoral.

**Effets indésirables :**

- Hypertension
- Saignements
- Retard de cicatrisation des plaies
- Toxicités rénales

### 3. Lapatinib – TYVERB®

Le Lapatinib, est connu sous le nom commercial de Tyverb ®(116). Il est indiqué pour le cancer du sein métastatique HER2+.

#### **Mécanisme d'action :**

Il s'agit d'un inhibiteur des récepteurs des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR et HER2. Il va permettre de limiter la division cellulaire des cellules tumorales.

#### **Effets indésirables :**

- Nausées et vomissement
- Stomatite
- Syndrome mains-pieds
- Toux, dyspnée

### 4. Everolimus – AFINITOR®

L'Everolimus est connu sous le nom commercial d'Afinitor ®(117). Il est indiqué pour le cancer du sein avancé HR+/HER2-.

#### **Mécanisme d'action :**

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR qui se lie avec une haute affinité à la protéine de liaison FK506-12 (FKBP-12), formant ainsi un complexe qui inhibe l'activation de mTOR. Cette inhibition réduit l'activité des effecteurs en aval, ce qui conduit à un blocage de la progression des cellules de G1 en phase S, et induisant par la suite un arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. L'évérolimus inhibe également l'expression du facteur inductible par l'hypoxie, entraînant une diminution de l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Le résultat de l'inhibition de mTOR par l'évérolimus est une réduction de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse et de l'absorption du glucose.

#### **Effets indésirables :**

- Anémie et thrombopénie
- Nausées et vomissement
- Fatigue, dyspnée

### 5. Hormonothérapie

Les hormones peuvent stimuler la croissance de certaines cellules cancéreuses du sein. L'hormonothérapie agit soit en abaissant la quantité d'hormones dans le corps,

soit en les empêchant d'atteindre les cellules cancéreuses du sein. Il existe un certain nombre de types différents.

L'hormonothérapie n'est susceptible de fonctionner que si les cellules cancéreuses du sein possèdent des récepteurs aux œstrogènes (ER), environ 7 cancers du sein sur 10 (70 %) ont des récepteurs aux œstrogènes. On les appelle cancers positifs aux récepteurs des œstrogènes ou ER+.

Il existe deux types d'hormonothérapie :

- Les **traitements non médicamenteux** : Ils vont consister à bloquer la production d'œstrogène par les ovaires en effectuant une ovariectomie ou les irradiant.
- Les **traitements médicamenteux** : Ils vont agir dans l'ensemble du corps.

Il existe deux types d'hormonothérapie médicamenteuse :

- Ceux donnés après la chirurgie : Hormonothérapie adjuvante
- Ceux donnés avant la chirurgie : Hormonothérapie néoadjuvante

Il existe trois grandes classes dans les médicaments utilisés dans l'hormonothérapie (118).

#### a) *Anti œstrogène*

Ils vont empêcher la fixation des estrogènes par inhibition compétitive, en prenant leur place niveau des récepteurs tumoraux ou en les détruisant. Dans cette classe médicamenteuse il faut différencier :

- Les SERM (Selective estrogen receptor modulators) : Ils vont prendre la place de l'œstrogène au niveau des récepteurs : Tamoxifene et le Toremifene
- Les SERD (Selective estrogen receptor modulators) : Ils vont induire une régulation négative des récepteurs hormonaux : Fluvestrant.

#### **Tamoxifene – NOLVADEX® & Toremifene – FARESTON®**

Le tamoxifène empêche les œstrogènes de se lier aux récepteurs des cellules cancéreuses. Alors que le tamoxifène agit comme un anti-œstrogène dans les cellules mammaires, il agit comme un œstrogène dans d'autres tissus, comme l'utérus et les os. Pour cette raison, on l'appelle un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM). Il peut être utilisé pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein qui ont ou n'ont pas traversé la ménopause.

Le Tamoxifene et le Toremifene sont généralement utilisés pour une durée de 5 ans, on utilise plutôt le Tamoxifene chez la femme jeune non ménopausée et le Toremifene chez la femme ménopausée(119)-(120).

Les effets indésirables :

- Bouffées de chaleurs
- Démangeaisons génitales
- Développement de kystes ovarien

- Accident thromboembolique
- Prise de poids
- Troubles de la vision

Contre-indication :

- Grossesse
- Allaitement
- Avec la duloxétine, la fluoxétine et la paroxétine qui sont des inhibiteurs du CYP2D et donc on aura une diminution de la synthèse du métabolite actif avec la prise de médicaments de ce type
- La prise d'AVK et d'AOD peut augmenter le risque d'hémorragie

Les femmes non ménopausées doivent prendre une contraception efficace.

### **Fluvestrant – FASLODEX®**

Il sera utilisé chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs(121).

C'est un antagoniste des récepteurs des œstrogènes sans effets agonistes, qui agit à la fois en régulant à la baisse et en dégradant le récepteur des œstrogènes.

Les effets indésirables :

- Bouffés de chaleurs
- Infections du tractus urinaire
- Thrombopénie
- Augmentation des transaminases et de la bilirubine

Contre-indication : Grossesse et allaitement

#### *b) Anti aromatasés*

Ils sont utilisés chez la femme ménopausées, le plus souvent ils vont être utilisés pendant 5 ans ou pendant 2 ans avant d'utiliser le Tamoxifène pour une durée totale de 5 ans.

Ce sont des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase de type II. Cette inhibition compétitive empêche la conversion des androgènes en œstrogènes. Avec une disponibilité réduite d'œstrogènes, les tumeurs dépendantes des œstrogènes régressent. On retrouve comme molécule le Letrozole – FEMARA® et l'Anastrozole – ARIMIDEX®

L'Exemestane – AROMASINE® est une molécule qui va agir de la même façon sauf qu'elle va être de 3<sup>ème</sup> génération puisqu'elle ne pas affecter de manière significative, la synthèse de cortisol, d'aldostérone et de thyroxine.

Le Letrozole est utilisée en première intention du traitement du cancer du sein hormonodépendant avancé chez la femme ménopausée, l'Anastrozole est indiqué dans les cancers du sein avancé ou invasif de la femme ménopausée enfin

l'Exemestane sera utilisé chez les femmes ménopausée qui ont eu un échec avec un autre anti-estrogène(122)-(123)-(124).

Les effets indésirables :

- Perte de cheveux
- Bouffés de chaleurs
- Céphalées
- Nausées et vomissements
- Éruptions cutanées
- Risque d'ostéoporose

Contre-indication :

- La grossesse et l'allaitement
- Les médicaments inducteurs du CYP3A comme le phénobarbital
- Phytocœstrogènes

### *c) Analogues LH-RH*

Ces traitements vont être utilisés pour une durée de 5 ans chez les femmes non-ménopausées avant la mise en place de ces traitements un comité va se réunir pour décider de la possibilité du traitement. Les molécules utilisées vont être la goséréline - ZOLADEX® sous forme d'implant et la Leucopréline - ENANTONE® sous forme injectable sous-cutanée(125)-(126).

La LH-RH est produite naturellement par l'hypothalamus qui va stimuler l'hypophyse pour produire de la LH qui va à son tour stimuler la sécrétion d'œstrogène. Avec l'administration d'analogue, un retro contrôle négatif va se mettre en place avec comme résultat une baisse de la production d'œstrogène et chez la patiente les symptômes d'une ménopause qui s'arrêteront à l'arrêt du traitement.

## VII. Innovation thérapeutique dans le cancer du sein

Pour déclencher une réponse immunitaire à un envahisseur étranger, le système immunitaire doit être capable de faire la différence entre les cellules ou les substances qui sont « soi » et « non-soi ». Les cellules du corps contiennent des protéines à leur surface ou à l'intérieur qui aident le système immunitaire à les reconnaître comme « soi ».

Certaines des protéines qui aident le système immunitaire à reconnaître les cellules « soi » sont appelées points de contrôle immunitaires. Les cellules cancéreuses trouvent parfois des moyens d'utiliser ces protéines de point de contrôle immunitaire comme boucliers pour éviter d'être identifiées et attaquées par le système immunitaire. Les cellules du système immunitaire appelées cellules T errent dans tout le corps à la recherche de signes de maladie ou d'infection. Lorsque les cellules T rencontrent une autre cellule, elles analysent certaines protéines à la surface de la cellule, ce qui aide la cellule T à identifier la cellule. Si les protéines de surface signalent que la cellule est normale et saine, la cellule T la laisse tranquille. Si les protéines de surface suggèrent que la cellule est cancéreuse ou malsaine d'une autre manière, la cellule T commence une attaque contre elle.

Une fois que les cellules T commencent une attaque, le système immunitaire commence à fabriquer des protéines plus spécialisées qui empêchent cette attaque d'endommager les cellules et les tissus normaux du corps. Ces protéines spécialisées qui protègent les cellules et les tissus sains sont appelées points de contrôle immunitaires. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ciblent ces protéines de point de contrôle immunitaire et aident le système immunitaire à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires freinent essentiellement le système immunitaire en bloquant les protéines inhibitrices de points de contrôle sur les cellules cancéreuses ou sur les cellules T qui y répondent.

### A. Anticorps monoclonaux

#### 1. Pembrolizumab – KEYTRUDA®

Pembrolizumab est approuvé, depuis le 5 novembre 2021, en association avec la chimiothérapie comme traitement de première intention pour les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif, récurrent, non résécable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une maladie métastatique.

Pour rappel le cancer du sein triple négatif est un type de cancer du sein dont les tests sont négatifs pour les récepteurs d'hormones œstrogènes, les récepteurs d'hormones progestérone et la surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il s'agit d'un type agressif de cancer du sein, caractérisé par un taux de récurrence élevé au cours des cinq premières années suivant le diagnostic.

Pembrolizumab est une thérapie anti-récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) qui agit en augmentant la capacité du système immunitaire du corps à aider à détecter et à combattre les cellules tumorales.

C'est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'interaction entre PD-1 et ses ligands, PD-L1 et PD-L2, activant ainsi les lymphocytes T qui peuvent de nouveau retrouver leur activité antitumorale(127).

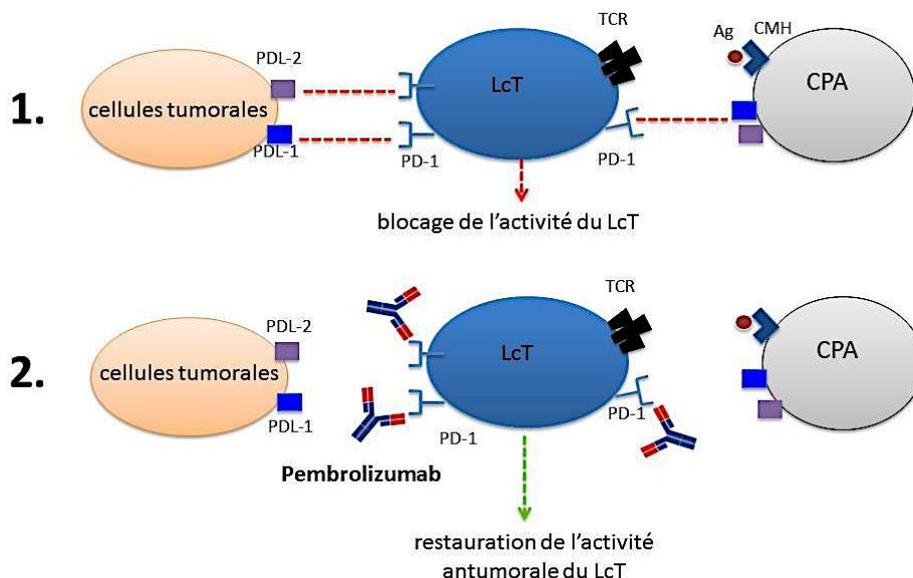


Figure 29 : illustration du mécanisme du Pembrolizumab(127)

PD-1 est donc une protéine de point de contrôle sur les cellules T (figure29). PD-L1 est une autre protéine de point de contrôle présente sur de nombreuses cellules saines du corps. Lorsque PD-1 se lie à PD-L1, il empêche les cellules T de tuer une cellule. Certaines cellules cancéreuses ont beaucoup de PD-L1 à leur surface, ce qui empêche les cellules T de tuer ces cellules. Keytruda empêche PD-1 de se lier à PD-L1 et permet aux cellules T d'attaquer les cellules cancéreuses.

Les autres indications du KEYTRUDA :

- Le mélanome non résecable ou métastatique
- Pembrolizumab en association avec le Pemetrexed et une chimiothérapie à base de platine est indiqué pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique.
- Pembrolizumab en association avec le platine et le fluorouracile (FU), est indiqué pour le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récurrent non résecable.
- Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire.
- Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie contenant du platine, ou qui ont une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie contenant du platine ou dans les 12 mois suivant un traitement néoadjuvant ou adjuvant avec une chimiothérapie contenant du platine.
- Carcinome à cellules rénales en association avec l'axitinib

De nombreuses études sont en cours pour trouver à KEYTRUDA de nouvelles indications, ces études sont très prometteuses au vu de la nouvelle opportunité thérapeutique que PD-L1 apporte.

#### *a) Utilisation*

Il est administré en perfusion de 30 minutes, toutes les 3 ou 6 semaines, en fonction de la dose administrée à chaque perfusion. La perfusion est administrée avant la perfusion de chimiothérapie.

Les femmes enceintes ou prévoyant de le devenir ne doivent pas recevoir de Pembrolizumab car il peut provoquer la mort des embryons et des malformations congénitales. Il est important que vous ne tombiez pas enceinte pendant que vous prenez KEYTRUDA® ; vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois après la dernière dose(128).

#### *b) Effets indésirables*

Comme nous l'avons dit précédemment, KEYTRUDA® va supprimer l'inhibition de la réponse immunitaire, brisant potentiellement la tolérance périphérique et induisant des effets indésirables à médiation immunitaire.

Les effets indésirables à médiation immunitaire, peuvent être graves et mortels, peuvent survenir à tout moment après le début du traitement ou après l'arrêt du traitement.

Ils peuvent être :

- Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire. L'incidence est plus élevée chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie thoracique. Une pneumonie à médiation immunitaire est survenue chez 3,4 % (94/2799). Des corticoïdes systémiques ont été nécessaires chez 67 % (63/94) des patients.
- Colite à médiation immunitaire, qui peut s'accompagner de diarrhée. Une infection/réactivation du cytomégalovirus a été rapportée chez des patients atteints de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticoïdes. Une colite à médiation immunitaire est survenue chez 1,7 % (48/2799). Des corticoïdes systémiques ont été nécessaires dans 69 % (33/48) ; un traitement immunosuppresseur supplémentaire a été nécessaire chez 4,2 % des patients.
- Hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire : Une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 0,7 % (19/2799) des patients recevant KEYTRUDA). Des corticoïdes systémiques ont été nécessaires chez 68 % (13/19) des patients ; un traitement immunosuppresseur supplémentaire a été nécessaire chez 11 % des patients.

Le KEYTRUDA® peut être à l'origine d'autres effets indésirables qui ne sont pas cités ici car ils ont une incidence moindre < 1%, ils vont toucher la glande thyroïde, les reins, des insuffisance surrénalienne et des réactions cutanées.

En raison de son mécanisme d'action, KEYTRUDA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

### c) Résultats

En ce qui concerne le cancer du sein, Les résultats ont montré que l'ajout de KEYTRUDA® à la chimiothérapie améliorerait la survie globale de près de 7 mois et réduisait le risque de mourir d'un cancer du sein de 27% chez les personnes atteintes d'un cancer ayant obtenu un score de 10 ou plus au test PD-L1(128).

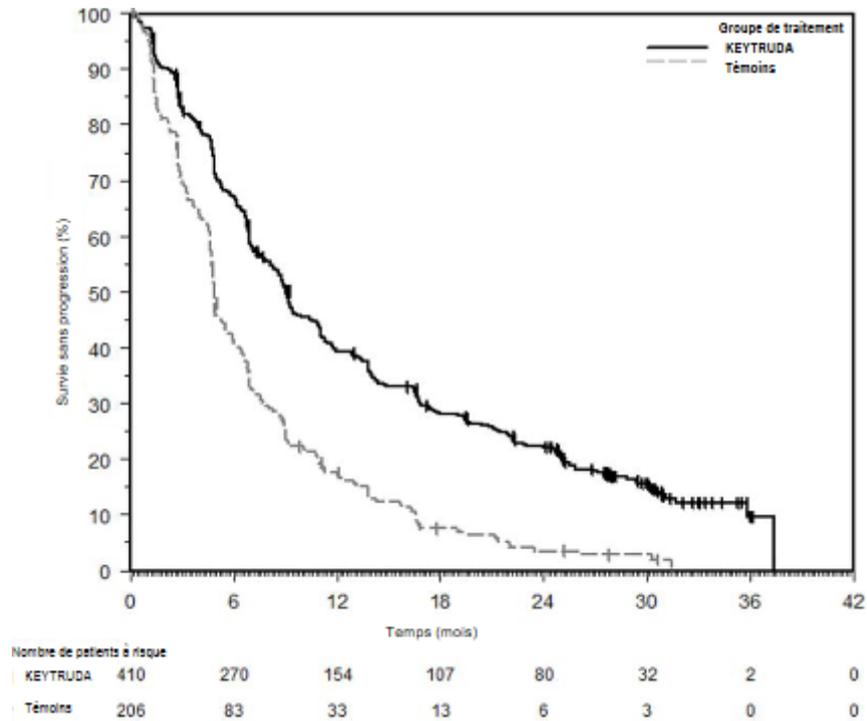


Figure 30 : Survie sans progression

Sur cette figure, on peut voir que la survie sans progression est significative avec le traitement comparé à l'étude témoin.

