



Année 2025

Thèse N° 075/25

**AntiCDK4/6 dans le traitement du cancer du sein métastatique RH+ HER2- :**  
**Données de vie réelle**  
**Expérience du service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès**  
**(A propos de 32 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/02/2025

PAR

Mme. Zineb Lazraq

Neé le 23 Décembre 1999 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein hormonodépendant – Inhibiteurs de CDK4/6 – Survie sans progression

JURY

**M. FETOHY MOHAMED** .....PRÉSIDENT

Professeur d'Oncologie médicale

**Mme. BENBRAHIM ZINEB** .....RAPPORTEUR

Professeur d'Oncologie médicale

**Mme. AMAADOUR LAMIAE** .....

Professeur d'Oncologie médicale

**Mme. FARHANE FATIMA ZAHRAE**..... } JUGES

Professeur de Radiothérapie

**Mme. TAHIRI EL OUSROUTI LAYLA**..... }

Professeur d'Anatomie pathologique

# AVANT PROPOS

## إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

والصلاة والسلام على الهادي الأمين  
الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، الحمد لله الذي يسر البدايات وأكمل النهايات وبلغنا الغايات  
الحمد لله منتهى الكمال وبفضله تتحقق الآمال

\*\*\*\*\*

إلى روح الحنان الذي يغمرني بحرّه عطاء إلى القلب الذي ينبض حبا ودعاء  
إلى جدتي الغالية

\*\*\*\*\*

إلى من كلله الله هيبَةً ووقارا  
إلى من علمني العطاء فيضا مدرارا  
إلى من أحمل اسمه تقديرا وافتخارا  
إلى والدي العزيز

\*\*\*\*\*

إلى من سارت معي نحو أحلامي المبتغاة  
إلى ملاكي في الحياة  
إلى حبي العظيم ومنتهاه  
إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي  
إلى من ظل حضنها بستان أفرحي  
إلى أمي الحبيبة

\*\*\*\*\*

وإليكما.. يا من بذرتما في نفسي بذرة العلم الأولى أهدي الثمرة الأولى

\*\*\*\*\*

إلى الأيدي التي تمد إلي العون عندما أتعثر.. وتدفعني لمقاومة ما يستدعي السقوط والتكوص  
إلى الذي أخرج أجمل ما في داخلي عند الحاجات. إلى سندي وموئلي في الملمات  
إلى أخي عبد الرحمن

\*\*\*\*\*

إلى النبع الفياض بالحب.. إلى النور الذي يضيء دربي  
إلى من وجودهم راحي وروح قلبي  
إلى إخواني وأخواتي

\*\*\*\*\*

إلى التي تشرفت بإشرافها على هذا البحث بفضل توجيهاتها الحكيمة وملاحظاتها السديدة وصبرها  
اللامحدود وأخلاقها الطيبة ومعاملتها الكريمة، فاستطعت أن أخطو بثبات نحو هذا الإنجاز..  
حماك الخالق المنان وأبقاك فيضاً يغمر الأكوان  
إلى الدكتورة الفاضلة زينب بن إبراهيم

\*\*\*\*\*

أتقدم إليكم بأسمى عبارات الشكر والتقدير لقبولكم مناقشة أطروحتي.. فتشريفكم لهذه المناقشة هو شرف  
لي، وإثراء لمسيرتي العلمية.. وأسأل الله أن يبارك في جهودكم.. ويجزيكم عني وعن طلاب العلم خير  
الجزاء

إلى أساتذتي الأفاضل.. الدكاترة المشرفين على هذه الأطروحة

\*\*\*\*\*

إلى الذين كان لهم الفضل في تكويني وكانوا النبراس الذي أنار طريقي  
وقد علموني أن البحث ليس مجرد علم يكتسب.. بل رحلة شغف وإصرار.. ومسيرة تحمل في طياتها قيم  
التفاني والإتقان

إلى كل أساتذتي الأفاضل أولئك الذين رعوني شتلة

لأقف بفضلهم هاهنا يتعاً وجنى

\*\*\*\*\*

إلى من كانوا لي أوفياء  
إلى من ربطتني بهم وشائج الصداقة وعرى المحبة  
إلى من تساقبت معهن كؤوس العلم وقاسمتني مكابدة الدراسة. وحملن في أعماقهن ذكريات طفولتي  
وأحلام شبابي  
لمياء، إكرام وونام... إلى رفيقات المشوار

وفاء وتقدير

زينب لزرق

## *Remerciements*

*À notre éminent Maître et Président du Jury, Professeur FETOUHI*

*MOHAMED,*

*Professeur d'Oncologie Médicale*

*C'est avec un profond respect et une immense gratitude que je vous adresse ces quelques mots. Votre acceptation de présider ce jury est pour moi un immense honneur. Votre engagement dans l'enseignement et votre bienveillance envers vos étudiants. Votre expertise en oncologie médicale et votre dévouement à la transmission du savoir font de vous un modèle d'excellence.*

*Je vous remercie d'avoir consacré votre temps précieux à l'évaluation de ce travail et d'avoir apporté, par votre regard éclairé, des pistes d'amélioration qui m'ont été précieuses. J'espère que cette thèse est à la hauteur de vos attentes et qu'elle reflète l'investissement que j'y ai mis.*

*À notre estimée Maître et Rapporteuse, Professeure BENBRAHIM ZINEB,*

*Professeure d'Oncologie Médicale*

*C'est un immense privilège d'avoir eu l'opportunité de vous compter parmi les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail. En tant que rapporteuse de cette thèse, vous avez eu la patience et la générosité d'en examiner chaque détail avec une rigueur scientifique remarquable.*

*Votre disponibilité mais aussi amabilité et dynamisme ; joints à votre volonté de partager vos connaissances ont grandement faciliter la réalisation de ce travail. Veuillez accepter, chère Maître, l'expression de ma plus sincère gratitude et de mon profond respect.*

*À notre chère Maître et juge, Professeure AMAADOUR LAMIAE,*

*Professeure d'Oncologie Médicale*

*Votre présence au sein de ce jury est pour moi une source de grande fierté. Votre parcours en oncologie médicale force l'admiration, et j'ai toujours été impressionnée par votre capacité à transmettre vos connaissances avec clarté et passion.*

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mon travail.*

*Veillez recevoir, chère Maître, l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

*À notre estimée Maître et juge, Professeure FARHANE FATIMA ZAHRAE,*

*Professeure de Radiothérapie*

*C'est un immense honneur pour moi de pouvoir compter sur votre regard expert dans l'évaluation de ce travail. Votre contribution au domaine de la radiothérapie est exemplaire et témoigne de votre engagement envers l'avancement des connaissances médicales.*

*Je vous remercie sincèrement pour votre temps. Votre présence au sein de ce jury est pour moi un privilège, et j'espère que cette thèse sera à la hauteur de vos attentes.*

*Veillez accepter, chère Maître, l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime sincère.*

*À notre éminente Maître et juge, Professeure TAHIRI EL OUSROUTI*

*LAYLA,*

*Professeure d'Anatomopathologie*

*Votre présence dans ce jury est pour moi un immense honneur. Votre contribution au domaine de l'anatomopathologie est inestimable, et votre engagement envers la formation des étudiants est une source d'admiration.*

*J'ai eu la chance de bénéficier de votre expertise, et j'ai toujours été impressionnée par votre capacité à rendre accessible un domaine aussi pointu que l'anatomopathologie.*

*Veillez recevoir, chère Maître, l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect sincère.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide DésoxyriboNucleique
<b>CCIS</b>	: Carcinome canalaire in situ
<b>CDK</b>	: Protéine kinase cycline dépendante
<b>CISH</b>	: Hybridation chromo génique in situ
<b>CLI</b>	: Carcinome lobulaire infiltrant
<b>CLIS</b>	: Carcinome lobulaire in situ :
<b>ECG</b>	: électrocardiogramme
<b>FISH</b>	: Hybridation in situ par fluorescence
<b>FSH</b>	: L'hormone folliculostimulante
<b>HER2</b>	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>L'IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>LH</b>	: L'hormone lutéinisante
<b>mTOR</b>	: Mechanistic Target Of Rapamycin
<b>NFS</b>	: Numération Formule Sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>P13K</b>	: La phosphoinositide 3-kinase
<b>PAM</b>	: Plaque aréolo-mamelonnaire
<b>RE</b>	: Récepteurs aux oestrogènes
<b>RH</b>	: Récepteurs hormonaux
<b>RO</b>	: Récepteurs à la progestérone
<b>SERD</b>	: Selective Estrogen Receptor Degradation
<b>SERM</b>	: Selective Estrogen Receptor Modulators
<b>SSP</b>	: Survie sans progression
<b>TNM</b>	: classification tumeur nœuds métastases

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Schéma anatomique du Sein .....	5
<b>Figure 2:</b> Topographie et anatomie externe du sein .....	6
<b>Figure 3:</b> Différents quadrants et segments du sein .....	7
<b>Figure 4:</b> Les différents segments du sein .....	8
<b>Figure 5:</b> Vascularisation artérielle du sein .....	10
<b>Figure 6:</b> Vascularisation veineuse du sein .....	11
<b>Figure 7:</b> les groupes ganglionnaires du sein.....	12
<b>Figure 8:</b> Aspect macroscopique : Carcinome infiltrant “de type non spécifique” <sup>[11]</sup> .....	15
<b>Figure 9:</b> A) Carcinome canalaire infiltrant, grade I. B) Carcinome canalaire infiltrant, grade II. C) Carcinome canalaire infiltrant, grade III sans signe de différenciation glandulaire. Notez la présence de nombreuses cellules en mitose, avec quelques figures mitotiques anormales présentes .....	16
<b>Figure 10:</b> Aspect macroscopique : carcinome lobulaire infiltrant .....	17
<b>Figure 11:</b> Carcinome lobulaire in situ et infiltrant. Les plus grosses cellules à gauche et en bas du champ sont des cellules tumorales invasives .....	17
<b>Figure 12:</b> Les voies de régulation des CDKs au cours du cycle cellulaire ....	22
<b>Figure 13:</b> Les différentes cibles de l’hormonothérapie.....	25
<b>Figure 14:</b> Répartition des tranches d’âge des patientes dans notre étude ..	40
<b>Figure 15:</b> Répartition en fonction du statut ménopausique des patientes...	41
<b>Figure 16:</b> Répartition de la parité dans la population étudiée .....	41
<b>Figure 17:</b> Répartition en fonction du type de néoplasie .....	42
<b>Figure 18:</b> Répartition des patients selon l’indice de performance OMS.....	43
<b>Figure 19:</b> Représentation des circonstances de découverte du cancer.....	45

<b>Figure 20:</b> Répartition de la taille de la tumeur. ....	46
<b>Figure 21:</b> Répartition selon la classification ACR .....	47
<b>Figure 22:</b> Fréquence des sites métastatiques du cancer du sein.....	50
<b>Figure 23:</b> Répartition en fonction du type de métastases .....	50
<b>Figure 24:</b> Répartition en fonction de la prise de chimiothérapie.....	51
<b>Figure 25:</b> Répartition en fonction du type d'hormonothérapie reçue en 1ère ligne métastatique .....	54
<b>Figure 26:</b> Hormonothérapie de maintenance .....	54
<b>Figure 27:</b> Répartition en fonction de la ligne d'utilisation des inhibiteurs CDK4/6 .....	55
<b>Figure 28:</b> Répartition en fonction des effets indésirables.....	56
<b>Figure 29:</b> Répartition du nombre de nouveaux cas du cancer du sein en fonction des classes d'âge et du sexe pour la période 2013–2017.(RCGC) ..	62
<b>Figure 30:</b> Taux spécifiques de l'incidence du cancer de sein par sexe, registre des cancers du grand Casablanca sur la période 2008–2012 .....	63
<b>Figure 31:</b> Image de rétraction mamelonnaire lors d'un cancer du sein .....	73
<b>Figure 32:</b> Aspect de peau d'orange.....	73
<b>Figure 33:</b> Cancer du sein inflammatoire .....	73
<b>Figure 34:</b> (A)Mammographie, incidence médio latérale : microcalcifications pléomorphes à distribution segmentaire (triangle) du sein droit. (B) Mammographie, incidence oblique : microcalcifications pléomorphes des quadrants supérieurs (cercle) avec épaissement cutané diffus (flèches) correspondant à un cancer du sein inflammatoire T4d2 .....	76
<b>Figure 35:</b> Catégories de pourcentage de densité mammaire à la mammographie <sup>[61]</sup> .....	77

**Figure 36:** Echographie du sein gauche : masse hypo échogène mal limitée avec cône d'ombre postérieur ..... 78

**Figure 37:** Aspect IRM d'un cancer du sein, T1 en saturation des graisses après injection. Masse irrégulière à bord irrégulier : lésion ACR 4. Carcinome canalaire infiltrant ..... 81

**Figure 38:** Images scannographiques en coupes axiales en fenêtre mediastinale (a) et parenchymateuse (b) montrant des multiples nodules pulmonaires bilatéraux et épars de tailles et de formes variables réalisant l'aspect en lâcher de ballon..... 83

**Figure 39:** Images scannographiques en fenêtre osseuse montrant des lésions osseuses lytiques des os iliaques, sacrum et fémorale supérieure droite avec rupture corticale ..... 84

**Figure 40:** Images scannographiques axiales sans injection (a) et avec injection de PDC (b,c): montrant multiples lésions nodulaires hépatiques, de forme et de taille variable, spontanément hypodenses et rehaussées en cible après injection de PDC ..... 85

## **LISTES DES TABLEAUX**

Tableau 1: Classification moléculaire des cancers du sein .....	20
Tableau 2: Grade S.B.R.....	48
Tableau 3: Les protocoles de chimiothérapie reçus.....	52
Tableau 4: Classification mammographique ACR (ACR BI-RADS, 2014)63 ...	75
Tableau 5: Catégories d'évaluation en échographie ACR (American College of Radiology) .....	78
Tableau 6: Indication de l'IRM mammaire dans le cancer du sein métastatique .....	80
Tableau 7: pourcentage de patientes présentant un cancer du sein métastatique RH+/HER2, r en fonction de la ligne thérapeutique. ....	118

# TABLES DES MATIERES

<b>AVANT PROPOS</b> .....	<b>I</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX</b> .....	<b>XII</b>
<b>TABLES DES MATIERES</b> .....	<b>XIII</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>GENERALITES</b> .....	<b>4</b>
I. Rappel anatomique .....	5
1. Situation .....	6
2. Les quadrants et segments du sein.....	6
3. Les moyens de fixité du sein .....	8
4. La vascularisation artérielle .....	9
5. Vascularisation veineuse .....	10
6. Drainage lymphatique du sein .....	11
7. Innervation.....	12
II. Types histologiques des cancers du sein et leur grade .....	13
1. Définitions .....	13
2. Tumeurs épithéliales non infiltrantes.....	14
3. Tumeurs épithéliales infiltrantes.....	14
III. Les marqueurs tumoraux.....	18
1. Les récepteurs hormonaux .....	18
2. Récepteurs HER2 .....	19
3. Ki-67 : Un marqueur de prolifération tumorale .....	19
IV. Physiopathologie .....	21
1. Les œstrogènes et le cycle cellulaire .....	21

2. Les kinases dépendantes des cyclines et le cycle cellulaire .....	21
V. L'hormonothérapie .....	23
1. Principe de l'hormonothérapie.....	23
2. Modalités de l'hormonothérapie .....	24
3. Résistance à l'hormonothérapie.....	26
4. Modulateurs de l'hormonothérapie.....	27
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>34</b>
I. Type et durée de l'étude.....	35
II. Critères d'inclusion .....	35
III. Critères d'exclusion .....	35
IV. Recueil des données.....	35
1. Les données démographiques et cliniques.....	36
2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires.....	36
3. Les traitements reçus .....	36
3.1. Traitement reçu en phase curative.....	37
3.2. Traitement reçu en phase métastatique .....	37
4. L'évolution :.....	38
5. Saisie et analyse des données :.....	38
6. Considérations éthiques.....	38
<b>RESULTATS .....</b>	<b>39</b>
I. Nombre de patientes incluses dans l'étude .....	40
II. Données épidémiologiques.....	40
1. Sexe .....	40
2. Âge.....	40
3. Statut ménopausique des patientes : .....	41
4. Parité .....	41

