

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

**Soutenue publiquement le 17 Juillet 2026
Par Mme LAHLOU INES**

**Influence des biais cognitifs sur la prescription en
oncologie : comment favoriser une décision réellement
rationnelle ? Le cas des ICDK4/6 dans le cancer du sein
métastatique.**

Membres du jury :

Président :

Réjane Paumelle-Lestrelin, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire

Directeur, conseiller de thèse :

Pascal DAO PHAN, Professeur associé et Directeur des opérations cliniques France & Benelux BAYER Healthcare.

Assesseur(s) :

Mathilde Lapomme, Pharmacien d'officine.

Anas Kaddouri, Manager de l'équipe marketing Cardiologie Novartis France.

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services
CHIRIS-FABRE

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale

Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

A mes parents,

Maman, Baba, merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel et l'éducation que vous m'avez transmise qui m'a permis de devenir celle que je suis aujourd'hui.

Sans vous je n'aurai sans doute jamais eu cette persévérance, cette empathie et cette ambition que j'ai aujourd'hui.

Cette thèse est pour vous, elle vous est dédiée et j'espère qu'elle vous rendra fiers.

A mes petits frères que j'aime, Anas et Soufiane,

Je vous remercie pour les merveilleux petits frères que vous êtes et dont j'ai toujours rêvé. Vous avez toujours su m'accompagner à travers ces études qui ont été des montagnes russes.

En période de révision comme en période de stress la veille d'examens ou même lorsque je pensais que je n'arriverais jamais à tout retenir, vous avez été présents que ce soit en inventant des chansons mnémotechnique avec moi ou encore en me faisant réviser les molécules de chimie.

A ma famille,

Merci à tous pour votre présence aujourd'hui lors de cette soutenance qui compte beaucoup pour moi et ouvre un nouveau chapitre de ma vie.

Papy, Bassidi, j'espère que de là haut vous pourrez observer ce jour qui marque un nouveau tournant de ma vie auquel j'aurai tant aimé vous avoir auprès de moi. Cette thèse vous est également dédiée.

A ma binôme d'études et meilleure amie, ma Mathou

Ces études sans toi n'auraient sans doute pas eu la même saveur.

Tu as été la meilleure des binômes que j'aurai pu souhaiter avoir durant cette odyssée que représentent les études de pharma.

Dès notre rencontre lors de notre premier TP en 2e année, en passant par le TP de pharmacognosie avec la fameuse chromatographie ou encore le marathon des TP de

biologie animale ou ceux de galénique de 4^e année, jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours su me remonter le moral et me faire relativiser comme j'en avais besoin à certains moments de ma vie étudiante et je ne te remercierai jamais assez d'avoir été l'épaule sur laquelle je pouvais compter il y a quelques années mais surtout encore aujourd'hui lorsque j'ai besoin d'un vrai conseil alors que nous vivons à plusieurs centaines de kilomètres l'une de l'autre maintenant.

A tous mes amis et mes proches,

Merci d'avoir été présents à travers ce long parcours semé d'embûches qui m'a fait grandir. Vous m'avez vu grandir, me construire et avez été d'un soutien indéfectible durant toutes ces années et je vous en remercie chaleureusement.

Aux membres du jury,

Chers membres du jury, Mme Paumelle, Mr Dao Phan, Mathilde, Anas, je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour l'attention portée à ce travail qui clôture ces 7 années d'études ainsi que pour le temps consacré à son évaluation.

Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre lecture attentive et les remarques constructives que vous avez pu apporter à ce travail.

Liste des abréviations

INCa : Institut National du Cancer

DMP : Décision médicale partagée

SFSPM : Société française de sénologie et pathologie mammaire

ASCO : American Society of Clinical Oncology

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RH : Récepteur hormonaux

ER : Récepteur aux oestrogènes

RP : Récepteur à la progestérone

TNM : Tumor, Node, Metastasis (en français : tumeur, ganglion, métastase)

IA : Inhibiteur de l'aromatase

iCDK4/6 : Inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6

ET : Endocrine therapy (hormonothérapie)

OFS : Ovarian function suppression (suppression de la fonction ovarienne)

SG : Survie globale

PFS : Survie sans progression

MSL : Medical Science Liaison

PD : Progressive disease (progression tumorale)

T-DXd : Trastuzumab déruxtecan

LoE : Level of evidence — I : essai randomisé ; V : opinion d'expert

GoR : Grade of recommendation — A : forte ; B : modérée ; C : faible

MCBS : ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (de 1 à 5)

AMM : Autorisation de mise sur le marché

eADV : Aide de visite électronique

RTE : Rep triggered email

Listes des figures :

Figure 1 : Modèle de l'échelle par J.Rasmussen.

Figure 2 : Illustration de Iris de Véricourt parue dans Rose Up Magazine n°24.

Figure 3 : Affiche 46e journées de la Société Française de sénologie et de pathologies mammaires.

Figure 4 : Programme 2026 Cours Saint Paul.

Figure 5 : Affiche ASCO 2026.

Figure 6 : Affiche 17e Biennale Monégasque de Cancérologie.

Figure 7 : Illustration des référentiels d'oncologie en France.

Figure 8 : Infographie de prévention de l'OMS sur le cancer du sein.

Figure 9 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge, spécifiques à chaque région, pour le cancer du sein chez la femme en 2020.

Figure 10 : Cancer canalaire in situ et infiltrant par Pierre Bourcier.

Figure 11 : Classification TNM des tumeurs mammaires.

Figure 11 bis : Classification TNM des tumeurs mammaires.

Figure 12 : Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2-

Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase.

Figure 14 : Illustration du mécanisme d'action des agonistes de la LH-RH d'après le Magazine Rose Up.

Figure 15 : Le rôle des cyclines D and CDK4/6 dans la progression du cycle cellulaire responsables du cancer du sein.

Figure 16 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK4/6.

Figure 17 : Tableau des effets indésirables du Palbociclib décrits dans le RCP selon leur fréquence d'apparition.

Figure 18 : Tableau des effets indésirables du Ribociclib décrits dans le RCP selon leur fréquence d'apparition.

Figure 19 : Tableau des effets indésirables de l'Abemaciclib décrits dans le RCP selon leur fréquence d'apparition.

Figure 20 : Tableau Comparatif des ICDK4/6 sur le marché.

Sommaire

Introduction	19
I) BIAIS COGNITIFS ET CHOIX THÉRAPEUTIQUE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	20
A) La décision médicale rationnelle : modèles théoriques vs en pratique	20
1) Définition	20
2) Modèles théoriques	21
2.1) Système 1 / Système 2	21
2.2) Modèle hypothético-déductif :	23
2.3) Modèle intuitif	24
3) En pratique	24
4) Les limites de la rationalité en contexte clinique	25
B) La place de l'irrationalité dans la décision médicale : émotions, biais et heuristiques	26
1) Le rôle des émotions dans la prise de décision	26
2) Les biais cognitifs en pratique	27
3) Heuristiques	29
C) Spécificités de la décision thérapeutique en sénologie	30
1) Le rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)	30
2) La décision médicale partagée entre soignant et soigné	32
3) Les références nationales et internationales	33
3.1) Key Opinion Leaders (KOL)	33
3.2) Congrès nationaux et internationaux de référence en sénologie	34
3.3) Sociétés savantes nationales	38
3.4) Sociétés savantes internationales	41
II) LES iCDK4/6 DANS LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES	43
A) Le cancer du sein métastatique RH+ / HER2-	43
1) Données épidémiologiques du cancer du sein	43
1.1) A l'échelle mondiale	43
1.2) A l'échelle nationale Française	45
2) Facteurs de risques	46
3) Typologie des tumeurs mammaires	47
3.1) Type histologique :	47
3.2) Sous-type moléculaire :	48
3.3) Types de cancers du sein métastatique :	49
4) Classification TNM en sénologie	50
B) Objectifs thérapeutiques en situation métastatique	52
1) Prolonger la survie	53
1.1) Survie globale	53
1.2) Survie sans progression	53
2) Maintenir la qualité de vie	54

2.1) Préservation de l'autonomie	54
2.2) Maintien des activités quotidiennes	54
3) Contrôler les symptômes	54
3.1) Douleur	54
3.2) Complications viscérales	55
3.3) Complications osseuses	55
4) Limiter la toxicité des traitements	55
C) Place de l'hormonothérapie dans le cancer du sein RH+/HER2-	57
1) Les hormonothérapies de base	58
1.1) Femmes ménopausées	58
a) Inhibiteurs de l'aromatase (Létrozole, Anastrozole, Exemestane)	58
b) Anti-oestrogène (Fulvestrant, Tamoxifène)	59
1.2) Femmes pré-ménopausées	60
a) Analogues LH-RH (Goséréline)	60
2) Les inhibiteurs de CDK4/6	61
2.1) Rôle des iCDK4/6	61
2.2) Mécanisme d'action des iCDK4/6	61
2.3) Les iCDK4/6 présents sur le marché	63
a) Palbociclib (Ibrance ®) - Pfizer	64
b) Ribociclib (Kisqali ®) - Novartis	67
c) Abemaciclib (Verzenios ®) - Lilly	71
2.4) Résultats des essais cliniques majeurs (PFS, OS, tolérance)	73
2.5) Comparaison indirecte des molécules	74
III) INFLUENCE DES BIAIS COGNITIFS EN ONCOLOGIE : LE CAS DES iCDK4/6 DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE.	76
A) Identification des biais cognitifs dans la prescription des iCDK4/6	76
1) Biais de statu quo	77
2) Biais d'ancrage sur la première molécule commercialisée (first in class effect)	77
3) Biais de conformité	78
4) Biais de simplicité	78
5) Influence de la preuve sociale	79
B) Recommandations de stratégies de réduction des biais cognitifs pour les laboratoires pharmaceutiques	79
1) Promouvoir les données d'efficacité par une stratégie omnicanale	81
2) Segmentation attitudinale et personnalisation des messages	82
3) Renforcer la preuve sociale et l'accompagnement par les pairs	83
4) Instaurer une communication transparente et cohérente	84
5) Utiliser les nudges et options par défaut	85
5.1) Le nudge : un "coup de pouce" pour la rationalité	85
5.2) Méthode de cadrage (framing effect) : l'art de présenter la raison	86
Conclusion	87

Introduction

Dans un contexte médical marqué par l'accélération des innovations thérapeutiques et l'abondance des données scientifiques, la prise de décision en oncologie apparaît comme un exercice toujours plus complexe. Si la médecine moderne repose sur un idéal de rationalité fondé sur les preuves, les statistiques et la rigueur scientifique, les sciences cognitives ont montré que les décisions humaines ne sont jamais exclusivement guidées par la logique. Expérience personnelle, habitudes, émotions, perception du risque ou influence des pairs participent également à la construction du jugement. Cette réalité soulève une question particulièrement pertinente dans le domaine du cancer du sein métastatique RH+/HER2-, où l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6 a profondément transformé les stratégies thérapeutiques. Malgré l'existence de recommandations précises et de données cliniques robustes, les pratiques de prescription peuvent varier entre professionnels. Dans quelle mesure les biais cognitifs influencent-ils ces choix thérapeutiques ? Comprendre les mécanismes qui sous-tendent la décision médicale constitue un enjeu majeur afin de mieux appréhender les pratiques de prescription et de favoriser une prise en charge toujours plus adaptée aux besoins des patientes.

I) BIAIS COGNITIFS ET CHOIX THÉRAPEUTIQUE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

A) La décision médicale rationnelle : modèles théoriques vs en pratique

1) Définition

Selon le dictionnaire **Larousse**, une décision est un **“acte par lequel une personne ou une autorité opte pour une solution après délibération”**.

En psychologie, elle renvoie au choix entre deux comportements ou activités internes incompatibles. Dans toutes ses acceptions, elle implique donc la sélection d'une option au détriment d'une autre, sur la base d'un raisonnement, d'une préférence ou d'un jugement. (1)

La prise de décision est ainsi un mécanisme cognitif complexe qui engage l'attention, la mémoire, la perception du risque et la représentation de la valeur.

Selon **Delphine Van Hoorebeke**, la décision « n'est jamais purement individuelle, c'est à dire qu'elle se construit sous l'influence du contexte, du temps disponible, du stress et des interactions sociales ». Autrement dit, **même lorsqu'un individu pense agir rationnellement, il est déjà influencé par des facteurs externes et internes**. (2)

Dans le même registre, **Clinquart** (1995) affirme que la rationalité humaine est toujours imparfaite :

«Notre objectif n'est pas de démontrer que les hommes ne pensent pas, mais que leur pensée ne peut être rationnelle au sens strict : libre de croyances, de préjugés ou de circonstances.»

Cette conception ouvre la voie à une compréhension plus nuancée de la décision : rationnelle dans l'intention, mais irrationnelle dans l'exécution.

La justesse de l'analyse clinique et de l'appréciation globale d'une situation peuvent être altérés significativement par les biais cognitifs et affectifs à travers des erreurs

de raisonnement ou l'implication des sentiments dans le diagnostic clinique par exemple.

Ces dernières années, la littérature scientifique en psychologie cognitive et en médecine s'est largement intéressée aux mécanismes impliqués dans l'élaboration des diagnostics et dans les processus décisionnels. Les travaux menés montrent que, **quelle que soit l'approche adoptée pour établir un diagnostic, celui-ci reste vulnérable à l'influence de distorsions cognitives**. En outre, ces distorsions ne fonctionnent pas de manière isolée : plusieurs d'entre elles peuvent agir conjointement et affecter simultanément l'évaluation clinique d'un patient. (3)

2) Modèles théoriques

2.1) Système 1 / Système 2

L'économie comportementale et les travaux de **Daniel Kahneman et Amos Tversky**, ont profondément transformé la compréhension de la décision humaine. Leurs recherches montrent que **les humains ne traitent pas l'information de manière linéaire : ils sont influencés par la perception du risque, le cadre de présentation (framing) et des biais cognitifs systématiques**. Le médecin, comme tout décideur, **agit selon une rationalité limitée, façonnée par ses émotions, ses croyances, ses biais cognitifs et son environnement social** (4). Ces éléments, loin d'être anecdotiques, structurent la plupart des décisions de prescriptions.

Dans **Thinking, Fast and Slow** (2011), Kahneman montre que notre cerveau fonctionne selon deux systèmes(5) :

- Le **Système 1, rapide, intuitif et émotionnel**, fonctionne de manière automatique et consomme peu d'énergie cognitive.
- Le **Système 2, lent, réfléchi et analytique**, intervient lorsque la situation requiert de la concentration ou du raisonnement logique.

Le système 1 correspond à une forme de pensée immédiate, intuitive et fortement influencée par les émotions. Il fonctionne de manière spontanée, sans

mobilisation importante des ressources cognitives, ce qui en fait le mode de raisonnement privilégié et le plus fréquemment sollicité chez l'être humain. Ce type de fonctionnement favorise l'inventivité et permet d'établir rapidement des liens entre les informations disponibles. Dans la majorité des situations, ce mécanisme se révèle efficace et pertinent.

À l'inverse, **le système 2 repose sur un raisonnement plus lent, délibéré** et exigeant sur le plan attentionnel. Il s'agit d'un processus analytique qui requiert un effort cognitif conséquent et qui intervient principalement lorsque le traitement intuitif du système 1 s'avère insuffisant, notamment face à des situations complexes ou inhabituelles.

De manière schématique, **le système 1 est davantage susceptible d'être influencé par des biais cognitifs, tandis que le système 2 y est moins exposé.** Néanmoins, ces deux modes de pensée coexistent et sont mobilisés conjointement lors des actions quotidiennes et des prises de décision. Dans son ouvrage, Kahneman décrit en détail les principaux biais cognitifs.

Aucun individu n'est totalement à l'abri des biais cognitifs. Toutefois, les apports des sciences cognitives et comportementales permettent, par la prise de conscience de ces mécanismes, d'optimiser les raisonnements et de limiter le risque d'erreurs.

Il a ainsi été observé que les professionnels disposant d'une expérience importante s'appuient majoritairement sur une démarche de reconnaissance quasi automatique, fondée sur la correspondance rapide entre les signes et symptômes présentés par le patient et un ensemble de schémas mentaux construits à partir de leur vécu et de leurs connaissances. Cette approche est le plus souvent fiable et efficace.

À l'inverse, le professionnel débutant adopte davantage une stratégie analytique, plus lente, reposant sur la collecte exhaustive d'informations afin d'établir un diagnostic.

Le praticien expérimenté n'a recours à ce mode de raisonnement réflexif que lorsqu'une discordance apparaît entre les éléments cliniques observés, l'obligeant à abandonner le traitement intuitif. La capacité à alterner de manière adaptée entre ces

deux modes de pensée constitue l'une des caractéristiques majeures de l'expertise.(6)

Enfin, ces notions peuvent être mises en parallèle avec **le modèle SRK (Skills–Rules–Knowledge) proposé par J. Rasmussen.** (7)

Dans cette perspective, **le système 1 de Kahneman peut être rapproché du niveau « Skills »**, correspondant aux automatismes et aux compétences acquises, tandis que **le système 2 s'apparente au niveau « Knowledge »**, lié aux connaissances explicites et au raisonnement fondé sur le savoir.

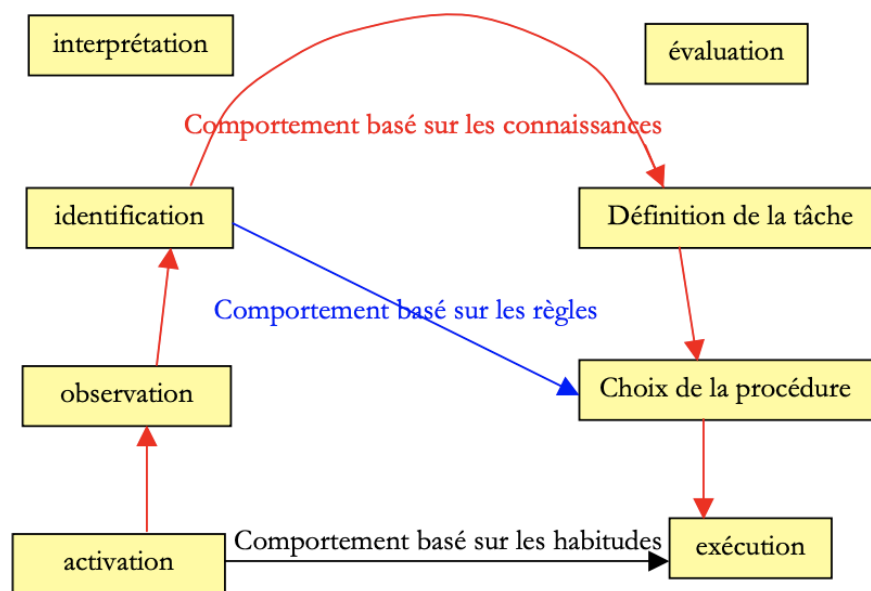


Figure 1 : modèle de l'échelle (J. Rasmussen)

Figure 1 : modèle de l'échelle par J.Rasmussen

2.2) Modèle hypothético-déductif :

Le modèle Hypothético-déductif apparu dans les années 70 consiste en une **approche hypothétique de suppositions** suite à l'observation d'une situation. L'objectif de ce modèle est de **confronter les hypothèses émises lors d'un contexte clinique et diagnostique** afin de confirmer le diagnostic ou de l'infirmier face aux indices cliniques. Des scores et échelles diagnostiques peuvent être utilisés.(8)

2.3) Modèle intuitif

Comme évoqué précédemment, **l'expérience constitue un levier important dans la prise de décision reposant sur le système 1** évoqué par Kahneman :

l'intuition du médecin émettant un diagnostic repose sur une prise de décision de manière intuitive basée sur son expérience et les situations similaires qu'il a déjà pu voir au cours de sa carrière. On parle alors de modèle intuitif. (9)

3) En pratique

En réalité, il existe un **lien entre les systèmes 1 et 2** évoqué par Kahneman.(10)

Par exemple, le diagnostic d'un médecin urgentiste commence généralement par l'émission de plusieurs hypothèses.(11) .

De façon générale, au fur et à mesure des situations vécues par le médecin, certaines caractéristiques du système 2 se déplaceront dans le système 1 et deviendront inconscientes car elles deviendront automatiquement une intuition pour le médecin de **par la répétition du schéma**.