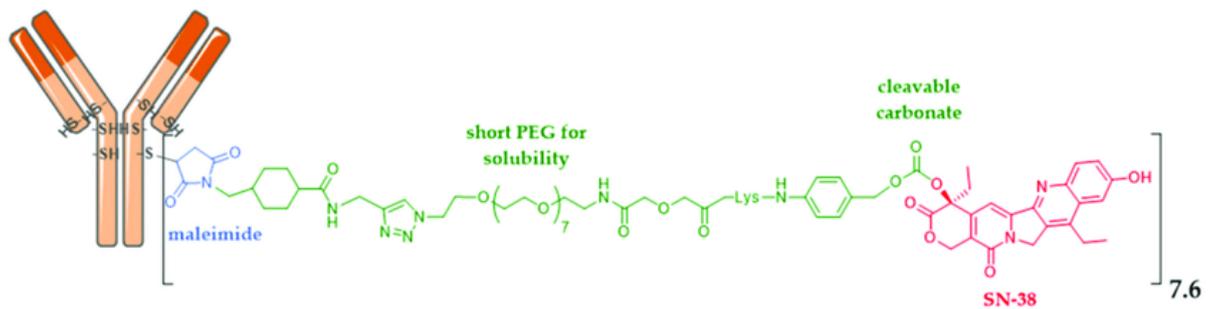
### 2. Sacituzumab govitecan – TRODELVY®

Il a eu son autorisation d'accès précoce par la HAS le 6 septembre 2021 pour le traitement des adultes diagnostiqués avec un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique non résecable qui ont reçu au moins deux traitements systémiques.

Pour rappel : Le cancer du sein à un stade avancé comprend le cancer du sein localement avancé et le cancer du sein métastatique. Le cancer du sein localement avancé est un cancer du sein qui s'est propagé aux tissus proches du sein. Non résecable signifie que le cancer ne peut pas être enlevé par chirurgie. Le cancer du sein métastatique est un cancer du sein qui s'est propagé à des parties du corps éloignées du sein, comme les os ou le foie. Les thérapies systémiques sont des traitements qui impliquent tout le corps, pas seulement la zone où se trouvait le cancer. La chimiothérapie et les thérapies ciblées sont des thérapies systémiques.

TRODELVY® est un médicament de thérapie immunitaire ciblée (figure 30). Il est constitué de :

- Le Sacituzumab, un anticorps monoclonal, qui cible la protéine Trop-2 ; la protéine Trop-2 est présente dans plus de 90 % des cancers du sein triple négatif
- SN-38, un inhibiteur de la topoisomérase I, c'est une chimiothérapie ; les inhibiteurs de la topoisomérase I agissent en interférant avec la capacité des cellules cancéreuses à se répliquer
- Un composé qui lie le Sacituzumab au SN-38



**anti-TROP2 Trodelvy® (sacituzumab govitecan or IMMU-132)**

Figure 31 : Composition du TRODELVY® (129)

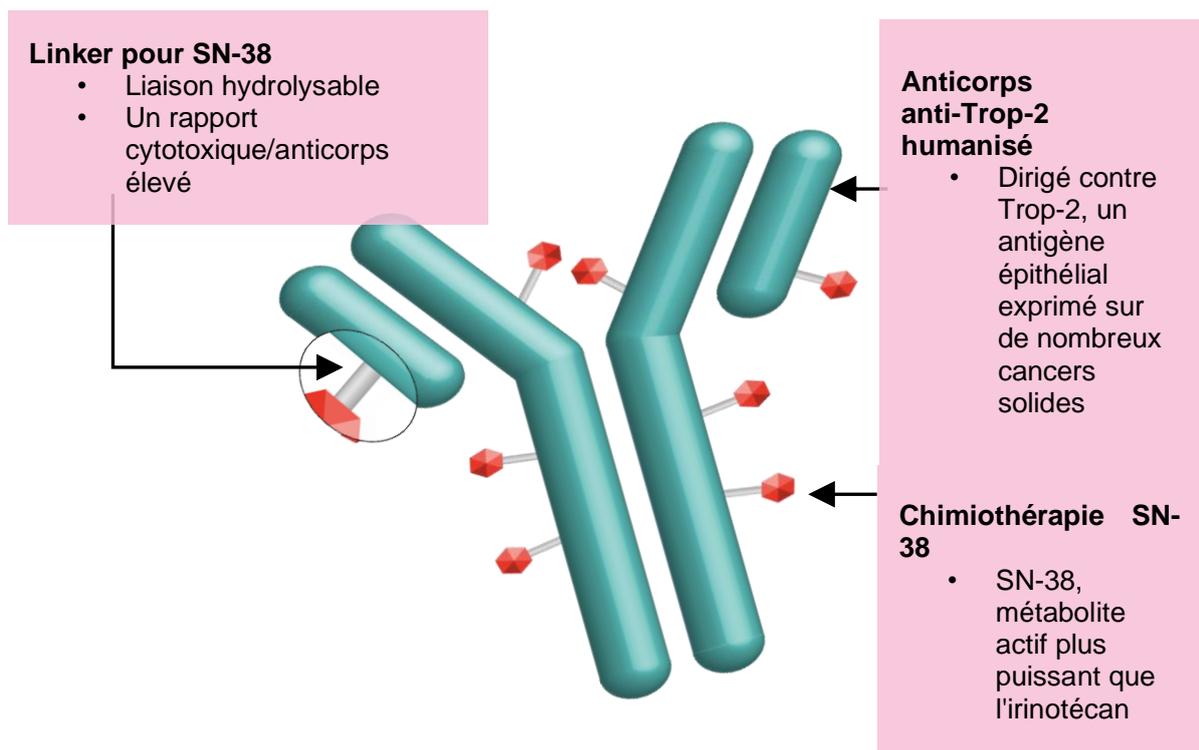


Figure 32 : Composition du TRODELVY® (133)

La protéine Trop-2 se trouve à la surface de plus de 90 % des cancers du sein triple-négatifs. Le Sacituzumab cible la protéine Trop-2 et s'y attache (figure 31).

Le SN-38 est un composant inhibiteur de la topoisomérase I, comme d'autres médicaments de chimiothérapie, il interfère avec la capacité d'une cellule à se répliquer. Le SN-38 n'est pas un médicament à cible, ce qui signifie qu'il peut affecter les cellules saines ainsi que les cellules cancéreuses. TRODELVY® a été conçu pour

administrer la chimiothérapie SN-38 aux cellules cancéreuses de manière ciblée en attachant le SN-38 au sacituzumab. Le sacituzumab transporte ensuite le SN-38 vers les cellules cancéreuses triple-négatives. De cette façon, le SN-38 est moins toxique pour les cellules saines et plus efficace dans le traitement des cellules cancéreuses(130).

### a) Utilisation

Les patients reçoivent plusieurs médicaments avant chaque dose de TRODELVY® pour aider à réduire le risque de réaction à la perfusion et à prévenir les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie :

- Un antiémétique
- Un Antihistaminique
- Un corticoïde
- Du paracétamol

Il est ensuite administré par voie intraveineuse une fois par semaine le premier et le huitième jour d'un cycle de traitement (ou de cure) de 21 jours. Le nombre total de cycles dépend de la réponse du patient au traitement. Si la première dose est bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en 1 à 2 heures(figure32).

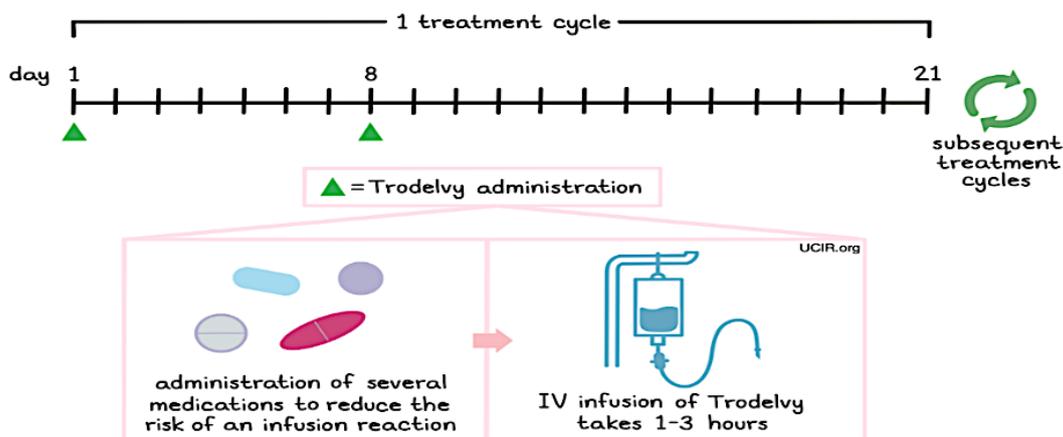


Figure 33 : Illustration d'un cycle de traitement avec TRODELVY (131)

### b) Effets indésirables

- Neutropénie sévère : C'est un taux anormalement bas de neutrophiles et les patients atteints ont un risque beaucoup plus élevé de contracter des infections graves. Il faudra surveiller le nombre de neutrophiles pendant votre traitement et un traitement pourra être proposé avec des facteur de stimulation des colonies de granulocytes.
- Diarrhée sévère : une diarrhée sévère peut provoquer une déshydratation, une hypotension artérielle et de graves problèmes rénaux. Informez votre médecin de toute diarrhée que vous avez afin qu'elle puisse être traitée immédiatement.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 27 % des patients recevant TRODELVY®. Des effets indésirables ayant conduit à une interruption du traitement

par Trodelv sont survenus chez 63 % des patients et les doses ont été réduites pour 22% des patients pour aider à gérer les effets secondaires.

Avant l'utilisation, il faut vérifier si la patiente n'est pas enceinte et ensuite, pour les femmes susceptibles de devenir enceintes, elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après votre dernière dose. Malheureusement il peut provoquer également des problèmes de fertilité chez les femmes, ce qui pourrait affecter sa capacité à concevoir un enfant. En ce qui concerne l'allaitement, il manque de données de ce fait il ne faut pas allaiter pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

### *c) Résultats*

TRODELVY® a été comparé à un traitement standard dans une étude principale portant sur 529 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, Les patients ont vécu en moyenne 4,8 mois sans aggravation de leur maladie, contre 1,7 mois pour les patients sous traitement standard. Les patients ont vécu en moyenne 11,8 mois contre 6,9 mois pour les patients sous traitement standard.

La plupart des patients de l'étude principale avaient un cancer métastatique, mais l'Agence Européenne de la santé a estimé que des bénéfices similaires pouvaient être attendus chez les patients atteints d'un cancer localement avancé qui ne peut pas être retiré par chirurgie.

En termes de sécurité, bien que TRODELVY® ait des effets secondaires importants par rapport aux traitements standards, ils sont considérés comme gérables par l'Agence Européenne de la santé.

Il est important de garder à l'esprit que le résultat réel de chaque patient est individuel et peut être différent des résultats trouvés dans les études cliniques(132).

### 3. Trastuzumab Deruxtecan – ENHERTU®

Le remboursement a été approuvé par la HAS le 24 juin 2021, ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan) s'est avéré efficace dans le traitement du cancer du sein HER2-positif métastasé ou ne pouvant être retiré par chirurgie.

Il est donc destiné aux adultes qui ont reçu au moins deux autres traitements pour un cancer du sein HER2-positif métastasé ou ne pouvant être retiré par chirurgie, et qui ont déjà été traités avec deux types de traitement ou plus.

C'est une option de traitement en 3<sup>ème</sup> ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine.

**Enhertu** est une thérapie ciblée composée de trois parties( figure33) :

- Trastuzumab : un médicament anti-HER2 qui a la même structure de base que HERCEPTIN®

- Une chimiothérapie par inhibiteur de la topoisomérase I, appelée DXd : les inhibiteurs de la topoisomérase I agissent en interférant avec la capacité des cellules cancéreuses à se répliquer ; ce type de chimiothérapie n'est généralement pas utilisé pour traiter les cancers du sein HER2-positifs, les chercheurs pensent donc qu'il est moins probable que les cancers développent une résistance à celui-ci.
- Un composé qui lie la molécule fam-trastuzumab à la molécule de chimiothérapie inhibiteur de la topoisomérase I.

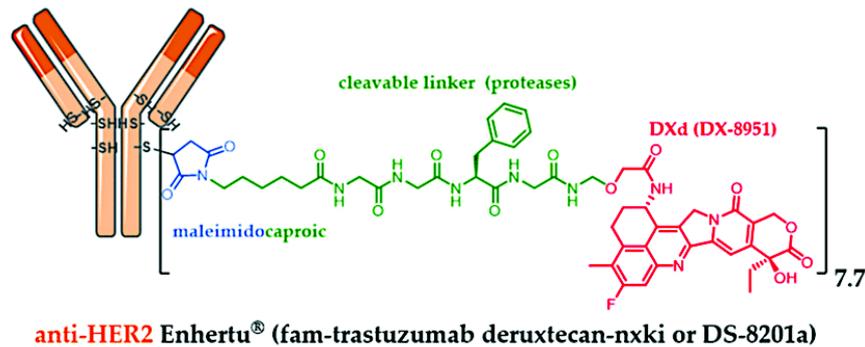


Figure 34 : Composition du ENHERTU (133)

#### a) Utilisation

Certaines cellules cancéreuses du sein surexpriment trop de copies d'un gène particulier HER2. Celui-ci fabrique une protéine connue sous le nom de récepteur HER2 présents à la surface de toutes les cellules. Ces récepteurs HER2 reçoivent des signaux qui stimulent la croissance et la multiplication de la cellule. Mais les cellules cancéreuses du sein avec trop de récepteurs HER2 peuvent capter trop de signaux de croissance et ainsi commencer à croître et à se multiplier trop et trop vite. Les cellules cancéreuses du sein qui surexpriment le gène HER2 sont dites HER2-positives.

La partie fam-trastuzumab d'ENHERTU® se fixe à la protéine HER2, l'empêchant de recevoir des signaux de croissance. La partie avec l'inhibiteur de la topoisomérase I interfère avec la capacité des cellules à se répliquer.

ENHERTU® a été conçu pour délivrer l'inhibiteur de la topoisomérase I aux cellules cancéreuses de manière ciblée en attachant l'inhibiteur de la topoisomérase I au trastuzumab. Le trastuzumab transporte ensuite l'inhibiteur de la topoisomérase I vers les cellules cancéreuses HER2-positives. De cette façon, l'inhibiteur de la topoisomérase I est moins toxique pour les cellules saines et plus efficace dans le traitement des cellules cancéreuses(134).

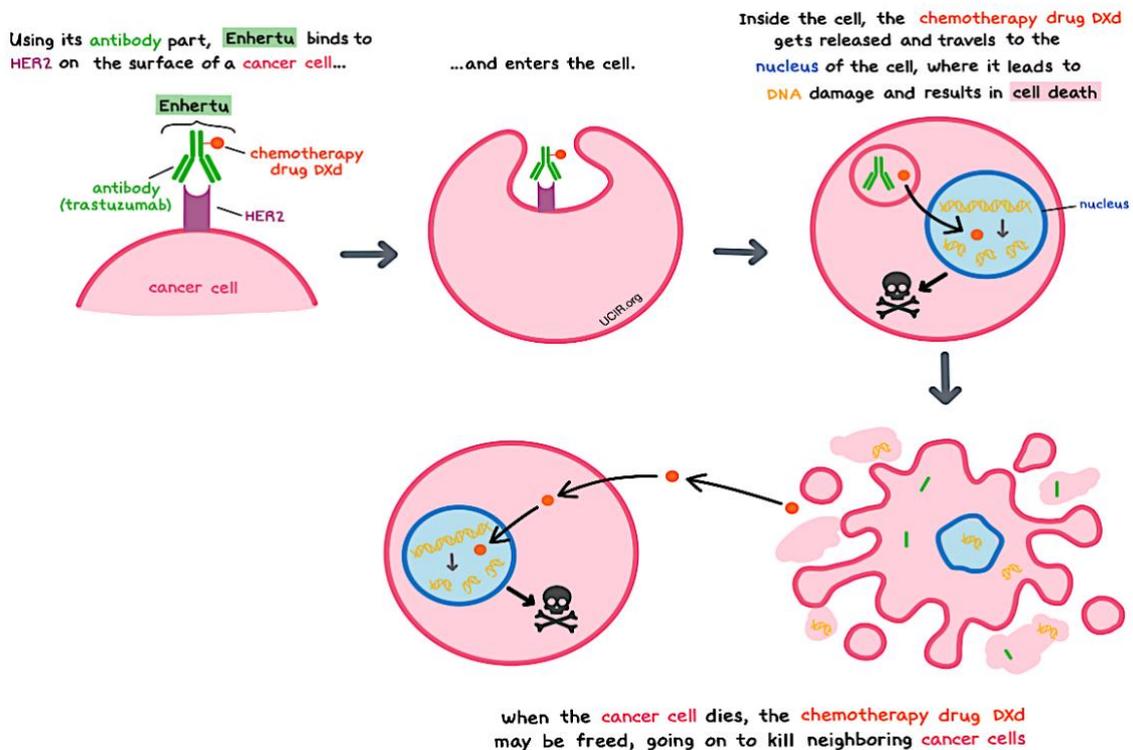


Figure 35 : Illustration du mécanisme d'action d'ENHERTU (135)

Lorsqu'ENHERTU® se lie à HER2, il peut entrer dans la cellule à laquelle il est lié. À l'intérieur de la cellule, le DXd, est libérée. Il se déplace jusqu'au noyau de la cellule, où il endommage l'ADN et conduit à la mort cellulaire. Le DXd libre peut alors également pénétrer dans les cellules cancéreuses environnantes qui peuvent avoir des quantités inférieures de HER2 à leur surface et peuvent ne pas être directement ciblées par ENHERTU®(135) (figure34).