5. Les Antécédents toxiques.....	42
6. Les Antécédents familiaux de néoplasie.....	42
7. Indice de performance OMS.....	43
III. Données cliniques et paracliniques.....	44
1. Circonstances de découverte du cancer.....	44
1.1. Cancer de sein métastatique de novo.....	44
1.2. Cancer de sein en rechute métastatique.....	44
1.3. Signes révélateurs.....	44
2. L'examen des seins.....	45
2.1. L'aspect.....	45
2.2. Localisation.....	45
2.3. La taille tumorale clinique.....	46
3. Examen des aires ganglionnaires.....	46
4. Examens paracliniques.....	47
4.1. Examens d'imagerie mammaire.....	47
4.2. Examen anatomopathologique.....	48
4.2.1. Type histologique.....	48
4.2.2. Grade S.B.R.....	48
5. Bilan d'extension.....	48
5.1. Examen clinique.....	48
5.2. Examens d'imagerie.....	49
6. Localisation métastatique.....	50
IV. Prise en charge thérapeutique.....	51
1. Traitement-reçu en phase curative.....	51
1.1. Chimiothérapie.....	51
1.2. Chirurgie.....	52

1.3. Radiothérapie adjuvante.....	52
1.4. Hormonothérapie adjuvante .....	53
2. Traitement reçu en première ligne métastatique .....	53
3. Traitement reçu en deuxième ligne métastatique .....	55
4. Ligne d'utilisation des inhibiteurs CDK4/6.....	55
5. Effets indésirables.....	56
V. Evolution.....	57
1. Durée de suivi.....	57
2. Survie sans progression.....	57
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>58</b>
I. Epidémiologie cancer du sein .....	59
1. Incidence mondiale .....	59
2. Incidence au Maroc .....	61
3. Epidémiologie du cancer du sein métastatique RH+ HER2- .....	63
II. Facteurs de risque du cancer de sein .....	65
1. Âge.....	65
2. Parité .....	66
3. Ménopause .....	66
4. Habitudes toxiques .....	67
5. Antécédents-familiaux de néoplasie.....	68
III. Présentation clinique .....	69
1. Circonstances de découverte .....	69
1.1. Cancer de sein métastatique de novo .....	70
1.2. Cancer de sein en rechute métastatique .....	70
2. Examen des seins.....	71
2.1. Latéralité .....	74

2.2. Le siège .....	74
3. L'examen des aires ganglionnaires .....	74
IV. L'étude para clinique .....	75
1. Données paracliniques à visée diagnostique .....	75
1.1. Mammographie.....	75
1.2. Echographie mammaire/Echographie axillaire .....	76
1.3. IRM mammaire.....	79
2. Bilan d'extension radiologique .....	81
2.1. La tomодensitométrie thoraco abdomino pelvienne.....	86
2.2. Tomographie par émission de positons (TEP-TDM).....	86
2.3. Site métastatique .....	87
V. Etude anatomopathologique .....	89
1. Type histologique .....	89
2. Grade S.B.R .....	89
VI. Profil immunohistochimique et moléculaire .....	91
1. Récepteurs hormonaux .....	91
2. La surexpression du gène Her2 .....	93
3. La surexpression de la protéine Ki67 .....	94
4. Classification moléculaire .....	94
5. Analyse moléculaire .....	96
5.1. Mutations BRCA1 et BRCA2 .....	96
5.2. Mutations PI3K.....	97
6. Traitement préalablement reçu dans le cancer de sein en rechute métastatique.....	97
6.1. Chirurgie : traitement conservateur et radical, biopsie du ganglion sentinelle et curage ganglionnaire .....	97

6.2. Chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante .....	99
6.3. Radiothérapie adjuvante.....	100
6.4. Hormonothérapie adjuvante .....	101
7. Traitement de la maladie métastatique .....	102
7.1. Chirurgie de la maladie métastatique .....	102
7.2. Chimiothérapie de la maladie métastatique .....	103
7.3. Radiothérapie de la maladie métastatique .....	104
7.4. Hormonothérapie de la maladie métastatique.....	105
7.5. ANTICDK4/6 .....	107
7.5.1. Les études de première ligne métastatique .....	107
7.5.2. Les études de la deuxième ligne métastatique .....	114
7.6. Les agents modulateurs de l'os .....	121
VII. Les F thérapeutiques de l'utilisation des anti CDK4/6 dans le traitement du cancer de sein RH+ HER2- .....	123
1. En première ligne métastatique .....	123
2. En deuxième ligne métastatique .....	124
VIII. Limite de l'étude .....	126
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>127</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>129</b>
<b>ANNEXE I .....</b>	<b>135</b>
<b>ANNEXE II .....</b>	<b>140</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>144</b>

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe dans le tissu mammaire.

Il occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier. Son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements.

Le cancer du sein est le 1<sup>er</sup> cancer chez les 2 sexes (homme et femme), 12752 nouveaux cas de cancer du sein chaque année dans le monde selon globocan 2022<sup>[1]</sup>.

Il représente un grand problème de santé publique au Maroc avec 10136 nouveaux cas et 3518 décès estimés en 2018 <sup>[2]</sup> .

Il existe plusieurs types de cancer du sein, parmi lesquels le plus fréquent est le cancer hormonodépendant (presque dans 72% des cas), également connu sous le nom de cancer luminal à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2- (Human Epidermal growth factor Receptor 2 négatif).<sup>[2]</sup>

Ces dernières années, la gestion des cancers du sein métastatiques RH+ HER2- a été révolutionnée grâce à l'introduction des inhibiteurs du cycle cellulaire en association avec une hormonothérapie, ce qui a permis d'augmenter la médiane de survie des femmes atteintes de ce type de cancer à plus de trois ans.

En 2015, les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines CDK4 et CDK6 ont été commercialisés. Ces médicaments agissent en bloquant le mécanisme de prolifération cellulaire.

Le premier inhibiteur de CDK4/6 à être mis sur le marché était le Palbociclib, suivi par le Ribociclib et l'Abémaciclib.

Ces traitements ont montré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport aux thérapies standards, tout en présentant un profil de tolérance satisfaisant.

Ainsi, cette nouvelle classe thérapeutique offre des options de traitement améliorées pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2-.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des inhibiteurs de CDK4/6 sur la survie sans progression des patientes souffrant de cancer du sein métastatique RH+/HER2-.

# GENERALITES

## I. Rappel anatomique

Le terme "sein" dérive du mot latin "sinus", qui signifie « courbure, sinuosité, pli », et fait référence à la forme du pli recouvrant le buste des femmes. Le sein est la seule glande humaine dont la fonction est de garantir la survie de l'espèce plutôt que celle de l'individu. Sa fonction principale est de produire du lait, essentiel à la nutrition des nouveau-nés. De plus, le sein est une zone érogène chez la femme, ayant une structure conique avec une base thoracique et un sommet constitué du mamelon, entouré par l'aréole.

Cet organe est complexe en raison de ses diverses caractéristiques anatomiques et de son organisation pluritissulaire. Sa complexité réside également dans l'association de tissu glandulaire, de peau et d'une entité anatomique distincte : la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), qui comprend l'aréole et le mamelon<sup>[3]</sup>.

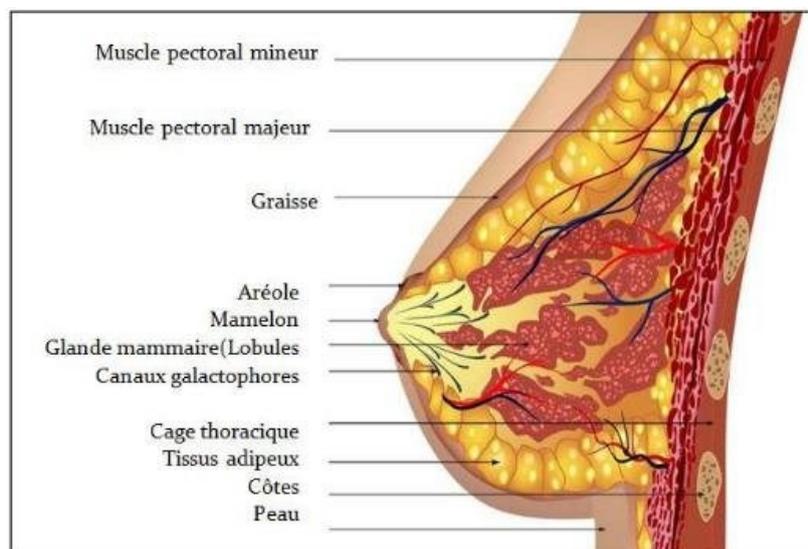


Figure 1: Schéma anatomique du Sein

## 1. Situation

En position debout, le sein s'affaisse légèrement sous l'effet de son poids et de la gravité, formant ainsi un sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. En moyenne, le sein mesure environ 12 cm de hauteur et de largeur. La distance entre les deux mamelons est généralement d'environ 20 cm, et il est courant que ces derniers présentent une certaine asymétrie.

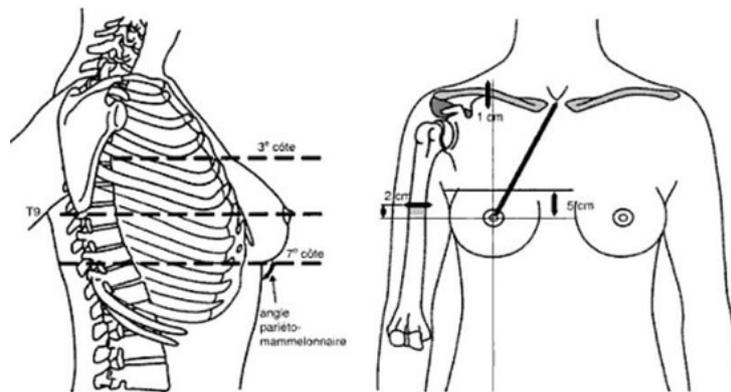


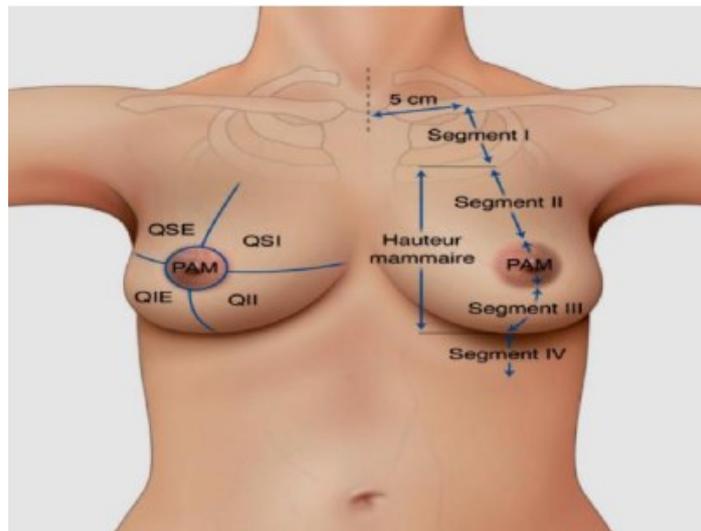
Figure 2: Topographie et anatomie externe du sein

## 2. Les quadrants et segments du sein

Le poids des seins varie considérablement en fonction de la morphologie de la femme, ainsi que des facteurs tels que la grossesse et la lactation. Il peut aller de 200 g chez une jeune fille à 500 g chez une femme allaitante, et dans certains cas, il peut même atteindre 900 g.

Pour faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs, la surface du sein est divisée en quatre quadrants<sup>[4,5]</sup> :

- ❖ Supéro-latéral
- ❖ Supéro-médial
- ❖ Inféro-latéral
- ❖ Inféro-médial



**Figure 3:** Différents quadrants et segments du sein

On peut également diviser le sein en segments, ce qui donne les classifications suivantes :

- ❖ Segment I : la partie thoracique antérieure, s'étendant de la clavicule jusqu'au sillon sus-mammaire.
- ❖ Segment II : la zone allant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).
- ❖ Segment III : la section qui s'étend du bord inférieur de la PAM jusqu'au sillon sous-mammaire.
- ❖ Segment IV : la région allant du sillon sous-mammaire jusqu'au rebord costal.

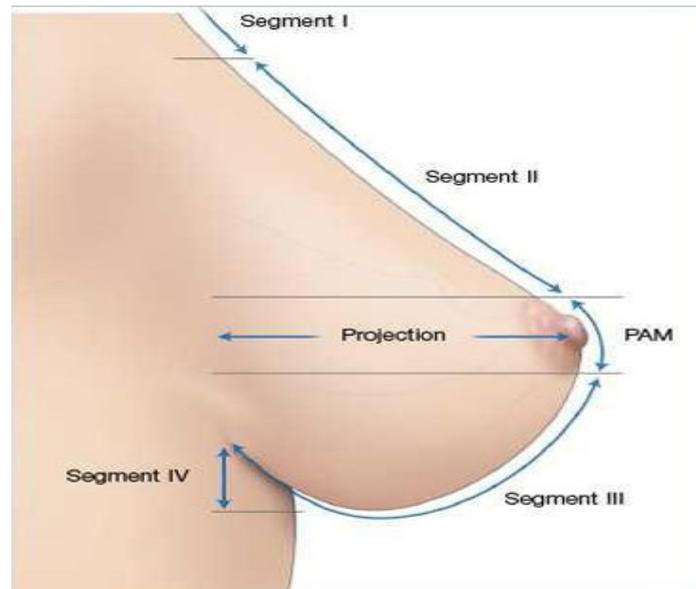


Figure 4: Les différents segments du sein

### 3. Les moyens de fixité du sein

Sont notamment représentés [6]:

- ❖ Les crêtes de Duret, qui fixent la glande au tissu cellulaire sous-cutané grâce à de petits ligaments suspenseurs.
- ❖ La plaque aréolo-mamelonnaire, où la glande adhère directement à la peau.
- ❖ Le ligament suspenseur du sein, formé par le tissu cellulo-adipeux rétro-glandulaire, qui agit davantage comme un plan de glissement que comme un élément de fixation de la glande.
- ❖ Les pédicules vasculaires.

#### **4. La vascularisation artérielle**

La vascularisation artérielle du sein est assurée par deux principaux axes, classés par leur importance [7]:

- ❖ L'artère thoracique interne, qui provient de l'artère sous-clavière, elle-même issue de l'aorte ascendante. Cette artère possède plusieurs branches perforantes qui pénètrent horizontalement dans la glande mammaire par sa face postérieure.
- ❖ L'artère axillaire, qui prolonge l'artère sous-clavière vers l'épaule et le bras, donne naissance à une première branche collatérale descendante : l'artère thoraco-acromiale, qui irrigue les muscles pectoraux ainsi qu'une petite partie de la glande mammaire dans sa région supérieure. Une seconde branche collatérale, appelée artère thoracique externe (ou artère mammaire externe), descend le long du creux axillaire et irrigue la glande mammaire dans sa partie supéro-externe par le biais de ses propres branches collatérales horizontales. Cette vascularisation est visible à la surface.

Enfin, la partie inféro-externe de la glande reçoit principalement des branches provenant des artères intercostales postérieures, qui se ramifient le long du grand pectoral et pénètrent dans la glande par sa face postérieure.

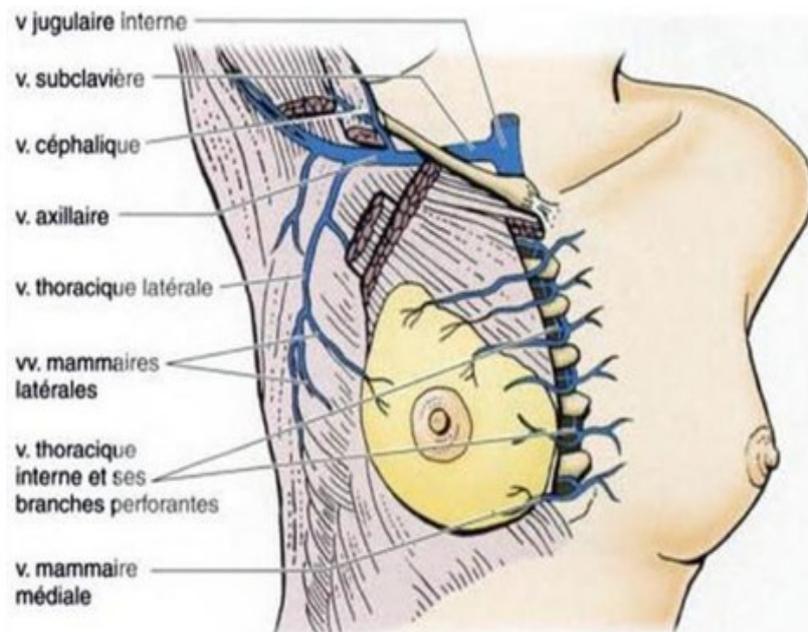


Figure 5: Vascularisation artérielle du sein

## 5. Vascularisation veineuse

On retrouve à la fois un réseau veineux superficiel et un réseau veineux profond<sup>[8]</sup>.

- ❖ Visible notamment pendant la grossesse et la lactation, le réseau superficiel est retrouvé autour de l'aréole en anneau appelé cercle veineux de HALLER qui se rend dans les veines superficielles des régions voisines.
- ❖ Le réseau profond se déverse dans les veines mammaires externes en dehors, à la veine mammaire interne en dedans et aux intercostales en arrière, et au-delà vers les veines azygos et les plexus veineux intra -rachidiens.