Il est primordial que le diagnostic final apparaisse dans les hypothèses initiales émises sinon le risque d'erreur diagnostique est majoré.

Le système 2 joue alors un rôle de surveillance prêt à s'activer dès qu'il y a une dissociation cognitive.

En revanche, comme expliqué précédemment, **le système 1 peut lui aussi être amené à dysfonctionner lorsque les heuristiques utilisées nous conduisent à prendre des décisions illogiques** altérant inconsciemment notre jugement.

Par ailleurs, le système 2 reposant sur un principe plutôt analytique peut être amené à être défaillant également à travers différents facteurs tels que le stress, la fatigue, l'environnement ou encore la pression. (12) Ainsi, **lorsque le système 2 crée un raisonnement faussement logique à cause de facteurs extérieurs, on observe une déviation irrationnelle : c'est ce qu'on appelle alors le biais cognitif**.

Des études antérieures ont supposé que **les erreurs diagnostiques surviennent chez 0,6 à 12 % des patients consultant pour la première fois aux urgences** et que, **dans 96 % de ces situations, un ou plusieurs facteurs cognitifs sont impliqués**. Une étude avait pour objectif d'identifier les types de biais cognitifs rencontrés par les médecins exerçant aux urgences au Japon. **Une enquête par questionnaire a été menée par Nikkei Medical Online du 21 au 31 janvier 2019**. Parmi les 159 519 médecins inscrits sur Nikkei Medical Online au moment de l'enquête, ceux qui ont accepté de décrire les cas d'erreurs diagnostiques les plus marquants vécus aux urgences ont été inclus dans l'étude. (13)

Au total, **387 médecins ont été inclus**. Les biais cognitifs les plus fréquemment rapportés étaient **l'excès de confiance (22,5 %), le biais de confirmation (21,2 %), le biais de disponibilité (12,4 %) et le biais d'ancrage (11,4 %)**.

4) Les limites de la rationalité en contexte clinique

Le concept de **rationalité limitée (*bounded rationality*)** proposé par **Herbert Simon** a marqué un tournant majeur : de façon générale, les individus ne cherchent pas toujours la solution optimale mais plutôt une solution satisfaisante compte tenu des contraintes de temps, d'information et de capacité cognitive.(4)

Autrement dit, pour Simon, les décideurs de façon générale - qu'ils soient médecins, investisseurs ou consommateurs - se contentent souvent d'un choix « *assez bon* » plutôt que du meilleur choix possible.

Le problème, souligne Kahneman, c'est que le Système 1 domine la majorité de nos choix, même lorsque nous croyons réfléchir rationnellement.

Le Système 2, bien qu'il soit capable de corriger les intuitions précipitées, intervient rarement - ou trop tard - pour remettre en cause des jugements déjà formés.

Cette dualité explique pourquoi des décisions cruciales, telles que le choix d'un traitement médical ou d'une marque de médicament, peuvent être guidées davantage par des automatismes, des associations mentales ou la confiance que par une analyse objective des données.

En industrie pharmaceutique, même si les preuves scientifiques plaident rationnellement en faveur d'un nouveau médicament sur le marché, **les prescripteurs peuvent par exemple être inconsciemment influencés par leurs habitudes passées, leurs relations avec les laboratoires concurrents, ou encore la perception émotionnelle du risque** pour leur patientèle au vu de la peur face à la nouveauté et au manque de recul.

C'est ce qu'on appelle le **lock-in effect** : il désigne la difficulté pour un individu à quitter un écosystème (de marque, de produit ou de service) sans perdre une partie de son confort ou de ses bénéfices perçus.(14)

Ainsi le lock-in effect est une illustration parfaite de la limite du choix rationnel : l'individu cherche plus à éviter la perte ou l'incertitude que de maximiser le gain de ce choix précisément. En médecine, les prescripteurs préfèrent rester dans un cadre qui leur est familier par aversion au risque des effets indésirables inconnus bien qu'un traitement soit plus efficace.

Cette situation interroge dès lors la **place des biais que peuvent avoir les prescripteurs dans la balance bénéfice–risque des choix thérapeutiques et soulève la question d'une éventuelle perte de chance pour le patient**, lorsque la persistance de certaines pratiques limite l'intégration d'alternatives potentiellement plus adaptées ou plus innovantes.

B) La place de l'irrationalité dans la décision médicale : émotions, biais et heuristiques

1) Le rôle des émotions dans la prise de décision

Comme suggéré précédemment, les émotions jouent un rôle central dans le processus décisionnel. Loin d'être de simples perturbateurs, elles constituent des mécanismes adaptatifs permettant de réagir rapidement dans des situations complexes ou incertaines.

Les neurosciences, notamment à travers les travaux de Damasio et de Kahneman, ont démontré que **les émotions ne s'opposent pas à la raison** : elles en sont une **composante fonctionnelle**.

Selon Damasio (1994), les émotions fournissent des **marqueurs somatiques**, c'est-à-dire des **signaux corporels qui orientent inconsciemment nos choix**. Ces signaux permettent d'écarter certaines options sans analyse rationnelle approfondie, ce qui économise du temps et de l'énergie cognitive. (15)

Cependant, ces émotions **peuvent aussi biaiser le jugement** : la peur, la colère, l'euphorie ou l'optimisme excessif peuvent altérer la perception du risque et influencer la préférence.

Par exemple, un médecin ayant eu une mauvaise expérience avec un médicament sur un patient ayant eu de graves effets indésirables peut développer une aversion émotionnelle durable, qui le pousse à éviter ce choix, même si les données objectives ont évolué et qu'il s'agit d'un cas isolé.

Inversement, une confiance affective envers un prescripteur et une marque peut induire une surévaluation de la qualité perçue des produits prescrits et baisser la perception du risque.

Ces phénomènes soutiennent l'idée que **la rationalité du prescripteur est émotionnellement encadrée**. Les émotions ne détruisent pas la raison : elles la cadrent et l'orientent.

2) Les biais cognitifs en pratique

D'après le dictionnaire Le Robert, les biais cognitifs sont des distorsions systématiques dans le traitement de l'information. (16)

Ils traduisent des écarts entre la logique rationnelle et le comportement réel tel qu'évoqué précédemment. Loin d'être des erreurs ponctuelles, **les biais cognitifs sont prévisibles et universels** : c'est ce qu'a parfaitement démontré Dan Ariely dans son ouvrage Predictably Irrational (2008).

L'humain n'est pas irrationnel par hasard : il l'est de façon systématique et prévisible.(17)

L'irrationalité est finalement une forme de rationalité limitée, façonnée par le contexte, les émotions et les incitations.

Ariely identifie plusieurs biais majeurs particulièrement pertinents pour la pratique médicale :

- Le biais de statu quo, ou inertie comportementale : tendance à préférer la situation actuelle par confort ou par peur du changement. Ce biais explique pourquoi les prescripteurs ou les patients conservent leurs habitudes de traitement malgré l'évidence scientifique de nouveaux entrants sur le marché par exemple.
- Le biais d'ancrage, déjà évoqué, influence durablement la perception de la valeur d'un produit. Par exemple, la première efficacité perçue sert de repère.
- Le biais de disponibilité est un mécanisme où les individus privilégient les informations immédiatement accessibles dans leur mémoire pour évaluer une situation ou prendre une décision. Dans la vie quotidienne, les individus peuvent surestimer la probabilité ou l'importance d'événements qui sont facilement rappelés, conduisant à des jugements et des décisions biaisés. Par exemple, un clinicien surestime la probabilité d'un diagnostic ou d'un événement parce qu'un cas similaire lui vient facilement à l'esprit — parce qu'il est récent, marquant ou inhabituel.
- Le biais de confirmation, qui pousse les individus à chercher des informations confirmant leurs croyances et à ignorer les preuves contraires. Ce biais est particulièrement présent dans le milieu médical, où les praticiens ont tendance à s'appuyer sur leurs expériences passées, les témoignages plutôt que sur de nouvelles données. Ce biais réduit l'efficacité des arguments rationnels fondés sur les preuves tel que des essais cliniques présentant un haut niveau de preuve.

- Le biais d'appartenance, qui traduit le besoin humain de se sentir membre d'un groupe. Ce biais renforce la dimension sociale du monde médical : les médecins prescrivent en cohérence avec leur communauté de référence et les Key Opinion Leaders (KOL), qui sont des professionnels de référence ayant une reconnaissance nationale voir parfois internationale.

L'ensemble de ces biais démontre que la persuasion rationnelle (fondée sur la preuve scientifique et statistique) ne suffit pas à déclencher un changement de comportement puisque d'autres facteurs irrationnels interviennent, tel que les biais cognitifs.

3) Heuristiques

Pour faire face à la complexité du réel, notre cerveau utilise des heuristiques, c'est-à-dire des **chemins mentaux simplifiés** permettant de prendre des décisions rapides avec un minimum d'effort. Ces heuristiques conduisent aux biais cognitifs.

Kahneman et Tversky (1974) ont identifié plusieurs heuristiques majeures (18) :

- L'heuristique de représentativité : on évalue la probabilité d'un événement en fonction de sa ressemblance avec un cas connu.

Par exemple, un médecin peut juger un nouveau traitement « semblable » à un autre qu'il connaît car ils font partie de la même classe thérapeutique, sans évaluer objectivement leurs différences cliniques.

- L'heuristique de disponibilité : on estime la fréquence ou la probabilité d'un événement selon la facilité avec laquelle des exemples viennent à l'esprit. Ainsi, un effet secondaire marquant — même rare — peut peser disproportionnellement dans la décision de prescription.

- L'heuristique de d'ancrage : on s'appuie excessivement sur une première information reçue, même si elle est arbitraire. Le premier prix affiché, la

première étude lue ou la première expérience vécue sert souvent de référence pour juger les suivantes.

Ces heuristiques structurent la manière dont les prescripteurs et les professionnels de santé perçoivent la valeur, le risque et la nouveauté.

C) Spécificités de la décision thérapeutique en sénologie

1) Le rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)

En oncologie, l'élaboration des décisions thérapeutiques se fait la plupart du temps de façon conjointe en réunissant l'expertise complémentaire des professionnels de santé issus de spécialités complémentaires à travers des **réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)** afin de garantir aux patients une **prise en charge optimale** de leur maladie dans le respect des bonnes pratiques : « *La RCP offre une garantie optimale que toutes les options thérapeutiques ont été analysées et que c'est la plus adaptée à la situation individuelle du patient qui a été sélectionnée* » selon le Dr Méric. (19) (20)

Ces RCP sont fondées sur les connaissances scientifiques les plus récentes. Lors de ces réunions, les situations cliniques sont examinées collectivement, les décisions arrêtées sont formalisées, puis communiquées et expliquées au patient.

Dans le domaine de la cancérologie, la RCP constitue une **étape incontournable** du processus décisionnel pour l'ensemble des patients. Elle peut être organisée au sein d'un établissement de santé, d'un groupement d'établissements, d'un réseau de cancérologie ou dans le cadre des centres de coordination en cancérologie (3C). La concertation pluridisciplinaire, dès la phase initiale de la prise en charge d'un patient atteint de cancer, représente un élément distinctif essentiel **garantissant la qualité du parcours de soins ultérieur**.

L'un des objectifs majeurs du Plan cancer 2003 était d'assurer que 100 % des nouveaux patients diagnostiqués bénéficient d'une discussion de leur dossier en RCP. Les modalités de fonctionnement de ces réunions sont précisées par l'article D. 6124-131 du code de la santé publique. Dans le cadre des autorisations délivrées

aux établissements de santé pour l'activité de traitement des cancers, la concertation pluridisciplinaire constitue par ailleurs une **condition technique obligatoire de fonctionnement**. Depuis 2009, les orientations du Plan cancer mettent également l'accent sur le partage des informations médicales entre les professionnels de santé, qu'ils exercent en milieu hospitalier ou en secteur libéral.

Une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit réunir au minimum **trois médecins appartenant à des spécialités différentes** impliquées dans la prise en charge des patients atteints de cancer, afin de garantir une évaluation pertinente de l'ensemble des options envisagées. À défaut, le dossier doit être ré-examiné dans les meilleurs délais en présence du spécialiste manquant. **La participation du médecin traitant est souhaitée**, sans toutefois revêtir un caractère obligatoire.

Enfin, lorsque la situation clinique relève d'une prise en charge standard dont la pertinence ne fait pas débat, le traitement peut être initié sans attendre la tenue d'une RCP. Dans ce cas, le projet thérapeutique est formalisé, consigné et archivé.(21)

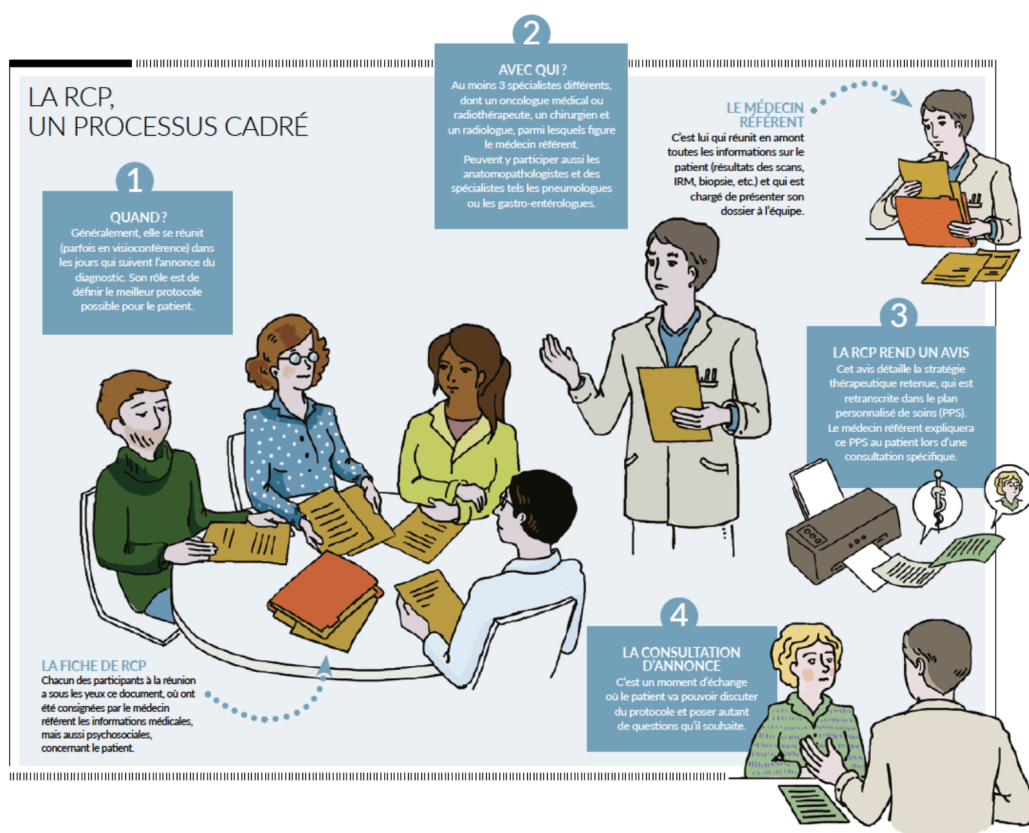


Illustration Iris de Véricourt

Figure 2 : Illustration de Iris de Véricourt parue dans Rose Up Magazine n°24

2) La décision médicale partagée entre soignant et soigné

La **décision médicale partagée (DMP)** se définit comme un **processus interactif et bilatéral entre le professionnel de santé et le patient, destiné à conduire ensemble une décision thérapeutique éclairée**. Elle repose sur l'échange réciproque d'informations, l'exploration des préférences et des valeurs du patient, l'explication claire des alternatives possibles ainsi que des bénéfices et risques associés, et aboutit à une **décision prise en commun** lorsque les deux parties le souhaitent. (22)

En oncologie, la DMP apparaît particulièrement pertinente en raison de la complexité des décisions à prendre, qui peuvent inclure des choix multiples avec des conséquences médicales, psychologiques et sociales importantes. La Haute Autorité de Santé (HAS), en partenariat avec l'Institut national du cancer (INCa), illustre concrètement cette démarche en publiant des **plateformes d'aide à la décision partagée**, notamment dans le cadre de la reconstruction mammaire après mastectomie par exemple.

Ces outils structurent le processus décisionnel en étapes successives (23) :

- 1) Clarification des décisions à prendre, exploration des préférences de la patiente**
- 2) Comparaison des options disponibles**
- 3) Décision concertée**
- 4) Planification des étapes ultérieures du parcours de soins.**

La littérature française met en évidence que la DMP ne se limite pas à la transmission d'informations, mais constitue un véritable dialogue dynamique, où l'expertise médicale se conjugue avec les valeurs personnelles et les attentes du patient. La décision partagée ne s'impose pas de manière normative, mais émerge lorsqu'un accord commun est construit entre clinicien et patient, ce qui nécessite une communication claire, un climat de confiance et la reconnaissance des besoins informationnels et émotionnels du patient.

Du point de vue des patients eux-mêmes, les enquêtes récentes montrent que la mise en œuvre de la DMP reste encore partielle en pratique oncologique. Une

enquête nationale menée auprès de patients atteints de cancer indique que moins de la moitié des répondants déclarent avoir participé à une décision concernant leur prise en charge, bien que deux tiers se sentent à l'aise avec le processus lorsque suffisamment de temps et d'informations sont alloués. Les principaux obstacles identifiés incluent le manque de temps en consultation, l'incertitude émotionnelle liée à la maladie et l'insuffisance d'informations compréhensibles adaptées aux besoins des patients. (24)

Sur le plan conceptuel, l'abandon du modèle paternaliste traditionnel au profit de la DMP répond à une évolution des **pratiques éthiques et légales**, qui reconnaît dans le droit du patient non seulement un **consentement éclairé**, mais une réelle **participation aux décisions** concernant sa santé. Cette évolution reflète une volonté d'ancrer la pratique clinique dans une **approche respectueuse de l'autonomie des patients**, tout en maintenant l'expertise des professionnels de santé comme cadre structurant du processus décisionnel .

Ainsi, la DMP en oncologie illustre une **transformation profonde de la relation médecin-patient**, passant d'une logique centrée sur l'autorité du clinicien à un partenariat décisionnel, dans lequel l'information, la compréhension, les préférences et le sens que le patient attribue à sa trajectoire thérapeutique sont intégrés au cœur du choix médical.

3) Les références nationales et internationales

3.1) Key Opinion Leaders (KOL)

Historiquement, le terme de **Key Opinions Leaders (KOL)** remonte aux recherches des années 1940 sur l'influence personnelle, qui montraient que les individus se fient souvent davantage aux avis et paroles des personnes de référence dans leur environnement qu'à la publicité faite par les entreprises. En médecine, les KOL ont été adoptés surtout par l'industrie pharmaceutique depuis les années 1950 pour promouvoir des médicaments ou des pratiques cliniques.

Les sociétés pharmaceutiques utilisent de plus en plus les KOL pour **présenter des données, animer des formations ou intervenir dans des symposia de congrès**

et des publications, car ils sont perçus comme des communicateurs crédibles, convaincants et influents sur leur communauté.

Bien que certains efforts indépendants visent à utiliser l'influence des leaders d'opinion pour diffuser de meilleures pratiques médicales, le terme "KOL" est aujourd'hui souvent associé à des médecins ayant des liens avec l'industrie. Cette relation soulève des critiques car les présentations ou les discours des KOL sont assimilés à des stéréotypes sur de potentiels conflits d'intérêts entre le KOL et l'industrie pharmaceutique. Selon cette idée reçue, cela influencerait ainsi les décisions de prescription et les pratiques cliniques malgré une juridiction très stricte quant aux liens entre laboratoires pharmaceutiques et KOL de nos jours notamment avec la loi anti-cadeau par exemple. (25)

3.2) Congrès nationaux et internationaux de référence en sénologie

- **SFSPM**

Fondée en 1977, la **Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM)** a pour mission de favoriser, à l'échelle nationale, l'avancée des connaissances relatives à la glande mammaire, dans l'objectif d'améliorer le dépistage, la prévention, le diagnostic et les stratégies thérapeutiques des affections mammaires, qu'elles soient bénignes ou malignes.