Il est administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. La première perfusion est administrée en 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, les perfusions suivantes sont administrées en 30 minutes.

### b) Effets indésirables

Les effets secondaires les plus courants comprennent la fatigue, les troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation, diarrhée), la diminution de l'appétit, la toux, la perte de cheveux, un faible nombre de globules rouges, un faible nombre de globules blancs et un faible nombre de plaquettes.

Bien que moins habituels il faut connaître les effets indésirables suivant :

- **Maladie pulmonaire interstitielle** : La maladie pulmonaire interstitielle est un terme général désignant des troubles qui provoquent une inflammation et des cicatrices dans les poumons (fibrose et insuffisance respiratoire). La cicatrisation rend le tissu pulmonaire raide, ce qui rend la respiration difficile. Pour éviter cela il faut informer immédiatement le médecin on ressent un essoufflement ou une toux sèche pendant le traitement
- **Problèmes cardiaques** : Enhertu peut provoquer de graves problèmes cardiaques, y compris certains qui ne présentent aucun symptôme, tels qu'une

fonction cardiaque réduite, et certains qui présentent des symptômes, tels qu'une insuffisance cardiaque c. Les symptômes à surveiller comprennent un gonflement des chevilles ou des jambes, un essoufflement, une toux ou une prise de poids de plus de 5 kg en moins de 24 heures.

Les femmes enceintes ou prévoyant de le devenir ne doivent pas recevoir ENHERTU®. Il peut provoquer la mort des embryons et des malformations congénitales d'où l'importance d'utiliser une contraception efficace lors du traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière dose.

### *c) Résultat*

Dans une étude clinique portant sur 184 femmes, 60% des personnes traitées ont vu leurs tumeurs rétrécir.

Certaines personnes (4,3 %) ont obtenu ce qu'on appelle une réponse complète, ce qui signifie que leur tumeur n'a pas pu être vue sur les tests d'imagerie. La plupart des gens 56% ont obtenu une réponse partielle, ce qui signifie que la tumeur a diminué d'au moins 30%.

Ainsi 97 % des personnes ont vu leurs tumeurs rétrécir, cesser de croître ou on a constaté un ralentissement de la croissance de la tumeur. La moitié des personnes qui ont répondu au traitement ont maintenu leur réponse pendant près de 15 mois de plus la moitié des personnes ont vécu sans que leur cancer se développe ou se propage pendant plus de 16 mois(135).

#### 4. Pertuzumab, Trastuzumab – PHESGO®

Il a obtenu un avis favorable par la HAS, au remboursement le 08 avril 2021, en association avec le docétaxel pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique(136).

Par contre il a reçu un avis défavorable pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce.

Il y a 3 composants à l'intérieur de Phesgo :

- Pertuzumab – PERJETA®
- Trastuzumab – HERCEPTIN®
- Une hyaluronidase.

PERJETA® et HERCEPTIN® sont là pour aider à traiter le cancer du sein HER2-positif, et la hyaluronidase est là pour les aider à le faire.

Toutes les cellules du corps, saines et cancéreuses, possèdent des récepteurs HER2. Mais les cellules cancéreuses du sein HER2+ ont trop de récepteurs HER2, ce qui les fait croître et se diviser plus rapidement que les autres types de cellules (figure 35).

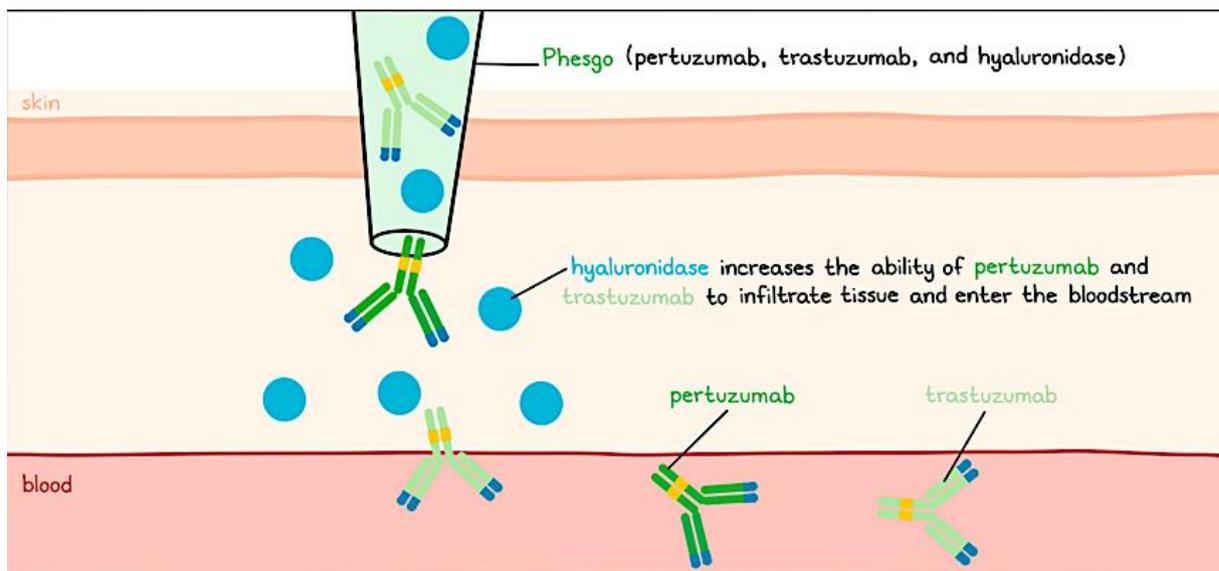


Figure 36 : Illustration du mécanisme d'action du PHESGO (137)

PERJETA® et HERCEPTIN® vont ensemble à l'intérieur des cellules pour bloquer les récepteurs HER2. Chaque traitement bloque une partie différente du récepteur HER2 pour aider à empêcher les cellules de se développer et de se diviser en de nouvelles cellules cancéreuses. Étant donné que les cellules normales possèdent également des récepteurs HER2, les thérapies ciblées peuvent également les affecter.

La hyaluronidase est une protéine naturellement présente dans la plupart des tissus du corps. Elle aide à améliorer la façon dont le corps absorbe les médicaments injectés sous la peau. Lorsque PHESGO® est injecté, la hyaluronidase rend le tissu sous la peau plus absorbant temporairement afin qu'il puisse recevoir le médicament ce qui permet un temps d'injection plus court qui sera entre 5 et 8 minutes.

PHESGO® agit pour tuer les cellules cancéreuses d'au moins deux manières, en plus de bloquer HER2 il va attirer d'autres cellules immunitaires, :

- Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) Lorsqu'elle est liée à HER2 à la surface des cellules cancéreuses du sein, le pertuzumab ou du trastuzumab peut également attirer et lier les cellules immunitaires. Cela permet au pertuzumab et au trastuzumab d'agir comme un pont entre la cellule cible et une cellule immunitaire (telle qu'une cellule tueuse naturelle NK). La cellule immunitaire libère alors des molécules qui peuvent tuer la cellule à laquelle le pertuzumab et/ou le trastuzumab sont liés.
- La liaison du pertuzumab et du trastuzumab à HER2 va déclencher le signal d'apoptose dans la cellule.

#### a) Utilisation

PHESGO® est administré sous forme d'injection dans la cuisse et ne nécessite pas d'hospitalisation. Les patients reçoivent une dose de charge (1 200 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab) administrée en 8 minutes environ, suivie de doses d'entretien plus faibles (600 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab) administrées toutes les 3 semaines pendant environ 5 minutes. Les patients sont observés pendant

15 à 30 minutes après l'injection pour surveiller les réactions indésirables à l'injection. Les patients atteints d'un cancer du sein avancé sont traités par PHESGO® toutes les 3 semaines jusqu'à ce que la maladie progresse et s'aggrave ou que les effets secondaires deviennent ingérables(138)-(139).

#### *b) Effets indésirables*

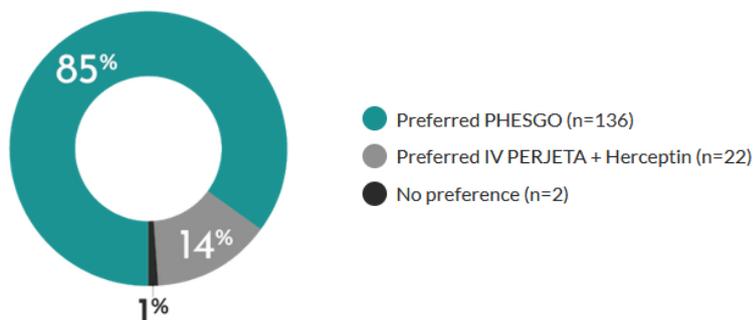
- Problèmes cardiaques : PHESGO® peut causer des problèmes cardiaques, (hypertension artérielle, arythmie, un dysfonctionnement du ventricule gauche du cœur, une insuffisance cardiaque voire une crise cardiaque). Avant le début du traitement, les patients subissent une évaluation approfondie de l'état de leur cœur. Il nécessite une surveillance régulière pendant le traitement et il sera interrompu en cas de problèmes cardiaques graves.
  - Problèmes pulmonaires : Le traitement peut endommager les poumons, entraînant une inflammation des poumons, un œdème, une cicatrisation des poumons ou une insuffisance respiratoire. Les symptômes de ces affections comprennent des difficultés respiratoires, des douleurs respiratoires, des douleurs thoraciques, de la toux, de la fatigue ou une sensation de noyade (surtout en position couchée).
  - Réactions d'hypersensibilité : Ce sont des réactions allergiques causées par le système immunitaire du corps réagissant à PHESGO® comme s'il s'agissait d'une menace. Les symptômes d'une réaction d'hypersensibilité peuvent inclure des éruptions cutanées, des démangeaisons, une respiration sifflante, un gonflement du visage, un essoufflement, un gonflement des voies respiratoires et un choc anaphylactique.
  - Et d'autres effets indésirables plus commun comme la chute de cheveux, la nausée, la diarrhée, des faibles niveaux de globules rouges, de la faiblesse
- Pendant le traitement, il faut utiliser un contraceptif efficace et le continuer jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement.

#### *c) Résultats*

Dans un essai clinique, 500 patientes atteintes d'un cancer du sein qui s'était propagé dans le sein ou aux ganglions lymphatiques axillaire, mais pas à d'autres parties du corps ou était inflammatoire, et testées positives pour des quantités élevées de la molécule HER2, étaient soit traités avec Phesgo, ou avec du pertuzumab et du trastuzumab qui ont été administrés par voie intraveineuse. Les deux traitements ont entraîné un bénéfice similaire, 60% des patients ayant vu leur cancer disparaître complètement(140).

Dans un autre essai clinique, 160 patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont été testées positives pour des quantités élevées de la molécule HER2, ont été traitées avec 3 doses de PHESGO® et 3 doses de pertuzumab + trastuzumab qui ont été administrées par voie intraveineuse à 3 semaines d'intervalle (figure 36). Après avoir reçu les 6 doses, les 160 patients ont rempli un questionnaire :

- 85 % des patients ont déclaré préférer l'injection de PHESGO® sous la peau à la perfusion de pertuzumab et de trastuzumab dans une veine. La raison la plus courante était que l'administration nécessitait moins de temps en clinique.
- 14% des patients ont déclaré préférer la perfusion de pertuzumab et de trastuzumab à PHESGO®. La raison la plus courante était qu'ils se sentaient plus à l'aise pendant l'administration.
- 1% des patients n'avaient pas de préférence pour la voie d'administration



**The most common reason people preferred PHESGO was because it took less time in the clinic.**

- The most common reason people preferred IV PERJETA + Herceptin was because it felt more comfortable during administration

Figure 37 : Résultats de l'essai de PHESGO ® (140)

## 5. HERCEPTIN HYLECTA®

C'est une nouvelle formulation de l'HERCEPTIN® qui a été validé par la FDA en juin 2020.

HERCEPTIN® contient un principe actif, le trastuzumab, et est administré par perfusion intraveineuse (IV) lentement. HERCEPTIN HYLECTA® contient deux ingrédients actifs, le trastuzumab et une hyaluronidase, et est administré par injection sous-cutanée.

Tableau des différences entre HERCEPTIN injection et HERCEPTIN HYLECTA®  
(141)

	<b>Herceptin</b>	<b>Herceptin Hylecta</b>
<u>Composant</u>	Trastuzumab	Trastuzumab + hyaluronidase
<u>Utilisation</u>	Adjuvant dans le cancer du sein métastatique Cancer gastrique métastatique	Adjuvant dans le cancer du sein Cancer du sein métastatique
<u>Forme galénique</u>	Flacon de poudre à usage unique à reconstituer avec de l'eau stérile pour injection Flacon de poudre à usage multiple à reconstituer avec de l'eau bactériostatique pour injection	Solution injectable prête à l'emploi à usage unique
<u>Voie d'injection</u>	Perfusion intraveineuse	Sous cutané

<u>Temps d'administration</u>	90 minutes en dose de charge réduite à 30 minutes pour les doses ultérieures	Entre 2 et 5 minutes
<u>Lieu d'administration</u>	Hôpital	Hôpital
<u>Stockage</u>	<p>Flacon à usage unique Avant reconstitution : Conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C (Une fois reconstitué, jeté après 24 heures s'il n'est pas utilisé.)</p> <p>Flacon à usage multiple : Avant reconstitution : Conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C Une fois reconstituée, la solution peut être conservée jusqu'à 28 jours</p>	Conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 ° jusqu'au moment de l'utilisation, quand il peut rester à température ambiante (20°C à 25°C) jusqu'à 4 heures

## 6. Atézolizumab – TECENTRIQ®

Il a obtenu un avis défavorable au remboursement par la HAS le 21 octobre 2020 dans le cadre de son utilisation contre les cancers du sein. Cet avis a été rendu à cause du manque de preuve de l'efficacité de ce traitement contre les traitements qui sont déjà utilisés. Malgré cet avis défavorable, il a eu des avis favorables dans d'autres utilisation et des études sont encore à menés pour prouver son efficacité étant un des seuls anti-corps avec ce mécanisme d'action sur le marché(142).

Le mécanisme d'action repose sur le même principe que celui du KEYTRUDA®, Normalement, le système immunitaire est capable de détecter et d'éliminer les cellules anormales, telles que les cellules cancéreuses.

Certaines cellules cancéreuses peuvent ne pas être détectées par le système immunitaire. Une façon dont ils peuvent passer inaperçus consiste à utiliser une protéine appelée ligand de mort programmé 1, ou PD-L1. Cette protéine se trouve sur de nombreuses cellules, y compris les cellules cancéreuses. PD-L1 sur les cellules cancéreuses peut se lier aux cellules immunitaires Lorsqu'elle le fait, la cellule cancéreuse est considérée comme une cellule saine. Cela peut empêcher le système immunitaire de reconnaître et d'attaquer le cancer.

TECENTRIQ® est un anticorps anti-PD-L1. En bloquant PD-L1, les cellules cancéreuses vont pouvoir être repéré et attaqué par le système immunitaire(figure143).

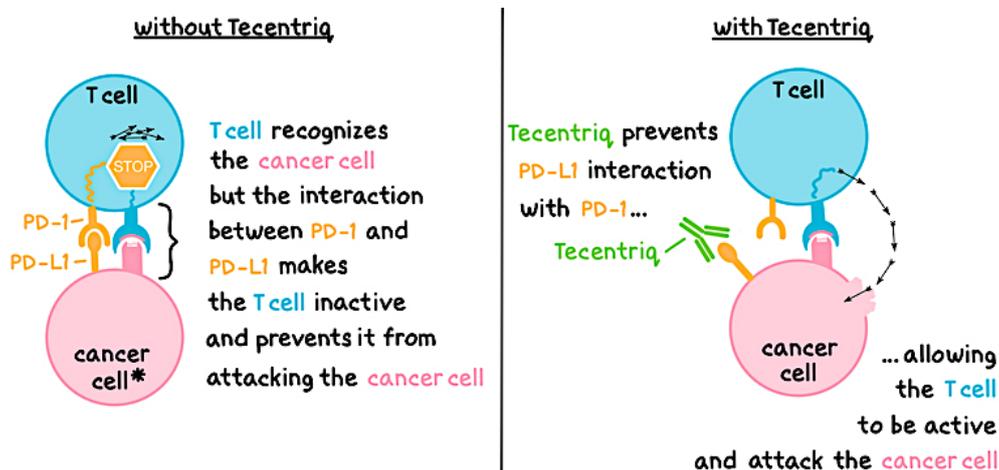


Figure 38 : Illustration du mécanisme d'action du TECENTRIQ® (143)

### a) Utilisation

TECENTRIQ® est administré par voie intraveineuse sur un cycle de 28 jours. Il est recommandé par la FDA de l'utiliser avec le Paclitaxel, donc on aura une injection concomitante à J1 et J15 et une injection seule à J8.

### b) Effets indésirables

Les effets secondaires les plus courants de l'Atézolizumab sont la fatigue, les nausées, la diminution de l'appétit, la toux et l'essoufflement.

Lorsque qu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments, les autres effets indésirables courants incluent : diarrhée, constipation, vomissements, perte de cheveux, maux de tête, syndrome main pied, arthralgie, éruption cutanée, sensibilité de la peau au soleil, anémie et neutropénie.