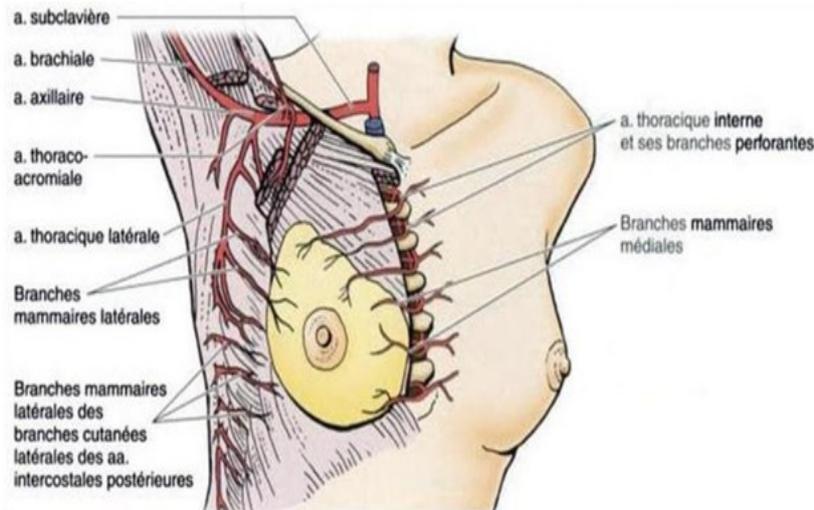


Figure 6: Vascularisation veineuse du sein

## 6. Drainage lymphatique du sein

Représenté par un double réseau :

- Le plexus superficiel ou dermique
- Le plexus profond ou sous-dermique, qui communique avec les réseaux des territoires voisins.

Il existe deux types de collecteurs lymphatiques :

- Les collecteurs principaux, qui se drainent vers les ganglions axillaires.
- Les collecteurs accessoires, qui se dirigent vers les voies sous-claviculaires, la veine mammaire interne et le sein opposé.

On distingue cinq groupes ganglionnaires : inférieur, mammaire externe, scapulaire, central et sous-claviculaire, comprenant entre 10 et 40 ganglions. Ces ganglions forment une masse continue.

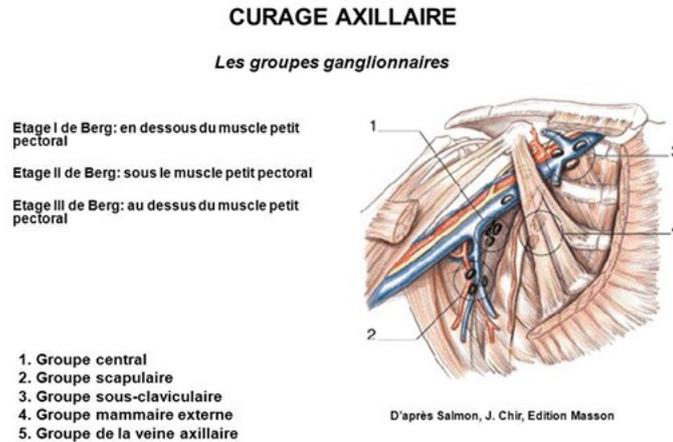


Figure 7: les groupes ganglionnaires du sein

## 7. Innervation

L'innervation de la glande mammaire est assurée par trois groupes de nerfs qui convergent radialement vers la plaque aréolo-mamelonnaire<sup>[9]</sup>.

Le premier groupe, appelé groupe antérieur, comprend les rameaux cutanés antérieurs des 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> nerfs intercostaux. Ces nerfs passent à l'avant de la glande.

Le deuxième groupe, connu sous le nom de groupe latéral, provient des 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> nerfs intercostaux. Ces nerfs passent derrière le fascia superficialis, atteignent la face postérieure de la glande mammaire et la perforent ensuite. Ils se dirigent vers la plaque aréolo-mamelonnaire, plus précisément vers le septum horizontal du sein.

Le dernier groupe, appelé groupe supérieur, est constitué des rameaux descendants du plexus cervical superficiel.

## **II. Types histologiques des cancers du sein et leur grade**

La prise en charge thérapeutique et le pronostic des cancers du sein varient significativement en fonction de leur type histologique et de leur grade.

### **1. Définitions**

Les carcinomes sont des tumeurs malignes provenant de cellules épithéliales.

#### **➤ Carcinome intraépithélial ou in situ**

Dans ce type de cancer, les cellules prolifèrent à l'intérieur et le long des canaux mammaires. La membrane basale reste intacte, empêchant toute infiltration des vaisseaux sanguins ou des tissus conjonctifs environnants, ce qui explique l'absence de métastases.

#### **➤ Carcinome micro-invasif**

Dans un carcinome intra-canaire, on observe quelques zones d'invasion, mais ces zones ne dépassent pas 1 mm de grand axe et représentent entre 5 et 10 % de la surface tumorale. Ce type histologique, non spécifié par l'OMS, est classé parmi les carcinomes canaux infiltrants avec une prédominance de composante intra-canaire.

#### **➤ Carcinome infiltrant avec composante intra-canaire prédominante**

Ici, la partie invasive de la tumeur représente entre 10 et 25 % du volume total de la tumeur.

#### **➤ Carcinome infiltrant**

Dans ce type, la composante invasive constitue plus de 25 % du volume tumoral total.

## **2. Tumeurs épithéliales non infiltrantes**

### **➤ Carcinome canalaire in situ (CCIS)**

Le CCIS est une prolifération maligne de cellules épithéliales confinée aux canaux du sein, pouvant s'étendre aux lobules et à l'épiderme du mamelon sans envahir les tissus environnants. Il se manifeste par des masses palpables ou des microcalcifications, souvent détectées par dépistage. Sa classification repose sur le grade nucléaire et la présence de nécrose. Actuellement, il représente 15 à 20 % des cancers du sein.

### **➤ Carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

Le CLIS se compose d'acini dilatés avec des cellules rondes peu cohésives, souvent confondues avec des hyperplasies lobulaires atypiques. Découvert fortuitement lors d'analyses histologiques, il est généralement asymptomatique et touche principalement les femmes en préménopause.

Considéré comme un facteur de risque pour un cancer futur, il est souvent multicentrique et bilatéral.

## **3. Tumeurs épithéliales infiltrantes**

Ces tumeurs constituent 91 % des cancers du sein.

Ce chapitre traitera principalement du carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (TNS ou SAI) et du carcinome lobulaire infiltrant.

### **➤ Carcinome canalaire infiltrant type NOS**

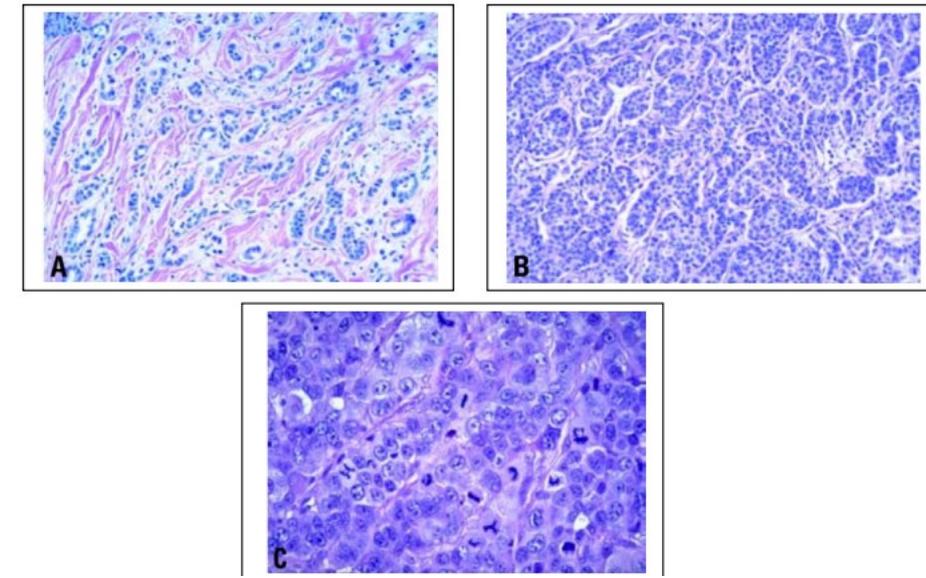
C'est le type de cancer du sein le plus courant, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Le terme « type non spécifique » (TNS) indique que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques distinctes permettant de les classer dans une autre catégorie.

Ces tumeurs se présentent souvent sous forme de masse palpable et apparaissent sur la mammographie comme une opacité stellaire.

Macroscopiquement, elles se caractérisent par des contours étoilés, une consistance ferme et un aspect blanchâtre strié. Microscopiquement, leur apparence varie en fonction de la différenciation, de la taille des cellules, des atypies nucléaires et de la densité du stroma, ce qui leur donne un aspect morphologique diversifié. Le grade Hist pronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR I, II ou III), qui tient compte de la différenciation, de l'anisocaryose et du nombre de mitoses, permet d'évaluer l'agressivité de la tumeur, proportionnelle au grade SBR. Ce grade est recommandé pour tous les sous-types histologiques de carcinomes mammaires infiltrants, à l'exception des carcinomes médullaires<sup>[10]</sup>.



**Figure 8:** Aspect macroscopique : Carcinome infiltrant “de type non spécifique”<sup>[11]</sup>



**Figure 9:** A) Carcinome canalaire infiltrant, grade I. B) Carcinome canalaire infiltrant, grade II. C) Carcinome canalaire infiltrant, grade III sans signe de différenciation glandulaire.

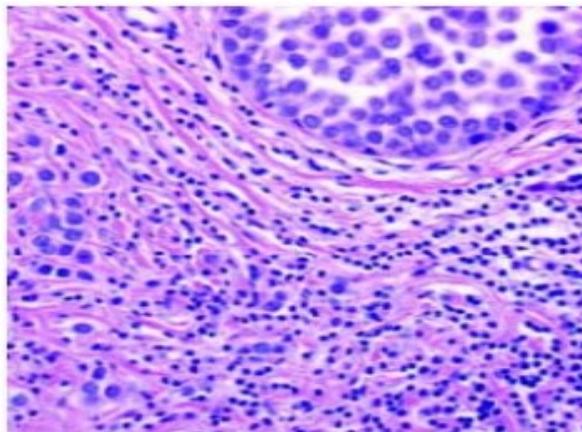
Notez la présence de nombreuses cellules en mitose, avec quelques figures mitotiques anormales présentes<sup>[11]</sup>

### ➤ Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Les CLI représentent 1 à 10 % des carcinomes infiltrants, avec un âge moyen de survenue légèrement supérieur à celui des carcinomes canauxaires infiltrants. Cliniquement, ils se manifestent par une masse palpable, souvent accompagnée d'une image mammographique ou d'une distorsion architecturale. Les formes bilatérales et multicentriques sont fréquentes.



**Figure 10:** Aspect macroscopique : carcinome lobulaire infiltrant [12]



**Figure 11:** Carcinome lobulaire in situ et infiltrant.

Les plus grosses cellules à gauche et en bas du champ sont des cellules tumorales invasives [12]

### ➤ **Carcinome lobulaire infiltrant classique**

Macroscopiquement, ces tumeurs se présentent avec des contours irréguliers, peu définis et sont palpables mais souvent difficiles à visualiser. Au microscope, elles montrent des cellules invasives dont l'aspect morphologique est similaire à celui des cellules du carcinome lobulaire in situ<sup>[8]</sup>. Dans environ 90 % des cas de carcinome lobulaire infiltrant classique, on observe également une composante de lobulaire in situ<sup>[10]</sup>.

### III. Les marqueurs tumoraux

#### 1. Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux jouent un rôle crucial dans la croissance de certaines cellules, notamment celles impliquées dans le cancer du sein. L'œstrogène et la progestérone se lient à ces récepteurs, qui se trouvent à l'intérieur ou à la surface des cellules normales et cancéreuses du sein. Cette liaison permet aux hormones d'influencer le comportement et la prolifération cellulaire<sup>[12]</sup>.

Connaître le statut des récepteurs hormonaux d'une tumeur est essentiel pour anticiper :

- ❖ La réponse potentielle du cancer du sein à l'hormonothérapie.
- ❖ L'évolution possible de la tumeur.
- ❖ Les traitements qui pourraient être efficaces.

La responsabilité de vérifier la présence ou l'absence de ces récepteurs incombe au pathologiste, qui classe les tumeurs comme suit :

- ❖ ER positive (ER+) ou ER négative (ER-) pour les récepteurs aux œstrogènes.
- ❖ PR positive (PR+) ou PR négative (PR-) pour les récepteurs à la progestérone.

Il est essentiel de connaître le statut des récepteurs hormonaux pour déterminer l'utilité de l'hormonothérapie dans le traitement de la tumeur :

- ❖ Une tumeur ER positive est plus encline à répondre à l'hormonothérapie.
- ❖ Une tumeur PR positive peut également être traitée par hormonothérapie.

❖ Une tumeur présentant à la fois des récepteurs ER positifs et PR positifs aura une réponse encore plus favorable à l'hormonothérapie. En revanche, une tumeur dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (ER- et PR-) ne répondra probablement pas à ce type de traitement<sup>[13]</sup>.

## **2. Récepteurs HER2**

Le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales, où il facilite la croissance et la différenciation cellulaire. Sa surexpression peut entraîner une transformation cancéreuse des cellules. HER2 joue un rôle d'amplification des signaux de croissance cellulaire grâce à son activité intrinsèque de tyrosine kinase.

La détection de cette surexpression de HER2 s'effectue par trois méthodes : l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) et l'hybridation chromogénique in situ (CISH), qui est utilisée comme alternative à la FISH.

Les tumeurs HER2 positives sont généralement plus agressives et ont tendance à se développer et à se propager plus rapidement que celles qui présentent une expression normale de HER2. Elles sont souvent associées à un grade de malignité plus élevé<sup>[13,14]</sup>.

## **3. Ki-67 : Un marqueur de prolifération tumorale**

Ki-67 : Un marqueur clé de la prolifération tumorale dans le cancer du sein.

Le Ki-67 est une protéine nucléaire exprimée exclusivement pendant les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M), mais absente en phase de repos (G0). Son expression est donc étroitement liée à la prolifération cellulaire. Dans le contexte du cancer du sein, le pourcentage de cellules

exprimant Ki-67, connu sous le nom d'index de prolifération Ki-67, est couramment utilisé pour évaluer l'agressivité tumorale.

Un index élevé indique une croissance tumorale rapide et est associé à un pronostic moins favorable. Par conséquent, la mesure de Ki-67 est devenue une pratique courante en pathologie tumorale pour aider à orienter les décisions thérapeutiques<sup>[15]</sup>.

		Luminal A	Luminal B		HER-2 amplifié (Non luminal)	Triple négatif (Basal-like)
RH	RO	+	+	+	-	-
	RP	+	Faible	Indifférent		
HER-2		-	-	+	+	-
Ki67		Bas	Elevé	Indifférent		

### Tableau 1: Classification moléculaire des cancers du sein

Les cancers du sein dits "hormono-sensibles" incluent les types luminal A et B<sup>[16]</sup>.

Cette classification permet d'évaluer le pronostic : les cancers luminaux ont un pronostic plus favorable que les cancers du sein triple négatif<sup>[17]</sup>.

## **IV. Physiopathologie**

### **1. Les œstrogènes et le cycle cellulaire**

La principale source d'œstrogènes provient des follicules ovariens et du placenta. Cependant, d'autres tissus tels que le foie, les glandes surrénales, les seins et le tissu adipeux peuvent également produire des œstrogènes.

Il existe deux types d'œstrogènes naturels : l'œstradiol, l'œstriol et l'œstrone. Lorsque l'œstradiol se lie à une cellule, il interagit avec son récepteur, qui se décline en deux types : alpha et beta. L'œstradiol et son récepteur forment alors un complexe hormone-récepteur qui pénètre dans le noyau et se fixe à l'ADN pour activer les facteurs de transcription, initiant ainsi le cycle cellulaire<sup>[18]</sup>.

Cette liaison favorise la prolifération cellulaire et la croissance des tumeurs dans le cas des cancers du sein hormonodépendants, ce qui justifie l'utilisation de traitements antihormonaux.