Elle s'attache également à soutenir le développement de la recherche fondamentale et clinique, à encourager la production de travaux scientifiques et de publications, à organiser des manifestations scientifiques, à promouvoir la formation et l'enseignement, ainsi qu'à assurer la coordination entre les différentes disciplines concernées. Par ailleurs, la SFSPM représente la France au sein des sociétés européennes et internationales partageant des objectifs similaires.(26)

La spécificité de cette société savante réside dans son **caractère pluridisciplinaire**, réunissant notamment des spécialistes issus de la radiologie, de la gynécologie, de l'anatomopathologie, de l'épidémiologie, de la chirurgie, de l'oncologie, de la radiothérapie, des sciences biologiques et biochimiques, ainsi que toute personne impliquée dans l'étude de la physiologie ou des pathologies mammaires.



Figure 3 : Affiche 46e journées de la Société Française de sénologie et de pathologies mammaires.

- **IFODS :**

Les IFODS constituent le congrès national francophone d'oncologie. Ils se définissent comme une plateforme multidisciplinaire et transversale d'échanges, réunissant l'ensemble des acteurs impliqués dans le domaine de l'oncologie : médecins oncologues et spécialistes d'organe, internes et résidents, chercheurs, biologistes, pharmaciens, infirmières, associations de patients, startups et biobanques.

L'objectif central des IFODS est de maintenir une forte implication en matière de formation médicale continue et de préserver la place prépondérante de l'actualité scientifique et de l'innovation thérapeutique au sein du paysage oncologique francophone.

Le congrès réunit chaque année une quinzaine de sociétés savantes, aux côtés d'institutions majeures telles que l'INCa, la Société Française de Cancérologie (SFC) et Unicancer, ainsi que des universités et centres de recherche. Il constitue un carrefour de rencontres entre les forces médicales, soignantes et associatives impliquées dans la lutte contre le cancer.

Sur le plan du rayonnement international, les IFODS entretiennent un partenariat exclusif en France avec l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), permettant

d'organiser un « Best of ASCO » à Paris, à quelques jours seulement du congrès américain, offrant ainsi un accès rapide aux dernières innovations en oncologie mondiale. Une collaboration avec l'ESMO a également été inaugurée lors de l'édition 2025, marquant une première en France avec une session présidentielle commune au cours de laquelle des recommandations ESMO Guidelines ont été présentées.

Les IFODS accueillent également l'Onco Startup Summit, un consortium regroupant un réseau d'acteurs clés engagés dans la recherche et l'innovation contre le cancer, qui offre aux biotechs, startups et jeunes entreprises novatrices l'opportunité de présenter leurs applications, projets et avancées devant la communauté oncologique.

Le congrès est également l'occasion de récompenser les professionnels, jeunes et moins jeunes, notamment par le prix Claude Jacquillat, remis en mémoire de celui qui créa l'ancêtre de ce congrès il y a plus de trente ans et révolutionna la prise en charge du cancer. (27)

- **Cours Saint Paul :**

Les Cours Saint-Paul constituent une **série de réunions scientifiques francophones** de haut niveau, destinées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des cancers, notamment des **cancers du sein et gynécologiques**. Chaque année, ces cours rassemblent des cliniciens, des chercheurs et des spécialistes de diverses disciplines pour faire le point sur les avancées scientifiques, les recommandations pour la pratique clinique et les retombées des principaux événements internationaux en oncologie sénologique, comme les congrès de l'ASCO ou de l'ESMO qui incluent des sessions de type « Meet the Experts », des débats et des analyses d'actualités médicales.

L'édition consacrée au cancer du sein et aux cancers gynécologiques est organisée chaque année au Palais des Festivals et des Congrès de Cannes et est ouverte à un large public de spécialistes : oncologues médicaux, radiologues, gynécologues, anatomopathologistes, biologistes et autres acteurs impliqués dans le diagnostic, le traitement et le suivi des patientes. L'objectif principal de ce cours est de **mettre à jour les connaissances des participants, d'encourager les échanges**

multidisciplinaires et de renforcer l'intégration des recommandations dans la pratique clinique.

En complément des sessions en présentiel, les Cours Saint-Paul proposent également des ressources complémentaires, comme des replays de présentations et des émissions spécialisées accessibles en ligne, permettant aux praticiens de suivre les actualités en oncologie sénologique et de prolonger leur formation tout au long de l'année. (28)



Figure 4 : Programme 2026 Cours Saint Paul.

- **L'ASCO :**

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) est une organisation professionnelle internationale majeure dans le domaine de l'oncologie, réunissant des cliniciens, des chercheurs et d'autres professionnels impliqués dans la prise en charge du cancer. Son objectif fondamental est d'**accélérer le transfert des découvertes scientifiques vers des progrès concrets en matière de prévention, de diagnostic, de traitement et de suivi des patients atteints de cancer.** À ce titre, elle soutient et diffuse des données de recherche de haute qualité, promeut la formation continue des praticiens et facilite les échanges scientifiques au sein de la communauté oncologique mondiale.

L'ASCO joue un rôle structurant dans l'élaboration des politiques et des pratiques cliniques en oncologie, en encourageant l'innovation, l'éducation et la collaboration entre les différents acteurs du secteur. Elle organise notamment le Congrès annuel de l'ASCO, **l'un des plus grands rassemblements scientifiques internationaux en cancérologie**, qui offre une plateforme pour présenter des résultats de recherche récents, discuter des avancées thérapeutiques et favoriser les interactions professionnelles.

L'organisation publie également des revues scientifiques reconnues dans le domaine, telles que le ***Journal of Clinical Oncology***, et met en œuvre des programmes de soutien à la carrière et au leadership pour les oncologues de tous niveaux d'expérience. Au travers de ses initiatives, **l'ASCO contribue à l'actualisation des pratiques fondées sur les preuves** et à l'amélioration globale de la qualité des soins en oncologie à l'échelle internationale. (29)

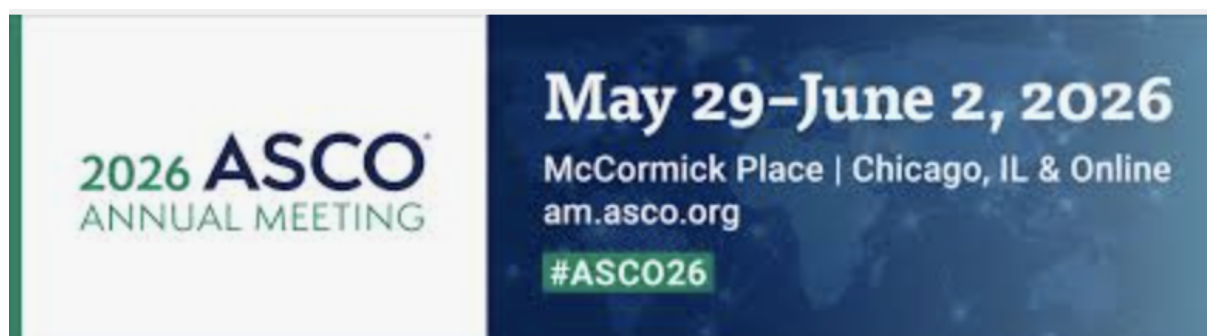


Figure 5 : Affiche ASCO 2026.

- **Biennale Monégasque de Cancérologie :**

Organisée par le **Dispositif Spécifique Régional du Cancer OncoPaca-Corse**, la **Biennale Monégasque de Cancérologie** représente un rendez-vous annuel scientifique de grande envergure réunissant des acteurs de la cancérologie francophone et internationale. Il se déroule sur plusieurs jours et propose un programme structuré en sessions thématiques, en ateliers interactifs et en discussions transversales permettant de partager les **avancées récentes dans le domaine du cancer, d'explorer les innovations thérapeutiques et de renforcer les interactions** entre spécialistes de différentes disciplines.

Cet événement attire chaque année un large public composé de professionnels de santé (oncologues, hématologues, radiothérapeutes, pharmaciens, infirmiers, etc.), d'intervenants académiques et de chercheurs souhaitant confronter leurs pratiques cliniques, débattre des stratégies de prise en charge et s'informer sur les progrès en matière de soins oncologiques.(30)



Figure 6 : Affiche 17e Biennale Monégasque de Cancérologie.

3.3) Sociétés savantes nationales

En France, la prise en charge en oncologie s'appuie sur un ensemble structuré de recommandations nationales.

L'INCa coordonne la production de référentiels et de recommandations de bonnes pratiques destinés aux professionnels de santé, souvent en partenariat avec les sociétés savantes pour assurer une expertise disciplinaire approfondie.

La **HAS** apporte un cadre méthodologique, **évalue les pratiques et formule des recommandations transversales**.

Les Plans Cancer et la stratégie décennale 2021-2030 définissent les orientations politiques et organisationnelles, inscrivant les soins oncologiques dans une vision stratégique nationale.

Enfin, les référentiels régionaux adaptent ces recommandations aux contextes locaux, tandis que **le cadre légal du Code de la Santé publique structure les**

obligations réglementaires, notamment en matière de RCP, de consentement des patients et de traçabilité des décisions médicales.

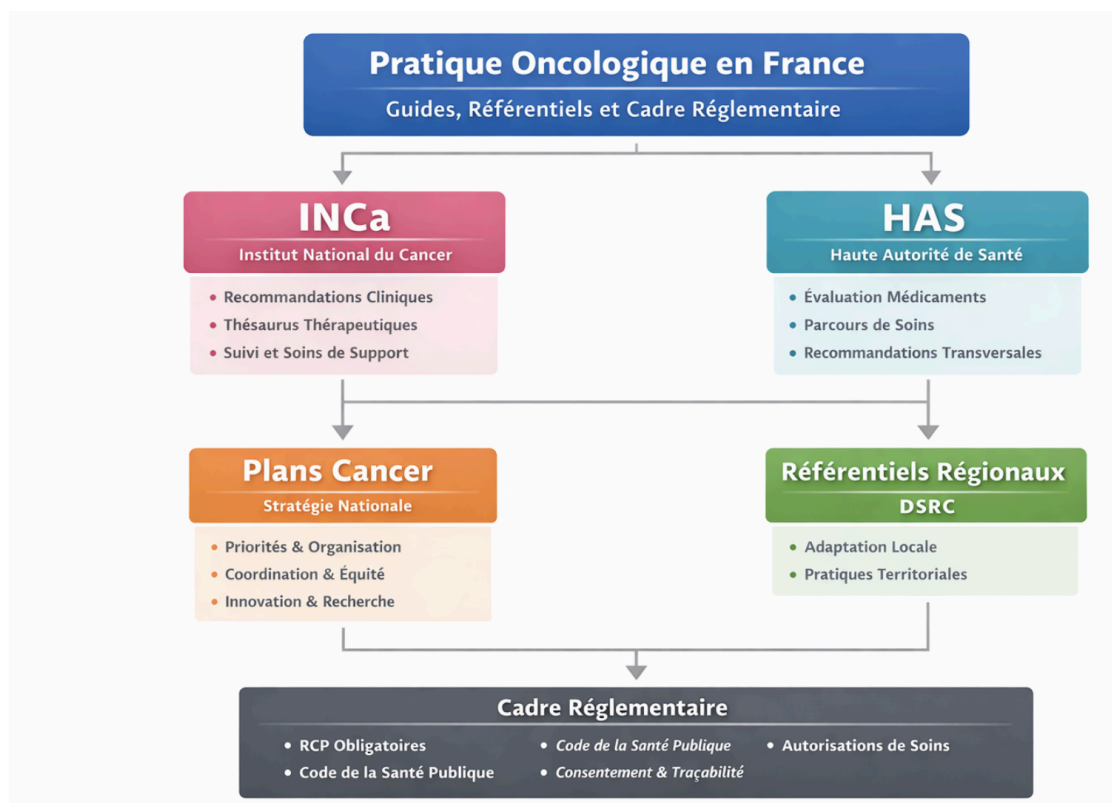


Figure 7 : Illustration des référentiels d'oncologie en France.

Le site internet de l'**Institut National du Cancer (INCa)**, accessible via la plateforme *cancer.fr*, constitue aujourd'hui un outil central du dispositif français de lutte contre le cancer. Il a pour vocation de diffuser une information fiable, validée scientifiquement et régulièrement actualisée, couvrant l'ensemble du champ de la cancérologie, depuis les actions de prévention et de dépistage jusqu'à la prise en charge thérapeutique, le suivi des patients et l'organisation des soins. À travers ce portail, l'INCa assure un rôle de référence nationale en matière d'information et de structuration des pratiques, tout en contribuant à la diffusion d'une culture commune fondée sur les données probantes.

Le site est conçu pour répondre aux besoins de publics variés, en proposant des espaces différenciés selon les profils des utilisateurs. Une rubrique spécifiquement dédiée aux professionnels de santé met à disposition des recommandations de

bonnes pratiques cliniques, des référentiels thérapeutiques, des outils d'aide à la décision et des informations relatives à l'organisation des parcours de soins. Cet espace constitue une ressource essentielle pour les cliniciens, en particulier dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire, où les décisions doivent s'appuyer sur des référentiels nationaux reconnus et actualisés.

Une autre section s'adresse aux acteurs de la recherche en cancérologie. Elle regroupe des informations relatives aux appels à projets, aux dispositifs de soutien à la recherche fondamentale et clinique, ainsi qu'aux publications institutionnelles de l'INCa. Cette rubrique vise à favoriser le développement et la structuration de la recherche en oncologie à l'échelle nationale, tout en encourageant les collaborations scientifiques.

Le site propose également un **espace d'information généraliste** consacré aux cancers, accessible au grand public. Celui-ci fournit des contenus pédagogiques portant sur les différents types de cancers, les facteurs de risque, les stratégies de prévention, les modalités de dépistage et les données épidémiologiques. Cette dimension informative participe à la sensibilisation de la population et à la lutte contre la désinformation, en s'appuyant sur des connaissances validées.

Un **espace spécifique** est enfin dédié aux patients et à leurs proches. Il offre des ressources permettant de mieux comprendre le parcours de soins, les traitements proposés, les effets indésirables possibles, ainsi que les dispositifs d'accompagnement social, psychologique et administratif. Cette approche vise à soutenir les patients tout au long de leur trajectoire de soins et à renforcer leur capacité à s'impliquer dans les décisions qui les concernent.

L'ensemble de ces contenus est complété par un catalogue de publications regroupant rapports, guides, synthèses et documents thématiques élaborés ou validés par l'INCa. Le site intègre par ailleurs un moteur de recherche interne facilitant l'accès rapide aux informations pertinentes au sein d'un volume documentaire important.

Ainsi, le site *cancer.fr* ne se limite pas à une fonction informative, mais s'inscrit pleinement dans une logique de structuration des pratiques en oncologie. Il constitue un **outil transversal, à la fois scientifique, organisationnel et pédagogique, qui**

participe à l'harmonisation des prises en charge, à l'actualisation des connaissances des professionnels et à l'amélioration globale de la qualité des soins en cancérologie en France. (31)

3.4) Sociétés savantes internationales

La prise en charge des pathologies mammaires, et en particulier du cancer du sein, repose sur un ensemble structuré de recommandations élaborées par des organismes scientifiques reconnus mondialement.

Parmi eux, la **European Society for Medical Oncology (ESMO)** constitue la principale référence européenne. Elle publie régulièrement des **recommandations cliniques** fondées sur les données probantes, couvrant l'ensemble du spectre du cancer du sein, depuis les formes précoces jusqu'aux situations métastatiques, et intégrant les avancées thérapeutiques, les biomarqueurs et les stratégies de personnalisation des traitements. Les recommandations de l'ESMO sont largement utilisées en pratique clinique et servent de socle aux discussions en réunions de concertation pluridisciplinaire. (32)

À l'échelle internationale, les recommandations du **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** occupent une place centrale. Développées aux États-Unis mais largement diffusées dans le monde, elles se distinguent par leur caractère très opérationnel, sous forme d'algorithmes décisionnels détaillés prenant en compte le stade tumoral, le profil biologique et les caractéristiques individuelles des patientes. **Les guidelines du NCCN sont fréquemment utilisées comme référence** pour les situations cliniques complexes ou innovantes, notamment en oncologie mammaire.(33)

Les recommandations de l'**American Society of Clinical Oncology (ASCO)** complètent celles de l'ESMO et du NCCN par une approche méthodologique rigoureuse, centrée sur des questions spécifiques de pratique clinique. Elles portent notamment sur l'utilisation des biomarqueurs, les indications des traitements adjuvants ou métastatiques, ainsi que sur l'évaluation du rapport bénéfice–risque des

nouvelles stratégies thérapeutiques. Leur valeur repose sur une analyse systématique de la littérature et un haut niveau de preuve scientifique.

Le **Consensus international de St Gallen** occupe une place particulière dans le champ de la sénologie. Issu de réunions régulières d'experts internationaux, il ne s'agit pas de recommandations formelles mais d'un **consensus largement suivi concernant la prise en charge du cancer du sein précoce**. Il a notamment contribué à structurer la classification biologique des tumeurs mammaires (sous-types luminal A, luminal B, HER2, triple négatif) et à promouvoir des stratégies de désescalade thérapeutique adaptées au risque individuel, influençant fortement les pratiques cliniques et les décisions en RCP. (34)

Par ailleurs, l'organisation et la qualité des soins en sénologie sont encadrées au niveau européen par l'**European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)**. (35) Cette société savante définit les **standards de qualité des "Breast Units"**, en mettant l'accent sur la multidisciplinarité, l'expertise des équipes, les volumes d'activité et les indicateurs de qualité. Les recommandations de l'EUSOMA contribuent à l'harmonisation des pratiques et à l'amélioration des parcours de soins des patientes atteintes de pathologie mammaire.

Au Royaume-Uni, le **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** élabore des recommandations nationales intégrant à la fois les données scientifiques, les considérations organisationnelles et les analyses médico-économiques. En sénologie, les recommandations du NICE portent sur le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le suivi du cancer du sein, et constituent une référence importante en matière de parcours de soins et d'évaluation coût-efficacité.(36)

Enfin, l'**Organisation mondiale de la santé (OMS)** et le **Centre international de recherche sur le cancer (CIRC/IARC)** fournissent le **cadre épidémiologique et classificatoire international**. Leurs travaux incluent la classification histologique des tumeurs mammaires, l'analyse des tendances d'incidence et de mortalité, ainsi que les stratégies de prévention et de dépistage. Ces références sont essentielles

pour situer les recommandations cliniques dans un contexte de santé publique et de recherche internationale.(37)

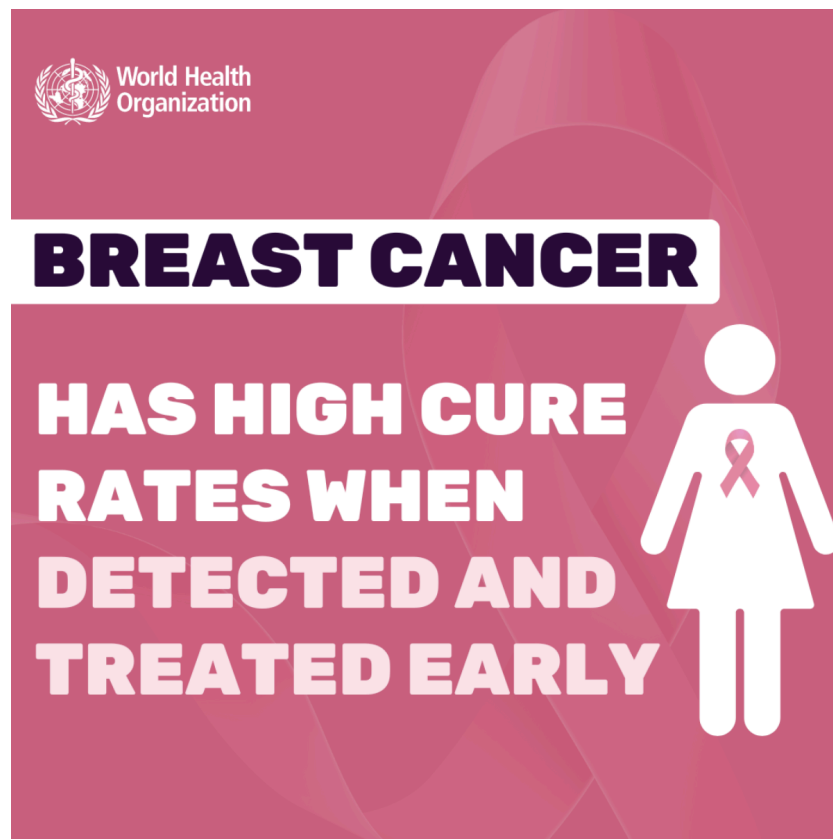


Figure 8 : Infographie de prévention de l'OMS sur le cancer du sein.