### c) Résultats

Dans un essai clinique portant sur 902 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif qui s'était développé ou s'était propagé et n'avait pas pu être retiré par chirurgie, et qui n'avaient pas été traitées par chimiothérapie, les patientes ont été traitées par Tecentriq en association avec le paclitaxel ou avec un placebo en association avec du paclitaxel (144)-(165). Les résultats ont été les suivants :

Tecentriq + Paclitaxel	Placebo + Paclitaxel
53% des patients ont eu une réponse	33% des patients ont eu une réponse
9% ont eu une disparition de la tumeur	1% ont eu une disparition de la tumeur
44 ont eu une diminution de la tumeur	32% ont un eu diminution de la tumeur
La réponse a duré 9 mois	La réponse a duré 6 mois
La durée de vie mediane est 25 mois	La durée de vie moyenne est 18 mois
Pas eu d'amplification de la maladie pendant 8 mois	Pas eu d'amplification de la maladie pendant 5 mois

## B. Inhibiteurs de tyrosine kinase

### 1. Nératinib – NERLYNX®

Le NERLYNX® a reçu un avis défavorable au remboursement par la HAS le 5 mai 2021. Son inscription a été demandé dans le cadre de traitement adjuvant prolongé de certains adultes ayant un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs avec surexpression des récepteurs HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

Il a reçu un avis défavorable à cause, selon la HAS :

- D'un manque de données qui prouve l'efficacité du traitement dans l'indication qui a été déposé
- Du profil de tolérance médiocre avec une présence d'une forte toxicité hépatique et de diarrhée
- D'un manque de fiabilité dans les données

Bien que la HAS ai donné un avis défavorable, la FDA a donné un avis favorable le 1<sup>er</sup> juillet 2017 et une autre demande sera faite à la HAS avec plus de données c'est pour cela que nous allons traiter ce médicament dans la partie suivante.

#### a) Utilisation

Le Nératinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase indiqué en monothérapie, pour le traitement adjuvant prolongé des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif à un stade précoce, pour suivre un traitement adjuvant à base de trastuzumab ou, en association avec la capécitabine, pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif avancé ou métastatique qui ont reçu au moins deux schémas thérapeutiques à base d'anti-HER2 dans un cadre métastatique.

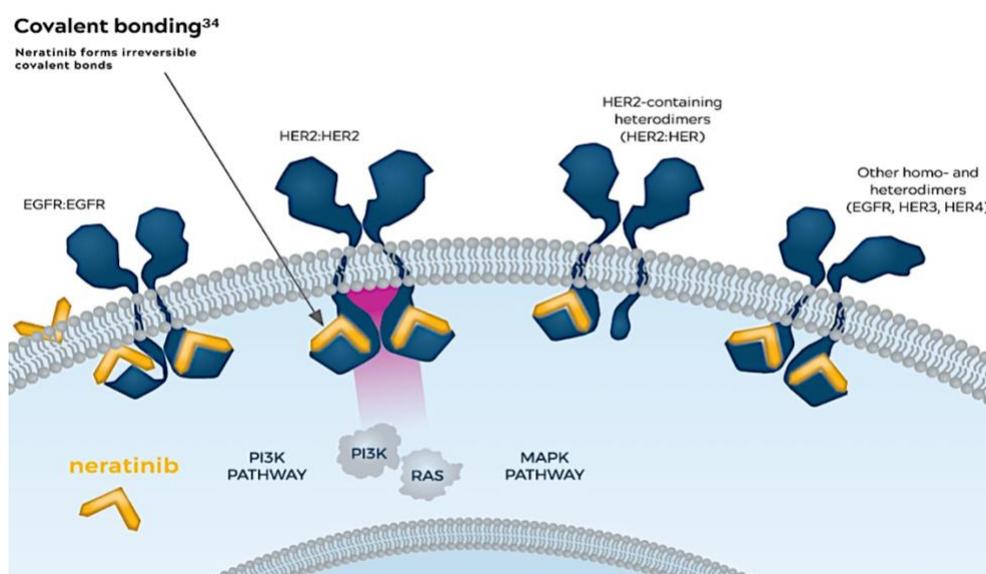


Figure 39 : Illustration du mécanisme de NERLYNX® (145)

La liaison intracellulaire du NERLYNX® au domaine de signalisation du récepteur tyrosine kinase conduit à une inhibition prolongée de la signalisation HER2, induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (figure 145). Le Nératinib inhibe la signalisation en aval, réduisant la croissance et la prolifération des cellules tumorales et induisant la mort des cellules tumorales.

C'est donc un inhibiteur HER irréversible qui combat le cancer du sein HER2-positif en bloquant la capacité des cellules cancéreuses à recevoir des signaux de croissance. C'est une thérapie ciblée, mais contrairement à KADCYLA® et ce n'est pas une thérapie immunitaire ciblée. Le Nératinib est un composé chimique, pas un anticorps. Ce qui veut dire qu'il fera des dégâts aux cellules cancéreuses mais aussi aux cellules saines (146).

Il est pris par voie orale, c'est un comprimé de 240 mg (6 comprimés) une fois par jour pendant le repas. Lors du traitement d'un cancer du sein HER2-positif à un stade précoce, il faut prendre NERLYNX® pendant 1 an. Lors du traitement d'un cancer du sein HER2-positif à un stade avancé ou métastatique, le traitement possible est NERLYNX® + XELODA® sur un cycle de 21 jours :

- NERLYNX® une fois par jour avec de la nourriture pendant 21 jours
- XELODA® deux fois par jour pendant 14 jours,
- Puis arrêt de Xeloda jusqu'au début du prochain cycle de 21 jours

Pour le cancer du sein HER2-positif à un stade avancé ou métastatique, cette association est recommandée tant qu'il n'y a pas d'effets secondaires inquiétants.

Il y a quelques recommandations pour l'utilisation de ce médicament :

- Pour la prise d'un médicament antiacide, tel qu'un inhibiteur de la pompe à protons ou un antagoniste des récepteurs H2, il faut attendre 3 heures après avoir pris l'antiacide pour prendre le Nératinib.
- Il ne faut pas prendre d'inhibiteurs du CYP3A en même temps que Nératinib car il augmente les effets du médicament. Cette classe de médicaments comprend les médicaments antifongiques tels que l'itraconazole et la clarithromycine ainsi que les médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter le VIH tels lopinavir et ritonavir
- A l'inverse, il ne faut pas d'inducteurs du CYP3A car il diminue les effets de Nératinib. Cette classe de médicaments comprend le : rifampicine un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose, et la carbamazépine, qui est utilisé pour contrôler certains types de crises chez les personnes épileptiques.
- Il ne faut manger de pamplemousse ou de grenade ni boire de jus de pamplemousse ou de grenade, car ils peuvent augmenter les effets du Nératinib.
- Les femmes qui prennent le traitement, qui allaitent ou qui envisagent d'être enceintes ne doivent pas prendre Nératinib. Pour éviter une grossesse il faut prendre un contraceptif efficace pendant le traitement et 1 mois après la fin du traitement.

### *b) Effets indésirables*

- Diarrhée : Elle peut se gérer la par une réduction de la dose ou une prophylaxie au loperamide. Sinon il faut suspendre NERLYNX® chez les patients souffrant de diarrhée sévère et/ou persistante voire arreter en cas de diarrhée de grade 4 qui nécessite la prise en charge en soins intensif ou présence de collapsus.
- Hépatotoxicité : surveiller les tests de la fonction hépatique une fois par mois pendant les 3 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois pendant le traitement. Il faudra suspendre le traitement chez les patients présentant des anomalies hépatiques de grade 3 et arrêter définitivement NERLYNX® chez les patients présentant des anomalies hépatiques de grade 4.
- Toxicité embryo-fœtale : NERLYNX® peut nuire au fœtus. Il faut avertir les patientes du risque potentiel pour le fœtus et d'utiliser une contraception efficace

Pour éviter les effets secondaires trop graves et notamment des diarrhées trop importantes, le médecin peut introduire le médicament à une posologie basse et l'augmenter progressivement.

### *c) Résultats*

Le traitement a été étudié dans le cadre d'un essai clinique auprès de 2 840 femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ à un stade précoce. La majorité de ces femmes (81 %) ont été incluses dans l'année suivant la fin du traitement à base de trastuzumab. L'essai a examiné l'innocuité et l'efficacité de NERLYNX® en comparant les femmes qui ont pris le traitement avec celles qui ont reçu un placebo. Ces femmes ont été suivies pendant environ 8 ans.

Au cours de cette période, les chercheurs ont également examiné un sous-groupe de femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui étaient également HR+ (récepteurs hormonaux positifs), avaient commencé NERLYNX® dans l'année suivant la fin du traitement à base de trastuzumab. Les participants ont été sélectionnés au hasard pour recevoir le Neratinib et n'ont pas été informés s'ils recevaient le médicament ou un placebo.

Dans l'essai clinique, le traitement de référence a réduit le risque de récurrence du cancer de 34 % à 2 ans pour toutes les femmes étudiées avec un cancer du sein HER2+. L'essai clinique a également examiné un sous-ensemble de femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui étaient également HR+ et a constaté qu'il y avait une réduction de 42 % du risque de récurrence à 5 ans.

L'argument qui fait que la HAS a donné un avis défavorable, est que à 5 ans, la survie globale était de 94,1 % pour les patients sous le traitement de référence contre 93,3 % pour ceux sous placebo. Après 8 ans de suivi, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de survie.

D'après les résultats de l'étude ce médicament serait une bonne alternative pour les personnes concernées par un cancer du sein HER2+ RH+ à risque élevé de récurrence.

L'étude CONTROL a montré que la diarrhée associée au NERLYNX® peut être prise en charge par des stratégies de prophylaxie proactive et d'augmentation de la dose. Ces résultats fournissent des informations utiles à la communauté scientifique sur le profil d'innocuité du NERLYNX® et il s'agit d'un résultat important car nous savons que, malgré les avancées offertes par les nombreux agents anti-HER2 disponibles pour le traitement précoce du cancer du sein, jusqu'à 25 % des patientes HER2+ connaîtront encore une récurrence de la maladie à 10 ans(147). Une nouvelle demande de remboursement sera donc certainement présentée à l'HAS grâce à cette étude sur l'innocuité.

## 2. Tucatinib – TUKYSA®

TUKYSA® en association avec Trastuzumab – HERCEPTIN® et la capecitabine est approuvé par la HAS le 24 juin 2021 pour traiter le cancer du sein métastatique HER2-positif ou le cancer du sein localement avancé HER2-positif qui ne peut pas être complètement éliminé par chirurgie, après que le cancer a été traité avec au deux médicaments anti-HER2.

Le cancer du sein localement avancé est un cancer du sein qui s'est propagé aux tissus proches du sein, mais pas aux parties du corps éloignées du sein. Le cancer du sein métastatique est un cancer du sein qui s'est propagé à des parties du corps éloignées du sein, comme les os ou le foie(148).

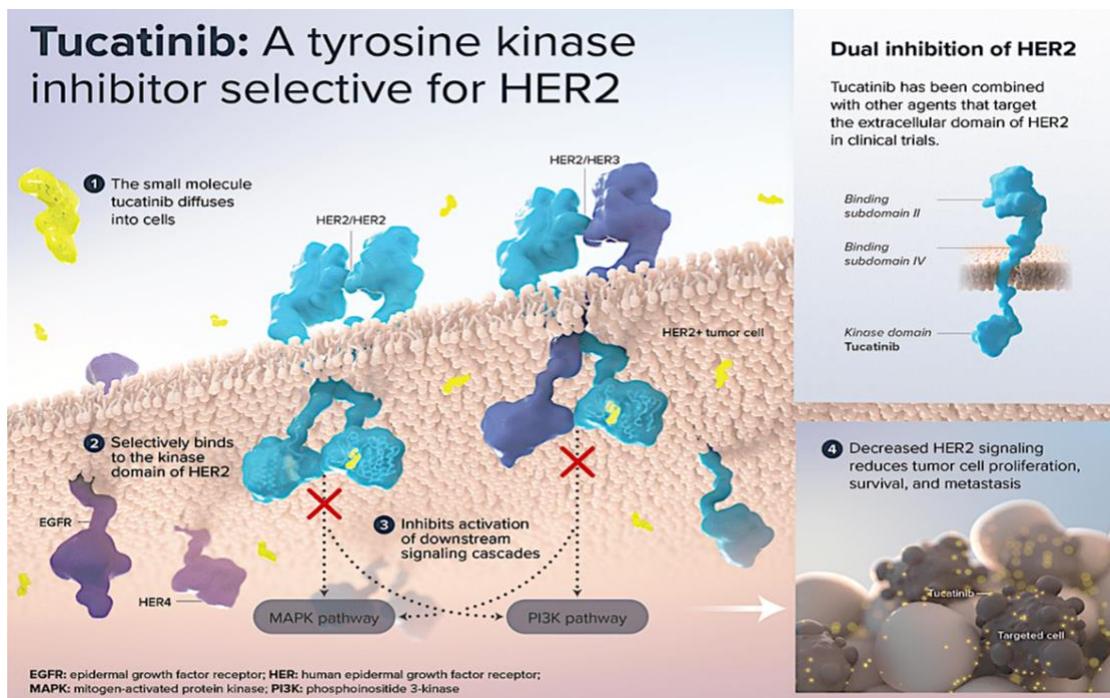


Figure 40 : Illustration du mécanisme d'action du TUKYSA® (149)

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase de la protéine HER2, qui est une protéine qui contribue à la croissance des cellules cancéreuses.

Les tyrosine kinases sont des enzymes qui aident à contrôler la croissance et la division des cellules. Si l'enzyme est trop active ou si une cellule a trop d'enzyme, cela peut provoquer une croissance incontrôlée des cellules. Le Tucatinib bloque ainsi

une zone spécifique du gène HER2 dans les cellules cancéreuses, ce qui empêche les cellules de se développer et de se propager (figure 39).

TUKYSA® est plus de 1000 fois plus sélectif pour HER2 que pour EGFR ou plus communément HER1 et on sait que c'est l'inhibition EGFR qui va donner certains effets indésirables comme la diarrhée, on va donc éviter le problème que le NERLYNX donne.

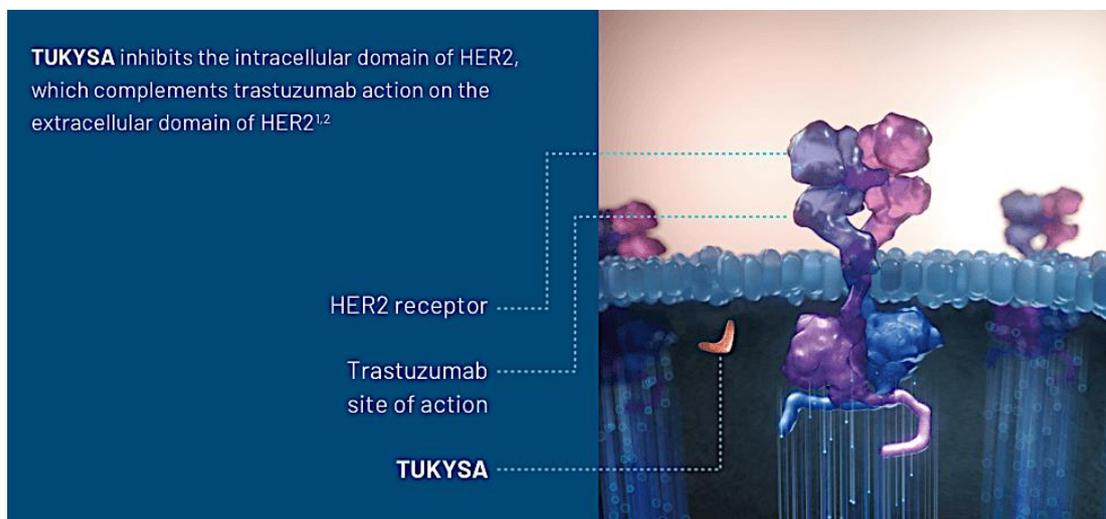


Figure 41 : Illustration du mécanisme d'action de TUKYSA® (150)

En association avec l'HERCEPTIN® il va bloquer HER2 du côté intracellulaire et du côté extracellulaire (figure 40).

Des études précliniques ont démontré que le tucatinib et le trastuzumab ont ensemble une plus grande activité antitumorale que l'un ou l'autre des agents agissant seuls.

#### a) Utilisation

Le Tucatinib est un comprimé à prendre par voie orale. La dose habituelle est de 300 mg à prendre deux fois par jour, il est disponible en deux dosages : 50 mg ou 150 mg. Il doit être pris toutes les 12 heures, avec ou sans nourriture. La Capécitabine, peut être prise en même temps que le Tucatinib. La durée du traitement dépendra de sa tolérance et de la présence des effets indésirables.

Recommandation pour l'utilisation de ce médicament :

- Il ne faut pas prendre d'inhibiteur du CYP3A car il augmente les effets de TUKYSA® (antifongiques tels que kétoconazole)
- Il ne faut pas prendre d'inducteur puissant du CYP3A car il diminue les effets de TUKYSA® (rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- Il ne faut pas prendre de substrats de la glycoprotéine P, car TUKYSA® augmente les effets de ces médicaments (vérapamil : un inhibiteur calcique utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine, et dexaméthasone, un corticoïde utilisé pour traiter l'arthrite et l'asthme)

#### b) Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents (survenant dans plus de 30 % des cas) chez les patients prenant du TUKYSA® sont les anomalies des tests sanguins (faible teneur en magnésium, faible teneur en phosphore, faible teneur en potassium), la diarrhée, la nausée, vomissement, stomatite, enzymes hépatiques élevées et le syndrome main-pied.

Comme pour le Neratinib – NERLYNX® il faudra faire attention :

- Diarrhées sévères qui peuvent provoquer une déshydratation, une pression artérielle basse et de graves problèmes rénaux. Il faut absolument alerter le médecin de toute diarrhée afin qu'elle puisse être traitée immédiatement.
- Problèmes hépatiques, avec des enzymes hépatiques élevées. Il faudra contrôler la fonction hépatique avant de commencer à prendre Tukysa et toutes les 3 semaines pendant la prise du médicament. Il faudra immédiatement informer le médecin si, pendant le traitement se développe un jaunissement de la peau ou des yeux, des urines foncées ou brunes, ou des saignements ou des ecchymoses plus facilement que la normale.