### **2. Les kinases dépendantes des cyclines et le cycle cellulaire**

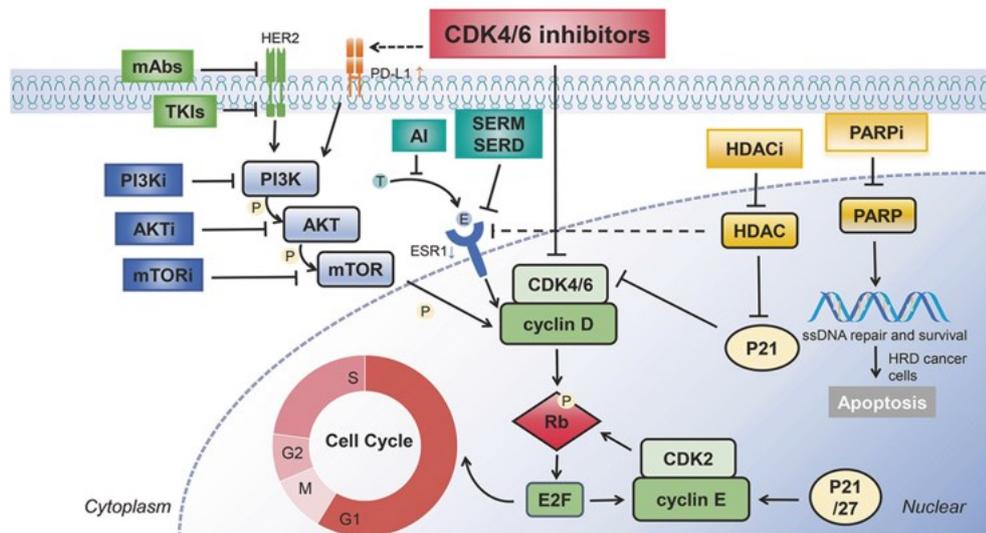
Les kinases dépendantes des cyclines sont des protéines kinases de type sérine/thréonine qui nécessitent une liaison avec une protéine cycline pour s'activer. Elles jouent un rôle fondamental dans la régulation du cycle cellulaire<sup>[19]</sup>.

La progression des cellules à travers ce cycle, ainsi que leur prolifération, dépendent du complexe formé par les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et les cyclines.

La transition entre les phases G1 et S est régulée par les facteurs de transcription de la famille E2F. Ces protéines contrôlent l'expression des gènes essentiels à la phase S, dédiée à la synthèse de l'ADN, et se présentent sous deux formes :

- Forme libre active
- Forme complexée à la protéine Rb inactive, qui ne devient libre qu'après la phosphorylation de Rb.

Cette phosphorylation est elle-même régulée par les complexes protéiques formés par les cyclines et les CDK<sup>[20]</sup>.



Régulation du cycle cellulaire dans le cancer du sein par les inhibiteurs de CDK4/6. AI, inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane) ; SERM, modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (tamoxifène (TAM)) ; SERD, régulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (fulvestrant) ; ER, récepteur des œstrogènes ; E, estradiol ; T, testostérone ; TKIs, inhibiteurs de tyrosine kinase (pyrotinib, lapatinib) ; mAbs, (trastuzumab, pertuzumab) ; PI3Ki, inhibiteur de phosphoinositide 3-kinases (alpelisib) ; AKTi, inhibiteur de protéine-kinase B (capivasertib) ; mTORi, inhibiteur de la cible mammalianne de la rapamycine (évérolimus) ; E2F, facteur de transcription ; Rb, protéine du rétinoblastome ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; HDACi, inhibiteur d'HDAC (tucidinostat) ; PARPi, inhibiteur de PARP (olaparib, talazoparib) ; HRD, défaut de recombinaison homologue ; inhibiteurs de CDK4/6, kinase 4/6 dépendante de la cycline (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib, Dalpiclib).

**Figure 12:** Les voies de régulation des CDKs au cours du cycle cellulaire

## V. L'hormonothérapie

### 1. Principe de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie constitue un traitement essentiel pour les cancers hormono-sensibles, car elle bloque l'action des hormones sexuelles féminines sur la croissance des cellules cancéreuses.

On peut distinguer deux catégories d'hormonothérapie :

- ❖ Hormonothérapie médicamenteuse : Elle cible toutes les cellules sensibles aux hormones et se divise en trois types : les anti-oestrogènes, les anti-aromatases et les analogues de la LH-RH.
- ❖ Hormonothérapie non médicamenteuse : Cette approche inclut des méthodes telles que la chirurgie (ovariectomie) et la radiothérapie.

L'hormonothérapie peut être indiquée dans plusieurs contextes :

- ❖ En néoadjuvant : Elle vise à réduire la taille de la tumeur avant une intervention chirurgicale.
- ❖ En adjuvant : Pour les cancers infiltrants localisés ou non métastatiques hormono-sensibles, elle est administrée en complément d'une chirurgie, généralement pour une durée minimale de cinq ans, afin de prévenir les récives locales, controlatérales ou à distance.
- ❖ En métastatique : Dans le cas du cancer du sein hormono-sensible métastatique, l'hormonothérapie peut être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements, avec pour objectif d'augmenter la survie des patientes et d'améliorer leur qualité de vie.

## **2. Modalités de l'hormonothérapie**

### **➤ Les anti-œstrogènes**

Les anti-œstrogènes sont des molécules qui bloquent l'action de l'œstrogène.

On distingue deux types principaux :

- ❖ SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) : Ces drogues bloquent les effets des œstrogènes sur les cellules cancéreuses en se liant aux récepteurs hormonaux à leur place. Le Tamoxifène est un exemple de SERM.
- ❖ SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation) : Ces drogues empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en dégradant les récepteurs hormonaux au sein des cellules. Le Fulvestrant est le principal représentant des SERD.

### **➤ Les inhibiteurs de l'aromatase**

Pendant la période de l'activité génitale, les œstrogènes sont principalement produits par les ovaires. Après la ménopause, la production d'œstrogènes est assurée par les androgènes surrénaliens, grâce à l'action des aromatasés<sup>[21]</sup>.

Les anti-aromatases sont des molécules qui inhibent la conversion des androgènes en œstrogènes en bloquant l'action de l'aromatase. On distingue deux types d'anti-aromatases, qui diffèrent par leurs modes d'action et leurs structures :

- Anti-aromatases stéroïdiens ou de type I : L'exémestane.
- Anti-aromatases non stéroïdiens ou de type II : Le létrozole et l'anastrozole.

### ➤ Les analogues de la LH-RH

Les analogues de la LH-RH sont utilisés chez les femmes en période d'activité génitale.

Pendant cette phase, la production d'œstrogènes est principalement assurée par les ovaires, et cette sécrétion est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Lorsque l'hypophyse est stimulée par l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) produite par l'hypothalamus, elle sécrète à son tour l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH), qui incitent les ovaires à produire des œstrogènes.

Les analogues de la LH-RH agissent en bloquant la production des hormones FSH et LH grâce à une hyperstimulation de l'hypophyse, ce qui entraîne une inhibition de la sécrétion des œstrogènes<sup>[22]</sup>.

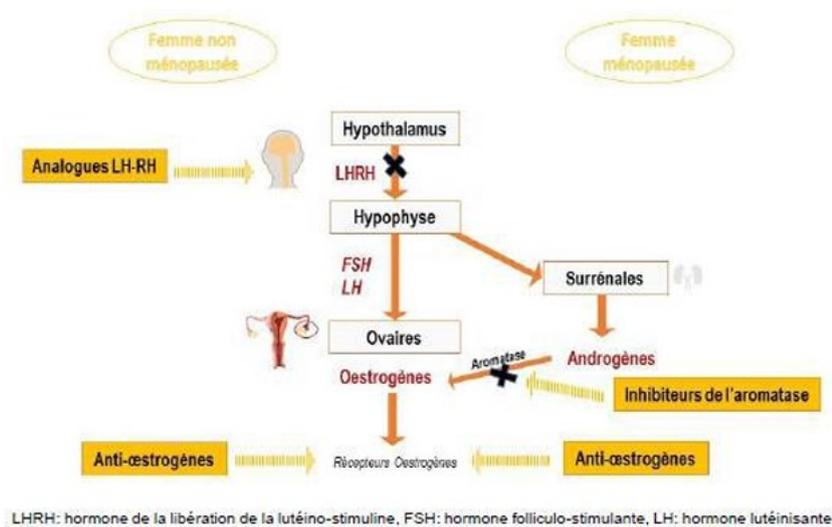


Figure 13: Les différentes cibles de l'hormonothérapie.

### **3. Résistance à l'hormonothérapie**

#### **➤ Définition**

On peut identifier deux types de résistance :

- Résistance « de novo » ou primaire : Il s'agit de la récurrence qui se produit dans les six premiers mois du traitement antihormonal au stade métastatique, ou au cours des deux premières années d'hormonothérapie adjuvante.
- Résistance acquise ou secondaire : Cela fait référence à la rechute qui survient après les deux premières années de traitement, dans l'année suivant l'arrêt d'un traitement adjuvant, ou à une progression observée après six mois de traitement antihormonal en première ligne métastatique.

#### **➤ Mécanismes de l'hormonorésistance**

L'hormonothérapie est le résultat de plusieurs facteurs :

- Hyperactivation de la voie de signalisation intracellulaire PI3K/AKT/mTOR : Cette voie est cruciale pour la prolifération, la croissance et la survie des cellules. L'hyperactivation peut être expliquée par :
  - Le phénomène de « cross talk » entre la voie PI3K/AKT/mTOR et les récepteurs des œstrogènes, qui entraîne l'activation du récepteur indépendamment de son ligand.
  - La présence de mutations activatrices à divers niveaux de la cascade de signalisation, favorisant ainsi la prolifération cellulaire.
  - Mutations ou altérations de la signalisation du récepteur alpha des œstrogènes : Cela constitue un autre facteur contribuant à l'hormonothérapie.

## **4. Modulateurs de l'hormonothérapie**

### **❖ Les inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR**

Les molécules mTOR agissent en inhibant spécifiquement la protéine mTOR, qui est une enzyme intracellulaire de type sérine-thréonine kinase, intégrée dans la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR des cellules cancéreuses.

La protéine mTOR joue un rôle crucial dans l'hormonorésistance, et son inhibition peut contribuer à restaurer l'hormonosensibilité.

Parmi les médicaments de cette classe thérapeutique, on trouve le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus<sup>[23]</sup>.

Les inhibiteurs de PI3K inhibent la protéine phosphoinositide 3-kinase, impliquée dans le métabolisme, l'angiogenèse et la cancérogenèse, en participant à la voie PI3K/AKT/mTOR, qui est associée à l'hormonorésistance.

Le capivasertib est un inhibiteur sélectif de AKT, une kinase clé impliquée dans la signalisation de la voie PI3K/AKT/mTOR, fréquemment altérée dans le cancer du sein métastatique RH+ HER2-. Son efficacité a été démontrée notamment chez les patientes présentant des altérations de PIK3CA, AKT1 ou PTEN. L'essai clinique CAPItello-291 (Turner et al., 2022) a montré que l'ajout du capivasertib à la fulvestrant améliorait significativement la survie sans progression par rapport au fulvestrant seul (HR = 0,60 ; IC 95%: 0,51-0,71). Ces résultats positionnent le capivasertib comme une option prometteuse pour les patientes en rechute après hormonothérapie et CDK4/6 inhibiteurs.

L'inavolisib est un inhibiteur sélectif de PI3K $\alpha$  étudié pour le cancer du sein métastatique RH+ HER2- présentant des mutations du gène PIK3CA. Cette mutation, présente chez environ 40 % des patientes atteintes de ce sous-type tumoral, favorise l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR, contribuant à la résistance aux traitements hormonaux.

Des études cliniques, comme l'essai de phase III INAVO120, explorent l'association de l'inavolisib avec un inhibiteur de CDK4/6 et une hormonothérapie, montrant une amélioration prometteuse de la survie sans progression par rapport aux traitements standards.

Ces résultats positionnent l'inavolisib comme une option potentielle pour surmonter la résistance aux thérapies conventionnelles.

#### ❖ Les inhibiteurs de PARP (poly-ADP ribose polymérase)

Représentent une avancée thérapeutique majeure dans le traitement du cancer du sein métastatique, notamment chez les patientes porteuses de mutations germinales de BRCA1/2.

Ces médicaments, tels que l'olaparib et le talazoparib, bloquent la réparation des cassures simple brin de l'ADN, conduisant à une instabilité génomique et à la mort cellulaire, un mécanisme particulièrement efficace dans les cellules présentant des altérations de la recombinaison homologue.

Bien que les inhibiteurs de PARP soient principalement indiqués pour les cancers triple négatif et HER2- avec mutations BRCA, des études récentes suggèrent un potentiel d'efficacité dans le cancer du sein métastatique RH+ HER2-, en particulier chez les patientes présentant des déficiences de réparation de l'ADN (HRD : Homologous Recombination Deficiency).

L'essai OlympiAD (Robson et al., 2017) a démontré que l'olaparib

réduisait significativement le risque de progression de la maladie (HR = 0,58,  $p < 0,001$ ) chez les patientes avec mutations BRCA, y compris celles atteintes d'un cancer RH+ HER2-.

De même, l'étude EMBRACA (Litton et al., 2018) a montré une amélioration de la survie sans progression avec le talazoparib (HR = 0,54,  $p < 0,001$ ).

D'autres essais, comme PATINA (NCT02947685), évaluent l'association PARP inhibiteurs + CDK4/6 inhibiteurs + hormonothérapie, avec des résultats préliminaires prometteurs en termes de survie sans progression.

#### ❖ Les inhibiteurs de CDK 4/6

##### • Mécanisme d'action

Ces inhibiteurs bloquent la progression du cycle cellulaire en se liant au complexe CDK4/6-Cycline D, ce qui empêche la phosphorylation de la protéine de rétinoblastome.

Par conséquent, le facteur de transcription E2F ne peut pas être libéré, ce qui entrave la poursuite du cycle cellulaire.<sup>[24]</sup>

L'affinité de ces inhibiteurs varie en fonction de la molécule utilisée.

Le Palbociclib et le ribociclib montrent une affinité presque équivalente, tandis que l'abémaciclib présente une sélectivité beaucoup plus marquée pour la CDK4 par rapport à la CDK6.

Cette différence d'affinité contribue à la toxicité spécifique associée à chaque médicament.<sup>[25]</sup>

- **Les molécules des inhibiteurs des CDK 4/6**

Elles sont au nombre de trois :

- **Palbociclib**

Le Palbociclib est le premier médicament de cette classe thérapeutique. Il est utilisé en combinaison avec un anti-oestrogène ou un inhibiteur de l'aromatase pour traiter le cancer du sein métastatique, caractérisé par des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et un statut HER2 négatif<sup>[26]</sup>.

- **Présentation** : Il est commercialisé sous 3 formes : 75, 100, et 125 mg.
- **Posologie** : La dose recommandée est 125 mg/j (1cp/j) pendant 21 j suivi d'une fenêtre thérapeutique de 7 j En cas de présence d'une insuffisance hépatique, on préconise une dose réduite à 75 mg/j
- **Mode d'administration** :

Il doit être pris pendant les repas

- **Effets indésirables** :

Tous grades confondus : Neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie, alopecie et diarrhée

Grades 3 et 4 : les effets secondaires les plus fréquents sont : la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la fatigue et les infections.

- **Contre-indications** :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients  
Préparation à base de millepertuis.

- **Précautions d'emploi** :

Le Palbociclib doit être évité durant la période d'activité génitale. Si nécessaire, une méthode contraceptive doit être utilisée. Il est également

contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

- Interactions médicamenteuses :

Inhibiteurs du CYP3A4

Inducteurs du CYP3A4

Antiacides (principalement à jeun)

Substrat glycoprotéine P et BCRP (Breast cancer resisant protein).

- Surveillance :

Il est nécessaire de réaliser une numération formule sanguine (NFS) avant le début du traitement, au début de chaque cycle, et tous les 15 jours pendant les deux premiers mois du traitement en raison du risque de dépression médullaire.

➤ **Le ribociclib**

- **Présentation :**

On ne retrouve que des comprimés dosés à 200mg

- **Posologie :**

La dose recommandée est 600 mg/j (3cp/j) pendant 21j suivi d'une fenêtre thérapeutique de 7 j.

- **Mode d'administration :**

Il peut être administré pendant ou en dehors des repas.

- **Effets indésirables :**

Tous grades confondus : les plus fréquents : Neutropénie, leucopénie, céphalées, dorsalgie, nausées fatigue, diarrhées, vomissements, rashes, constipation, alopecie, allongement de l'espace QT.

Grades 3 et 4 : les plus fréquents sont : La neutropénie, les nausées et vomissements, la leucopénie, les anomalies du bilan hépatique, la

lymphopénie, la fatigue et les douleurs dorsales.

- **Contre-indications :**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- **Précautions d'emploi :** Il devra être évité pendant la grossesse et l'allaitement

- **Interactions médicamenteuses :**

Inhibiteurs du CYP3A4

Inducteurs du CYP3A4

Substrats métabolisés par le CYP3A4

Substrats glycoprotéine P, BCRP et d'autres.

Médicaments antiarythmiques

Médicaments allongeant l'intervalle QT.