II) LES iCDK4/6 DANS LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

A) Le cancer du sein métastatique RH+ / HER2-

1) Données épidémiologiques du cancer du sein

1.1) A l'échelle mondiale

Le cancer du sein est la tumeur maligne **la plus fréquente** chez les femmes à travers le monde et constitue un **enjeu majeur de santé publique** en raison de son incidence élevée et de sa contribution significative à la mortalité féminine. Selon les

estimations de **GLOBOCAN 2020**, environ **19,3 millions de nouveaux cas** de cancer ont été diagnostiqués tous types confondus, dont **2,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein chez les femmes**, représentant 11,7 % de l'ensemble des nouveaux cancers et dépassant le cancer du poumon comme le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes. (38)

La mortalité due au cancer du sein est estimée à environ **685 000 décès**, ce qui correspond à **6,9 % des décès par cancer dans le monde**.

L'incidence et la mortalité du cancer du sein varient fortement selon les régions et le niveau de développement socio-économique. Les pays à haut niveau de développement humain présentent des taux d'incidence plus élevés, attribuables à l'allongement de l'espérance de vie, à l'accès aux dépistages systématiques et à certains facteurs liés au mode de vie (alimentation, sédentarité, âge au premier enfant, etc.). En revanche, dans les pays en développement, la mortalité est proportionnellement plus élevée, reflétant des retards de dépistage, des diagnostics tardifs et des difficultés d'accès aux traitements standardisés.(39) Ces disparités soulignent l'importance de stratégies adaptées de prévention, de dépistage et de prise en charge selon les contextes démographiques et sanitaires.

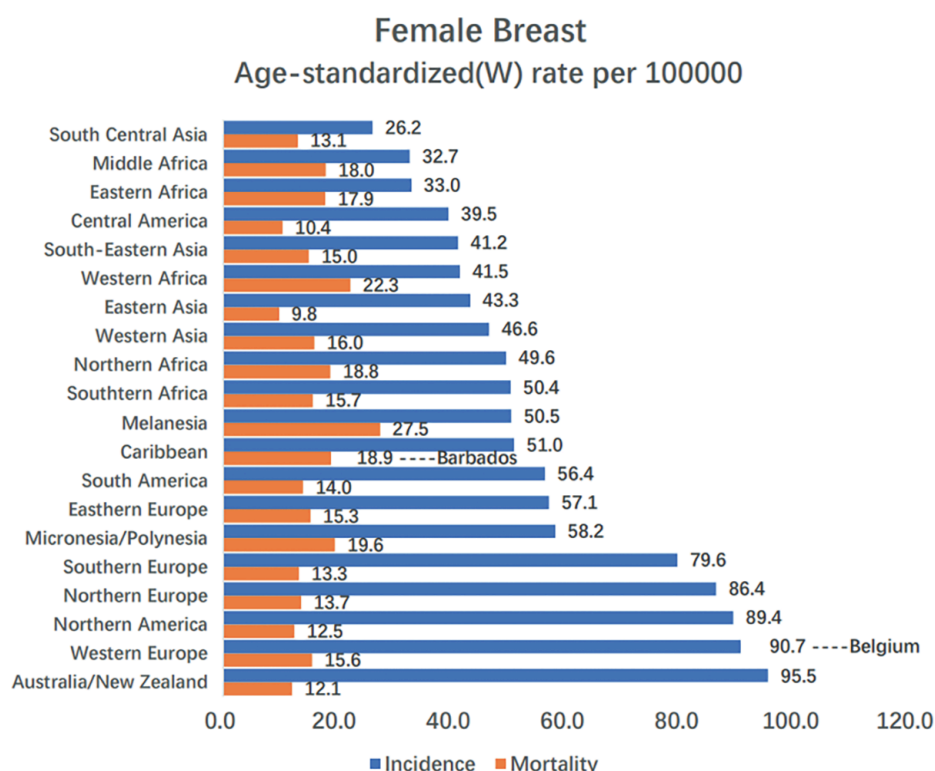


Figure 9 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge, spécifiques à chaque région, pour le cancer du sein chez la femme en 2020.

***N.B :** Les taux sont présentés par ordre décroissant du taux d'incidence standardisé selon l'âge au niveau mondial (W), et les taux nationaux standardisés selon l'âge les plus élevés pour l'incidence et la mortalité sont superposés.*

1.2) A l'échelle nationale Française

En France, la ligue contre le cancer affirme que le cancer du sein demeure le cancer féminin le plus fréquent, avec **61 214 nouveaux cas estimés en 2023** et une prévalence d'environ **913 000 femmes vivant avec la maladie**.

L'âge médian au moment du diagnostic est de **64 ans**, et plus de **80 % des cas surviennent après 50 ans**, ce qui justifie le ciblage des programmes de dépistage sur les tranches d'âge à risque. La mortalité diminue progressivement, avec 12 757 décès estimés en 2022, et une baisse d'environ 1,2 % par an entre 2012 et 2022.

Le taux de survie relative à 5 ans pour les patientes diagnostiquées entre 2010 et 2015 est d'environ 88 %, reflet des progrès réalisés dans le dépistage précoce et les traitements personnalisés.(40)

Le pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), ainsi que la protéine HER2, conditionne directement l'orientation thérapeutique. Lorsque plus de 1 % des cellules tumorales sont positives pour RE ou RP, la tumeur est dite hormonosensible (RH+). Les formes les plus courantes, représentant **environ 70 % des cas, sont les tumeurs RH+/HER2-**. Les cancers du sein HER2+ représentent environ 15 à 20 % des cancers du sein, et les cancers triple négatifs (RE-, RP-, HER2-) environ 15 %. (47)

Cette stratification biologique est le socle sur lequel repose l'ensemble de l'algorithme décisionnel.

2) Facteurs de risques

Les facteurs de risque du cancer du sein sont multiples et incluent (41) :

- **Facteurs hormonaux** : ménarche précoce, ménopause tardive, âge avancé au premier enfant, faible nombre d'enfants, absence d'allaitement.
- **Facteurs liés au mode de vie** : surpoids ou obésité, sédentarité, consommation d'alcool, tabagisme, alimentation riche en graisses saturées et faible en fibres et fruits/légumes.
- **Facteurs génétiques** : mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, ainsi que d'autres variants génétiques rares (TP53, PTEN, CHEK2, ATM, PALB2), représentant environ 10 % des cancers du sein.

L'incidence du cancer du sein continue de croître dans de nombreux pays, en particulier dans les pays en transition et certaines nations asiatiques à revenu élevé, tandis que la mortalité diminue dans les pays développés grâce au dépistage et à l'accès aux traitements standardisés. Ces données soulignent l'importance de

programmes de dépistage efficaces, d'information sur les facteurs de risque modifiables, et de stratégies thérapeutiques personnalisées. (41)

3) Typologie des tumeurs mammaires

La classification du cancer du sein s'articule en deux niveaux complémentaires : le **type histologique**, déterminé par la localisation anatomique de la tumeur au sein de la glande mammaire, et le **sous-type moléculaire**, défini par les caractéristiques biologiques de la cellule tumorale.

3.1) Type histologique :

Sur le plan biologique, le cancer du sein présente une hétérogénéité importante.

La source distingue cinq entités. Le **carcinome canalaire in situ (CCIS)** est une forme précoce, localisée aux canaux lactifères, sans franchissement de la membrane basale.

Le **carcinome canalaire infiltrant (CCI)**, forme la plus fréquente, prend également naissance dans les canaux lactifères mais envahit les tissus mammaires environnants.

Le **carcinome lobulaire in situ (CLIS)** correspond au développement de cellules anormales dans les lobules ; la source précise qu'il ne constitue pas à proprement parler une tumeur, mais représente un facteur de risque d'évolution vers un cancer invasif.

Le **carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** aussi appelé selon l'OMS depuis 2019 "**carcinome de type non spécial (NST)**", plus rare, débute dans les lobules puis se propage aux tissus adjacents.

Enfin, le **cancer inflammatoire du sein** constitue une forme rare mais agressive, caractérisée cliniquement par un aspect érythémateux et œdémateux du sein, et par une évolution rapide. (42) (43)

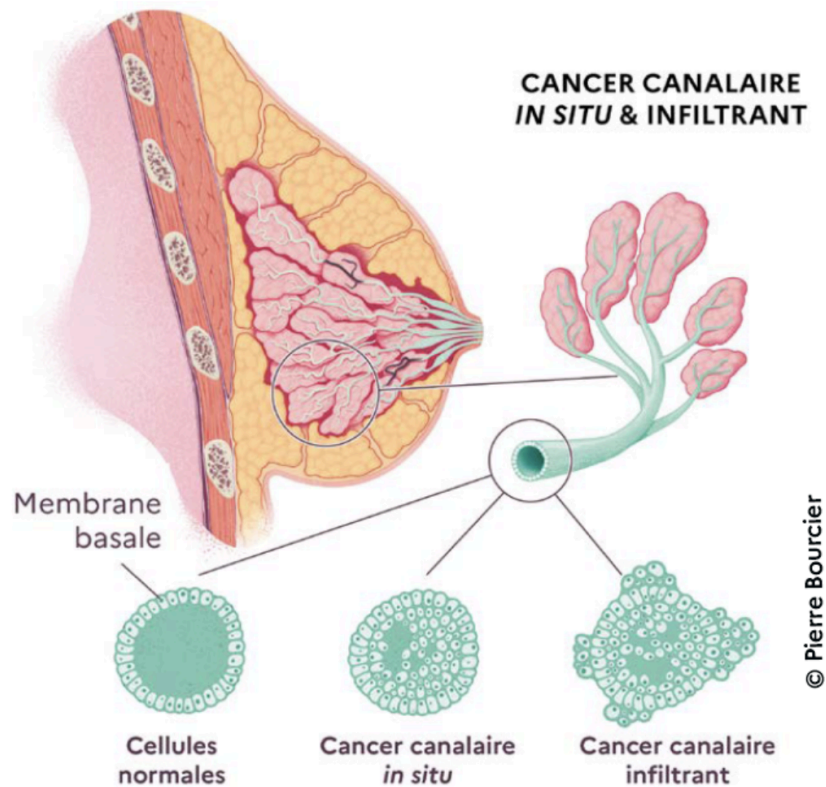


Figure 10 : Cancer canalaire in situ et infiltrant par Pierre Bourcier

3.2) Sous-type moléculaire :

Pour déterminer le sous type de cancer du sein, le médecin effectuera des tests en laboratoires afin de connaître le type de mutation à l'origine du développement de la tumeur. (44)

Il existe plusieurs types de mutations.

L'OMS identifie quatre sous-types :

- Les **tumeurs à récepteurs hormonaux positifs (RH+)**, ER+ et/ou PR+, résultent d'une hyperactivation des récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone ; elles représentent 60 à 75 % des cancers du sein et sont plus fréquentes chez la femme ménopausée.
- Les **tumeurs HER2-positives** (15 à 30 % des cas) se caractérisent par une surexpression du récepteur HER2, entraînant une stimulation excessive de la prolifération cellulaire.

- Les **tumeurs triple-négatives** (environ 15 % des cancers invasifs), dépourvues de récepteurs hormonaux et de surexpression HER2, constituent une entité de moins bon pronostic, plus fréquente chez la femme jeune.
- Les **cancers liés aux mutations BRCA1/2** représentent 5 à 10 % des cas ; ils correspondent à une forme héréditaire conférant une prédisposition génétique au développement de la maladie. (43,45)

3.3) Types de cancers du sein métastatique :

Il existe quatre grands types de cancer du sein métastatique :

- **RH+/HER2- (luminal)** : C'est le sous-type le plus fréquent et paradoxalement celui dont le risque métastatique est le plus tardif et le plus prolongé. Les métastases osseuses sont particulièrement fréquentes dans ce sous-type.
- **RH+/HER2+ (luminal HER2)** : Ce sous-type peut métastaser à la fois vers les os (composante luminale) et vers le foie, les poumons ou le cerveau (composante HER2). Il bénéficie des thérapies anti-HER2 en situation métastatique, ce qui a considérablement amélioré son pronostic ces vingt dernières années. (46)
- **RH-/HER2+ (HER2-enriched)** : Ce sous-type est associé à un risque métastatique significatif, avec une dissémination préférentielle vers le foie, les poumons et le système nerveux central (métastases cérébrales plus fréquentes que dans les autres sous-types). Avant l'ère des thérapies anti-HER2, il était de très mauvais pronostic.
- **Triple négatif (RH-/HER2-)** : C'est le sous-type au comportement métastatique le plus agressif et le plus rapide. Le risque de récurrence métastatique est maximal dans les 3 à 5 premières années après le diagnostic. Les sites préférentiels sont les poumons, le foie et le cerveau — les métastases osseuses y sont plus rares que dans le sous-type luminal. (47)

4) Classification TNM en sénologie

La classification TNM constitue le **système de stadification international** le plus utilisé pour décrire l'extension d'un cancer du sein au moment du diagnostic.

Développée par l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), cette classification permet d'évaluer la progression de la maladie et d'orienter les décisions thérapeutiques ainsi que l'estimation du pronostic. Elle repose sur l'analyse de **trois paramètres anatomiques : la taille et l'extension de la tumeur primitive (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence éventuelle de métastases à distance (M)**. (48)

La composante T décrit les caractéristiques de la tumeur mammaire initiale, avec une gradation généralement comprise entre **T0 et T4**, les valeurs les plus élevées correspondant à des tumeurs plus volumineuses ou infiltrant les tissus voisins, notamment la peau ou la paroi thoracique . (49)

La composante N évalue l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, principalement axillaires, et est classée de **N0 à N3** en fonction du nombre de ganglions atteints et de leur localisation.(50)

Enfin, **la composante M indique la présence ou non de métastases à distance** : M0 en l'absence de dissémination et M1 lorsqu'une propagation vers d'autres organes (os, foie, poumons ou cerveau) est observée .

La combinaison de ces trois paramètres permet ensuite de regrouper les cancers du sein en **stades cliniques allant de 0 à IV**, allant du **carcinome in situ (stade 0) aux formes métastatiques (stade IV)**, ce qui constitue un élément essentiel pour adapter la stratégie thérapeutique et évaluer le pronostic de la patiente .

Par ailleurs, deux types de stadification peuvent être distingués : la classification clinique (cTNM), établie avant traitement sur la base de l'examen clinique et de l'imagerie, et la classification anatomopathologique (pTNM), déterminée après la chirurgie grâce à l'analyse histologique de la tumeur et des ganglions prélevés, permettant une évaluation plus précise de l'extension tumorale.

Classification TNM

STADE	DESCRIPTIF
Tumeur primaire (T)	
Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T1 mic	≤ 1 mm
T1a	1 mm < Tumeur ≤ 5 mm
T1b	5 mm < Tumeur ≤ 1 cm
T1c	1 cm < Tumeur ≤ 2 cm
T2	2 cm < Tumeur ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux
T4b	Œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein
Ganglions régionaux (N)	
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 (i-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
N0 (i+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

Figure 11 : Classification TNM des tumeurs mammaires

pour le cancer du sein¹

STADE	DESSCRIPTIF
N0 (mol-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR)
N0 (mol+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases (M)	
Mx	Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction ; CMI : chaîne mammaire interne

Figure 11 bis : Classification TNM des tumeurs mammaires

B) Objectifs thérapeutiques en situation métastatique

Le **cancer du sein métastatique (stade IV)** est défini par la dissémination des cellules tumorales à distance du site primitif, le plus souvent vers les **os, le foie, les poumons ou le cerveau**. À ce stade, la maladie est considérée comme pratiquement incurable, avec une **médiane de survie globale d'environ trois ans** et un **taux de survie à cinq ans d'approximativement 25 %**, même dans les pays

disposant d'un accès équitable aux soins. Les objectifs de la prise en charge visent à optimiser à la fois la durée et la qualité de vie. Cette double finalité — **prolonger la survie tout en préservant le bien-être de la patiente** — constitue le fil directeur de toute décision thérapeutique en situation métastatique. (51) (52)

1) Prolonger la survie

1.1) Survie globale

La **survie globale (SG)** demeure l'**objectif ultime** de toute prise en charge oncologique. Elle correspond à la **durée de vie mesurée depuis la date de randomisation ou de diagnostic jusqu'au décès** toutes causes confondues. La survie globale constitue un critère de jugement clé dans les essais cliniques menés dans le cancer du sein avancé, et **son amélioration reste l'objectif prioritaire des stratégies thérapeutiques**. Les progrès récents, notamment l'avènement des thérapies ciblées et des associations d'hormonothérapie, ont permis d'allonger significativement cette survie chez certaines patientes. Avec les avancées thérapeutiques, certaines patientes vivent bien au-delà de l'espérance de vie médiane habituellement rapportée. (53)

1.2) Survie sans progression

La **survie sans progression (SSP)** mesure la **durée pendant laquelle la maladie reste contrôlée, sans progression objective ni décès**. Elle constitue un critère de substitution largement utilisé dans les essais de phase III en oncologie mammaire, permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement dans un délai plus court que la SG. La SSP est intégrée comme critère de jugement principal ou co-principal dans la grande majorité des essais cliniques conduits dans le cancer du sein métastatique, aux côtés de la SG et de la qualité de vie. Le bénéfice en SSP apporté par un traitement est évalué à l'aide de l'ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale), qui hiérarchise la valeur clinique des nouvelles thérapies selon leur niveau de preuve. (53)

2) Maintenir la qualité de vie

2.1) Préservation de l'autonomie

La préservation de l'autonomie fonctionnelle constitue un **enjeu central** dans la prise en charge du cancer du sein métastatique. L'accès précoce à une équipe pluridisciplinaire — comprenant oncologues, kinésithérapeutes, travailleurs sociaux, équipes de santé mentale et de réadaptation — contribue à maintenir ou rétablir le fonctionnement, l'indépendance et la participation aux rôles importants dans la vie sociale et communautaire de la patiente. La conservation du statut de performance (PS selon l'échelle ECOG ou OMS) **guide en outre les décisions thérapeutiques** tout au long de la maladie. (54)

2.2) Maintien des activités quotidiennes

La **capacité à poursuivre une vie aussi normale que possible** — qu'il s'agisse d'activités professionnelles, familiales ou de loisirs — est un objectif thérapeutique reconnu. Le rôle d'un navigateur de soins, idéalement une infirmière spécialisée, est particulièrement pertinent pour les patientes en situation avancée, souvent confrontées à des décisions complexes et prises en charge conjointement par l'équipe d'oncologie et l'équipe de soins palliatifs. Les outils de mesure de la qualité de vie rapportée par la patiente (PRO), tels que l'EORTC QLQ-C30 et son module QLQ-BR23, permettent de monitorer objectivement l'impact du traitement sur les activités quotidiennes au cours des essais cliniques. (55)

3) Contrôler les symptômes

3.1) Douleur

La douleur représente **l'un des symptômes les plus fréquents et les plus invalidants en situation métastatique**. Les soins palliatifs, intégrés dès le début de la prise en charge, visent à prévenir et à soulager les souffrances physiques, psychologiques et sociales, et constituent un droit inscrit dans le Code de la santé publique (article L1110-5). La prise en charge de la douleur repose sur une approche multimodale et graduée, en lien avec les recommandations de l'OMS, associant

analgésiques systémiques, traitements locaux et, si nécessaire, techniques interventionnelles. (56)

3.2) Complications viscérales

Les **métastases viscérales — hépatiques, pulmonaires, cérébrales** — peuvent engager le pronostic vital à court terme et justifient une stratégie thérapeutique adaptée à leur cinétique évolutive. La propagation métastatique aux organes vitaux rend le traitement plus complexe et **impose une approche globale** visant à contrôler la maladie, limiter la progression viscérale et préserver les fonctions d'organes. La notion de « **crise viscérale** » — **correspondant à une défaillance imminente d'organe** — constitue une indication à basculer vers des thérapeutiques à réponse rapide. (57)

3.3) Complications osseuses

Les **métastases osseuses** sont particulièrement **fréquentes** dans le cancer du sein RH+ et représentent une source majeure de morbidité. Elles sont responsables d'une morbidité importante incluant douleurs osseuses, fractures pathologiques, compressions nerveuses et hypercalcémie, et impactent à la fois le pronostic vital et la qualité de vie. L'antalgie et la prévention des événements fracturaires constituent des objectifs fondamentaux de la prise en charge des métastases osseuses. Dans le cancer du sein, **la survie en cas de métastases uniquement osseuses dépasse trente mois**, avec quelques longs survivants au-delà de cinq ans, ce qui **contraste avec le pronostic plus sévère des métastases viscérales**. (58) (59)

4) Limiter la toxicité des traitements

La limitation de la **toxicité iatrogène** constitue le quatrième pilier des objectifs thérapeutiques en situation métastatique, étroitement intriqué avec le maintien de la qualité de vie. Les recommandations ESMO soulignent que l'accès aux soins anticancéreux, palliatifs et de fin de vie de qualité doit être garanti dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée. En pratique, le choix d'un traitement en situation métastatique **intègre systématiquement le**

rapport bénéfice-risque individuel, en tenant compte du profil de toxicité des agents envisagés, des comorbidités de la patiente, de son statut de performance et de ses préférences. L'**évaluation des effets indésirables** (selon la classification NCI-CTCAE) et leur impact sur les activités quotidiennes sont mesurés de façon systématique dans les essais cliniques à l'aide des **critères PRO-CTCAE**.