Les femmes qui allaitent ou envisagent d'allaiter ne doivent pas prendre le traitement, car TUKYSA® peut nuire au fœtus, donc pendant le traitement il faut utiliser contraception efficace pendant la prise et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose.

### c) Résultats

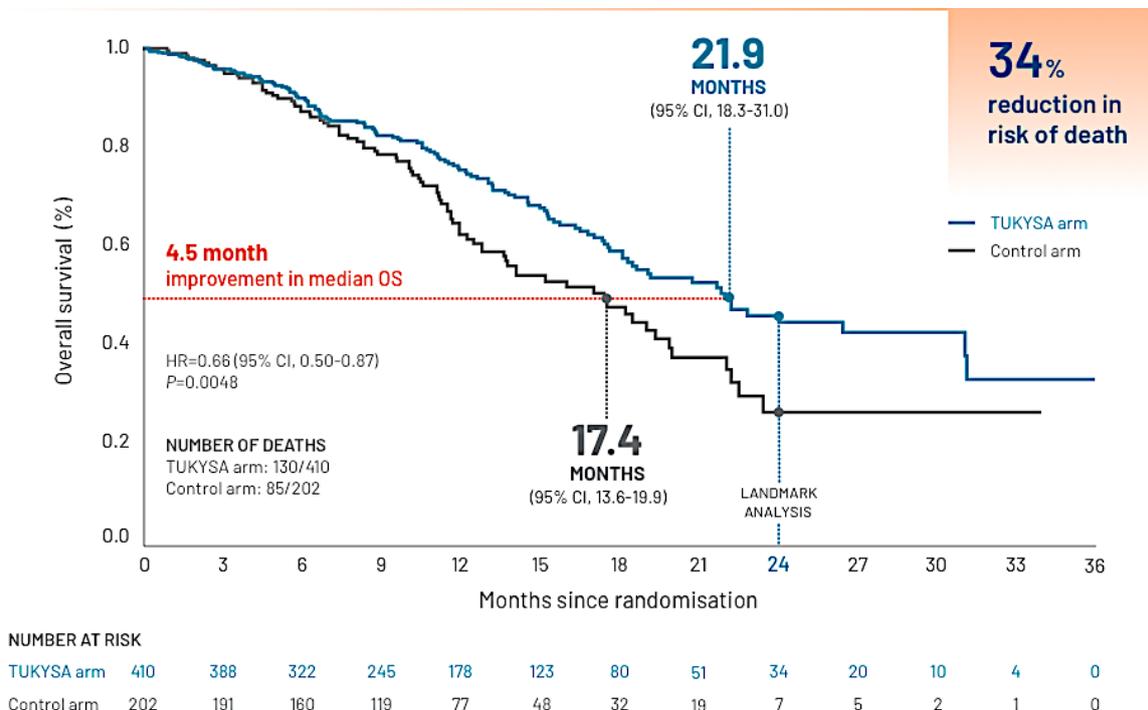


Figure 42 : Résultats de l'étude sur TUKYSA (151)

45% des patients du groupe avec le traitement étaient vivants à 24 mois contre 27% dans le groupe placebo. Le bénéfice du traitement est présent dans tous les sous-groupes analysés, y compris l'âge, le statut des récepteurs hormonaux et les métastases cérébrales(152)(figure41).

### 3. Alpelisib – PIGRAY®

La HAS a rendu un avis défavorable au remboursement en association au Fluvestrant pour le traitement des femmes et hommes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- , ayant une mutation PIK3CA(153). Cet avis défavorable s'explique par :

- L'évolution de la stratégie thérapeutique vers l'association de l'hormonothérapie aux inhibiteurs de CDK4/6
- A cause d'une mauvaise tolérance

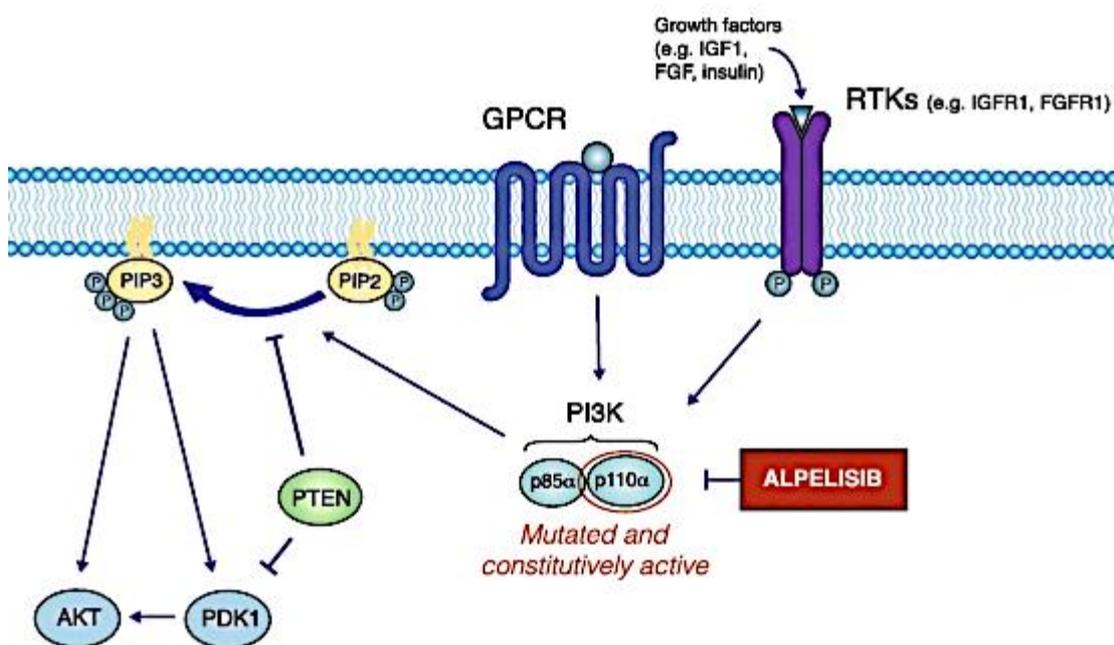


Figure 43 : Illustration du mécanisme d'action de PIGRAY® (154)

PIGRAY® est un appelé inhibiteur de la voie PI3K. La voie PI3K aide toutes les cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses, à obtenir l'énergie dont elles ont besoin. Lorsque cette voie est suractivée en raison d'une mutation du gène PIK3CA, elle peut permettre aux cellules cancéreuses de survivre et de se développer. Les inhibiteurs de PI3K bloquent cette voie, dans le but de tuer les cellules cancéreuses. Différentes mutations du gène PIK3CA produisent différentes formes de la protéine PI3, Il existe plusieurs isoformes de PI3 ; l'un d'eux est l'isoforme alpha. Piqray cible spécifiquement l'isoforme alpha (figure42)..

#### a) Utilisation

La dose recommandée d'Alpelisib est 300 mg chaque jour en une seule fois pendant le repas. Lorsqu'il est administré avec PIGRAY®, la dose recommandée de Fluvestrant est de 500 mg administré par injection les jours 1, 15 et 29 de PIGRAY®. Après le jour 29, il est administré une fois par mois(155).

Recommandation pour l'utilisation de ce médicament :

- Les inducteurs du CYP3A diminue les effets du traitement (rifampicine, et la carbamazépine, qui est utilisé pour contrôler certains types de crises chez les personnes épileptiques.

- Millepertuis qui est parfois utilisée pour contrôler la dépression et l'anxiété, car elle peut diminuer les effets de PIGRAY®.
- Il ne faut pas manger de pamplemousse ni boire de jus de pamplemousse car ils peuvent augmenter les effets de PIGRAY®.
- PIGRAY® peut réduire les effets des médicaments substrats du CYP2C9 comme par exemple la Warfarine – COUMADINE®

Les femmes qui prennent PIGRAY® doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 semaine après la dernière dose, les femmes ne peuvent pas allaiter pendant la prise du traitement.

#### b) Effets indésirables

- Réactions allergiques graves (difficultés respiratoires, bouffées vasomotrices, éruptions cutanées, de la fièvre ou une fréquence cardiaque rapide) pendant le traitement.
- Réactions cutanées graves comme une éruption cutanée éruption cutanée une peau rougie, des phlyctènes sur les lèvres, yeux ou la bouche, desquamation, avec ou sans fièvre.
- Une hyperglycémie : l'hyperglycémie est courante et ses complications peuvent être graves. Il faut bien faire attention aux symptômes d'hyperglycémie (soif excessive, bouche sèche, l'envie uriner plus souvent que d'habitude ou un appétit accru avec une perte de poids, une confusion, nausées, vomissements, difficulté à respirer)
- Problèmes pulmonaires : Notamment un essoufflement ou des difficultés respiratoires, une toux ou des douleurs thoraciques
- Diarrhée : courante et peut être grave pouvant entraîner une déshydratation

#### c) Résultats

Les personnes testées positives pour une mutation PIK3CA et ayant pris l'Alpelisib avec Fulvestrant ont vécu sans progression du cancer pendant presque deux fois plus longtemps que celles qui ont pris du Fulvestrant seul.

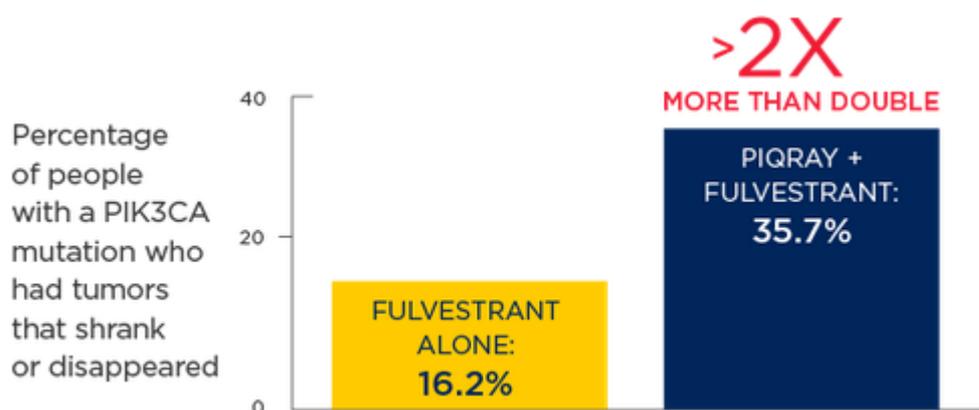


Figure 44 : Résultats de la prise de PIGRAY ®(156)

Des résultats supplémentaires de l'essai ont montré que PIGRAY® et le fulvestrant travaillaient ensemble pour réduire les tumeurs chez les personnes porteuses d'une mutation PIK3CA qui avaient des tumeurs suffisamment grosses pour être mesurées. PIGRAY® a réduit le nombre de tumeurs chez plus de deux fois plus de personnes présentant une mutation PIK3CA dans l'essai clinique(157)(figure43).

#### 4. Talazoparib – TALZENNA®

Il a obtenu un avis favorable au remboursement le 11 Décembre 2019, dans le cadre du traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2(158).

La plupart des cas héréditaires de cancer du sein sont associés à deux mutations génétiques : BRCA1 (BREast CAncer gene one) et BRCA2 (BREast CAncer gene two). Les femmes avec un gène BRCA1 ou BRCA2 muté ont jusqu'à 85 % de risque de développer un cancer du sein à l'âge de 70 ans. Leur risque de cancer de l'ovaire est également plus élevé que la moyenne. Les hommes porteurs d'une mutation du gène BRCA ont aussi un risque plus élevé de cancer du sein et de la prostate.

La fonction des gènes BRCA est de maintenir la croissance normale des cellules mammaires et d'empêcher toute croissance cancéreuse. Mais s'il y a une mutation dans le gène BRCA1 ou BRCA2, cela augmente le risque de cancer du sein et d'autres cancers, car ces mutations génétiques interfèrent avec la capacité des cellules à réparer l'ADN endommagé(159).

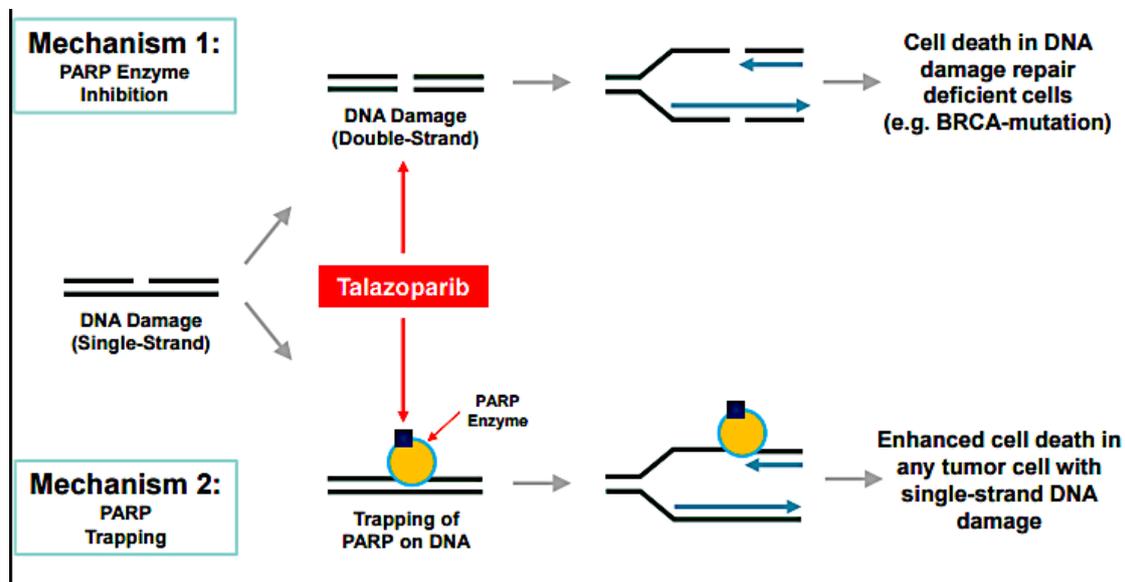


Figure 45 : Illustration du mécanisme d'action du TALZENNA (160)

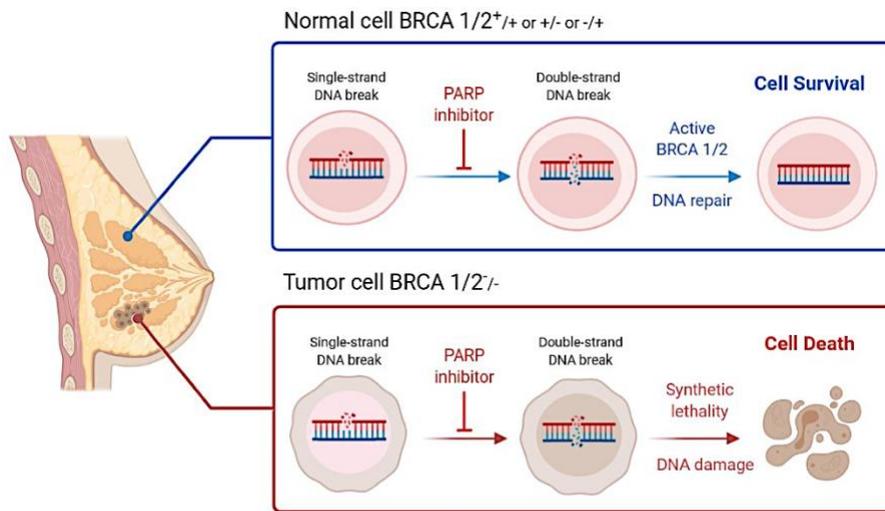
Le TALZENNA® va utiliser deux mécanismes :

- L'inhibition de l'activité catalytique de PARP (Poly ADP Ribose Polymerase)
- Piégeage de PARP, par lequel la protéine PARP va être piégée sur l'ADN ce qui va interférer dans la réplication de la cellule

Ces mécanismes vont bloquer la réparation de l'ADN, sa réplication et sa transcription et enfin entraîner l'apoptose et la mort cellulaire.

Ces mécanismes reposent sur un principe qui est la létalité synthétique, lorsqu'une cellule présente plus de deux gènes mutés alors la cellule va mourir. En effet une cellule présentant deux mutations, viables individuellement à l'état hétérozygote, sont létales à l'état homozygote (figure44).

De plus la voie BRCA et PARP sont complémentaires si l'une des voies est déficiente (ici mutation de BRCA) et qu'on bloque l'autre (inhibition de PARP), on aboutit à la mort cellulaire alors qu'avec une cellule déficiente la cellule pourra rester viable.



**PARP inhibitors: Treatment for BRCA mutant Breast Cancer**

Figure 46: Illustration du mécanisme d'action du TALZENNA ®(161)

Alors que sans traitement, la cellule cancéreuse va pouvoir maintenir sa prolifération et accumuler les mutations(figure49).