- **Surveillance :**

Une numération formule sanguine (NFS) doit être effectuée avant de commencer le ribociclib, puis tous les 15 jours durant les deux premiers cycles de traitement, et ensuite au début de chaque cycle, ainsi qu'en fonction de l'état clinique, en raison du risque de toxicité hématologique<sup>[27]</sup>.

Un bilan hépatique devra être réalisé avec la même fréquence que la NFS.

Un électrocardiogramme (ECG) doit être effectué au début du traitement, le 14<sup>e</sup> jour du premier mois de traitement, et au début de chaque cycle.

➤ **L'abémaciclib**

- **Présentation :**

On retrouve 4 comprimés à des dosages différents : 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg • Posologie : La dose recommandée est de 150mg 2 fois par jour en continu.

- **Mode d'administration :**

Peut être pris pendant ou en dehors des repas.

- **Effets indésirables :**

Tous grades confondus : les plus fréquents : Diarrhées, infections, neutropénie, anémie, fatigue, nausées, vomissements et baisse d'appétit

Grades 3 et 4 : les effets secondaires les plus fréquents sont : la neutropénie, la leucopénie, la diarrhée, les infections et l'anémie.

- **Contre-indications :**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- **Précautions d'emploi :**

L'abémaciclib doit être évité pendant la période d'activité génitale (si besoin utiliser une méthode contraceptive), la grossesse et l'allaitement.

- **Interactions médicamenteuses :**

Inhibiteurs du CYP3A4

Inducteurs du CYP3A4

Substrats glycoprotéine P, BCRP et d'autres.

- **Surveillance :**

Une numération formule sanguine (NFS) doit être effectuée avant le début du traitement, puis tous les 15 jours durant les deux premiers mois, et enfin tous les mois au cours des deux mois suivants.

Un bilan hépatique doit être réalisé avec la même fréquence que la NFS<sup>[28]</sup>.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type et durée de l'étude**

C'est une étude rétrospective portant sur les patientes admises au service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès, ayant reçu des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cadre d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2-, sur une période de cinq ans, allant de 2018 à 2023 et ce peu importe la date de leur première consultation.

## **II. Critères d'inclusion**

- Un Cancer invasif du sein confirmé histologiquement.
- Traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès
- Récepteurs hormonaux positifs : RE + et RP +
- Pas d'expression immunohistochimique ni d'amplification de l'HER2.
- Maladie métastatique confirmé sur le bilan d'extension

## **III. Critères d'exclusion**

Sont exclues de cette étude, toutes les patientes ayant présenté un cancer du sein non métastatique ou un cancer du sein métastatique RH- ou HER2+.

## **IV. Recueil des données**

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patientes ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une fiche d'exploitation a été constituée (Annexe1) comportant :

## **1. Les données démographiques et cliniques**

L'âge, le statut ménopausique, les antécédents personnels et familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire, la localisation, la durée de l'évolution, le stade selon la classification TNM 2010 (ANNEXE 2).

La notion de crise viscérale a été également recherchée ; on définit une crise viscérale par une atteinte tumorale rapide et sévère d'un organe vital, entraînant une dysfonction aiguë menaçant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge urgente.

## **2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires**

Les données d'immunohistochimie (IHC) incluent l'analyse de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) et de la protéine Her2 :

- Récepteurs hormonaux : Une tumeur est considérée comme positive pour les récepteurs hormonaux si le marquage dépasse 1% pour l'un des récepteurs aux œstrogènes (RE) ou progestérone (RP).
- Surexpression de l'HER2 : La surexpression de la protéine HER2 est établie par un score de 3 sur l'IHC ou un score de 2 sur l'IHC, accompagné d'une confirmation par amplification via la technique d'Hybridation In Situ.

## **3. Les traitements reçus**

Nous avons noté les divers types de traitements administrés, ainsi que l'ordre dans lequel ils ont été appliqués. Cela nous a permis d'identifier les différentes approches thérapeutiques utilisées.

### **3.1. Traitement reçu en phase curative**

- **La chirurgie**
  - Traitement conservateur
  - Traitement radical
- **La chimiothérapie**
  - Le type de chimiothérapie reçue : néo-adjuvante, adjuvante
- **L'Hormonothérapie reçue**
  - Tamoxifène
  - Anti-aromatases
  - Association à la castration médicale
- **La radiothérapie**

### **3.2. Traitement reçu en phase métastatique**

- **L'Hormonothérapie reçue**
  - Tamoxifène
  - Anti-aromatases
  - Fulvestrant
  - Association à la castration médicale
- **AntiCDK4/6**
  - Palbociclib
  - Ribociclib
  - Abemaciclib
- **Chimiothérapie** (avec ou sans traitement de maintenance par hormonothérapie)
- **Traitement local de la tumeur primitive et des métastases.**
- **Les soins de support** : notamment les agents modulateurs de l'os.

#### **4. L'évolution :**

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets décédés) par rapport à la date du diagnostic.

La Survie sans progression (SSP) est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.

La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès qu'elle que soit sa cause.

#### **5. Saisie et analyse des données**

Une analyse descriptive des caractéristiques clinique histologique et immunohistochimique du traitement et de l'évolution des patientes a été effectuée pour les variables quantitatives nous avons calculé la moyenne, la médiane, les extrêmes et le pourcentage pour les variables qualitatives.

#### **6. Considérations éthiques**

Le recueil des données a été effectué dans le cadre du respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.

# RESULTATS

## I. Nombre de patientes incluses dans l'étude

32 patientes ont fait l'objet de notre étude selon les critères précédemment établis.

## II. Données épidémiologiques

### 1. Sexe

Toutes les patientes de notre série étaient de sexe féminin.

### 2. Âge

La moyenne d'âge de nos patientes était de 52,42 ans, avec des extrêmes de 32 et 93 ans.

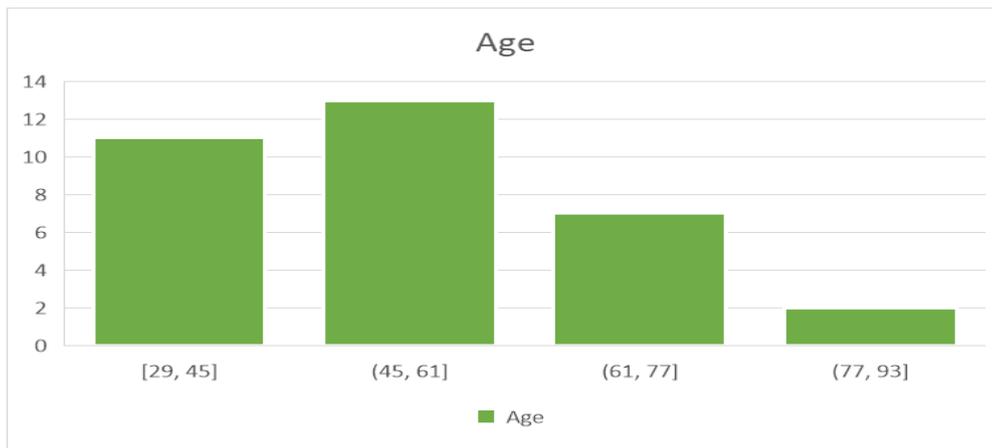


Figure 14: Répartition des tranches d'âge des patientes dans notre étude

### 3. Statut ménopausique des patientes

56% de nos patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic, et 44% d'entre elles étaient toujours en période d'activité génitale.

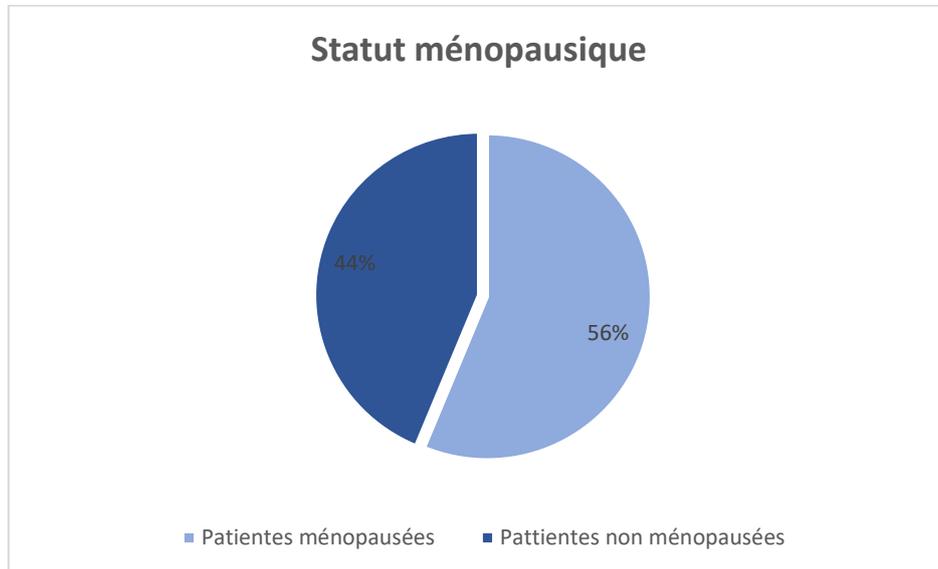


Figure 15: Répartition en fonction du statut ménopausique des patientes

### 4. Parité

La population de l'étude comporte 47% de patientes multipares, 41% de patientes nullipares et 13% des patientes avaient un seul enfant.

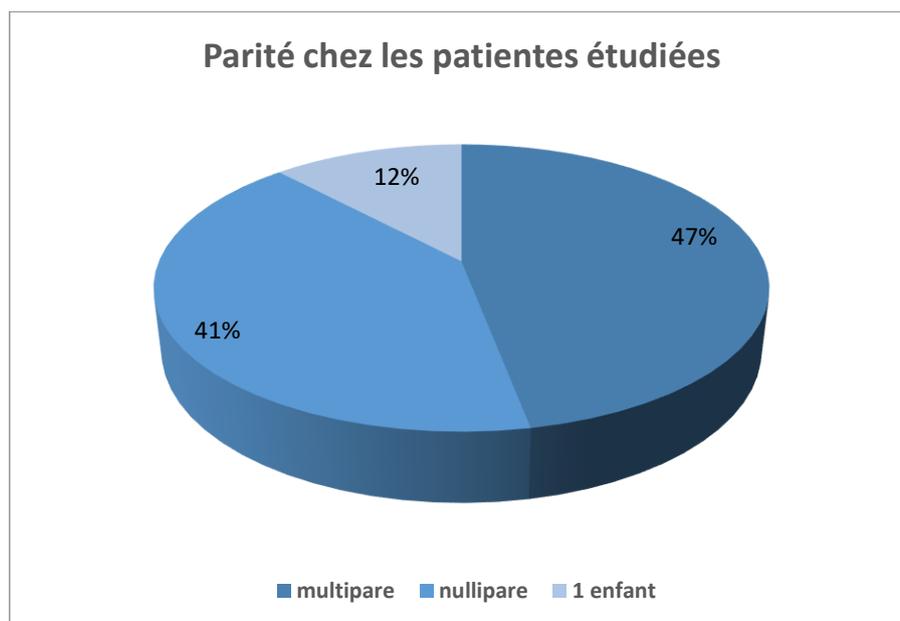


Figure 16: Répartition de la parité dans la population étudiée

## 5. Les Antécédents toxiques

Aucune patiente de notre série n'a rapporté de notion de tabagisme actif ou passif, ni d'alcoolisme.

## 6. Les Antécédents familiaux de néoplasie

Un antécédent de cancer dans la famille a été rapporté chez 19% de nos patientes, et aucune histoire de néoplasie n'a été retrouvée chez 84%.

Parmi ces 5 patientes ayant un antécédent de cancer dans la famille, le cancer du sein seul a été rapporté chez 80%, un cancer de poumon chez 10% et un cancer de côlon chez 10% également, le cancer de l'ovaire n'a été observé chez aucune de ces patientes.

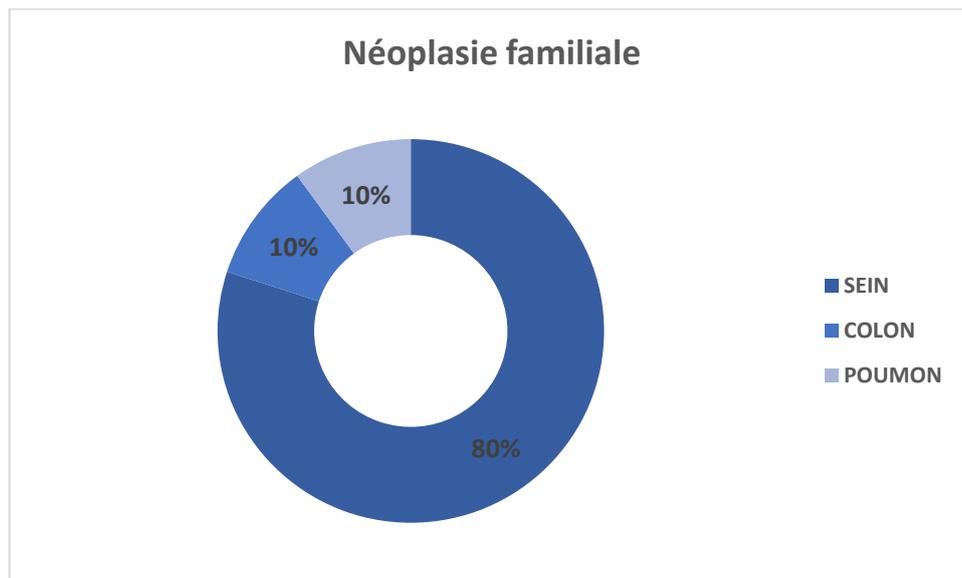


Figure 17: Répartition en fonction du type de néoplasie

## 7. Indice de performance OMS

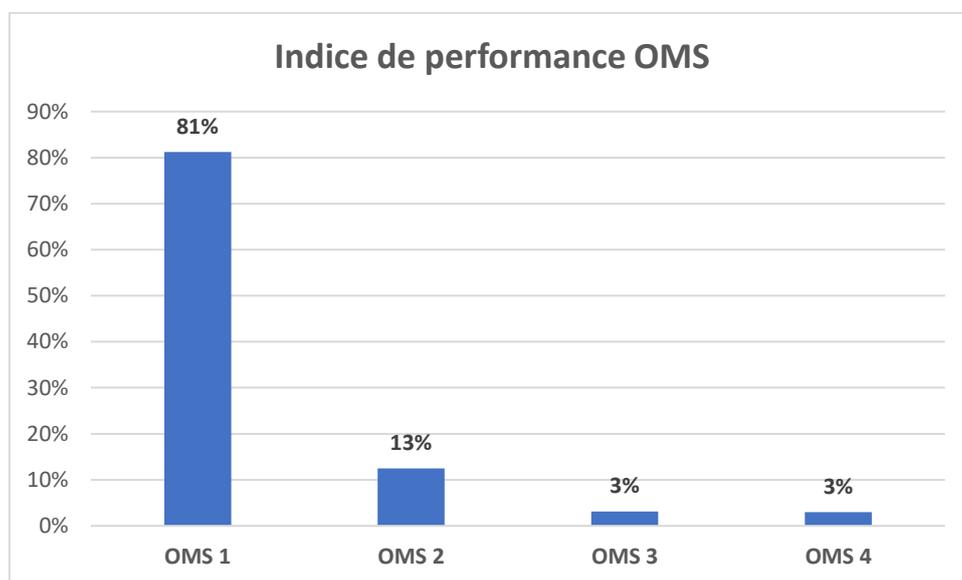
C'est l'indicateur le plus simple et le plus rapide pour juger de l'état d'autonomie d'une personne.

81% des patientes avaient un indice de performance OMS à 1.

13% d'entre elles avaient un OMS à 2.

3% avaient un OMS à 3.

3% avaient un OMS à 4.



**Figure 18:** Répartition des patients selon l'indice de performance OMS

### **III. Données cliniques et paracliniques**

#### **1. Circonstances de découverte du cancer**

##### **1.1. Cancer de sein métastatique de novo**

On considère que les patientes présentant des métastases synchrones sont celles dont les métastases ont été découvertes au moment du diagnostic de la maladie.

Dans notre étude, 19% des patientes présentent un cancer de sein métastatique denovo

##### **1.2. Cancer de sein en rechute métastatique**

Les patientes atteintes de métastases métachrones sont définies comme celles ayant reçu un traitement curatif que ce soit une chirurgie, une chimiothérapie ou une radiothérapie et qui ont présenté une rechute métastatique au cours du suivi.

Dans notre étude, 81% des patientes présentent un cancer de sein en rechute métastatique.

##### **1.3. Signes révélateurs**

Le nodule a constitué le signe révélateur dans 27 cas, soit 84% en revanche, le dépistage systématique par l'imagerie n'a permis la découverte du cancer du sein en aucun cas.