Selon le réseau régional d'oncologie de Nouvelle Aquitaine, " le **CTCAE est divisé en 5 grades**, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :

Grade 1 : Léger, asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

Grade 3 : Sévère ou traitement médical significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital : nécessitant une prise en charge en urgence.

Grade 5 : Décès lié à l'EI." (60)

Le PRO-CTCAE est un **système de mesure des effets indésirables symptomatiques** rapportés par les patients, conçu comme complément du CTCAE utilisé par les cliniciens. Il comprend une bibliothèque de 124 items couvrant 78 symptômes fréquents en oncologie, chacun évalué selon la fréquence, la sévérité, l'interférence ou la présence/absence. Les items sont formulés en langage simple et adaptés à la compréhension des patients. Le **questionnaire** peut être administré **via internet ou téléphone**, avec une logique de branchement conditionnel pour réduire la charge pour le répondant. Il a été validé auprès de diverses populations et est **disponible en plus de 60 langues**. Le PRO-CTCAE permet une détection plus précise et centrée sur le patient des effets indésirables symptomatiques. (61)

Le cancer du sein avancé est une maladie traitable mais le plus souvent incurable : la décision de traiter ne doit jamais se faire au détriment d'une qualité de vie acceptable, et les soins de support font partie intégrante du plan thérapeutique dès le diagnostic métastatique. (53) (55)

C) Place de l'hormonothérapie dans le cancer du sein RH+/HER2-

La prise en charge du cancer du sein repose sur une approche individualisée, définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), qui tient compte des caractéristiques biologiques de la tumeur et du profil de la patiente.

L'hormonothérapie constitue un **axe thérapeutique fondamental dans la prise en charge des cancers du sein hormono-dépendants (RH+)** qu'il s'agisse de formes précoces ou métastatiques, car elle permet de **ralentir ou bloquer la croissance tumorale** en supprimant ou en antagonisant l'action hormonale. Les cancers du sein hormono-sensibles représentent la majorité des cancers mammaires.

Cette thérapie est aujourd'hui le **traitement de référence** dans le cancer du sein RH+/HER2- et s'appuie sur la sensibilité des cellules tumorales aux hormones sexuelles féminines, et vise à bloquer ou réduire l'impact de ces hormones sur la prolifération tumorale.

Les récepteurs hormonaux (RH) aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR) sont exprimés sur les cellules de nombreuses tumeurs mammaires. Lorsque ces récepteurs sont présents, la croissance tumorale est stimulée par les hormones sexuelles.

L'hormonothérapie a pour objectif de **neutraliser cette stimulation**, soit en **empêchant l'interaction des hormones avec leurs récepteurs**, soit en **réduisant la production d'hormones circulantes**.

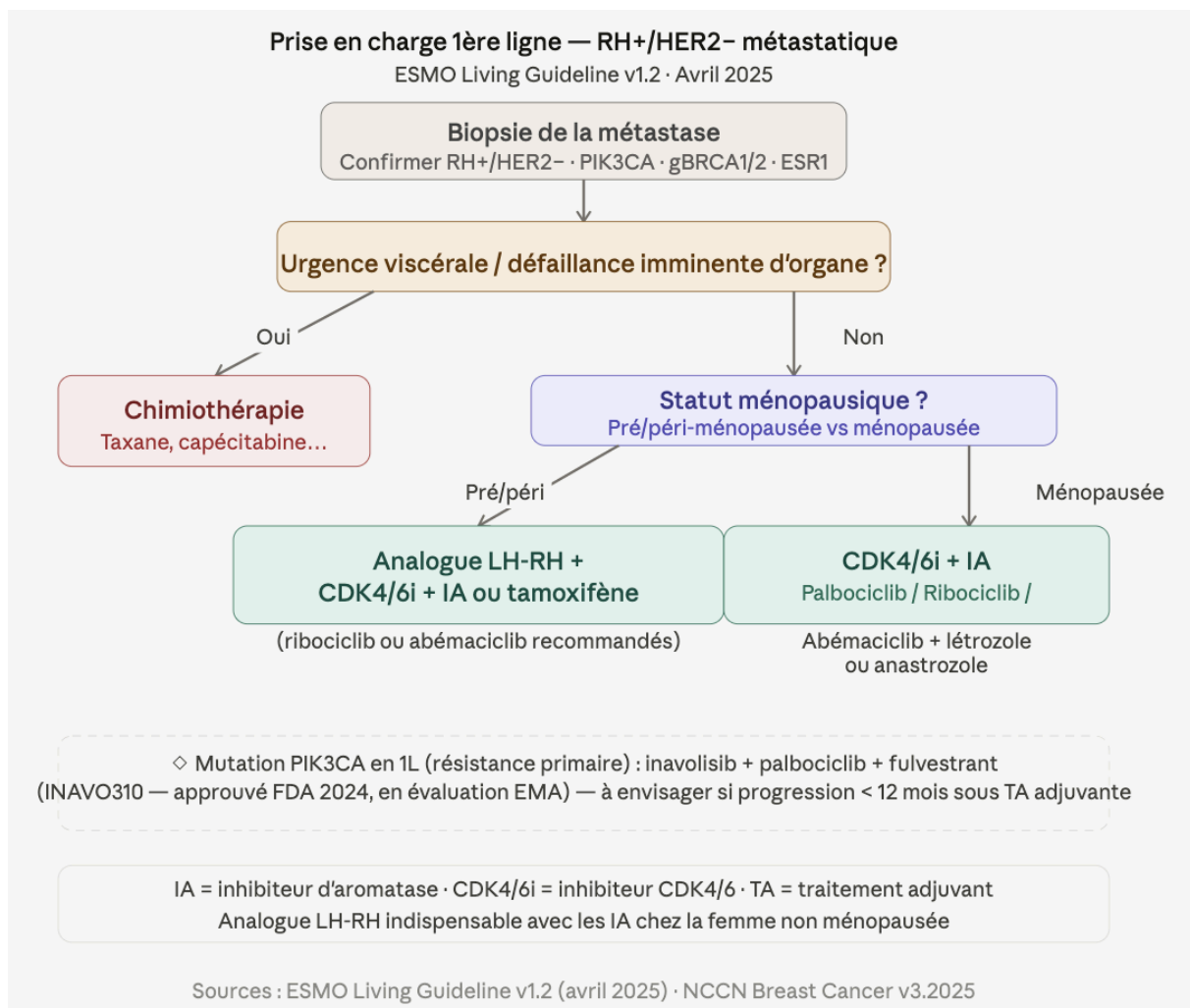


Figure 12 : Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2-

1) Les hormonothérapies de base

L'hormonothérapie se décline en **plusieurs classes de médicaments**, adaptées au profil hormonal de la patiente ainsi qu'à son statut ménopausique (62) :

1.1) Femmes ménopausées

a) Inhibiteurs de l'aromatase (Létrozole, Anastrozole, Exemestane)

Les inhibiteurs de l'aromatase sont classiquement prescrits aux femmes ménopausées car ils **bloquent une enzyme appelée aromatase, responsable de la production d'œstrogènes après la ménopause lorsque les ovaires ne fonctionnent plus.**

L'aromatase est à l'origine de la transformation des androgènes en oestrogènes. Les oestrogènes jouant un rôle sur la croissance tumorale, ces inhibiteurs de l'aromatase ont une action d'**inhibition de cette enzyme permettant d'inhiber et freiner la croissance tumorale induite par les oestrogènes.**

Cette classe est particulièrement **efficace chez les patientes post-ménopausées ou après suppression ovarienne.**

Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase

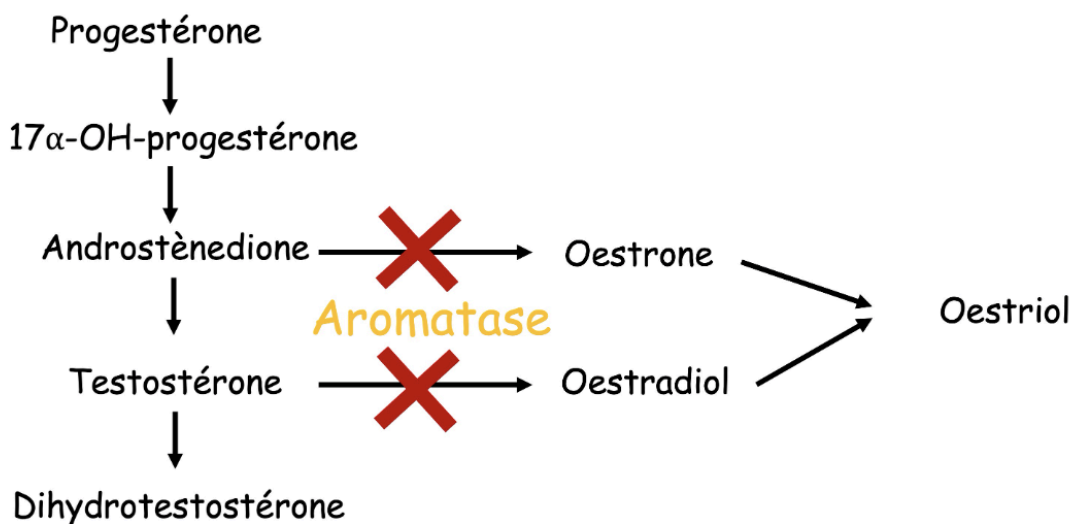


Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase. (63)

b) Anti-oestrogène (Fulvestrant, Tamoxifène)

Ces molécules **inhibent la fixation des œstrogènes sur leurs récepteurs dans le tissu mammaire, ce qui empêche la stimulation de la prolifération tumorale.** Il est prescrit pour traiter le cancer du sein localement avancé ou métastatique avec les récepteurs d'oestrogènes positifs. (64)

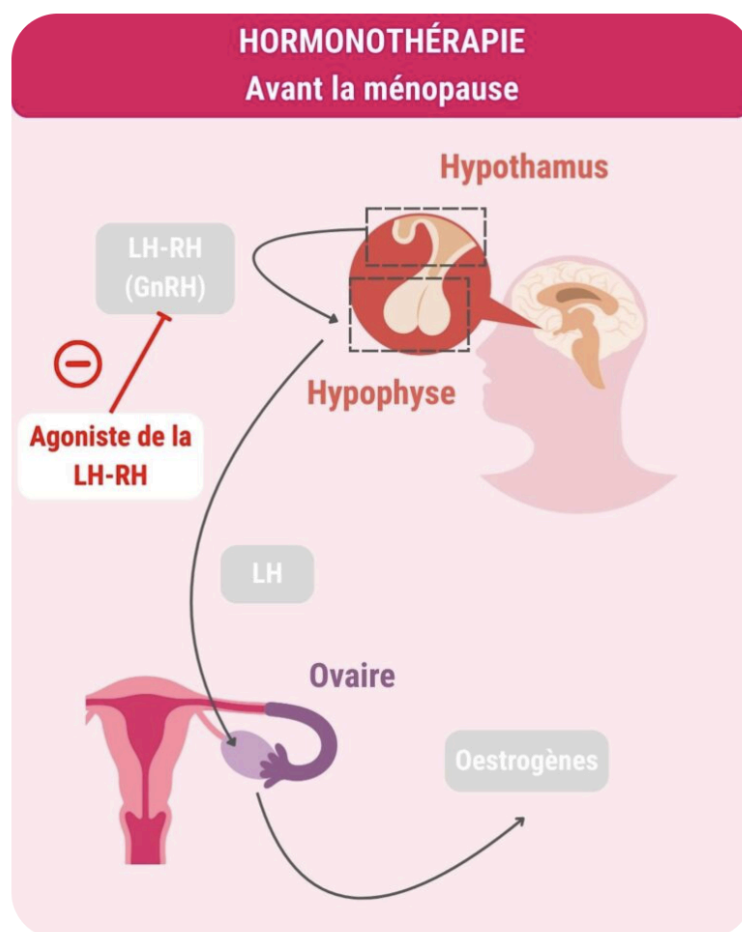
1.2) Femmes pré-ménopausées

a) Analogues LH-RH (Goséreléline)

Chez les femmes préménopausées, la **suppression de l'activité ovarienne est indispensable** avant toute instauration d'hormonothérapie. Ainsi pour induire une ménopause artificielle, le médecin prescrit une bithérapie par **Analogue de LH-RH en association avec un inhibiteur d'aromatase ou le Fulvestrant afin d'abaisser les taux circulants d'œstrogènes.**

La LH-RH (aussi appelée GnRH) produite par l'hypothalamus stimule la production de LH par l'hypophyse. Cette dernière stimule la production d'oestrogènes par les ovaires.

L'analogue de la LH-RH empêchent la production d'oestrogènes par les ovaires.



**Figure 14 : Illustration du mécanisme d'action des agonistes de la LH-RH
d'après le Magazine Rose Up. (65)**

2) Les inhibiteurs de CDK4/6

2.1) Rôle des iCDK4/6

Le cancer du sein RH+/HER2- est une maladie dite « **hormonodépendante** » dont la **croissance tumorale est stimulée par les œstrogènes** via les récepteurs hormonaux. Si l'hormonothérapie (HT) a longtemps constitué le seul traitement systémique de référence en situation métastatique, la compréhension des mécanismes de résistance acquise à cette hormonothérapie a permis d'identifier une cible thérapeutique majeure : l'axe Cycline D – CDK4/6 – protéine Rb.(66)

Les inhibiteurs de CDK4/6 (iCDK4/6) agissent en **bloquant spécifiquement deux kinases cellulaires — CDK4 et CDK6 — impliquées dans la progression du cycle cellulaire**. En association à l'hormonothérapie, ils **potentialisent le blocage de la prolifération tumorale** et permettent de surmonter ou retarder les phénomènes de résistance à l'HT seule.

Leur impact clinique est majeur : dans l'ensemble des essais pivotaux de phase III, l'ajout d'un iCDK4/6 à l'HT **double la survie sans progression (PFS) par rapport à l'HT seule**, avec un hazard ratio (HR) systématiquement autour de 0,55, indépendamment du partenaire hormonal et du statut ménopausique. L'association iCDK4/6 + HT est aujourd'hui le **standard de soins de 1ère ligne** pour la quasi-totalité des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique.(67)

Les CDK4/6 sont des kinases clés de la transition G1→S du cycle cellulaire. Leur dérégulation est fréquente dans les cancers, ce qui en a fait des cibles majeures pour des médicaments anticancéreux oraux, aujourd'hui incontournables surtout dans le cancer du sein hormono-dépendant.

2.2) Mécanisme d'action des iCDK4/6

Les kinases dépendantes des cyclines sont activées par leur interaction avec les cyclines, régulant ainsi les transitions entre les différentes phases du cycle cellulaire.

Durant cette progression, l'**augmentation des niveaux de cycline D conduit à la formation de complexes cycline-CDK4/6 capables de phosphoryler la protéine RB1**. Cette **phosphorylation réduit l'affinité de RB1 pour E2F**, libérant ce dernier pour activer les gènes nécessaires à la progression du cycle et **permettant l'entrée en phase S**.

Par ailleurs, l'**activation de CDK2 amplifie la phosphorylation de RB1, créant un rétrocontrôle positif favorisant la transition dans le cycle**. La régulation des CDK est assurée par deux familles de protéines inhibitrices : les protéines INK (comme p16) et CIP/KIP. **Le complexe p16-CDK4/6 empêche la phosphorylation de RB1, limitant ainsi la progression dans le cycle cellulaire**. Une dérégulation de cet axe cycline-CDK4/6-RB1 constitue un terrain favorable à l'oncogenèse. (68)

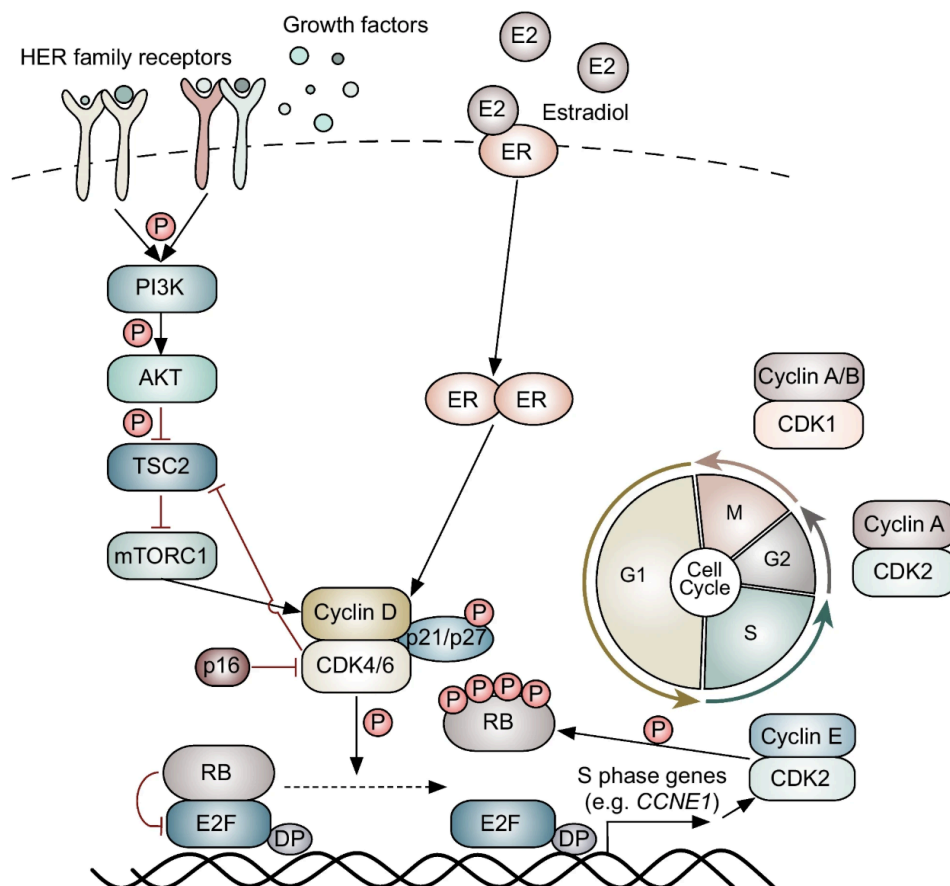


Figure 15 : Le rôle des cyclines D and CDK4/6 dans la progression du cycle cellulaire responsables du cancer du sein.