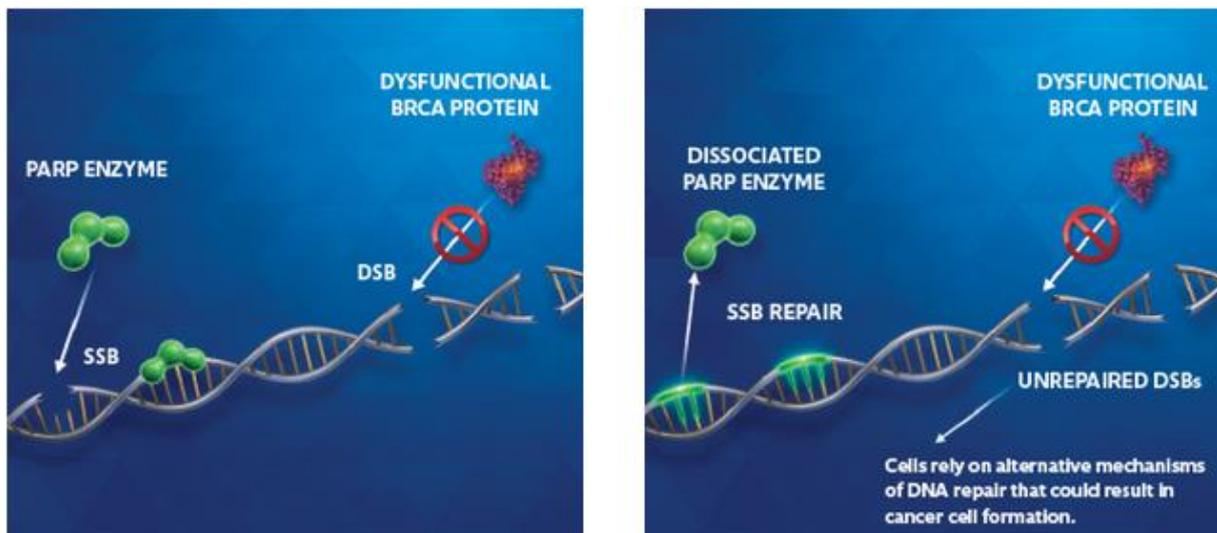


Figure 47 : Illustration du mécanisme d'action du TALZENNA ®(162)

### a) Utilisation

TALZENNA® se présente sous forme de gélules à prendre par voie orale une fois par jour. Il est disponible en deux dosages : 1 mg et 0,25 mg

Recommandation pour l'utilisation de ce médicament :

- Il ne faut pas prendre de médicament appelé inhibiteur de la P-gp car il augmente les effets de TALZENNA® (amiodarone, carvedilol, clarithromycine, itraconazole, vérapamil).
- Il faut utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière dose.
- Les femmes qui allaitent ou envisagent d'allaiter ne doivent pas prendre TALZENNA®.
- La dose recommandée doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 mL/min).

### *b) Effets indésirables*

Les effets indésirables :

- Réaction allergique de fréquence inconnue.
  - Les symptômes d'une réaction allergique légère peuvent inclure : démangeaison, bouffées vasomotrices, une réaction allergique plus grave est rare mais possible.
  - Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure : gonflement de la peau généralement au niveau des paupières, des lèvres, des mains ou des pieds, gonflement de la langue, de la bouche ou de la gorge et une difficulté à respirer.
- La perte de cheveux est un effet secondaire fréquemment rapporté au cours des études cliniques. Dans l'étude, 25% des personnes qui ont pris TALZENNA® ont perdu leurs cheveux. La plupart de ces personnes ont perdu moins de 50 % de leurs cheveux. Cette perte est généralement temporaire et les cheveux repoussent une fois le traitement terminé
- Anémie : Dans l'étude, 53 % des personnes étaient touchées. Chez 39 % des personnes, l'anémie était considérée comme suffisamment grave pour nécessiter éventuellement un traitement par transfusion sanguine. Moins de 1% des personnes ont arrêté le médicament en raison d'une anémie. L'anémie est généralement un effet secondaire temporaire des traitements anticancéreux tels que Talzenna et des médicaments similaires. Il s'améliore généralement une fois le traitement terminé.
- La neutropénie chez 35 % des personnes. La fièvre est souvent le premier symptôme de la neutropénie. Cela peut être suivi d'infections telles que des infections respiratoires ou des infections cutanées.
- Thrombocytopénie : Avec un faible taux de plaquettes, il y a un risque accru de saignement grave : ecchymoses fréquentes, saignements faciles (gencives, saignements de plaies qui durent plus longtemps que la normale ou ne s'arrêtent pas d'eux-mêmes et saignements de nez) Dans l'étude clinique, 27 % des personnes prenant TALZENNA® ont présenté une thrombocytopénie causant l'arrêt du traitement pour 0,3% des patients
- Syndrome myélodysplasique/Leucémie myéloïde aiguë : Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une forme de cancer du sang et de la moelle osseuse. Le SMD peut évoluer vers une leucémie myéloïde aiguë (LAM). Dans

le SMD et la LAM, la moelle osseuse produit des cellules sanguines anormales qui ne fonctionnent pas correctement. Ces pathologies s sont survenues chez 2 des 584 personnes qui ont reçu TALZENNA® au cours des études cliniques.

### c) Résultats

Le TALZENNA® était supérieur à la chimiothérapie pour retarder la progression de la maladie. Après 1 an de traitement, 37 % des patients traités avec le talazoparib et 20 % de ceux recevant une chimiothérapie n'ont présenté aucune progression de la maladie (figure46).

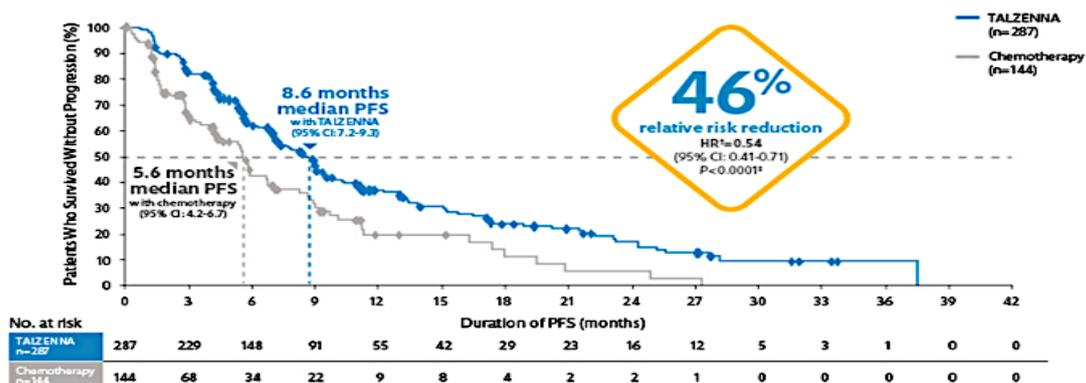


Figure 48 : Résultats de l'étude entre le TALZENNA® et la chimiothérapie (163)

### C. Pelareoprep anciennement REOLYSINE®

La réolysine consiste en une variante exclusive du réovirus, qui sont virus à ARM avec un double brin qui réside dans les voies digestives ou respiratoires sans produire aucun symptôme.

Des essais cliniques préliminaires indiquent qu'il peut avoir des effets anticancéreux sur une variété de types de cancer (y compris du sein, colorectal et pancréatique, ainsi que le myélome multiple) lorsqu'il est administré seul et en association avec d'autres traitements anticancéreux(164).

En avril 2015, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de médicament orphelin au pelareoprep pour le gliome malin. En mai 2017, la FDA a accordé la désignation Fast Track pour le pelareoprep dans le cancer du sein métastatique.

Fast track est une désignation par la Food and Drug Administration (FDA) d'un médicament expérimental pour examen accéléré afin de faciliter le développement de médicaments qui traitent une maladie grave ou potentiellement mortelle et répondent à un besoin médical non satisfait. La désignation Fast Track doit être demandée par la société pharmaceutique. La demande peut être initiée à tout moment au cours du processus de développement du médicament. La FDA examinera la demande et tentera de prendre une décision dans les soixante jours.

Cette désignation de fast track montre donc l'intérêt pour cette nouvelle technique de traitement.

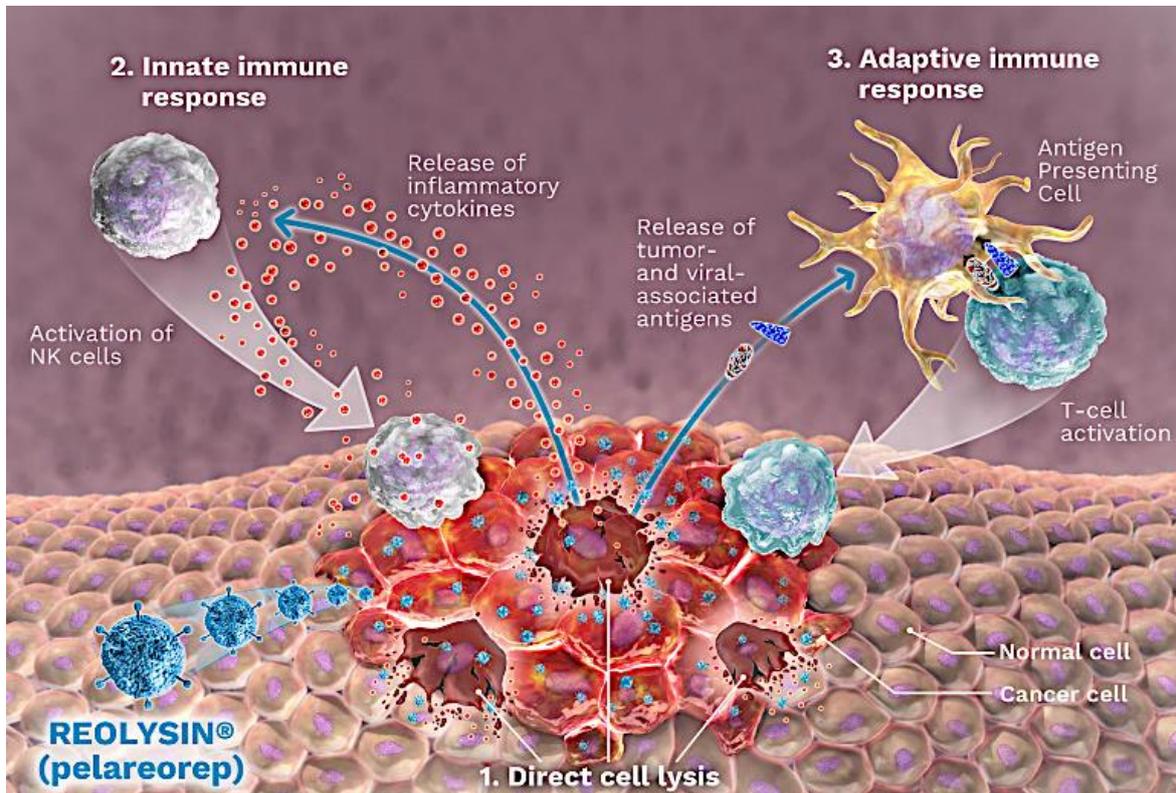


Figure 49 : Illustration du mécanisme d'action du PELAREOPREP (167)

Sur cette figure on peut voir les différents mécanismes d'action :

- Lyse tumorale directe : réplication virale sélective dans les cellules cancéreuses conduisant à la lyse des cellules tumorales
- Réponse immunitaire innée - réplication virale entraînant une cascade de chimiokines/cytokines amenant les cellules tueuses naturelles (NK) à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses.
- Réponse immunitaire adaptative - les cellules présentatrices d'antigène affichent des antigènes associés aux tumeurs et des antigènes associés aux virus pour éduquer les lymphocytes T à reconnaître et à détruire ce cancer.

Ce virus se réplique spécifiquement dans les cellules qui ont un Ras activé (une voie de signalisation cellulaire impliquée dans la croissance et la différenciation cellulaires) avec très peu d'effet dans les cellules qui n'ont pas de voies Ras actives.

Le réovirus se réplique et finit par tuer les cellules tumorales activées par Ras, et lorsque la mort cellulaire se produit, les particules virales de la descendance sont alors libres d'infecter les cellules cancéreuses environnantes.

Ce cycle d'infection, de réplication et de mort cellulaire se répète jusqu'à ce que toutes les cellules tumorales portant une voie Ras activée soient détruites.

Les mutations activatrices de la protéine Ras et des éléments en amont de la protéine Ras peuvent jouer un rôle dans plus des deux tiers de tous les cancers humains, y compris la plupart des maladies métastatiques, ce qui suggère que le pelareorep peut être un traitement efficace pour de nombreux types de tumeurs activés par Ras.

Un deuxième grand principe est utilisé, c'est le principe de HOT tumeur et COLD tumeur. De nombreux cancers ne sont pas enflammés et ne sont donc pas reconnus par le système immunitaire. Comme ces tumeurs « froides » ne suscitent pas de

réponse du système immunitaire, elles ne répondent pas aux immunothérapies. Les tumeurs « chaudes » présentent des signes d'inflammation, ce qui signifie qu'elles peuvent être infiltrées par des cellules T, par exemple, qui luttent contre le cancer. Ces tumeurs sont plus faciles à traiter, car les médicaments d'immunothérapie peuvent stimuler la réponse immunitaire (figure 48).

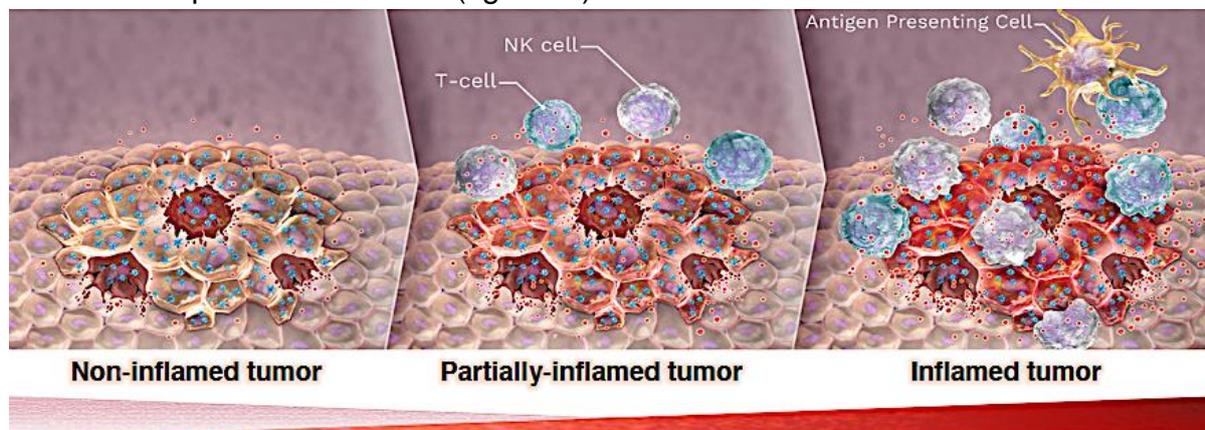


Figure 50 : Illustration du principe de Cold Tumor et Hot Tumor (165)

### 1. Effets indésirables

- Maux de tête, toux, myalgie, écoulement nasal, mal de gorge, fatigue, lymphopénie
- Neutropénie
- Lymphopénie

### 2. Résultats

Une étude a été effectuée dans le cancer du sein métastasé. Bien qu'il n'y ait pas eu de différence de survie sans progression entre les deux traitements, le traitement combiné a montré une amélioration de 7 mois de la survie globale (de 10,4 mois à 17,4 mois).

Un sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein présentant une certaine mutation génétique, appelée mutation p53, a vécu deux fois plus longtemps (20,9 mois) lorsqu'elle était traitée par REOLYSINE® et Taxol par rapport à celles ayant reçu du Taxol seul (10,4 mois, en moyenne). Des résultats similaires ont été observés dans un sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif double-positif des récepteurs hormonaux. Chez ces personnes, la survie globale médiane a plus que doublé avec le traitement combiné par rapport au traitement par Taxol seul (21,8 mois contre 10,8 mois) (165).

### D. Shiitake

Le shiitake - *Lentinula edodes* est un champignon comestible originaire d'Asie de l'Est, qui est cultivé et consommé dans de nombreux pays d'Asie de l'Est. Il est considéré comme un champignon médicinal dans certaines formes de médecine traditionnelle.



Figure 51 : Illustration du Shiitake (166)

## 1. Un peu d'histoire sur l'utilisation du champignon

La première trace écrite de la culture du shiitake se trouve dans les archives du comté de Longquan écrite par He Zhan en 1209 pendant la dynastie Song en Chine. La description de la culture du shiitake tirée de cette littérature a ensuite été recoupée à plusieurs reprises et finalement adaptée dans un livre d'un horticulteur japonais Satō Chūryō en 1796, le premier livre sur la culture du shiitake au Japon. Les Japonais cultivaient le champignon en coupant des shii avec des haches et en plaçant les bûches près d'arbres où poussaient déjà des shiitakes ou contenaient des spores de shiitake. Avant 1982, la variété de ces champignons des îles du Japon ne pouvait être cultivée que dans des endroits traditionnels en utilisant des méthodes anciennes. Un rapport de 1982 sur le bourgeonnement et la croissance de la variété japonaise a révélé des possibilités de culture commerciale aux États-Unis. Les shiitake sont maintenant largement cultivés dans le monde entier et contribuent à environ 25 % de la production annuelle totale de champignons les champignons shiitake sont généralement cultivés dans des conditions similaires à leur environnement naturel sur un substrat artificiel ou des bûches de bois dur, comme le chêne(167).

## 2. Propriétés du champignon

Certaines des propriétés médicinales du champignon shiitake sont attribuées à une molécule de sucre appelée lentinane, sur laquelle des recherches approfondies ont été menées.

La lentinane ne tue pas directement les cellules cancéreuses, mais améliore un certain nombre d'aspects du système immunitaire, ce qui peut aider à ralentir la croissance tumorale. Le lentinane a également un effet bénéfique sur les virus et les microbes. La plupart des études impliquent des injections intraveineuses ou intramusculaires. Il n'est pas certain que l'ingestion de champignons shiitake produise des effets similaires.