Les autres signes qui ont permis le diagnostic sont :

Mastodynie : 3 cas

Adénopathies axillaires : 3 cas

Des douleurs osseuses métastatiques révélant un cancer de sein primitif ont été retrouvés chez 2 patientes.

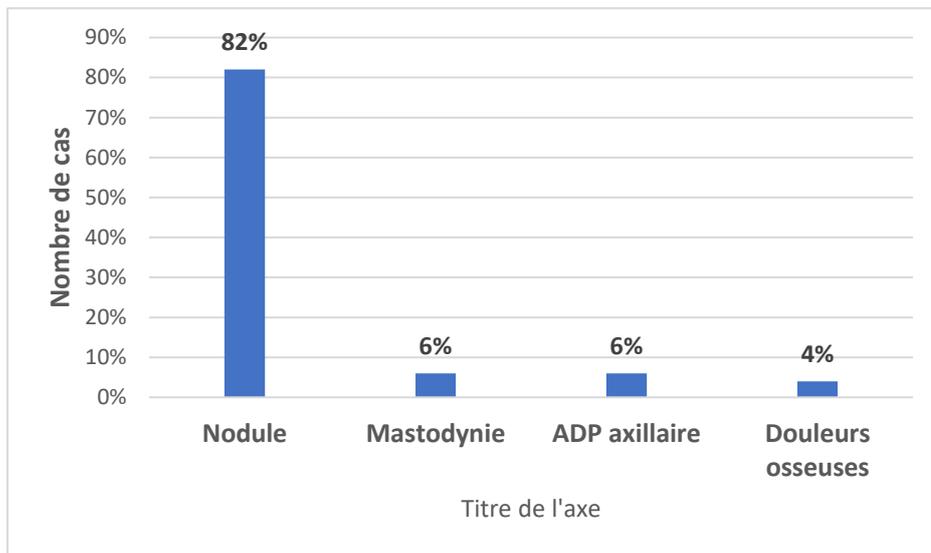


Figure 19: Représentation des circonstances de découverte du cancer

## 2. L'examen des seins

### 2.1. L'aspect

- Un aspect de peau d'orange a été retrouvé chez 10 patientes soit 31% de l'échantillon étudié alors qu'un aspect de sein inflammatoire a été retrouvé chez 8 patientes soit 25% des cas.
- Pour le reste des patientes (56%) aucune modification du revêtement cutané mammaire n'a été rapportée sur les dossiers.
- La maladie de Paget n'était pas présente dans notre série de cas.

### 2.2. Localisation

- Le côté droit était le plus atteint dans notre série avec un pourcentage de 59% des cas (19 patientes). La localisation gauche a été retrouvée chez 13 patientes soit 41% des cas.
- Une nette prédominance du quadrant supérieur a été notée avec un pourcentage de 82,6% des cas.

### 2.3. La taille tumorale clinique

Dans cette étude :

- Les tumeurs classées en T2 représentaient 31% soit 7 patientes.
- Les tumeurs classées en T3 représentaient 16% soit 10 patientes.
- La classe T4 représente 47% soit 14 patientes.

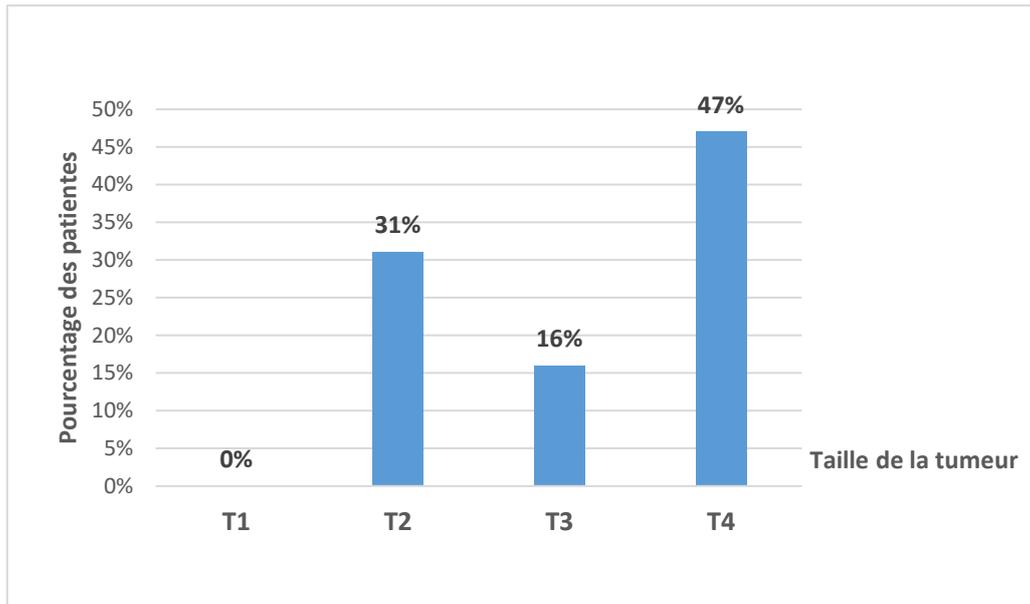


Figure 20: Répartition de la taille de la tumeur.

### 3. Examen des aires ganglionnaires

Dans notre série, des atteintes ganglionnaires ont été trouvées chez 23 patientes soit 72% des cas (23/32).

## 4. Examens paracliniques

### 4.1. Examens d'imagerie mammaire

La mammographie et l'échographie mammaire étaient réalisées chez toutes les patientes et les lésions ont été classées selon la classification BIRADS/ACR :

La lésion a été classée ACR6 chez 4 patientes (13%) ; ACR 5 chez 21 patientes (65%) ; ACR 4 chez 5 patientes (16%). Alors que chez 03 patientes (4%) elle a été classée ACR 3.

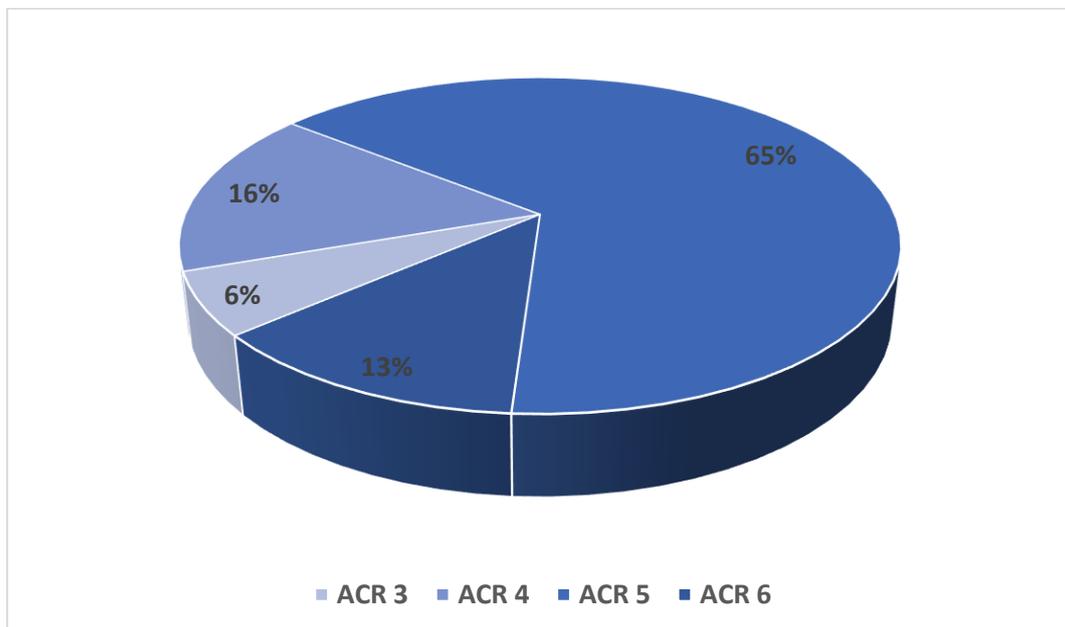


Figure 21: Répartition selon la classification ACR

## 4.2. Examen anatomopathologique

### 4.2.1. Type histologique

Sur le plan histologique le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 94% des cas soit (30 patientes) alors que le carcinome lobulaire ne représentait que 6% des cas.

### 4.2.2. Grade S.B.R

La majorité des tumeurs de cette série était moyennement différenciée (SBR II) et représentait 74 %.

Les tumeurs bien différenciées (SBR I) représentaient 13 %, tandis que les tumeurs peu différenciées (SBR III) représentaient également 13 %.

Tumeurs bien différenciées (SBR1)	Tumeurs moyennement différenciées (SBR2)	Tumeurs peu différenciées ou indifférenciées (SBR3)
13%	74%	13%

**Tableau 2: Grade S.B.R**

## 5. Bilan d'extension

### 5.1. Examen clinique

Le bilan d'extension est avant tout clinique. Il permet d'établir une stadification selon la classification c TNM (voir Annexe2).

L'examen clinique inclut un examen détaillé des deux seins. Il permet d'apprécier les caractéristiques de la tumeur (caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole) et de préciser l'extension pariétale de celle-ci.

L'examen clinique inclut aussi l'examen des aires ganglionnaires axillaires et sous-claviculaires, ainsi que la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique<sup>[29]</sup>.

## 5.2. Examens d'imagerie

Dans notre série, le bilan d'extension para clinique réalisé chez nos patientes a comporté une :

- Echographie abdominale chez 34% des patientes
- TDM thoraco abdomino-pelvienne chez 100% des patientes.
- Scintigraphie osseuse chez 72% des patientes.

## 6. Localisation métastatique

Toutes les patientes avaient des métastases.

- Le site métastatique le plus fréquent a été l'os qui a été retrouvé chez 75% des patientes, il était seul chez 6% d'entre elles, et associé à d'autres localisations dans les 94% restantes.
- La métastase pulmonaire a été retrouvée dans 56% des cas.
- L'atteinte hépatique a été retrouvée chez 53% des patientes et l'atteinte ovarienne a été retrouvée chez 3% des patientes.

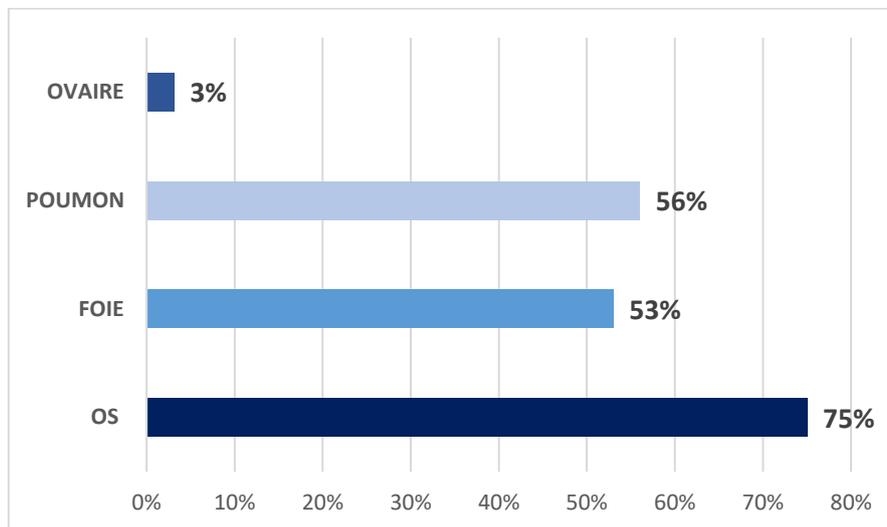


Figure 22: Fréquence des sites métastatiques du cancer du sein

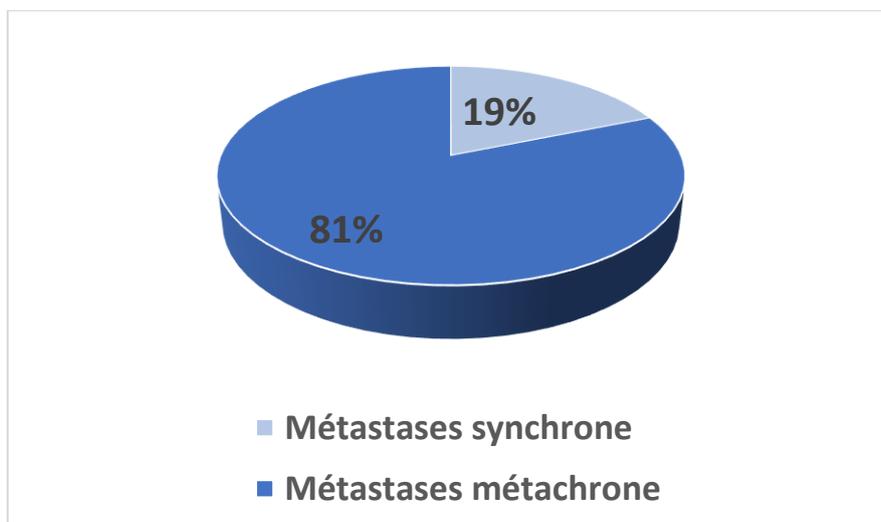


Figure 23: Répartition en fonction du type de métastases

## IV. Prise en charge thérapeutique

### 1. Traitement-reçu en phase curative

Les patientes présentant des métastases métachrones ont été préalablement traité pour leur cancer de sein :

#### 1.1. Chimiothérapie

Une chimiothérapie a été administrée chez 68% des patientes de l'étude dont :

- 40% reçue en situation adjuvante.
- 28% reçu en situation néoadjuvante.

La médiane du nombre de cures reçues est de 8 cures avec des extrêmes de 3 cures et 18 cures.

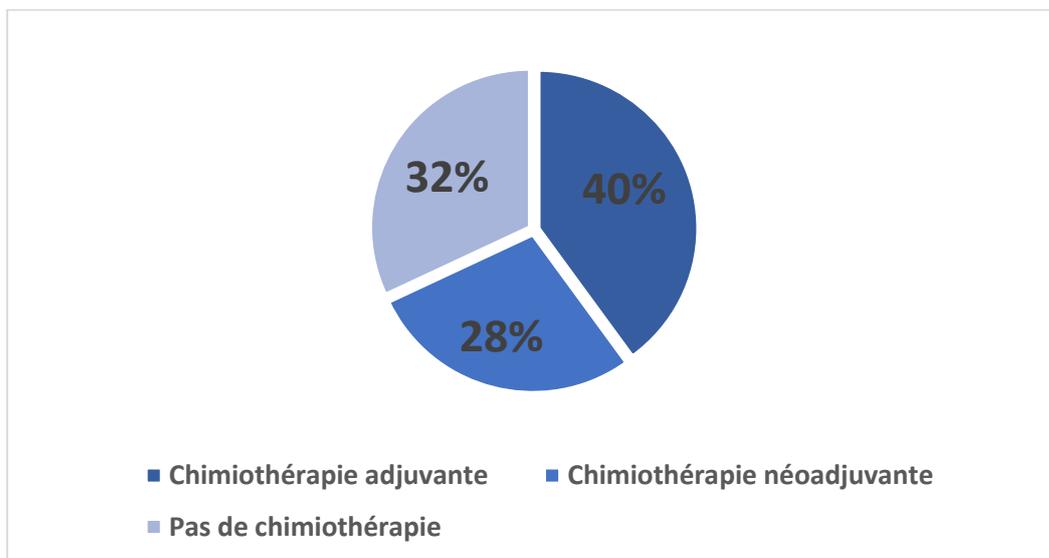


Figure 24: Répartition en fonction de la prise de chimiothérapie

	Drogue	Protocole	Doses	Modalités d'administration
Anthracyclines	Adriamycine	AC60	Adriamycine: 60mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide: 600mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Epirubicine	FEC100	5FU 500mg/m <sup>2</sup> Epirubicine 100mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
Taxanes	Docétaxel	Docétaxel	100mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Paclitaxel	Paclitaxel	80mg/m <sup>2</sup>	Toutes les semaines En Intraveineux
		Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux

**Tableau 3: Les protocoles de chimiothérapie reçus**

### 1.2. Chirurgie

68% des patientes ont reçu un traitement chirurgical radical consistant en une mastectomie totale avec curage des ganglions axillaires.

### 1.3. Radiothérapie adjuvante

62% des patientes de notre série traitée en situation curative ont eu des séances de radiothérapie en adjuvant à la chirurgie dont :

- 88% en radiothérapie hypo fractionnée (42,5 Gy en 16 fractions)
- 12 % en radiothérapie normo fractionnée (50 Gy en 25 fractions)

#### **1.4. Hormonothérapie adjuvante**

Le traitement hormonal a été administré chez 100% des patientes traitées en adjuvant dont :

- 30% ont reçu tamoxifène
- 70% ont reçu un anti-aromatase non stéroïdien (Létrozole ou anastrozole).