Pour résumer : le complexe cycline D–CDK4/6 phosphoryle RB1, libérant le facteur de transcription E2F, qui active les gènes nécessaires à l'entrée en phase S. Les

inhibiteurs de CDK4/6 (CDK4/6i) bloquent cette étape de phosphorylation en se fixant sur la poche à ATP de CDK4 et CDK6 (69), empêchant la progression du cycle cellulaire et donc la transcription pour l'entrée en phase S. (66)

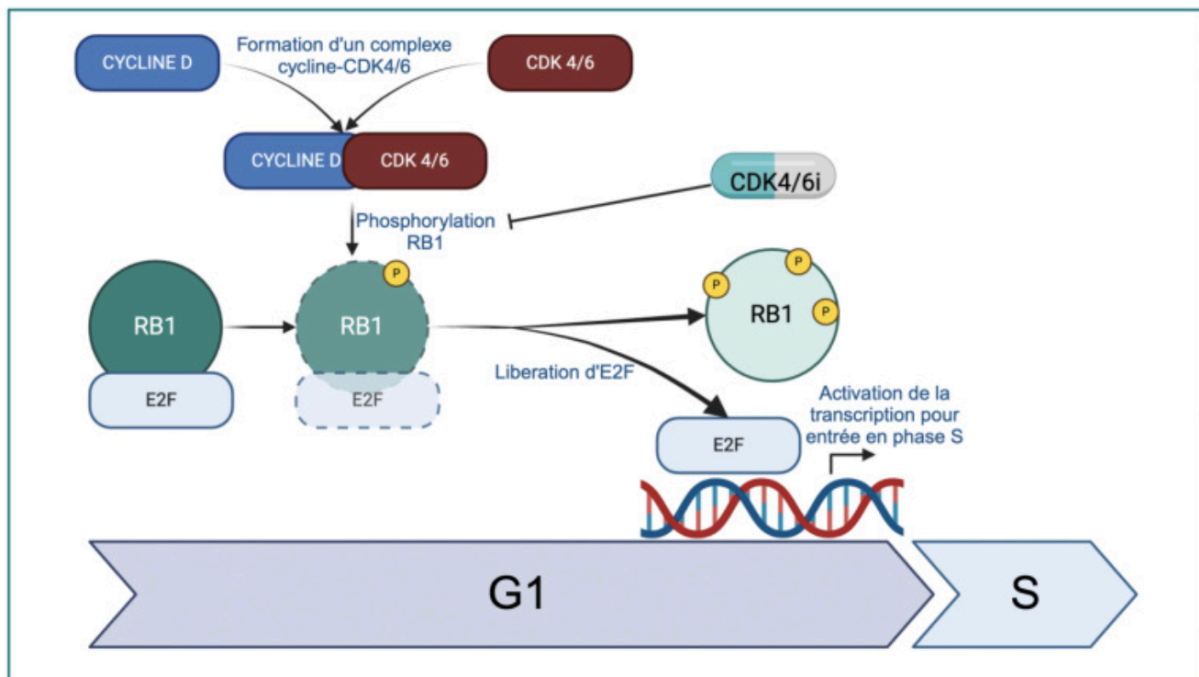


Figure 16 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK4/6.

2.3) Les iCDK4/6 présents sur le marché

Il existe trois inhibiteurs de CDK4/6 autorisés sur le marché : **Palbociclib (Ibrance)** du géant américain **Pfizer**, **Ribociclib (Kisqali)** du laboratoire suisse **Novartis** et **l'Abemaciclib (Verzenios)** de **Lilly**, laboratoire américain également. (70)

On les combine à la thérapie anti-hormonale pour améliorer la durée de l'efficacité des thérapies des patientes avec une maladie avancée.

Le **premier inhibiteur sélectif de CDK4/6**, le **Palbociclib**, a été identifié dans les années 1990 (vers 1995), dans un contexte de recherche visant à cibler spécifiquement les mécanismes de prolifération tumorale. Les études précliniques ont montré que cette molécule permettait de bloquer la phosphorylation de la

protéine Rb et d'inhiber la croissance tumorale dans différents modèles expérimentaux .

Avant l'arrivée de ces molécules, la prise en charge des cancers du sein métastatiques RH+/HER2- reposait essentiellement sur l'hormonothérapie séquentielle, avec un passage à la chimiothérapie en cas de résistance. (71)

a) Palbociclib (Ibrance ®) - Pfizer

L'année 2016 marque un tournant majeur avec l'**approbation du Palbociclib le 9 Novembre 2016** avec une AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique positif aux récepteurs hormonaux (RH+) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-) : en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées précédemment par une hormonothérapie.

Chez les patientes en pré/péri-ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH).

Premier inhibiteur de CDK4/6 autorisé dans le traitement du cancer du sein métastatique RH+/HER2-. Il est appelé "**first-in-class**" puisqu'il s'agit du premier médicament de cette classe.

Son développement et son autorisation de mise sur le marché (AMM) repose notamment sur les **essais cliniques PALOMA** menés par Pfizer, qui ont démontré une **amélioration significative de la survie sans progression** lorsqu'il est associé à une hormonothérapie.

Le schéma de prise se fait **au cours d'un repas** chaque jour **en une prise unique à la même heure** selon le modèle 3/1 comprenant **21 jours consécutifs de traitement suivis par 7 jours sans traitement**. Le médicament peut être délivré en pharmacie de ville mais est soumis à prescription hospitalière. (72)

La molécule se présente sous forme de **gélules** et la dose journalière recommandée est de **125 mg/jour** mais 3 dosages existent : 75 mg, 100 mg et 125 mg.

Une **numération formule sanguine doit être réalisée avant** le début du traitement par IBRANCE® et **au début de chaque cycle**, ainsi qu'**au Jour 15 des 2 premiers cycles**, et selon les indications cliniques. (73)

Chez les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la numération formule sanguine pour les cycles ultérieurs doit être surveillée tous les 3 mois, avant le début d'un cycle et selon les indications cliniques. Une numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ et une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ sont recommandées pour recevoir IBRANCE®.

En cas de neutropénie de grade 3 ou 4, le traitement doit subir une réduction de dose, être différé ou interrompu à l'appréciation de l'oncologue.

Le palbociclib est métabolisé par le CYP3A. **La prise d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs du CYP3A doit donc être évitée** tels que le millepertuis et le jus de pamplemousse.

Tableau 4. Effets indésirables sur la base des données regroupées issues de 3 études randomisées (N = 872) et de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes Fréquence Terme préférentiel ^a (PT)	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations			
<i>Très fréquent</i>			
Infections ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
<i>Très fréquent</i>			
Neutropénie ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leucopénie ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anémie ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Thrombopénie ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>fréquent</i>			
Neutropénie fébrile	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
<i>Très fréquent</i>			
Appétit diminué	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Affections du système nerveux			
<i>Fréquent</i>			
Dysgueusie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Affections oculaires			
<i>Fréquent</i>			
Vision trouble	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sécheresse oculaire	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Affections vasculaires			
<i>Fréquent</i>			
Thromboembolie veineuse ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
<i>Fréquent</i>			
Épistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
PID/pneumopathie inflammatoire ⁱ	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Affections gastro-intestinales			
<i>Très fréquent</i>			
Stomatite ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nausées	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarrhée	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vomissements	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
<i>Très fréquent</i>			
Rash ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopécie	234 (26,8)	S/O	S/O
Sécheresse cutanée	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Fréquent</i>			
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Peu fréquent</i>			
Lupus érythémateux cutané	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Érythème polymorphe	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Très fréquent</i>			
Fatigue	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asthénie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Fièvre	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Investigations <i>Très fréquent</i>			
Élévation de l'ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1 %)
Élévation de l'ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0 %)
<i>Fréquent</i> Créatinine sanguine augmentée	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALAT = Alanine aminotransférase ; ASAT = Aspartate aminotransférase ; PID = pneumopathie interstitielle diffuse ; N/n = nombre de patients ; N/A= not applicable.

- Les PT sont répertoriés selon le dictionnaire MedDRA 17.1.
- Le terme Infections inclut tous les PT de la classe de systèmes d'organes Infections et infestations.
- Le terme Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, neutrophiles diminuées.
- Le terme Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie, globules blancs diminués.
- Le terme Anémie inclut les PT suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématocrite diminué.
- Le terme Thrombocytopénie inclut les PT suivants : thrombocytopénie, numération plaquettaire diminuée.
- Le terme Stomatite inclut les PT suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, inconfort oropharyngé, douleur oropharyngée, stomatite.
- Le terme Rash inclut les PT suivants : rash, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash papuleux, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique.
- Le terme PID/pneumopathie inflammatoire inclut tous les PT rapportés faisant partie de la requête MedDRA normalisée (*Standardised MedDRA Query, SMQ*) Pneumopathie interstitielle diffuse (restreinte).
- Le terme Thromboembolie veineuse inclut les PT suivants : embolie pulmonaire, embolie, thrombose veineuse profonde, embolie périphérique, thrombose.

Figure 17 : Tableau des effets indésirables du Palbociclib décrits dans le RCP selon leur fréquence d'apparition.

b) Ribociclib (Kisqali ®) - Novartis

Kisqali® a été mis sur le marché le **22 Août 2017**. Il est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs HER2 négatifs, **en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant**, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être **associée à un agoniste de la LHRH**. (74)

Les indications listées par le VIDAL incluent également le cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et RH+, en traitement adjuvant.

Il fait partie de la Classe pharmacothérapeutique suivante : **Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EF02.**

Trois présentations sont disponibles sous la forme de boîte de 21, de 42 ou de 63 **comprimés pelliculés dosés à 200 mg**. Les comprimés sont pelliculés, violets légèrement grisâtres à bord biseautés portant l'inscription « RIC » sur une face et « NVR » sur l'autre.

La présentation de 42 comprimés est affichée à 1 669,28 € hors honoraire de dispensation, remboursée à 100 %.(75)

La posologie recommandée est, selon un **cycle de 28 jours**, de **600 mg/j** (3 comprimés par jour) pendant **21 jours, suivis de 7 jours de repos**.

En cas d'effets indésirables sévères, la posologie peut être adaptée à 200 ou 400 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité intolérable.

Des adaptations posologiques sont également nécessaires en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. (76)

En raison de son **métabolisme hépatique via le CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs puissants de ce CYP3A4 modifient la concentration de ribociclib. Les inhibiteurs (pamplemousse, antifongiques azolés, macrolides, antiviraux inhibiteurs de protéases, amiodarone, diltiazem, vérapamil) augmentent la toxicité, tandis que les inducteurs (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis, corticoïdes à fortes doses) en diminuent l'efficacité.

L'association au millepertuis par voie orale est contre-indiquée. L'association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 est déconseillée ; si elle ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et une réduction de dose sont nécessaires.

Le ribociclib est lui-même un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4 selon sa dose, et peut ainsi augmenter les concentrations de médicaments métabolisés par cette voie (alfuzosine, amiodarone, simvastatine, lovastatine, sildénafil, midazolam, quétiapine, pimozide, etc.).

Le profil de tolérance du ribociclib est dominé par :

- des toxicités hématologiques, notamment la **neutropénie**,
- un **risque d’allongement de l’intervalle QT**, nécessitant une surveillance ECG,
- des **atteintes hépatiques** (élévation des transaminases),
- des **effets digestifs et généraux** (fatigue, nausées).

Une surveillance régulière biologique et cardiaque est donc recommandée. (75)

Tableau 7 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques de phase III et lors de la surveillance après commercialisation

Fréquence	Patients atteints d’un cancer du sein précoce avec ribociclib à la dose initiale de 400 mg	Patientes atteintes d’un cancer du sein avancé ou métastatique avec ribociclib à la dose initiale de 600 mg
Infections et infestations		
Très fréquent	Infections ¹	Infections ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Neutropénie, leucopénie	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, lymphopénie	Thrombocytopénie, neutropénie fébrile
Rare	Neutropénie fébrile	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	-	Diminution de l’appétit
Fréquent	Hypocalcémie, hypokaliémie, diminution de l’appétit	Hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Céphalées	Céphalées, étourdissements
Fréquent	Etourdissements	Vertiges
Affections oculaires		
Fréquent	-	Augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		
Fréquent	-	Syncope

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Toux	Dyspnée, toux
Fréquent	Dyspnée, maladie pulmonaire interstitielle (MPI) / pneumopathie	Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) / pneumopathie
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées, diarrhées, constipation, douleurs abdominales ²	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, douleurs abdominales ² , stomatite, dyspepsie
Fréquent	Vomissements, stomatite ³	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hépatotoxicité ⁴	Hépatotoxicité ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie, rash ⁵ , prurit
Fréquent	Rash ⁵ , prurit	Sècheresse cutanée, érythème, vitiligo
Rare	-	Érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	-	Nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	-	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue, asthénie, pyrexie	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie
Fréquent	Œdème périphérique, douleur oropharyngée	Douleur oropharyngée, sécheresse buccale
Investigations		
Très fréquent	Anomalies du bilan hépatique ⁶	Anomalies du bilan hépatique ⁶
Fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme	Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme
¹ Infections : infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires, gastroentérite (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), sepsis (< 1 % uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique). ² Douleurs abdominales : douleur abdominales, douleurs abdominales supérieures. ³ Stomatite pour le cancer du sein précoce inclut : stomatite, mucite. ⁴ Hépatotoxicité : cytolysé hépatique, atteinte hépatocellulaire (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), lésion hépatique iatrogène (< 1 % chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), hépatotoxicité, insuffisance hépatique (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), hépatite auto-immune. ⁵ Rash : rash cutané, rash maculo-papuleux, rash prurigineux. ⁶ Anomalies du bilan hépatique : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation de la bilirubinémie.		

Figure 18 : Tableau des effets indésirables du Ribociclib décrits dans le RCP selon leur fréquence d'apparition.

c) Abemaciclib (Verzenios ®) - Lilly

L'abemaciclib est un inhibiteur sélectif des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK4/6), appartenant à la classe des thérapies ciblées, utilisé dans la prise en charge des cancers du sein hormonosensibles.

Il dispose d'une **autorisation de mise sur le marché depuis 2018** et est un médicament soumis à prescription spécialisée, pris en charge en France dans le cadre du traitement des cancers du sein RH+/HER2-. (77)

Sur le plan des indications, Verzenios ® est utilisé dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique de type RH positif (RH+) et HER2 négatif (HER2-), en **association avec une hormonothérapie**, notamment un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant. Il peut être prescrit en première ligne ou après progression sous traitement endocrinien.

L'abemaciclib est disponible sous forme de **comprimés pelliculés**, destinés à une administration par voie orale. Cette forme pharmaceutique permet une prise simple et adaptée à un traitement prolongé, en ambulatoire. Les comprimés sont dosés en plusieurs concentrations (notamment 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg), permettant une adaptation posologique progressive en fonction de la tolérance et des effets indésirables observés au cours du traitement.

L'administration se fait par voie orale, généralement en **deux prises quotidiennes, indépendamment des repas**. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou divisés, afin de garantir une libération appropriée du principe actif. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, avec possibilité d'adaptation posologique en fonction de la tolérance.

Sur le plan de la tolérance, le profil de sécurité de l'abemaciclib inclut principalement des effets indésirables hématologiques, notamment des **neutropénies**, ainsi qu'un **risque d'infections**. D'autres effets indésirables peuvent être observés, tels que des atteintes pulmonaires interstitielles ou des interactions médicamenteuses liées au **métabolisme hépatique, en particulier via le cytochrome CYP3A4**, justifiant une **surveillance clinique et biologique adaptée**.

Tableau 8. Effets indésirables rapportés dans les études de phase III de l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie^a (N = 3 559) et lors de la surveillance après commercialisation

Classes de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infections ^b			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Leucopénie Anémie Thrombocytopénie Lymphopénie ^h		Neutropénie febrile ^c	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse d'appétit			
Affections du système nerveux	Céphalée ^f Dysgueusie ^g Sensation vertigineuse ^g			
Affections oculaires		Augmentation de la sécrétion lacrymale	Photopsie Kératite	
Affections vasculaires		Thrombo-embolies veineuses ^c		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		PID/pneumopathie inflammatoire ^d		

Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées Stomatites ^f	Dyspepsie ^f		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^g Prurit ^g Rash ^g	Troubles des ongles ^f Sécheresse cutanée ^e		Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire ^e		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie ^e Fatigue			
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase ^g Élévation de l'aspartate aminotransférase ^g			

^a Abémaciclib en association avec l'anastrozole, le létrozole, l'exémestane, le tamoxifène ou le fulvestrant.

^b Les infections comprennent tous les termes préférentiels (PT) rapportés faisant partie de la Classe de système d'organes infections et infestations.

^c Les événements thromboemboliques veineux comprennent la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire, la thrombose des sinus veineux cérébraux, la thrombose veineuse sous-clavière, axillaire, la TVP de la veine cave inférieure et thrombose veineuse pelvienne.

^d La PID/pneumopathie inflammatoire pour le cancer du sein précoce (CSP) inclut tous les termes préférentiels rapportés faisant partie des requêtes standardisées MedDRA (*Standardised MedDRA Query* SMQ pneumopathie interstitielle diffuse). Pour le cancer du sein métastatique (CSm), les termes préférentiels incluent pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire, pneumopathie organisée, fibrose pulmonaire et bronchiolite oblitérante.

^e Considérés comme des EI uniquement en situation de CSm (MONARCH 2 et MONARCH 3).

^f Considérés comme des EI uniquement en situation de CSP (monarchE).

^g EI fréquents en situation de CSP (monarchE), EI très fréquents en situation de CSm (MONARCH 2 et MONARCH 3).

^h EI fréquents en situation de CSm (MONARCH 2 et MONARCH 3), EI très fréquents en situation de CSP (monarchE).

Figure 19 : Tableau des effets indésirables de l'Abemaciclib décrits dans le RCP selon leur fréquence d'apparition.

2.4) Résultats des essais cliniques majeurs (PFS, OS, tolérance)

Les inhibiteurs de CDK4/6 ont démontré leur efficacité clinique à travers plusieurs **essais de phase III** structurants, qui constituent aujourd'hui le socle du niveau de preuve en oncologie mammaire métastatique RH+/HER2-.

Le **palbociclib** a été évalué dans le programme PALOMA, qui a montré une **amélioration significative de la survie sans progression (PFS)** lorsqu'il est associé à une hormonothérapie, comparativement à l'hormonothérapie seule. Toutefois, **les données de survie globale restent plus limitées.**

Le **ribociclib**, étudié dans les essais MONALEESA (2, 3 et 7), a confirmé non seulement un **bénéfice en survie sans progression, mais également un gain significatif en survie globale (OS)**, ce qui constitue un élément différenciant majeur au sein de la classe thérapeutique.

L'**abemaciclib** a été évalué dans le programme MONARCH, démontrant une **amélioration de la PFS et de la survie globale**, y compris chez des patientes en situation de résistance endocrine. Il se distingue également par son efficacité en monothérapie et son développement en situation adjuvante (essai MONARCH-E).

Ainsi, bien que ces trois molécules partagent un mécanisme d'action commun, les données issues des essais pivot montrent des différences en termes de robustesse du bénéfice en survie globale, de populations étudiées et de profils de tolérance, justifiant une individualisation du choix thérapeutique.

2.5) Comparaison indirecte des molécules

L'introduction des inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) a profondément modifié la prise en charge du cancer du sein métastatique RH+/HER2-, en s'imposant comme le standard thérapeutique en association avec l'hormonothérapie.

Néanmoins, malgré un mécanisme d'action commun, les données issues des essais cliniques pivot (PALOMA, MONALEESA, MONARCH) soulèvent plusieurs éléments de discussion quant à leur efficacité comparative, leur tolérance et leur place optimale dans la stratégie thérapeutique.

Sur le plan de l'**efficacité**, les trois molécules ont démontré un **bénéfice significatif en survie sans progression**. Toutefois, une différence notable apparaît concernant la survie globale : les essais du programme MONALEESA, évaluant le **ribociclib**, ont montré **de manière robuste et reproductible un gain significatif en survie globale**, y compris dans différentes populations (femmes pré-ménopausées et ménopausées).

À l'inverse, les résultats du **palbociclib** issus des études PALOMA n'ont **pas permis de démontrer un bénéfice clair en survie globale**, malgré une **amélioration de la survie sans progression**.