Il a également des propriétés :

- Antiproliférative
- Cytotoxique
- Antimutagène
- Hépatoprotectrice
- Anti hypercholestérolémiant

### 3. Mécanisme d'action

Le lentinane (1,3 bêta-D-glucane), est un polysaccharide isolé du shiitake, serait responsable de ses effets bénéfiques. Bien qu'il ait été démontré qu'il a des effets anticancéreux le lentinane est considéré comme un modificateur de la réponse immunitaire, plutôt que d'avoir un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales.

La supplémentation en champignons shiitake a amélioré l'immunité intestinale en régulant positivement la sécrétion d'interleukine (IL)-23 dans un modèle murin de colite(168).

Les glucanes sont reconnus via un certain nombre de récepteurs de surface cellulaire par le système immunitaire en tant que molécules non-soi, induisant à la fois une réponse immunitaire innée et une réponse immunitaire adaptative.

Les récepteurs de ces glucanes qui ont été identifiés chez l'homme, sont par exemple les Dectin-1, le toll like receptor (TLR), récepteur du complément de type 3 (CR3).

L'interaction avec ces récepteurs va produire les effets suivants :

- La liaison de Dectin-1 avec des -glucanes active plusieurs voies de signalisation pour favoriser les réponses immunitaires innées telles que l'induction de cytokines inflammatoires, activation de la phagocytose, et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).
- Il pourrait agir en synergie avec le TLR pour produire diverses cytokines tels que l'interleukine IL-2 et l'IL-12 par l'activation de myéloïde gène de réponse primaire de différenciation 88 (MyD88).
- Augmentation de la sécrétion de TNF - $\alpha$

La mode d'action est encore à étudier mais globalement, les glucanes qui composent le champignon vont stimuler le système immunitaire. On se dirige donc vers un traitement à base de glucanes en addition aux traitements conventionnels.

### 4. Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été répertoriés :

- Réaction d'hypersensibilité : chez un patient atteint d'un cancer du poumon après exposition à des spores de shiitake et chez un homme après inhalation de spores de champignons shiitake.
- Dermatite, photosensibilité, éosinophilie et troubles gastro-intestinaux : après une consommation prolongée de poudre de shiitake.
- Symptômes gastro-œsophagiens : Liés à une allergie alimentaire chez un homme suite à la consommation de champignon shiitake.
- Obstruction de l'intestin grêle : causée par l'ingestion d'un champignon shiitake entier, entraînant une nécrose et des lésions des muqueuses de l'intestin.

De nombreuses études sont en cours pour étudier le rôle de shiitake, son mécanisme d'action et l'avantage qu'on pourrait en tirer dans le traitement du cancer.

## E. Un vaccin pour le cancer du sein

Des essais de phase 1 sont en cours pour un vaccin contre la forme de cancer du sein triple négative. Le vaccin cible une protéine appelée  $\alpha$ -lactalbumine et alerte le système immunitaire pour arrêter la croissance tumorale. Bien qu'il soit trop tôt pour qualifier cette découverte de percée, si l'essai progresse, il pourrait éventuellement inspirer des vaccins similaires pour d'autres cancers.

Après l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) pour les tests du nouveau médicament expérimental, la Cleveland Clinic et son partenaire Anixa Biosciences, Inc. ont lancé l'étude début octobre pour déterminer le dosage correct pour le vaccin. Initialement, l'essai comprendra 18 à 24 participants, qui ont tous reçu un traitement pour un cancer du sein triple négatif à un stade précoce au cours des 3 dernières années. Bien que les médecins aient déclaré que chaque personne était exempte de tumeur, elle présente un risque élevé de récurrence. Les scientifiques qui dirigent l'essai administreront le vaccin en trois injections avec 2 semaines entre chaque dose. Ils surveilleront de près les participants pour les effets secondaires et la réponse immunitaire. L'essai comprendra un plus grand nombre de participants, qui seront en bonne santé, si le dosage s'avère sûr et efficace(169).

## **Conclusion**

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins, c'est un véritable enjeu de santé publique. Le moyen le plus efficace de le faire reculer est la prévention et le dépistage. Le dépistage peut identifier les cancers non invasifs précoces et permettre un traitement avant qu'ils ne deviennent invasifs ou identifier les cancers invasifs à un stade précoce traitable. La prévention permet une réduction de risque, cela permet au patient de changer ses habitudes de vies (alimentation, exercice, perte de poids). Le pharmacien d'officine a donc un rôle central dans la prise en charge du cancer du sein. Il pourra conseiller le patient, gérer les effets indésirables mais aussi être le lien entre l'hôpital et la ville.

Avec sa connaissance des médicaments, le pharmacien aura donc plusieurs missions à jouer pendant la maladie d'abord à l'annonce de la maladie pour rassurer la patiente surtout si le cancer a été diagnostiqué tôt puis pendant le traitement notamment pour parler aux effets secondaires de la chimiothérapie. Le développement des espaces de confidentialités sera un atout majeur pour l'officine et le contact avec le patient. Grâce aux nouvelles technologies, de nombreux médicaments est en cours d'essais cliniques et grâce au coronavirus qui a produit un essor des vaccins à ARNm, on peut espérer des applications de cette technologies au cancer du sein.

Le cancer du sein ayant une composante génétique majeur il sera malgré tout difficile de trouver un traitement qui permettra d'avoir un taux d'incidence et/ou de mortalité proche de zero.



## Table des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique  
ARN : Acide ribonucleique  
AP : Après  
AV : Avant  
BRCA : Breast cancer  
CCIS : carcinome canalaire in situ  
CCI : carcinome canalaire infiltrant  
CLIS : carcinome lobulaire in situ  
CLI : carcinome lobulaire infiltrant  
ER : Recepteur à l'oestrogene  
EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and nutrition  
FDA : Food and drug administration  
FFDM : full-field digital mammography  
HAS : Haute autorité de santé  
HIF : facteur inductible par l'hypoxie  
IMC : L'indice de masse corporelle  
INCa : L'Institut national du cancer  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
LAM : leucémie myéloïde aiguë  
JC : Jésus christ  
Mtor : mammalian target of rapamycin  
NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
NYHS : New York Historical Society  
PARP : Poly ADP Ribose Polymerase  
PI3K : phosphatidyl-inositol 3'-kinase  
PIP3 : phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate  
PR : Récepteurs à la progestérone  
pRB : protéine du rétinoblastome  
RH : Hormono-dépendant  
ROS : Espèces réactives de l'oxygène  
SSD : Le syndrome myélodysplasique  
SSP : survie sans progression  
VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire  
TDM : tomodensitométrie  
TEP : tomographie par émission de positions  
TSP-1 : La thrombo-spondine-1



## Table des illustrations

Figure 1 : Instrument de mastectomie(12)	23
Figure 2 : Les propriétés d'une cellule cancéreuse (24)	33
Figure 3 : Voie de signalisation pour rentrer en phase G1(25)	34
Figure 4 : Voie de signalisation de B-RAF(27)	34
Figure 5 : Voie de signalisation de p53 (29)	36
Figure 6 : Contrôle du cycle cellulaire et rôle de p53 (53)	36
Figure 7 : taux standardisés de cancer du sein dans le monde (36)	39
Figure 8 : Le cancer du sein dans les pays en voie de développement (38)	41
Figure 9 : Incidence et mortalité du cancer du sein en France (39)	42
Figure 10 : Description de la glande mammaire (57)	50
Figure 11 : La structure des ganglion du sein (60)	51
Figure 12 : Calcul du Score d'Eisinger (62)	52
Figure 13 : Appareil à mammographie (63)	53
Figure 14 : Différence d'efficacité entre la 2D et la 3D(70)	56
Figure 15 : Principe de la tomographie optique(73)	57
Figure 16 : Échographie avec la méthode ABUS (76)	59
Figure 17 : Principe de l'IRM mammaire (77)	60
Figure 18 : Principe d'une biopsie (78)	62
Figure 19 : Les types de cancer du sein (81)	64
Figure 20 : Critère pour définir le grade d'un cancer(83)	66
Figure 21 : Chirurgie conservatrice (88)	71
Figure 22 : Mastectomie totale (88)	72
Figure 23 : Mastectomie radicale modifiée (85)	73
Figure 24 : Effet de la radiothérapie(93)	75
Figure 25 : Sonde de radiothérapie (98)	76
Figure 26 : Appareil Intrabeam(99)	77
Figure 27 : Appareil de radiothérapie (101)	78
Figure 28 : Action de la thérapie ciblée sur la cellule tumorale(113)	89
Figure 29 : illustration du mécanisme du Pembrolizumab(127)	96
Figure 30 : Survie sans progression	98
Figure 31 : Composition du TRODELVY® (129)	99
Figure 32 : Composition du TRODELVY®(133)	99
Figure 33 : Illustration d'un cycle de traitement avec TRODELVY (131)	100
Figure 34 : Composition du ENHERTU (133)	102
Figure 35 : Illustration du mécanisme d'action d'ENHERTU (135)	103
Figure 36 : Illustration du mécanisme d'action du PHESGO (137)	105
Figure 37 : Résultats de l'essai de PHESGO ® (140)	107
Figure 38 : Illustration du mécanisme d'action du TECENTRIQ ® (143)	109
Figure 39 : Illustration du mécanisme de NERLYNX ® (145)	110
Figure 40 : Illustration du mécanisme d'action du TUKYSA ® (149)	113
Figure 41 : Illustration du mécanisme d'action de TUKYSA ® (150)	114
Figure 42 : Résultats de l'étude sur TUKYSA (151)	115
Figure 43 : Illustration du mécanisme d'action de PIGRAY ® (154)	116
Figure 44 : Résultats de la prise de PIGRAY ®(156)	117
Figure 45 : Illustration du mécanisme d'action du TALZENNA (160)	118
Figure 46: Illustration du mécanisme d'action du TALZENNA ®(161)	119
Figure 47 : Illustration du mécanisme d'action du TALZENNA ®(162)	119
Figure 48 : Résultats de l'étude entre le TALZENNA® et la chimiothérapie (163)	121
Figure 49 : Illustration du mécanisme d'action du PELAREOPREP (167)	122
Figure 50 : Illustration du principe de Cold Tumor et Hot Tumor (165)	123
Figure 51 : Illustration du Shiitake (166)	124



## **Bibliographie**

1. Ades F, Tryfonidis K, Zardavas D. The past and future of breast cancer treatment—from the papyrus to individualised treatment approaches. *Ecancermedicalsecience*. 8 juin 2017;11:746.
2. papyrus de Kahun [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://publimath.univ-irem.fr/glossaire/PA009.htm>
3. The Hearst Medical Papyrus. Bancroft Library, [[Université de Californie]], [[Berkeley (Californie)|Berkeley]]; 2003. {{{pages}}}.
4. Bardinet T. La route d'Outénet au mont Laban. Une nouvelle étude de deux conjurations du papyrus médical Louvre E 32847. 2020;59.
5. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J Canc Sci Ther*. 2009;01(02):i-iv.
6. Understanding What Cancer Is: Ancient Times to Present [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>
7. LacusCurtius • Cato On Agriculture — Sections 156-157 [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: [https://penelope.uchicago.edu/Thayer/E/Roman/Texts/Cato/De\\_Agricultura/K\\*.html](https://penelope.uchicago.edu/Thayer/E/Roman/Texts/Cato/De_Agricultura/K*.html)
8. Retief FP, Cilliers L. Breast cancer in antiquity. *S Afr Med J*. 25 juill 2011;101(8):513-5.
9. Yan S-H. An early history of human breast cancer: West meets East. *Chin J Cancer*. sept 2013;32(9):475-7.
10. Retief FP, Cilliers L. Breast cancer in antiquity. *SAMJ: South African Medical Journal*. août 2011;101(8):513-5.
11. Papavramidou N, Papavramidis T, Demetriou T. Ancient Greek and Greco-Roman Methods in Modern Surgical Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol*. mars 2010;17(3):665-7.
12. Fig. 3. The mastectomy instrument of Gerard Tabor described in 1721:... [Internet]. ResearchGate. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/The-mastectomy-instrument-of-Gerard-Tabor-described-in-1721-Image-adapted-from-Cotlar\\_fig3\\_313020660](https://www.researchgate.net/figure/The-mastectomy-instrument-of-Gerard-Tabor-described-in-1721-Image-adapted-from-Cotlar_fig3_313020660)
13. Yan S-H. An early history of human breast cancer: West meets East. *Chin J Cancer*. sept 2013;32(9):475-7.
14. Zarshenas MM, Mohammadi-Bardbori A. A medieval description of metastatic breast cancer; from Avicenna's view point. *The Breast*. 1 févr 2017;31:20-1.
15. William Stewart Halsted (1852-1922) | The Embryo Project Encyclopedia [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://embryo.asu.edu/pages/william-stewart-halsted-1852-1922>
16. Hortobágyi GN. Bernard Fisher: A Pioneer Moves On. *Oncologist*. janv 2020;25(1):89-90.
17. Cancerdusein.org - ACCUEIL [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancerdusein.org/>
18. Ligue contre le cancer | Association de lutte contre le cancer [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/>
19. Cancerdusein.org - L'ASSOCIATION [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancerdusein.org/lassociation>
20. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
21. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007>

22. Buzyn A. Les apports des Plans cancer à la cancérologie. *Oncologie*. sept 2014;16(S1):4-6.
23. Évaluation du troisième plan cancer (2014-2019) [Internet]. Ministère de l'Éducation Nationale de la Jeunesse et des Sports. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.education.gouv.fr/evaluation-du-troisieme-plan-cancer-2014-2019-306597>
24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
25. Bmédia & Vie - Régulation du cycle cellulaire [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index.htm>
26. Howe LR, Leever SJ, Gómez N, Nakielny S, Cohen P, Marshall CJ. Activation of the MAP kinase pathway by the protein kinase raf. *Cell*. 16 oct 1992;71(2):335-42.
27. Figure 3. BRAF-mediated signaling in normal and cancer cells. In normal... [Internet]. ResearchGate. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/BRAF-mediated-signaling-in-normal-and-cancer-cells-In-normal-cells-external-growth\\_fig2\\_335237666](https://www.researchgate.net/figure/BRAF-mediated-signaling-in-normal-and-cancer-cells-In-normal-cells-external-growth_fig2_335237666)
28. Vidotto T, Melo CM, Castelli E, Koti M, dos Reis RB, Squire JA. Emerging role of PTEN loss in evasion of the immune response to tumours. *Br J Cancer*. juin 2020;122(12):1732-43.
29. Tumor suppressive role for kinases phosphorylating p53 in DNA damage-induced apoptosis - Yogosawa - 2018 - *Cancer Science* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.13792>
30. Lacroix M, Linares LK, Cam LL. Rôle du suppresseur de tumeurs p53 dans le contrôle du métabolisme. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2013;29(12):1125-30.
31. Wallace MD, Pfefferle AD, Shen L, McNairn AJ, Cerami EG, Fallon BL, et al. Comparative Oncogenomics Implicates the Neurofibromin 1 Gene (NF1) as a Breast Cancer Driver. *Genetics*. oct 2012;192(2):385-96.
32. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
33. Celià-Terrassa T, Kang Y. Distinctive properties of metastasis-initiating cells. *Genes Dev*. 15 avr 2016;30(8):892-908.
34. Wodarz A. Tumor suppressors: Linking cell polarity and growth control. *Current Biology*. 1 sept 2000;10(17):R624-6.
35. Cancer du sein [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
36. Breast cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. WCRF International. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer-statistics/>
37. U.S. Breast Cancer Statistics [Internet]. Breastcancer.org. 2022 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.breastcancer.org/symptoms/understand\\_bc/statistics](https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics)
38. Ma J, Jemal A. Breast Cancer Statistics. In: Ahmad A, éditeur. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cité 18 janv 2022]. p. 1-18. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-5647-6\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-5647-6_1)
39. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
40. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. janv 2021;13(17):4287.

41. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Int J Cancer*. 20 août 2003;106(2):270-6.
42. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1180265/>
43. Catsburg C, Kirsh VA, Soskolne CL, Kreiger N, Rohan TE. Active cigarette smoking and the risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Epidemiol*. août 2014;38(4):376-81.
44. Pouchieu C, Deschasaux M, Hercberg S, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Touvier M. Prospective association between red and processed meat intakes and breast cancer risk: modulation by an antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial. *Int J Epidemiol*. oct 2014;43(5):1583-92.
45. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. juill 2014;25(7):1293-311.
46. Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(1):36-45.
47. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 15 août 2000;25(16):2052-63.
48. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17 juill 2002;288(3):321-33.
49. Seo M, Cho N, Ahn HS, Moon H-G. Cowden Syndrome Presenting as Breast Cancer: Imaging and Clinical Features. *Korean J Radiol*. 2014;15(5):586-90.
50. Boardman LA. Increased Risk for Cancer in Patients with the Peutz-Jeghers Syndrome. *Ann Intern Med*. 1 juin 1998;128(11):896.
51. Histopathologic features of breast cancer in Li–Fraumeni syndrome | *Modern Pathology* [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41379-020-0610-4>
52. 1999\_10\_1086.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1222/1999\\_10\\_1086.pdf?sequence=4](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1222/1999_10_1086.pdf?sequence=4)
53. Ashkenazi Jewish Women Who Know They Have BRCA Mutation Have Better Breast Cancer Outcomes [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.breastcancer.org/research-news/ashkenazi-brca-status-and-bc-outcomes>
54. Breast Size by Country 2021 [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/breast-size-by-country>
55. Anatomie de la glande mammaire. :21.
56. Lee S. Les seins [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts>
57. Lactation - Breast Development [Internet]. TeachMePhysiology. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://teachmephysiology.com/reproductive-system/pregnancy/lactation/>
58. Cours [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/glandemammaire/site/html/2\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/glandemammaire/site/html/2_2.html)

59. Female breast [Internet]. Kenhub. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/breast>
60. 5- Anatomy of the Breast.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: [https://ksumsc.com/download\\_center/Archive/2nd/436/4%29%20Reproduction%20Block/Teams%20Work/Anatomy/5-%20Anatomy%20of%20the%20Breast.pdf](https://ksumsc.com/download_center/Archive/2nd/436/4%29%20Reproduction%20Block/Teams%20Work/Anatomy/5-%20Anatomy%20of%20the%20Breast.pdf)
61. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)
62. eiseinger-illustration.jpg (Image JPEG, 705 x 221 pixels) [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.oncogenetique.fr/wp-content/uploads/2018/06/eiseinger-illustration.jpg>
63. Mammographie | Centre d'imagerie Le Port-Marly [Internet]. 2019 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://im-portmarly.com/examens/mammographie/>
64. Comment se déroule une mammographie ? [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-mammographie>
65. Mammogram Basics | How Does A Mammogram Work? [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/mammograms/mammogram-basics.html>
66. Brenner DJ, Sawant SG, Hande MP, Miller RC, Elliston CD, Fu Z, et al. Routine screening mammography: how important is the radiation-risk side of the benefit-risk equation? *International Journal of Radiation Biology*. janv 2002;78(12):1065-7.
67. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*. oct 2010;257(1):246-53.
68. Mammography Technique and Types [Internet]. Breastcancer.org. 2020 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mammograms/types>
69. synthese\_mammo\_numerique.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese\\_mammo\\_numerique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_mammo_numerique.pdf)
70. Tomosynthèse haute définition [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.siemens-healthineers.com/fr/mammography/tomosynthesis>
71. Radiology (ACR) RS of NA (RSNA) and AC of. Breast Tomosynthesis [Internet]. Radiologyinfo.org. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.radiologyinfo.org/en/info/tomosynthesis>
72. Franceschini E. Tomographie ultrasonore dédiée à la détection du cancer du sein. *E A*. 2006;184.
73. L'imagerie optique pour affiner les mammographies [Internet]. Les Echos. 2006 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2006/01/limagerie-optique-pour-affiner-les-mammographies-559702>
74. ald\_30\_gm\_ksein\_vd.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_ksein\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf)
75. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Diseases of the breast: Fifth edition [Internet]. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2014 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=84974736022&partnerID=8YFLogxK>
76. Invenia ABUS | GE Santé [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gehealthcare.ca/fr-CA/products/ultrasound/abus-breast-imaging/invenia-abus>

77. Breast MRI | MRI For Breast Cancer [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-mri-scans.html>
78. Radiology (ACR) RS of NA (RSNA) and AC of. Stereotactic Breast Biopsy [Internet]. Radiologyinfo.org. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.radiologyinfo.org/en/info/breastbixr>
79. Ponction cytologique - Diagnostic [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Ponction-cytologique>
80. 8580.00.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8580.00.pdf>
81. Types et sous-types de cancers du sein | Pact Onco [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pactonco.fr/les-differents-types-de-cancers-du-sein>
82. 8580.00.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8580.00.pdf>
83. Les grades du cancer - Cancer du sein [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
84. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - La stadification [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/>
85. ald\_30\_gm\_ksein\_vd.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_ksein\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf)
86. Lønning PE. Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress? *Ann Oncol.* sept 2007;18 Suppl 8:viii3-7.
87. Lee S. Traitements du cancer du sein [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment>
88. Diagram Of Breast Conserving Surgery - Surgery In Breast Cancer - Free Transparent PNG Download - PNGkey [Internet]. PNGkey.com. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.pngkey.com/detail/u2w7q8t4y3y3q8y3\\_diagram-of-breast-conserving-surgery-surgery-in-breast/](https://www.pngkey.com/detail/u2w7q8t4y3y3q8y3_diagram-of-breast-conserving-surgery-surgery-in-breast/)
89. Masson E. Cancer du sein et chirurgie ambulatoire : état des lieux de l'activité et évaluation de la satisfaction des patientes [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1330373/cancer-du-sein-et-chirurgie-ambulatoire-etat-des->
90. Masson E. Indications, conditions de réalisation et techniques de la mastectomie avec reconstruction immédiate dans le cancer du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/225565/indications-conditions-de-realisation-et-technique>
91. Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>
92. Masson E. Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1109893/article/synthese-des-recommandations-nationales-et-interna>

93. Dowlath MJH, Karuppannan SK, Sinha P, Dowlath NS, Arunachalam KD, Ravindran B, et al. Effects of radiation and role of plants in radioprotection: A critical review. *Science of The Total Environment*. 20 juill 2021;779:146431.
94. Masson E. Radiothérapie du cancer du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1076731/radiotherapie-du-cancer-du-sein>
95. Masson E. Curiethérapie du cancer du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/809566/curietherapie-du-cancer-du-sein>
96. La protonthérapie | Institut Curie [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-protontherapie>
97. Intrabeam : la radiothérapie per-opératoire pour traiter le cancer du sein | AP-HM [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/cancer/traitements/radiotherapie/intrabeam>
98. INTRABEAM 600 - Système de radiothérapie peropératoire rayons X by ZEISS Medical Technology | MedicalExpo [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.medicalexpo.fr/prod/zeiss-medical-technology/product-67959-771364.html>
99. intrabeam – Recherche Google [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=intrabeam&client=firefox-b-d&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKewjq\\_\\_-WjOT1AhUNxYUKHdRQChMQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1920&bih=899&dpr=1#imgrc=OI5OnaUwcOOiwM](https://www.google.com/search?q=intrabeam&client=firefox-b-d&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKewjq__-WjOT1AhUNxYUKHdRQChMQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1920&bih=899&dpr=1#imgrc=OI5OnaUwcOOiwM)
100. Fiche : Soigner un cancer par radiothérapie | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/support-information/fiche-soigner-un-cancer-par-radiotherapie>
101. TrueBeam [Internet]. Elsan. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/nos-equipements/truebeam>
102. Sjövall K, Strömbeck G, Löfgren A, Bendahl P-O, Gunnars B. Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer - information, support and side-effects. *Eur J Oncol Nurs*. avr 2010;14(2):147-53.
103. Chimiothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie>
104. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0300887.htm>
105. Résumé des caractéristiques du produit - PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65394660&typedoc=R>
106. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221512.htm>
107. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240403.htm>
108. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0260694.htm>
109. Résumé des caractéristiques du produit - CAPECITABINE MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60044987&typedoc=R>
110. document\_2380.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/industrie/docs/document\\_2380.pdf](https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/industrie/docs/document_2380.pdf)

111. Résumé des caractéristiques du produit - GEMCITABINE ACCORD 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65432869&typedoc=R>
112. Résumé des caractéristiques du produit - VINOURELBINE SANDOZ 20 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69684369&typedoc=R>
113. Thérapies ciblées - Cancer du sein [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees>
114. herceptin-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf)
115. avastin-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf)
116. TYVERB (lapatinib), inhibiteur de la tyrosine kinase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1756827/fr/tyverb-lapatinib-inhibiteur-de-la-tyrosine-kinase](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1756827/fr/tyverb-lapatinib-inhibiteur-de-la-tyrosine-kinase)
117. EVEROLIMUS BIOGARAN [Internet]. VIDAL. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/everolimus-biogaran-89523.html>
118. Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
119. Résumé des caractéristiques du produit - TAMOXIFENE MYLAN 20 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60940205&typedoc=R>
120. fareston-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fareston-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fareston-epar-product-information_fr.pdf)
121. Résumé des caractéristiques du produit - FULVESTRANT EG 250 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60446306&typedoc=R>
122. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0210002.htm>
123. Résumé des caractéristiques du produit - ANASTROZOLE ACCORD 1 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60002283&typedoc=R>
124. Résumé des caractéristiques du produit - EXEMESTANE ACCORD 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66227664&typedoc=R>
125. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224196.htm>
126. Résumé des caractéristiques du produit - ZOLADEX 3,6 mg, implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67037162&typedoc=R>

127. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Pembrolizumab\\_\\_\\_KEYTRUDAJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Pembrolizumab___KEYTRUDAJ_.html)
128. keytruda-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf)
129. Figure 15. Trodelvy ® (sacituzumab govitecan or IMMU-132) formula, ADC... [Internet]. ResearchGate. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Trodelvy-R-sacituzumab-govitecan-or-IMMU-132-formula-ADC-with-a-DAR-76-resulting\\_fig14\\_344297937](https://www.researchgate.net/figure/Trodelvy-R-sacituzumab-govitecan-or-IMMU-132-formula-ADC-with-a-DAR-76-resulting_fig14_344297937)
130. How TRODELVY® (sacituzumab govitecan-hziy) works [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.trodelvy.com/patient/mTNBC/How-it-works>
131. Sacituzumab Govitecan-hziy (Trodelvy) Drug Info [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ucir.org/immunotherapy-drugs/sacituzumab-govitecan-hziy>
132. Trodelvy confirmed as the standard therapy for pre-treated metastatic breast cancer [Internet]. Trodelvy confirmed as the standard therapy for pre-treated metastatic breast cancer. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.facingourrisk.org/XRAY/trodelvy-metastatic-triple-negative-breast-cancer>
133. Figure 16. Enhertu ® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki or DS-8201a)... [Internet]. ResearchGate. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Enhertu-R-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-or-DS-8201a-formula-ADC-with-a-DAR-77\\_fig15\\_344297937](https://www.researchgate.net/figure/Enhertu-R-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-or-DS-8201a-formula-ADC-with-a-DAR-77_fig15_344297937)
134. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu) - Drug Information | Chemocare [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/enhertu.aspx>
135. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu) Drug Information [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ucir.org/immunotherapy-drugs/fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-enhertu>
136. Cancer du sein : PHESGO, association fixe de pertuzumab et de trastuzumab [Internet]. VIDAL. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28296-cancer-du-sein-phesgo-association-fixe-de-pertuzumab-et-de-trastuzumab.html>
137. How PHESGO® is Thought to Work | PERJETA® (pertuzumab) & Herceptin® (trastuzumab) & Hyaluronidase [Internet]. phesgo. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.phesgo.com/about-phesgo/how-it-works.html>
138. How PHESGO® is Thought to Work | PERJETA® (pertuzumab) & Herceptin® (trastuzumab) & Hyaluronidase [Internet]. phesgo. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.phesgo.com/about-phesgo/how-it-works.html>
139. Pertuzumab, Trastuzumab, hyaluronidase-zzxf combination (Phesgo) Drug Info [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.ucir.org/immunotherapy-drugs/pertuzumab\\_trastuzumab\\_hyaluronidase-zzxf\\_combination](https://www.ucir.org/immunotherapy-drugs/pertuzumab_trastuzumab_hyaluronidase-zzxf_combination)
140. Clinical Trial Results for PHESGO® vs PERJETA® (pertuzumab) + Herceptin® (trastuzumab) [Internet]. phesgo. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.phesgo.com/results/clinical-trial-results.html>
141. What is the difference between Herceptin and Herceptin Hylecta? [Internet]. Drugs.com. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/medical-answers/difference-between-herceptin-herceptin-hylecta-3549939/>
142. TECENTRIQ (atézolizumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab)
143. Atezolizumab (Tecentriq) Drug Information [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ucir.org/immunotherapy-drugs/atezolizumab>

144. Tecentriq (atezolizumab): Side Effects, How it Works, and More [Internet]. Breastcancer.org. 2021 [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.breastcancer.org/treatment/immunotherapy/tecentriq>
145. Understanding Recurrence | NERLYNX® (neratinib) tablets [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://nerlynx.com>
146. nerlynx-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_fr.pdf)
147. Fabre P. Les résultats de l'étude CONTROL démontrent une tolérance accrue de NERLYNX (nélatinib) avec toutes les stratégies prophylactiques évaluées contre la diarrhée [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/les-resultats-de-l-etude-control-demonstrent-une-tolerance-accrue-de-nerlynx-neratinib-avec-toutes-les-strategies-prophylactiques-evaluees-contre-la-diarrhee-828731274.html>
148. TUKYSA (tucatinib) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3273459/fr/tukysa-tucatinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273459/fr/tukysa-tucatinib)
149. Pipeline – Tucatinib (TUKYSA) – Seagen [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.seagen.com/science/pipeline/tucatinib>
150. Pipeline – Tucatinib (TUKYSA) – Seagen [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.seagen.com/science/pipeline/tucatinib>
151. Seagen Announces Updated Results from Pivotal HER2CLIMB Trial Evaluating TUKYSA® (tucatinib) in Patients with HER2-Positive Breast Cancer with Brain Metastases [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://investor.seagen.com/press-releases/news-details/2021/Seagen-Announces-Updated-Results-from-Pivotal-HER2CLIMB-Trial-Evaluating-TUKYSA-tucatinib-in-Patients-with-HER2-Positive-Breast-Cancer-with-Brain-Metastases/default.aspx>
152. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 13 févr 2020;382(7):597-609.
153. PIQRAY (alpelisib) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3233067/fr/piqray-alpelisib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3233067/fr/piqray-alpelisib)
154. Vernieri C, Corti F, Nichetti F, Ligorio F, Manglaviti S, Zattarin E, et al. Everolimus versus alpelisib in advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: targeting different nodes of the PI3K/AKT/mTORC1 pathway with different clinical implications. *Breast Cancer Research*. 6 avr 2020;22(1):33.
155. Piqray: Side effects, cost, dosage and more [Internet]. 2021 [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/drugs-piqray>
156. How PIQRAY® (alpelisib) tablets May Help [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.us.piqray.com/metastatic-breast-cancer/about-piqray/how-piqray-may-help/>
157. Piqray Improves Overall Survival for Advanced-Stage Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer With PIK3CA Mutation [Internet]. Breastcancer.org. 2020 [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.breastcancer.org/research-news/piqray-for-advanced-hr-pos-her2-neg-pik3ca-pos>
158. TALZENNA (talazoparib) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3135577/fr/talzenna-talazoparib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135577/fr/talzenna-talazoparib)
159. Boussios S, Abson C, Moschetta M, Rassy E, Karathanasi A, Bhat T, et al. Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Talazoparib in Ovarian Cancer and Beyond. *Drugs R D*. juin 2020;20(2):55-73.
160. Yumpu.com. PARP [Internet]. yumpu.com. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/en/document/view/55718600/talazoparib-mdv3800-a-potentially-best-in-class-parp-inhibitor/7>

161. Singh DD, Parveen A, Yadav DK. Role of PARP in TNBC: Mechanism of Inhibition, Clinical Applications, and Resistance. *Biomedicines*. nov 2021;9(11):1512.
162. Mechanism of Action | TALZENNA® (talazoparib) HCP Site | Safety Info [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://talzenna.pfizerpro.com/about/mechanism-action>
163. Efficacy | TALZENNA® (talazoparib) HCP Site | Safety Info [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://talzenna.pfizerpro.com/efficacy-safety/efficacy>
164. Naqvi E. Reolysin - Immuno-Oncology News [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://immuno-oncologynews.com/reolysin/>
165. 12.05.17+--+Oncolytics+Investor+Presentation.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/\\_7924837fa46930256cec8d20ac257093/oncolyticsbiotech/db/300/2129/pdf/12.05.17+--+Oncolytics+Investor+Presentation.pdf](https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/_7924837fa46930256cec8d20ac257093/oncolyticsbiotech/db/300/2129/pdf/12.05.17+--+Oncolytics+Investor+Presentation.pdf)
166. Mycelium de shiitaké ( Lentinula edodes ) • SmartMush [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.smartmush.com/product/mycelium-de-shiitake-lentinula-edodes/>
167. scanR | Lentinula edodes (Shiitake) et cancer : propriétés pharmacologiques, essais cliniques et preuves d'efficacité [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://scanr.enseignementsup-recherche.gouv.fr/publication/hal-02267074>
168. Ina K, Kataoka T, Ando T. The Use of Lentinan for Treating Gastric Cancer. *ACAMC*. 1 mai 2013;13(5):681-8.
169. Introduction : [Internet]. Anixa Biosciences, Inc. (ANIX). [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.anixa.com/technologies/cancer-vaccines/introduction>
170. [https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM\\_F.pdf](https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM_F.pdf)



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom : VOULMINOST**

**Prénom : Julien**

**Titre de la thèse :** Cancer du sein : État actuel des connaissances et développement thérapeutique

**Mots-clés :** cancer, sein, pharmacien, diagnostic, effets indésirables, contre-indication, dépistage, histoire, physiologie, chimiothérapie, immunothérapie

---

**Résumé :**

Depuis l'antiquité l'homme a appris à connaître le fonctionnement de son corps. Cependant, même sans aucun moyen technologique, le cancer du sein a été évoqué sous sa forme la plus primitive.

A travers cette thèse, nous allons tout d'abord voyager en faisant l'inventaire des connaissances de nos ancêtres jusqu'à la découverte de l'ADN qui a été le point central de toutes les innovations actuelles. Ensuite nous passerons au monde tel qu'il est aujourd'hui avec les techniques de dépistage et de diagnostic mises en place afin de diminuer le nombre de cas de cancer du sein.

Nous parlerons des traitements actuels qui sont une préoccupation quotidienne dans la vie du malade. Enfin nous nous tournerons vers le futur avec les innovations et ce qui sera possible prochainement avec les thérapies en développement comme certains vaccins mais aussi l'utilisation de molécules oubliées telle que celles issues du shiitaké.

---

**Membres du jury :**

**Président :** CARNOY, Christophe, Maître de conférence en Immunologie

**Assesseur(s) :** HERMANN, Emmanuel, Maître de conférence en Immunologie

**Membre(s) extérieur(s) :** LIENARD Hélène, Pharmacien d'officine  
SERGEANT Ludivine, Pharmacien d'officine