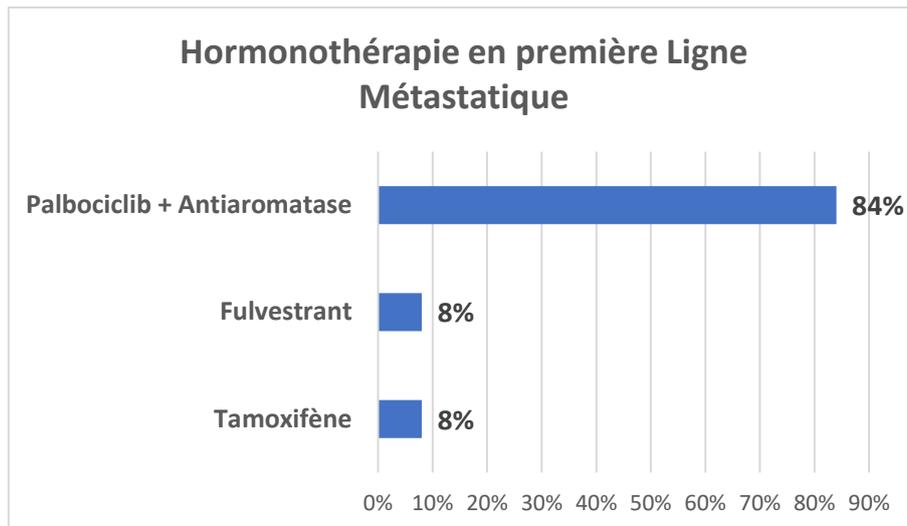
#### **2. Traitement reçu en première ligne métastatique**

➤ **Hormonothérapie :**

- 75% des patientes ont reçu de l'hormonothérapie en première ligne métastatique dont :
- 84% des patientes ont reçu de la Palbociclib associée au Letrozole+Acide zolédronique
- 8% ont reçu de la Tamoxifène et 8% ont reçu du Fulvestrant.

➤ **Chimiothérapie :**

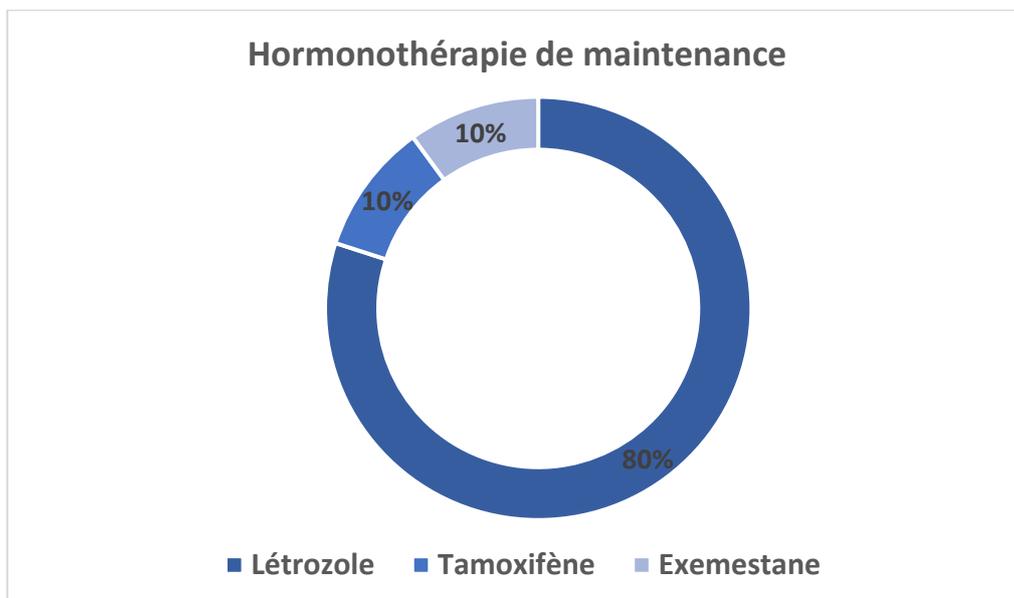
- 25% des patientes ont reçu de la chimiothérapie en première ligne métastatique soit pour une crise viscérale soit pour la découverte de métastases au cours de la chimiothérapie prescrite dans un but adjuvant.



**Figure 25:** Répartition en fonction du type d'hormonothérapie reçue en 1ère ligne métastatique

- 28 % des patientes ont reçu un traitement de maintenance par hormonothérapie, dont 7 étaient sous Létrozole associé à l'acide zolédronique,

Une patiente était sous maintenance par Tamoxifène et une autre était sous maintenance par Exemestane.



**Figure 26:** Hormonothérapie de maintenance

### **3. Traitement reçu en deuxième ligne métastatique**

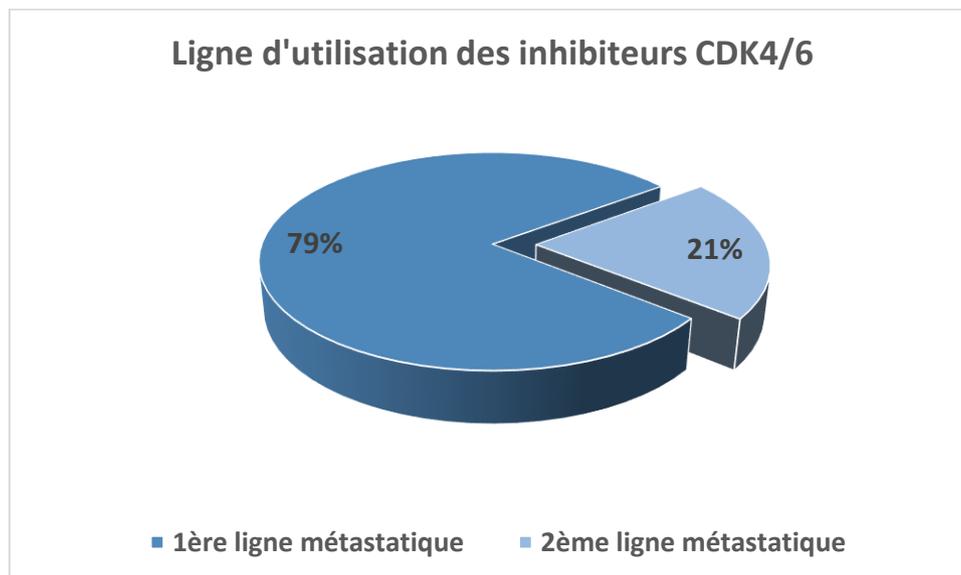
Après échec ou résistance au traitement de première ligne, 73% des patientes dans notre étude ont reçu de l'hormonothérapie en deuxième ligne métastatique dont 21% ont reçu une association de Palbociclib avec une hormonothérapie.

Dans notre série, 27% ont reçu de la chimiothérapie en deuxième ligne métastatique.

6% des patientes ayant un cancer de sein métastatique et qui ont reçu un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, ont présenté une crise viscérale avec une progression clinico-radiologique d'où la décision de commencer une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne.

### **4. Ligne d'utilisation des inhibiteurs CDK4/6**

79% de nos patientes ont utilisé les inhibiteurs CDK4/6 en 1<sup>ère</sup> intention, et 21% les ont utilisés après avoir eu recours à un autre traitement.



**Figure 27:** Répartition en fonction de la ligne d'utilisation des inhibiteurs CDK4/6

## 5. Effets indésirables

- La neutropénie a été recensée chez 57% des patientes dont 65% avaient une neutropénie grade III et 35% avaient une neutropénie grade II.
- L'asthénie a été retrouvée chez 17% des patientes et l'anémie chez 13%.
- L'éruption cutanée a été observée chez 9% des patientes et la thrombopénie chez 4%.

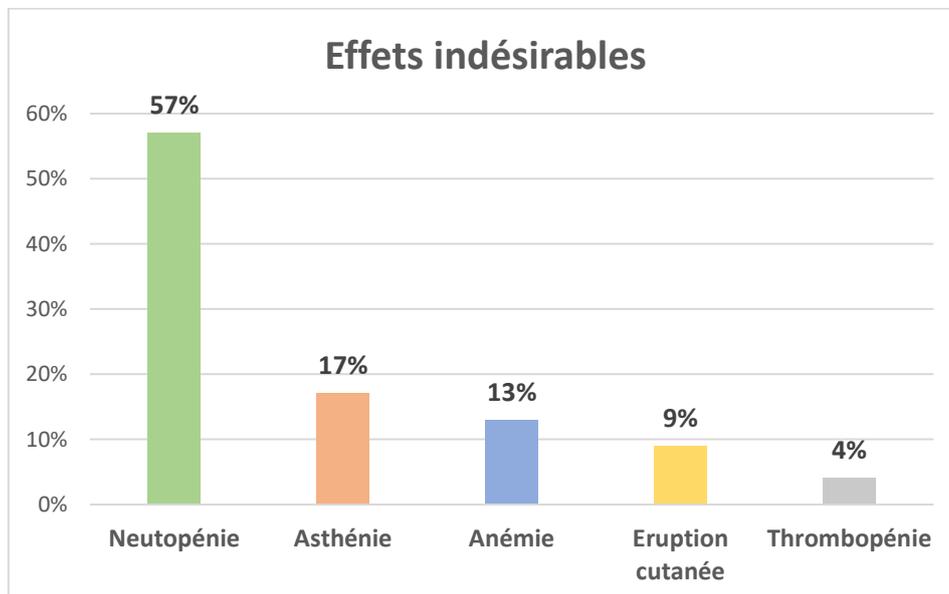


Figure 28: Répartition en fonction des effets indésirables

## **V. Evolution**

### **1. Durée de suivi**

La durée moyenne de suivi des patientes était de 38,4 mois.

### **2. Survie sans progression**

La médiane de survie sans progression (SSP) dans notre étude était de 20,88 mois avec des extrêmes de 03 mois de 60 mois.

# DISCUSSION

# **I. Epidémiologie cancer du sein**

## **1. Incidence mondiale**

Le cancer du sein représente un problème de santé publique majeur, avec une incidence et une mortalité élevée à l'échelle mondiale. En 2020, il a été le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas et 685 000 décès<sup>[30]</sup>.

Les données statistiques révèlent d'importantes disparités dans les taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein à travers le monde.

- Selon les régions définies par l'OMS Les régions avec les taux d'incidence les plus élevés sont l'Australie/Nouvelle-Zélande (95,5 pour 100 000 habitants), l'Europe de l'Ouest (90,7) et l'Amérique du Nord (89,4). À l'inverse, les taux les plus bas sont observés en Asie du Sud-Central (26,2), en Afrique du Moyen-Orient (33) et en Amérique centrale (39,5).
- En ce qui concerne la mortalité, les taux les plus élevés sont enregistrés en Mélanésie (37,5), en Polynésie, en Afrique de l'Ouest (22,3) et dans les Caraïbes (18,9). Les taux de mortalité les plus bas sont observés en Asie de l'Est (9,8), en Amérique centrale (10,4) et en Australie/Nouvelle-Zélande (12,1).

Il est également important de noter que les taux d'incidence augmentent dans les régions où ils étaient historiquement bas, comme l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie.

- À l'échelle mondiale, on estime qu'en 2040, environ 2964197 nouveaux cas de cancer du sein chez les femmes seront diagnostiqués, ce qui représente une augmentation de 31 % par

rapport aux 2260127 cas enregistrés en 2020.<sup>[31]</sup>

- Pour l'année 2023 : aux États-Unis, on prévoit environ 297790 cas de cancer du sein invasif chez les femmes, 55720 cas non invasifs, et 2800 cas chez les hommes. Actuellement, plus de 3,8 millions de femmes vivent avec cette maladie dans le pays. Les prévisions pour la même année indiquent 43700 décès liés au cancer du sein, dont 43170 chez les femmes et 530 chez les hommes<sup>[32]</sup>.
- Canada a enregistré environ 29400 cas de cancer du sein chez les femmes, ce qui constitue 26% de l'ensemble des nouveaux diagnostics de cancer chez les femmes. De plus, ce cancer a causé près de 5 400 décès féminins, soit 13% de l'ensemble des décès féminins dus au cancer. Chez les hommes, 260 nouveaux cas ont été signalés, avec 55 décès<sup>[33]</sup>.
- En France, environ 61214 nouveaux cas estimés pour l'année 2023 et une prévalence dépassant les 900 000 personnes. Occupant le premier rang des cancers féminins en termes de fréquence, il représente 33 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Chaque année, ce cancer entraîne le décès de 12100 personnes. Il est notable que près de 80 % des cas de cancer du sein se développent après l'âge de 50 ans, avec un âge médian au moment du diagnostic fixé à 64 ans<sup>[34]</sup>.
- Au moment de leur diagnostic initial, 3,5 % de toutes les femmes atteintes d'un cancer du sein aux États-Unis ont déjà une maladie métastatique à distance, et ce pourcentage est plus élevé dans les pays à revenu faible et intermédiaire<sup>[35]</sup>.

Cela signifie que chaque année, environ 50 000 femmes recevront un premier diagnostic de cancer du sein métastatique<sup>[35]</sup>.

## **2. Incidence au Maroc**

Selon les données de "Global Cancer Observatory" du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) en 2018, le cancer du sein est la forme prédominante de cancer chez les femmes au Maroc, avec environ 10 136 nouveaux cas estimés cette année-là. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale s'élevait à 51 pour 100000 femmes en 2018, représentant 36,9% de tous les cas de cancer diagnostiqués chez les femmes et environ 19,2% de l'ensemble des cas diagnostiqués chez les deux sexes<sup>[36]</sup>.

Au niveau national, le Maroc ne dispose pas d'un registre national pour mesurer l'incidence du cancer sur l'ensemble du territoire. Par conséquent, l'incidence est estimée à partir de deux registres de population, considérés comme la principale source de données fiables en termes de morbidité du cancer au Maroc : le registre des cancers du Grand Casablanca et le registre des cancers de Rabat, qui couvrent respectivement environ 12,0% et 2,1% de la population marocaine<sup>[37]</sup>.

Entre 2013 et 2017, le registre du cancer du Grand Casablanca a enregistré 5669 nouveaux cas de cancer du sein., représentant 22,5% de tous les cancers, avec une incidence plus élevée chez les femmes (38,1%) que chez les hommes (1,1%).

L'incidence brute était de 51,2 pour 100000 femmes, tandis que chez les hommes, elle ne dépassait pas 1,1 pour 100000. La majorité des cas de cancer du sein chez les femmes se situaient dans les tranches d'âge de 45 à 49 ans, 50 à 54 ans et 55 à 59 ans, qui ensemble représentaient 46,6% de tous

les cas de cancer du sein chez les femmes<sup>[37]</sup>.

En l'absence de données réelles sur la mortalité liée au cancer sein au Maroc, les estimations sont basées sur les données publiées par GCO, de CIRC. Selon GCO, le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale par cancer du sein au Maroc est de 17,6 pour 100000 femmes en 2018.

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme Marocaine. Il représente 24,7 % des décès liés aux cancers féminins, avec environ 3518 décès en 2018<sup>[36]</sup>.