L'**abemaciclib**, à travers les essais MONARCH, a quant à lui montré un **bénéfice en survie globale dans certaines populations**, notamment en situation de résistance endocrine. Ces différences doivent cependant être interprétées avec prudence en raison de l'**absence de comparaisons directes entre molécules**.

En effet, les essais disponibles reposent sur des **comparaisons versus hormonothérapie seule**, et non entre inhibiteurs de CDK4/6. Les **comparaisons indirectes sont donc sujettes à de nombreux biais méthodologiques**, notamment liés aux différences de populations incluses, de lignes de traitement, de traitements concomitants et de critères d'évaluation.

Par exemple, MONALEESA-7 inclut spécifiquement des patientes préménopausées, tandis que les populations des essais PALOMA et MONARCH sont plus hétérogènes. Ces variations limitent la possibilité de conclure à une supériorité intrinsèque d'une molécule sur une autre.

Sur le plan de la tolérance, des différences cliniquement pertinentes existent également. Le palbociclib et le ribociclib sont principalement associés à une **toxicité hématologique**, notamment des neutropénies, généralement réversibles et peu fébriles. Le ribociclib présente en outre une spécificité avec le **risque d'allongement de l'intervalle QT**, imposant une surveillance électrocardiographique supplémentaire.

À l'inverse, l'**abemaciclib** se caractérise par une **toxicité digestive prédominante**, notamment des **diarrhées parfois précoces**, mais avec une **incidence plus faible de neutropénies sévères**. Ces profils différenciés peuvent orienter le choix thérapeutique en fonction des comorbidités et du profil de la patiente.

Un autre élément distinctif concerne les modalités d'administration. L'abemaciclib est administré de manière continue, contrairement au palbociclib et au ribociclib qui suivent un schéma intermittent (3 semaines sur 4). Cette différence pourrait avoir un impact pharmacodynamique et clinique, bien que son influence réelle sur l'efficacité comparative reste à ce jour incertaine.

Critères	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Spécialité	Ibrance®	Kisqali®	Verzenio®
Mécanisme	Inhibiteur CDK4/6 (blocage G1/S)	Inhibiteur CDK4/6	Inhibiteur CDK4/6
Indications	RH+/HER2- métastatique	RH+/HER2- métastatique	RH+/HER2- métastatique + adjuvant
Association	IA ou fulvestrant	IA ou fulvestrant	IA ou fulvestrant ± mono
Forme	Gélules	Comprimés	Comprimés
Schéma	3 sem ON / 1 OFF	3 sem ON / 1 OFF	Continu
Posologie	125 mg/j	600 mg/j	150 mg x2/j
Toxicité	Neutropénie	Neutropénie + QT	Diarrhée

Figure 20 : Tableau Comparatif des iCDK4/6 sur le marché

III) INFLUENCE DES BIAIS COGNITIFS EN ONCOLOGIE : LE CAS DES iCDK4/6 DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE.

A) Identification des biais cognitifs dans la prescription des iCDK4/6

Dans le cadre de cette thèse, trois entretiens semi-directifs anonymes ont été conduits auprès de professionnels témoins de la problématique étudiée et travaillant pour l'une des big pharma ayant commercialisé un iCDK4/6.

Afin de préserver la confidentialité des répondants et de leurs réponses, les participants ont été anonymisés et désignés par les codes P1, P2 et P3 avec seulement quelques extraits repris.

P1 étant manager de l'équipe marketing du produit commercialisé, P2 délégué hospitalier et P3 Medical Science Liaison (MSL) sur ce produit.

Les extraits cités ci-dessous illustrent les principaux arguments issus des entretiens.

L'analyse des entretiens menés auprès de ces différents acteurs du secteur de l'industrie pharmaceutique française met en lumière la prégnance de plusieurs biais comportementaux dans les décisions de prescription médicale. A travers l'analyse des entretiens menés, nous observons que ces biais, loin d'être anecdotiques, structurent en profondeur les choix thérapeutiques, parfois au détriment des critères purement rationnels.

1) Biais de statu quo

Tout d'abord, le **biais de statu quo** apparaît comme l'un des plus puissants. Selon P1, *“ il y en a 4 qui reviennent principalement” dont “le biais du statu quo parce qu'en fait il y a vraiment une grosse résistance au changement qui est observée”*.

De nombreux prescripteurs manifestent une forte résistance au changement, préférant s'en tenir à leurs habitudes, même lorsque de nouvelles données scientifiques ou des innovations thérapeutiques sont disponibles. Comme le souligne P1, *« il y a au moins 20 % des médecins qui ont tendance à rester sur leurs habitudes... c'est très dur de changer ça »*. Cette inertie est renforcée par le fait que, dans certains établissements, la prescription d'un médicament s'impose comme une norme collective difficile à remettre en question.

Par ailleurs, la **surcharge d'informations** et la défiance envers les recommandations institutionnelles constituent un autre frein à la rationalité. Les prescripteurs se disent souvent *« noyés dans les informations »*, ce qui complique la prise de décision et favorise le repli sur les pratiques habituelles. La défiance envers certaines recommandations, perçues comme trop éloignées du terrain ou motivées par des considérations économiques, limite leur impact sur les choix thérapeutiques.

2) Biais d'ancrage sur la première molécule commercialisée (first in class effect)

Le **biais d'ancrage** ou d'antériorité est également très présent. Les traitements les plus anciens ou les premiers arrivés sur le marché bénéficient d'une préférence

marquée, car ils sont plus familiers et rassurants pour les prescripteurs. Ainsi, il est fréquent d'après **P2** que « **le plus ancien qui a parlé soit pris en compte et plus facilement prescrit parce qu'il était là dès le début** ». Ce phénomène est accentué lorsque des médecins, ayant acquis une expertise sur une molécule dans un autre contexte (par exemple à l'étranger), continuent de privilégier ce choix une fois en France. Il a été observé dans des statistiques que le Palbociclib de Pfizer constitue l'iCDK4/6 le plus prescrit des 3. Cet effet a été observé et s'explique par une habitude de prescription du fait qu'il est le premier à être arrivé sur le marché.

L'**heuristique de familiarité** et l'effet du first in class ici est mise en évidence puisque les oncologues ont tendance à choisir ce qu'ils connaissent déjà.

3) Biais de conformité

Ensuite le **bias de conformité**, c'est-à-dire l'influence des pairs et des leaders d'opinion, joue un rôle déterminant dans la diffusion des pratiques. Dans certains services hospitaliers, la prescription majoritaire d'un traitement crée une dynamique d'imitation : « **beaucoup font le parallèle en disant dans cet établissement-là on ne sort que ça** » selon **P3**. Le fait qu'un médicament soit largement utilisé par les collègues constitue un facteur de réassurance et d'adoption pour le prescripteur.

4) Biais de simplicité

Le **bias de simplicité** ou de praticité oriente également les choix. Les prescripteurs privilégient souvent les options perçues comme les plus simples à mettre en œuvre, que ce soit sur le plan administratif ou organisationnel.

Selon **P2**, « **quand la prescription, les démarches administratives sont simples, c'est plus facile pour l'oncologue** ». Les difficultés techniques ou logistiques, même mineures (par exemple, la complexité d'un logiciel ou encore les examens de suivi à mettre en place), peuvent freiner l'adoption d'une nouvelle option thérapeutique.

Dans le cas des iCDK4/6 le profil de tolérance d'une molécule est souvent l'une des raisons principales guidant le choix du prescripteur. En effet le Ribociclib demande par exemple plus de temps de gestion des fluctuations des transaminases ou encore

de la gestion de l'allongement du QT. Ce qui peut constituer un frein pour le corps médical dans le choix de prescription.

Enfin, l'**influence du patient et de l'environnement** ne doit pas être sous-estimée puisqu'elle constitue un point majeur de la prise en charge lors de la décision médicale partagée. Les patients ou les aidants, de plus en plus informés par les réseaux sociaux et proactifs grâce à l'intelligence artificielle, peuvent orienter la décision du prescripteur, parfois en contradiction avec les recommandations scientifiques ou institutionnelles.

5) Influence de la preuve sociale

La preuve sociale, c'est-à-dire l'influence des pairs et des leaders d'opinion, joue un rôle déterminant dans la diffusion des pratiques. Dans certains services hospitaliers, la prescription majoritaire d'un traitement crée une dynamique d'imitation explique

P3 : « C'est rassurant je pense de prescrire un truc où tu sais que si tu as la moindre question, t'as 4 autres collègues qui connaissent et qui l'ont déjà fait »

Le fait qu'un médicament soit largement utilisé par les confrères constitue un facteur de réassurance et d'adoption pour les autres prescripteurs.

En somme, ces différents biais (statu quo, ancrage, simplicité, conformité...) interagissent et complexifient la rationalité attendue dans la prescription médicale. Leur identification précise permet de mieux comprendre les leviers à activer pour accompagner le changement de pratiques et promouvoir des décisions fondées sur des critères objectifs et scientifiques.

B) Recommandations de stratégies de réduction des biais cognitifs pour les laboratoires pharmaceutiques

Aujourd'hui la complexité du marketing pharmaceutique moderne : il ne s'agit plus seulement de **convaincre par l'émotion**, mais de **restaurer la rationalité** dans la prise de décision médicale.

Selon **P1** : ***“Il y a un mix marketing avec le concept marketing vieux comme le monde : tu choisis le bon client avec le bon message au bon moment par le bon canal”.***

Cette stratégie du marketing moderne permet une personnalisation maximale des campagnes marketing selon la cible.

Les stratégies des laboratoires devraient intégrer les enseignements de l'économie comportementale pour **accompagner les prescripteurs dans un processus de décision plus éclairé**, sans tomber dans la manipulation.

L'étude du cas des iCDK4/6 illustre la difficulté pour une bigpharma de concilier deux impératifs :

- **Respecter l'éthique et la rigueur scientifique**, propres au secteur pharmaceutique
- **Développer des stratégies de communication et d'influence efficaces, capables de rééquilibrer la balance entre émotion et raison.**

Dans cette optique, elles pourraient mettre en place des **outils et leviers issus du marketing comportemental** reposant sur :

- **La simplification du parcours de prescription** (eADV, solution digitale de déclaration d'événements indésirables),
- **Un allègement des contraintes logistiques** pour les médecins à travers des solutions toujours plus innovantes
- **Une segmentation attitudinale des cibles.**
- **Valorisation de la preuve sociale** via les témoignages de pairs, d'associations de patients et à travers les congrès médicaux.

1) Promouvoir les données d'efficacité par une stratégie omnicanale

Face à la surcharge informationnelle, il est crucial de diffuser des messages clairs, synthétiques et scientifiquement robustes, adaptés aux différents canaux (visites médicales, outils digitaux, webinaires, supports écrits, etc.). Cette approche permet de toucher les **prescripteurs selon leurs préférences de consultation de l'information** et de **lutter contre le biais de statu quo** en rendant l'innovation plus familière.

Comme l'assure **P1** ***“la base c’est avoir un argument qui est rationnel, démontré et d’ajouter des choses complémentaires. C’est important d’avancer des arguments rationnels : dans la pharma ce sont des chiffres, c’est l’efficacité, montrer qu’il y a X% de bénéfice en plus. Mais si on s’arrête là ce n’est pas suffisant et c’est là qu’intervient l’irrationnel notamment (l’émotionnel) ou la personnalisation par rapport aux besoins pour vraiment retranscrire en bénéfice patient ou en une émotion pour le consommateur afin qu’on lui donne l’envie de choisir notre produit.”***

L'un des piliers de la stratégie omnicanale aujourd'hui repose sur **la digitalisation des supports promotionnels**, notamment via des **eADV** (argumentaires de visite numériques). Ce dispositif permet aux délégués médicaux de disposer d'outils interactifs, personnalisables et constamment actualisés, facilitant la présentation des données d'efficacité lors des visites en face-à-face ou à distance.

Par exemple les eADV intègrent des graphiques dynamiques, des résumés d'études cliniques, des raccourcis vers des vidéos explicatives.

Cette digitalisation favorise l'engagement du prescripteur, la mémorisation des messages clés et la traçabilité des interactions, tout en offrant une expérience utilisateur moderne et fluide.

En déployant une approche multicanale, combinant visites médicales, webinaires, newsletters, plateformes digitales et participation à des congrès scientifiques.

Cette stratégie permettra de **renforcer la répétition des messages tout en s'adaptant aux préférences et profils de chaque prescripteur.**

Les équipes terrain alternent entre visites physiques et sessions en ligne animées par des experts, permettant de présenter les dernières données d'efficacité, de répondre aux questions en direct et de créer une dynamique de communauté scientifique. Tout en assurant une couverture optimale du territoire et une flexibilité accrue pour les médecins. Cela permettra également un envoi de communications personnalisées en mettant en avant les résultats d'études, les recommandations des sociétés savantes et les témoignages de pairs à travers des RTE et Mass Mail.

2) Segmentation attitudinale et personnalisation des messages

Une segmentation des cibles selon leur attitude de prescription et type de personnalité en tenant compte de leur profil décisionnel pourrait mener à une maximisation de la personnalisation des messages afin de toucher en plein coeur les prescripteurs. Cette segmentation attitudinale permet d'adapter le contenu et la forme des messages, en ciblant les leviers de motivation propres à chaque segment de prescripteur.

Par exemple, pour les prescripteurs sensibles à la **preuve sociale**, il conviendra de mettre en avant les **retours d'expérience de pairs ou de leaders d'opinion.**

Pour ceux **très sensibles aux données cliniques**, il sera pertinent de mettre en avant les **résultats des études cliniques** montrant le bénéfice en survie globale chez les populations de patientes.

Pour les **prescripteurs orientés qualité de vie**, il peut être convenu de mettre en avant l'expérience patient sous un des iCDK4/6. Il sera également sensible aux solutions d'accompagnement mises en place par le laboratoire pour accompagner le patient et le prescripteur afin de faciliter le parcours de soin.

3) Renforcer la preuve sociale et l'accompagnement par les pairs

Conformément à l'hypothèse selon laquelle la présence de preuves sociales augmente la crédibilité des arguments rationnels, il est recommandé de **structurer des dispositifs de partage d'expériences entre prescripteurs** : témoignages, retours d'expérience lors de boards ou congrès, implication de Key Opinion Leaders (KOL). Ce type d'accompagnement **permet de rassurer les prescripteurs hésitants** et de **créer une dynamique collective propice au changement**.

Pour **renforcer la preuve sociale** et l'accompagnement par les pairs, il est essentiel d'adapter la stratégie aux différents profils de prescripteurs, et en particulier au profil orienté procédures .

Il s'agit du type de prescripteur accordant une grande importance à la conformité, aux procédures, à la simplicité d'intégration des recommandations dans la pratique quotidienne et à la validation par des instances reconnues.

Pour ce public, **la mise en avant des recommandations internationales telles que celles de l'ESMO** (European Society for Medical Oncology), du **MCBS** (Magnitude of Clinical Benefit Scale) et du **NCCN** (National Comprehensive Cancer Network) est un levier particulièrement efficace.

Il sera également judicieux de présenter ces recommandations de manière claire et accessible, permettant aux prescripteurs sensibles aux recommandations de s'appuyer sur des référentiels solides et actualisés pour justifier leurs choix thérapeutiques.

Par exemple, la présence du ribociclib dans les guidelines ESMO et NCCN, ainsi que son score MCBS de 4/5, doivent être mis en avant dans les supports digitaux et lors des visites médicales. Cette démarche rassurera les prescripteurs hésitants, car elle leur offre un cadre reconnu et validé par la communauté scientifique internationale, tout en facilitant l'intégration du ribociclib dans les protocoles locaux. (78)

En complément, les bigpharma structurent des dispositifs de partage d'expériences entre pairs : témoignages lors de boards, retours d'expérience en congrès, implication de Key Opinion Leaders (KOL) et diffusion de cas pratiques.

P2 assure “qu'influencer les pairs, se servir des pairs pour avoir un vecteur d'influence” est primordial.

Ces échanges permettent à ce profil de constater l'adoption concrète d'une molécule par d'autres centres et de s'approprier les bonnes pratiques, tout en bénéficiant d'un accompagnement personnalisé pour la mise en œuvre des recommandations.

Cette **dynamique collective, fondée sur la preuve sociale et la validation institutionnelle, favorise l'adhésion au changement** et la diffusion de comportements de prescription plus rationnels et alignés avec les standards internationaux.

4) Instaurer une communication transparente et cohérente

P1 affirme que pour elle la transparence sur les effets indésirables ou les limites d'un médicament contribue à renforcer la confiance des prescripteurs car ***“cela fait partie de notre rôle, ça fait partie de la charte de visite médicale de communiquer de manière exhaustive sur toutes les infos qu'on a sur le produit”.***

P3 raconte : ***“un des médecins que j'avais eu dans un board m'a partagé un insight comme quoi c'était important de communiquer sur la tolérance et qu'au contraire le fait de les cacher c'est plutôt négatif en termes de confiance. Donc il faut proposer des services pour accompagner ces effets indésirables existants, c'est indispensable pour limiter l'impact des EI. Néanmoins la communication ne peut pas être axée à 100% dessus. Elle doit être aussi axée sur l'efficacité, qui est la partie la plus importante comme on le disait précédemment.”***

La confiance dans le laboratoire et dans le produit est renforcée par une communication transparente, notamment sur les bénéfices, les limites et les effets indésirables potentiels des traitements. Il est donc recommandé de **maintenir une posture d'honnêteté et de cohérence** dans tous les échanges avec les professionnels de santé, afin de limiter la défiance et de favoriser l'adhésion aux arguments rationnels en instaurant une **relation de confiance entre le laboratoire et le prescripteur**.

Par exemple, les outils promotionnels de Verzenios, Ibrance et Kisqali doivent présenter leurs effets indésirables.

Ce sont des effets indésirables redoutés des oncologues mais pour autant il est indispensable de les présenter afin d'instaurer une transparence avec le prescripteur et qu'il puisse réaliser son choix de façon libre et éclairée.

5) Utiliser les nudges et options par défaut

5.1) Le nudge : un “coup de pouce” pour la rationalité

Le concept de **nudge** désigne une **intervention douce qui modifie le comportement des individus sans contrainte ni obligation, en réorganisant l'architecture de leurs choix.**

Selon **Thaler et Sunstein**, un nudge est :

“Un aspect de l'architecture du choix qui modifie le comportement des gens de manière prévisible, sans leur interdire aucune option ni modifier significativement leurs motivations économiques.” (79).

Le nudge ne repose donc pas sur la persuasion directe ni sur la manipulation, mais **sur la mise en valeur d'options rationnelles** grâce à des repères visuels, sociaux ou contextuels.

Ces interventions reposent sur trois principes fondamentaux :

- **La transparence** : le nudge ne cache pas son intention.
- **La liberté de choix** : aucune option n'est supprimée.
- **L'éthique** : l'objectif vise le bien commun ou un bénéfice réel pour le décideur.

L'application de ces principes au marketing pharmaceutique ouvre des perspectives nouvelles. Par exemple, présenter un traitement comme “l'option par défaut

recommandée par les experts” constitue une forme de nudge susceptible d’orienter le choix du prescripteur sans manipulation.

L’utilisation des nudges dans la communication en visite médicale se traduit concrètement par la manière dont les informations sont formulées et présentées au prescripteur.

La gestion de l’expérience client met l’accent sur la **suppression des irritants du parcours de soin** : simplification du traitement, accessibilité des informations, fluidité logistique des examens et visites de contrôles.

Le choix lexical n’est pas anodin : il s’agit d’un nudge cognitif qui **vise à réduire l’impact des biais émotionnels et à favoriser une prise de décision rationnelle**. En orientant la discussion sur des éléments concrets, mesurables et maîtrisables, la visite médicale guide subtilement le médecin vers une évaluation objective du rapport bénéfice/risque, tout en maintenant un climat de confiance et de maîtrise. Ce type de nudge permet de **lever certains freins à la prescription**, en rassurant le prescripteur sur la gestion des effets indésirables et en l’aidant à se projeter dans un parcours de soins sécurisé et balisé.

Ainsi, la manière de présenter les informations, le choix des mots et la structuration du discours sont des leviers puissants pour accompagner le changement de comportement, en rendant la décision rationnelle plus accessible et moins anxiogène pour le professionnel de santé.

5.2) Méthode de cadrage (framing effect) : l’art de présenter la raison

La théorie du cadrage, développée par Kahneman et Tversky, montre que les décisions dépendent fortement de la manière dont une information est présentée. Les individus ne réagissent pas seulement au contenu du message, mais à son contexte émotionnel et sémantique. (80)

Ainsi, **un même résultat peut susciter des réactions opposées selon qu’il est formulé en termes de gain ou de perte**.

Exemple :

- “Ce traitement permet d’éviter 80 % des rechutes” (*formulation positive*), sera mieux perçu que
- “Ce traitement échoue dans 20 % des cas” (*formulation négative*).

Le cadrage exploite les biais de perception sans altérer la vérité des faits. Par exemple, en marketing pharmaceutique, cette approche peut permettre de réconcilier les preuves scientifiques et l’émotion, **en communiquant les données d’efficacité sous une forme motivationnelle** plutôt que strictement analytique.

Ce mécanisme soutient aussi l’hypothèse selon laquelle **une communication transparente et cohérente de la part du laboratoire renforce la confiance** du prescripteur et augmente sa capacité à privilégier les critères rationnels lors du choix.

Conclusion

Cette thèse s’est attachée à explorer **l’influence des biais cognitifs sur la prescription médicale en oncologie**, en prenant comme étude de cas les inhibiteurs de CDK4/6 dans le cancer du sein métastatique RH+/HER2–.

La revue de littérature a permis de mettre en lumière que la décision médicale, loin de répondre à un idéal de rationalité pure, s’inscrit dans un cadre de **rationalité limitée** au sens de Simon, **structurée par les émotions, les heuristiques et les biais systématiques** décrits par Kahneman et Tversky. Les modèles théoriques — Système 1 / Système 2, modèle hypothético-déductif, modèle intuitif — permettent de comprendre comment **le clinicien navigue entre automatismes et délibération, tout en restant vulnérable aux distorsions cognitives**.

L’analyse du cas des iCDK4/6 a illustré concrètement cette réalité. Trois molécules — le palbociclib, le ribociclib et l’abemaciclib — partagent un mécanisme d’action commun et sont toutes inscrites dans les recommandations internationales de

référence (ESMO, NCCN), avec des niveaux de preuve élevés. Pourtant, les entretiens menés ont révélé que **le choix** entre ces molécules est largement **conditionné par des biais** tels que le statu quo, l'ancrage sur la première molécule commercialisée, la conformité aux pratiques du service, la simplicité perçue et la preuve sociale. Le fait que le palbociclib — premier entrant sur le marché — demeure la molécule la plus prescrite, malgré l'absence de bénéfice démontré en survie globale contrairement au ribociclib, illustre avec précision **l'effet « first-in-class »** et les **limites de la décision purement rationnelle en pratique clinique**.

Face à ces constats, **plusieurs stratégies peuvent être mises en place par les laboratoires pharmaceutiques** pour accompagner une prescription plus éclairée. L'approche **omnicanales**, la **segmentation attitudinale** des prescripteurs, le recours aux **nudges** et au **cadre de l'information**, ainsi que la **valorisation transparente des données d'efficacité et de tolérance**, constituent autant de leviers permettant de **réconcilier preuve scientifique et comportement réel**. Ces stratégies ne visent pas à contourner le jugement clinique, mais à en réduire les angles morts en s'appuyant sur les enseignements de l'économie comportementale.

En perspective, ce travail ouvre plusieurs pistes de recherche et d'amélioration des pratiques. D'une part, **l'intégration systématique d'une sensibilisation aux biais cognitifs dans la formation initiale et continue des professionnels de santé** permettrait de renforcer la qualité des décisions thérapeutiques. D'autre part, le **développement d'outils d'aide à la décision structurés en RCP**, intégrant des données probantes actualisées et des **rappels de vigilance face aux biais**, pourrait contribuer à une prescription plus individualisée. Enfin, la place croissante du **pharmacien hospitalier dans les RCP** ouvre une opportunité concrète : acteur formé à la pharmaco-épidémiologie et à l'évaluation critique des données de la littérature, il est particulièrement bien positionné pour contribuer à l'objectivation des choix thérapeutiques et à **la réduction des distorsions décisionnelles**. À l'heure où l'intelligence artificielle commence à investir les outils d'aide à la décision médicale, la question des biais cognitifs prend une dimension nouvelle — et plus que jamais nécessaire à explorer.

Bibliographie :

1. Larousse É. Définitions : décision - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 27 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/d%C3%A9cision/22210>
2. Van Hoorebeke D. Une vision de la prise de décision rationnelle et irrationnelle, un construit individuel et collectif.
3. Fascicule-Les-biais-cognitifs-en-sante_2020.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2026]. Disponible sur: https://www.ccecqa.fr/wp-content/uploads/2024/05/Fascicule-Les-biais-cognitifs-en-sante_2020.pdf
4. Simon HA. American Economic Review : Rationality as Process and as Product of Thought [Internet]. Vol. 68. 1978;68(2):1-16. Disponible sur: [https://josephmahoney.web.illinois.edu/BA504_Fall%202008/Session%208/Simon%20\(1978\).pdf](https://josephmahoney.web.illinois.edu/BA504_Fall%202008/Session%208/Simon%20(1978).pdf)
5. Kahneman D. Thinking, fast and slow. New York: Farrar, Straus and Giroux; 2011.
6. Fascicule-Les-biais-cognitifs-en-sante_2020.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: https://www.ccecqa.fr/wp-content/uploads/2024/05/Fascicule-Les-biais-cognitifs-en-sante_2020.pdf
7. Amalberti R. Psychologie ergonomique [Support de cours universitaire] [Internet]. Université Paris VIII; 2006. Disponible sur: http://perso.lcpc.fr/roland.bremond/documents/cours_Amalberti.pdf
8. Kovacs G, Croskerry P. Clinical Decision Making: An Emergency Medicine Perspective. Acad Emerg Med [Internet]. sept 1999 [cité 2 févr 2026];6(9). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1553-2712.1999.tb01246.x>
9. Vazquez-Guillamet C, K. Lighthall G. Understanding Decision Making in Critical Care [Internet]. Vol. 13. 6 août 2015;13(3-4). Disponible sur: <https://www.clinmedres.org/content/clinmedres/13/3-4/156.full.pdf>
10. Croskerry P. A Universal Model of Diagnostic Reasoning: Acad Med. août 2009;84(8):1022-8. doi:10.1097/ACM.0b013e3181ace703
11. Pelaccia T, Tardif J, Tribby E, Charlin B. An analysis of clinical reasoning through a recent and comprehensive approach: the dual-process theory. Med Educ Online. 1 janv 2011;16(1):5890. doi:10.3402/meo.v16i0.5890 PubMed PMID: 21430797.
12. Groombridge CJ, Kim Y, Maini A, Smit DV, Fitzgerald MC. Stress and decision-making in resuscitation: A systematic review. Resuscitation. 1 nov 2019;144:115-22. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.09.023 PubMed PMID: 31562904.

13. Kunitomo K, Harada T, Watari T. Cognitive biases encountered by physicians in the emergency room. *BMC Emerg Med.* 26 août 2022;22(1):148. doi:10.1186/s12873-022-00708-3 PubMed PMID: 36028810; PubMed Central PMCID: PMC9414136.
14. Sidokpohou D. Customer Experience Management – ESSEC Business School. janv 2025.
15. Damasio AR, Blanc M. L'erreur de Descartes: la raison des émotions. Nouvelle éd. Paris: O. Jacob; 2010. (Odile Jacob poches).
16. Dico en ligne Le Robert [Internet]. 2026 [cité 3 févr 2026]. Définitions, synonymes, prononciation, exemples « Biais ». Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/biais>
17. Ariely D. Predictably irrational: the hidden forces that shape our decisions. New York: HarperCollins; 2008. 280 p.
18. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases [Internet]. Vol. 185. 27 sept 1974;185. doi:10.1126/science.185.4157.1124
19. Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Institut de Cancérologie de Lorraine [Internet]. [cité 4 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.icl-lorraine.fr/je-suis-un-professionnel/reunions-de-concertation-pluridisciplinaire-rcp/>
20. Odasso F. INFOGRAPHIE. RCP : qui décide de votre protocole de traitement contre le cancer ? RoseUp Association [Internet]. 11 nov 2024 [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/magazine/cancer-rcp-protocole-traitement-decision/>
21. Réunion de concertation pluridisciplinaire - HAS [Internet]. [cité 3 févr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf
22. Blot F, Moumjid N. La revue du praticien [Internet]. 2023 [cité 12 févr 2026]. Prise de décision partagée : enjeux éthiques. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/prise-de-decision-partagee-enjeux-ethiques>
23. Cancer IND. Reconstruction mammaire : la Haute Autorité de santé et l'Institut national du cancer présentent une plateforme d'aide à la décision partagée [Internet]. 2023 [cité 12 févr 2026]. Reconstruction mammaire : la Haute Autorité de santé et l'Institut national du cancer présentent une plateforme d'aide à la décision partagée. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/presse/reconstruction-mammaire-la-haute-autorite-de-sante-et-l-institut-national-du-cancer-presentent-une-plateforme-d-aide-a-la-decision-partagee>
24. Milan L, Doucène S, Lenoir G, Farsi F, Moumjid N, Blot F. Leviers et freins à la prise de décision partagée en France en 2021 : enquête nationale auprès des

- patients atteints de cancer. Bull Cancer (Paris). sept 2023;110(9):893-902.
doi:10.1016/j.bulcan.2023.04.019
25. Sismondo S. How to make opinion leaders and influence people. CMAJ Can Med Assoc J. 14 juill 2015;187(10):759-60. doi:10.1503/cmaj.150032 PubMed PMID: 26149703; PubMed Central PMCID: PMC4500705.
 26. Sénologie - Pathologie mammaire, SFSPM [Internet]. [cité 4 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.senologie.com/presentation>
 27. Ifods | 9ème Edition des Ifods [Internet]. [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: <https://ifods.com/>
 28. Cours Saint-Paul [Internet]. [cité 4 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.cours-rpc-saintpaul.fr/sein/>
 29. ASCO 2026 || American Society of Clinical Oncology [Internet]. [cité 4 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.congress2026.org/asco/index.php#about>
 30. Anna-Louise. 17^e édition de la Biennale Monégasque de Cancérologie - OncoPaca-Corse [Internet]. 2025 [cité 4 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.oncopacacorse.org/event/19687/>
 31. Cancer IND. Une démarche de co-construction [Internet]. 2026 [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/la-strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-france/strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030/les-orientations-nationales/une-demarche-de-co-construction>
 32. European Society For Medical Oncology | ESMO [Internet]. [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/>
 33. NCCN [Internet]. [cité 10 févr 2026]. National Comprehensive Cancer Network - Home. Disponible sur: <https://www.nccn.org>
 34. Incon_Webteam. SGBCC 2027 [Internet]. [cité 10 févr 2026]. 20th St. Gallen Breast Cancer Conference March 2027 - Vienna. Disponible sur: <https://www.sg-bcc.org/>
 35. S.r.l ET. eusoma [Internet]. [cité 18 mars 2026]. eusoma - Home. Disponible sur: <http://www.eusoma.org//1-0>
 36. Overview | Suspected cancer: recognition and referral | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2015 [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>
 37. OMS. Mission du CIRC: La recherche sur le cancer au service de la prévention [Internet]. [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.iarc.who.int/fr/a-propos-du-circ>
 38. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal

- for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
39. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide - Bray - 2021 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33587>
 40. Dépistage du cancer du sein | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/nos-missions/le-depistage-du-cancer/depistage-du-cancer-du-sein>
 41. Les cancers du sein - La ligue contre le cancer [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/media/downloadable-files/2023-09/es_cancers_du_sein.pdf
 42. Comprendre le cancer du sein [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/comprendre-cancer-sein>
 43. Board WC of TE. Breast Tumours [Internet]. [cité 12 juin 2026]. Disponible sur: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Breast-Tumours-2019>
 44. Le diagnostic du cancer du sein métastatique | Pact Onco [Internet]. [cité 12 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.pactonco.fr/les-examens-de-diagnostic-du-cancer-du-sein-metastatique>
 45. Types et sous-types de cancers du sein | Pact Onco [Internet]. [cité 12 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.pactonco.fr/les-differents-types-de-cancers-du-sein>
 46. Hartmann R. Le cancer du sein métastatique. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY [Internet]. 14 mars 2023 [cité 12 juin 2026]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/le-cancer-du-sein-metastatique/>
 47. Blamey RW, Cataliotti L. EUSOMA accreditation of breast units. Eur J Cancer. 1 juill 2006;42(10):1331-7. doi:10.1016/j.ejca.2006.04.003
 48. la-stadification-Tumeur primaire T.N.M. (AJCC 2018 - pTNM) [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/uploads/pdf/la-stadification-tumeur-primaire-tnm-ajcc-2018---ptnm-5920.pdf>
 49. l'ISHH L de. Cancer du sein : la classification TNM. ISHH [Internet]. 18 mai 2024 [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://ishh.fr/cancer-du-sein/stades-du-cancer-du-sein/>

50. l'ISHH L de. Cancer du sein : la classification TNM. ISHH [Internet]. 18 mai 2024 [cité 11 mars 2026]. Disponible sur:
<https://ishh.fr/cancer-du-sein/stades-du-cancer-du-sein/>
51. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 1 déc 2020;31(12):1623-49. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010 PubMed PMID: 32979513.
52. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*. 1 oct 2014;23(5):489-502. doi:10.1016/j.breast.2014.08.009 PubMed PMID: 25244983.
53. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 1 déc 2020;31(12):1623-49. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010 PubMed PMID: 32979513.
54. Cancer du sein [Internet]. [cité 8 juin 2026]. Disponible sur:
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
55. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*. 1 oct 2014;23(5):489-502. doi:10.1016/j.breast.2014.08.009 PubMed PMID: 25244983.
56. Cancer IND. Soins palliatifs et fin de vie [Internet]. 2026 [cité 8 juin 2026]. Disponible sur:
<https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/parcours-de-soins-des-patients/soins-palliatifs-et-fin-de-vie>
57. ELSAN [Internet]. [cité 8 juin 2026]. Cancer du sein métastatique – Espérance de vie. Disponible sur:
<https://www.elsan.care/fr/radiotherapie-metz-iprm/nos-actualites/cancer-du-sein-metastatique-esperance-de-vie>
58. Thariat J, Fric D, Kerr C, Leysalle A, Angellier G, Dejean C, et al. Métastases osseuses : les nouvelles techniques d'irradiation et traitements combinés ablatifs décalent-ils les standards ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2013;100(11):1187-97. doi:10.1684/bdc.2013.1849
59. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses et nouvelles cibles moléculaires impliquées dans le remodelage osseux. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2013;100(11):1083-91. doi:10.1684/bdc.2013.1836
60. Leila M. COTATION DES TOXICITES DES MEDICAMENTS Réseau RESILIAENCE.
61. Evallia [Internet]. [cité 8 juin 2026]. PRO-CTCAE - Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. Disponible sur:

<https://evallia.fr/liste/tests/patient-reported-outcomes-version-of-the-common-terminology-criteria-for-adverse-events>

62. L'hormonothérapie | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 4 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/les-traitements/lhormonotherapie>
63. Inhibiteurs de l'Aromatase [Internet]. [cité 7 juin 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-aromatase>
64. Fulvestrant (Faslodex) - Maladies du sein [Internet]. 12 sept 2023 [cité 5 juin 2026]. Disponible sur: <https://maladiesdusein.ca/traiter/hormonotherapie/fulvestrant/>
65. Groyer E. Tout savoir sur l'hormonothérapie : durée du traitement, effets secondaires, prise de poids... RoseUp Association [Internet]. 10 mars 2025 [cité 7 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/magazine/hormonotherapie-kesako-2/>
66. Papazyan T, Frénel JS. Thérapies ciblées en situation néoadjuvante dans le cancer du sein : place des iCDK4/6 et des iPARP. Bull Cancer (Paris). 1 juill 2025;112(7):757-70. doi:10.1016/j.bulcan.2025.06.005
67. Gennari A, Martins-Branco D, Trapani D, Pentheroudakis G, Curigliano G, Harbek N. ESMO Clinical practice guidelines, v1.2 April 2025. 2025.
68. Watt AC, Goel S. Cellular mechanisms underlying response and resistance to CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res. 5 mars 2022;24(1):17. doi:10.1186/s13058-022-01510-6
69. Coussy F, Deluche E, Pistilli B, Ladoire S, Ferrero JM, Cottu P. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. Bull Cancer (Paris). 1 sept 2021;108(9):843-54. doi:10.1016/j.bulcan.2021.04.007
70. Inhibiteurs des CDK 4/6 - Maladies du sein [Internet]. 25 oct 2022 [cité 25 mars 2026]. Disponible sur: <https://maladiesdusein.ca/traiter/therapie-anti-neoplasique/inhibiteurs-des-cdk-4-6/>
71. Finn RS, Rugo HS, Cortes J, Loibl S, Foley G, Gauthier E, et al. A Decade After Approval of the First CDK4/6 Inhibitor: A Look Back at Palbociclib's Journey from Discovery to Approval and What's Next in CDK Inhibition in Breast Cancer. Target Oncol. 2025;20(6):917-36. doi:10.1007/s11523-025-01175-z PubMed PMID: 41087648; PubMed Central PMCID: PMC12669314.
72. INCa. Fiche médicament Palbociclib. 2022.
73. Résumé des Caractéristiques Produit - Palbociclib [Internet]. [cité 26 mars 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf

74. Fiche KISQALI® professionnels de santé - Omedit Bretagne [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur:
https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/KISQALI-ribociclib-V1_2pro.pdf
75. Base de Données Publique des Médicaments- Kisqali [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68343525/extrait>
76. VIDAL [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Ribociclib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ribociclib-25166.html>
77. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67160229/extrait>
78. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale For KISQALI® (ribociclib) | Novartis UK HCP Portal [Internet]. [cité 12 juin 2026]. Disponible sur:
<https://www.pro.novartis.com/uk-en/medicines/oncology/kisqali/abc/esmo>
79. Thaler RH, Sunstein CR, Pavillet MF. Nudge: la méthode douce pour inspirer la bonne décision. Paris: Pocket; 2012. (Pocket).
80. Kahneman D, Tversky A. Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica*. 1979;47(2):263-91. doi:10.2307/1914185

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : LAHLOU
Prénom : INES

Titre de la thèse : Influence des biais cognitifs sur la prescription en oncologie : comment favoriser une décision réellement rationnelle ? Le cas des ICDK4/6 dans le cancer du sein métastatique.

Mots-clés :

Biais, oncologie, sénologie, rationnelle, rationalité, ICDK, cancer, sein, métastatique

Résumé :

Cette thèse interroge l'aptitude à convaincre les prescripteurs de prendre **des décisions de traitements** fondées sur des **critères rationnels**, dans un contexte où les **habitudes** et les **biais comportementaux** dominent. À travers une revue de littérature en **psychologie cognitive** et **économie comportementale**, l'étude met en lumière l'impact des **biais de statu quo, d'ancrage, de confirmation ou encore de preuve sociale** sur la prise de **décision** dans le secteur médical et pharmaceutique où la logique scientifique devrait prévaloir. Cette thèse montre que la **rationalité** perçue est indissociable de **l'émotion**, de la **confiance** et de la **cohérence narrative**. L'application au cas des ICDK4/6 mis sur le marché, révèle que, malgré des preuves d'**efficacité** clinique supérieures, le choix du médicament reste freiné par **l'inertie comportementale**, la préférence pour le **premier arrivé** sur le marché et la complexité du parcours de soin. Les laboratoires développent de plus en plus une stratégie axée sur le prescripteur à travers une **stratégie omnicanale**, une **segmentation** des prescripteurs, la **simplification** du parcours et le renforcement de la preuve sociale. La thèse conclut que **la persuasion rationnelle** doit intégrer **l'émotion**, la **confiance** et **des nudges éthiques** pour accompagner durablement **le changement de comportement des prescripteurs au profit de choix rationnels du point de vue scientifique**.