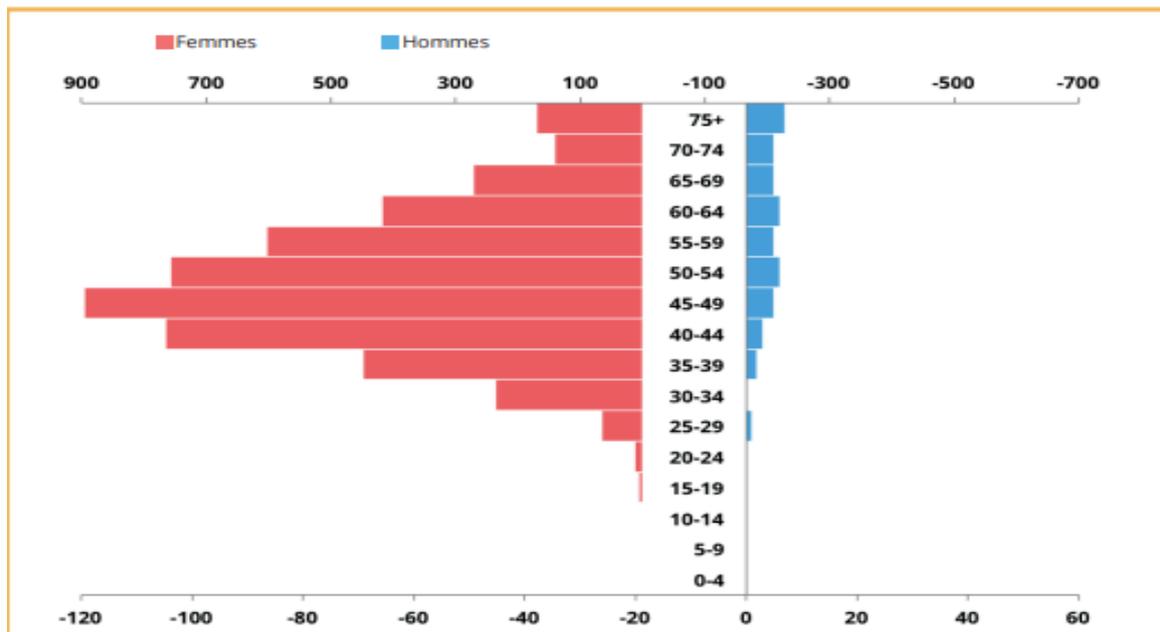
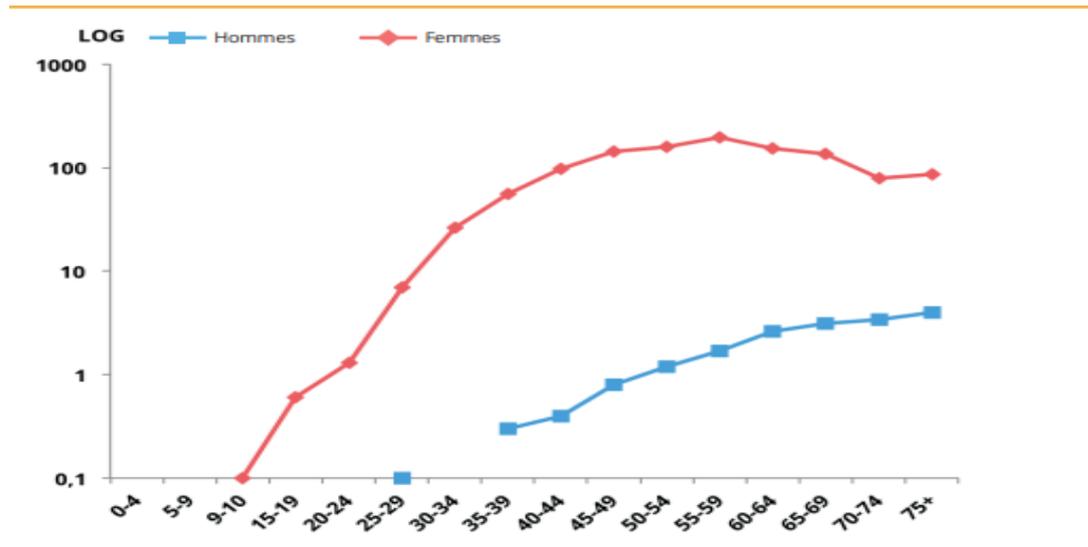


Figure 29: Répartition du nombre de nouveaux cas du cancer du sein en fonction des classes d'âge et du sexe pour la période 2013-2017.(RCGC)



**Figure 30:** Taux spécifiques de l'incidence du cancer de sein par sexe, registre des cancers du grand Casablanca sur la période 2008-2012

### **3. Epidémiologie du cancer du sein métastatique RH+ HER2-**

Les tumeurs RH+ Her2- représentent environ 70 % des cancers du sein<sup>[38]</sup>.

Environ 2/3 des femmes ayant un cancer du sein avancé présentent des récepteurs hormonaux positifs (RE+ et/ou RP+)<sup>[39]</sup>.

L'expression du récepteur des œstrogènes (RE)-alpha est un facteur pronostique, fortement prédictif de réponse à l'hormonothérapie. Environ 30 à 40% des patientes avec un cancer du sein avancé exprimant RE auront une réponse objective au traitement hormonal, et 20% parviendront à une stabilisation de la maladie. De plus, la réponse à l'hormonothérapie chez les patientes avec un cancer du sein précoce exprimant RE, en termes de survie globale, et sans maladie est bien connue<sup>[40]</sup>.

L'hormonothérapie est relativement non toxique. Son action de longue durée justifie son utilisation chez toute patiente RE+.

En général, 70 à 75% des carcinomes mammaires invasifs expriment RE-alpha. Les RP sont régulés par RE-alpha, donc l'expression des RP suggère que la voie œstrogène / RE-alpha est fonctionnelle.

Les RP sont exprimés dans 60 à 70% des cas de carcinome du sein. En général, la corrélation entre l'expression RE-alpha et RP est bonne, bien que 10% des cas peuvent se révéler RE alpha positifs et RP négatifs.

Ces patientes ont un risque de récurrence plus élevé que les patientes avec RE alpha positifs et RP positifs. Le manque d'expression des RP contribue à la résistance au tamoxifène.

Moins de 5% des patientes peuvent se révéler RP positifs, RE alpha négatifs. Leur pronostic est similaire à celui des patientes RE-alpha-positif, RP positif.

Les tumeurs (RE+RP+) sont de bon pronostic, représentent environ 60% des tumeurs parmi lesquelles 80% répondent à l'hormonothérapie<sup>[41,42]</sup>.

Malgré le diagnostic précoce et les avancées thérapeutiques, on estime que 30% développeront une forme métastatique<sup>[43]</sup>.

Dans une étude menée sur le profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca durant l'année 2018, presque 60% des patientes étaient dans un stade métastatique au moment de diagnostic<sup>[44]</sup>.

Dans notre étude, toutes les patientes étaient porteuses d'un cancer de sein métastatique.

## II. Facteurs de risque du cancer de sein

### 1. Âge

L'âge est un facteur de risque important pour le développement du cancer du sein.

L'âge moyen en au moment du diagnostic pour les femmes est de 62 ans<sup>[32]</sup>.

À l'échelle mondiale, 75% des nouveaux cas et 84% des décès par cancer du sein surviennent chez des femmes âgées de 50 ans et plus<sup>[45]</sup>.

Le nombre de cancers du sein diagnostiqués chez les femmes au cours de leur quatrième décennie de vie étant de 1 sur 232 par rapport à ceux de leur septième décennie de vie, qui sont évalués à 1 sur 29.

Cette augmentation peut être directement liée aux changements hormonaux chez les femmes de ce groupe d'âge.

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, doublant environ tous les 10 ans jusqu'à la ménopause, alors que le taux d'augmentation ralentit considérablement<sup>[45]</sup>.

Il est également préoccupant de noter une augmentation des cas de cancer du sein chez les femmes plus jeunes. Aux États-Unis, entre 2012 et 2021, l'incidence chez les femmes de moins de 50 ans a augmenté de 1,4 % par an<sup>[46]</sup>.

Au niveau marocain et selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca [24], la moyenne d'âge du cancer du sein est 49,5 ans avec une préférence pour la tranche d'âge 40-49ans<sup>[37]</sup>.

Dans notre étude, l'âge moyen des patientes était de 52,42 ans, avec des extrêmes de 32 et 93 ans.

## **2. Parité**

L'âge à la première grossesse menée à terme est connu pour être fortement lié au risque de cancer du sein tel que : plus la première grossesse est tardive plus le risque de cancer du sein augmente avec une estimation à 3% par année supplémentaire.

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares<sup>[47]</sup>.

Les femmes ayant eu huit à neuf accouchements présentent une réduction du risque d'environ 30 % par rapport à celles ayant eu cinq accouchements. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements<sup>[48]</sup>.

Dans notre étude, 47% des patientes étaient multipare, 41% des patientes étaient nullipare et seulement 13% avaient un seul enfant.

## **3. Ménopause**

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause.

Ce mécanisme est expliqué par production prolongée des hormones ovariennes<sup>[48]</sup>.

- En milieu rural sud-africain, l'âge d'installation de la ménopause est de 50,7 ans dans les milieux socio-économiques élevés, et de 48,4 quand il est bas<sup>[49]</sup>.

- Une étude réalisée au centre d'oncologie du CHU Mohamed VI de Marrakech a porté sur des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé : les patientes ménopausées ont représenté 60% des cas<sup>[50]</sup>.
- Une étude transversale dans le service de gynécologie obstétrique du centre hospitalier mère-enfant « Le Luxembourg » de Bamako entre les années 2016 et 2021 : parmi les 70 cas de tumeurs maligne de sein les patientes ménopausées représentaient 28,6% et il s'agissait pour la plupart des multi gestes 61,4% et de multipares 65,7%<sup>[51]</sup>.
- Dans notre étude, 54% de nos patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic, et 42% d'entre elles étaient toujours en période d'activité génitale.

#### **4. Habitudes toxiques**

Dans une étude menée au centre Mohammed VI pour les traitements des cancers de Casablanca, seules 5,9% des femmes enquêtées ont déclaré avoir consommé de l'alcool et une minorité a déclaré être ex-fumeuse ou fumeuse, avec respectivement 4,3% et 2,3%<sup>[52]</sup>.

Cependant, dans d'autres études, le lien entre la consommation d'alcool et le cancer du sein est bien établi. McCarty et al. rapportaient une élévation du risque relatif du cancer mammaire chez les consommatrices d'alcool, que ce soit avant ou après la ménopause<sup>[53]</sup>.

Une revue des chercheurs de l'American Cancer Society a révélé que les femmes qui ont commencé à fumer plus de 10 ans avant la naissance de leur premier enfant avaient un risque de cancer du sein 18% plus élevé que les femmes qui n'avaient jamais fumé. Certaines études suggèrent que la fumée

secondaire peut augmenter le risque, en particulier lorsque l'exposition se produit dans l'enfance et pour le cancer du sein pré ménopausique<sup>[45]</sup>.

Dans notre étude, aucune patiente n'a rapporté de notion de tabagisme actif ou passif, ni d'alcoolisme.

## **5. Antécédents-familiaux de néoplasie**

Les premières études épidémiologiques ont fait ressortir une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant des antécédents familiaux, avec un risque relatif de 1,5 à 1,8 en cas d'antécédents de second degré, et de 1,4 à 13,6 en cas d'antécédents de premier degré.<sup>[54]</sup>

On estime ainsi que 5 % des cancers du sein seraient liés à une prédisposition génétique <sup>[51]</sup> .

Les mutations les plus fréquentes touchent les gènes BRCA1 et BRCA2, avec une implication dans environ 80 % des formes héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire et dans 65% des formes héréditaires de cancers du sein isolés.

Il existe un risque associé de cancer de l'ovaire, le risque moyen cumulé au cours de la vie, associé à BRCA 1 est de 40 % : celui associé à BRCA 2 est de l'ordre de 20 % <sup>[54]</sup>.

Le risque d'avoir un cancer du sein est double chez une femme dont la mère ou la sœur a eu la maladie <sup>[54]</sup>.

Certaines mutations génétiques héréditaires sont liées à un syndrome du cancer familial (aussi appelé syndrome du cancer héréditaire), comme le syndrome de Lynch. Environ 5 à 10 % de tous les cancers sont héréditaires.

Dans notre étude, un ATCD de cancer dans la famille a été rapporté chez 19% de nos patientes, le cancer du sein seul a été rapporté chez 80%, un cancer

de poumon chez 10% et un cancer de côlon chez 10% également tandis que le cancer de l'ovaire n'a été observé chez aucune de ces patientes.

### **III. Présentation clinique**

#### **1. Circonstances de découverte**

Deux formes sont décrites classiquement : le cancer du sein métastatique d'emblée qui représente 1% des cas de cancer et plus fréquemment le cancer du sein traité au stade précoce qui devient métastatique au cours du temps.

Il s'agit d'une maladie hétérogène avec deux extrêmes : la maladie peut être à progression rapide avec de nombreuses localisations viscérales, résistantes à l'hormonothérapie et ou à la chimiothérapie avec une survie courte ou bien la maladie est indolente, lente d'évolution avec métastases osseuses par exemple, sensibles à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie avec plusieurs années de survie.

Les facteurs qui peuvent expliquer la différence sont : l'intervalle libre sans maladie par rapport au traitement adjuvant, le statut des récepteurs hormonaux, les sites de la maladie métastatique, le volume de la maladie métastatique, le performance statuts et les comorbidités, le statut HER2-neu et la réponse au premier traitement (hormonothérapie et/ou chimiothérapie) [55].

### **1.1. Cancer de sein métastatique de novo**

Le diagnostic d'un cancer de sein métastatique de novo peut être fait suite au bilan d'extension (Scanner TAP, Scintigraphie osseuse, PET scanner) d'un cancer de sein découvert lui-même dans les circonstances suivantes :

- Autopalpation d'un nodule mammaire.
- Lors d'un examen clinique anormal : nodule palpable, écoulement unipore mamelonnaire sérosanglant, maladie de Paget du mamelon.
- Lors d'un examen mammographique de dépistage.
- Lors d'un examen d'imagerie effectué avant 50 ans chez une femme à risque élevé de cancer du sein.

La découverte d'un nodule du sein à l'autopalpation demeure le motif de consultation le plus fréquent. Toutefois, chez les femmes mutées, plus jeunes, il s'agit essentiellement d'un cancer découvert en dépistage qu'il faudra ne pas rater et savoir caractériser<sup>[56]</sup>.

### **1.2. Cancer de sein en rechute métastatique**

La détection d'une rechute métastatique du cancer du sein peut survenir dans diverses circonstances, souvent lors du suivi post-traitement. Voici quelques références qui détaillent ces situations<sup>[57]</sup>.

- ❖ Surveillance médicale régulière : Après un cancer du sein, un suivi clinique et radiologique est mis en place. Une récurrence métastatique peut être détectée lors de ces contrôles, parfois avant l'apparition de symptômes.
- ❖ Apparition de nouveaux symptômes : Les métastases peuvent provoquer des symptômes spécifiques selon leur localisation :
  - *Osseuses* : douleurs osseuses persistantes, fractures

spontanées.

- *Pulmonaires* : essoufflement, toux persistante.
  - *Hépatiques* : fatigue importante, jaunisse, douleurs abdominales.
  - *Cérébrales* : maux de tête, troubles de la vision, vertiges.
- ❖ Examens d'imagerie pour une autre raison : Une rechute métastatique peut être découverte fortuitement lors d'un scanner, d'une IRM ou d'une échographie demandée pour un autre motif médical.
- ❖ Anomalies biologiques : Des analyses sanguines peuvent révéler des anomalies évocatrices, telles que l'augmentation des marqueurs tumoraux (CA 15-3, CEA) ou des troubles hépatiques ou osseux.

Les résultats de notre étude montrent que l'autopalpation d'un nodule du sein, était le premier motif de consultation. Il était présent chez 84% des patientes.

## **2. Examen des seins**

Il comporte l'inspection et la palpation des seins en position debout puis couchée et permet de préciser les caractéristiques de la tumeur mammaire. Il peut être strictement normal lorsque la tumeur est de petite taille et/ou le volume mammaire important.

L'inspection : doit rechercher une asymétrie des seins, une augmentation du volume mammaire, l'existence ou non des signes cutanés, une rétraction de la peau ou de la plaque aréolo mamelonnaire (examen réalisé les bras pendants puis relevés), la présence ou l'absence de maladie de Paget.

La palpation : est effectuée mains à plat par une pression douce par mouvements rotatifs faisant rouler la glande sur le grill costal, quadrant par quadrant (environ 60% des cancers se localisent dans le quadrant super-externe).

Elle doit évaluer : la localisation, la taille, la consistance, la sensibilité, la netteté des contours, la mobilité par rapport à la peau par le pincement de la peau en regard de la tumeur à la recherche d'une adhérence voire d'un envahissement et au plan profond par la manœuvre de Tillaux (adduction contrarié du bras permettant la contraction du muscle grand pectoral). La pression mamelonnaire à la recherche d'un écoulement est nécessaire et qui peut être considéré comme:

- ❖ Non suspect s'il est ancien et intermittent, provoqué, bilatérale, pluri canalaire, de couleur blanche (aspect lactescent, crémeux, marron, ou verdâtre).
- ❖ Suspect s'il est d'apparition récente spontanée, unilatérale, uni canalaire, de couleur claire translucide, jaune (séreux), rouge (sanglant), ou noir.



**Figure 31:** Image de rétraction mamelonnaire lors d'un cancer du sein



**Figure 32:** Aspect de peau d'orange



**Figure 33:** Cancer du sein inflammatoire

## **2.1. Latéralité**

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche.

L'atteinte bilatérale est rare et elle est retrouvée que dans 1%-2% des cas[43,58].

Dans notre série, le côté droit était retrouvée chez 59% des patientes.

## **2.2. Le siège**

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints.

Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe[59].

Dans notre série, tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du quadrant supérieur avec un taux de 82,6%.

## **3. L'examen des aires ganglionnaires**

L'examen des aires ganglionnaires est systématique devant toute symptomatologie mammaire ainsi que dans le cadre d'examen clinique de dépistage.

Il doit être bilatéral et comparatif il évalue les aires axillaires et sus claviculaires ; les aires mammaires internes ne sont pas accessibles à l'examen clinique. Les signes d'envahissement sont appréciés sur le volume, la consistance, et la mobilité des adénopathies.

L'examen clinique doit être finalisé par un examen général qui aura comme cible les principaux sites métastatiques : poumons, abdomen (hépatomégalie, ascite), pelvis (ovaires) et squelette. Ainsi qu'un schéma daté comprenant les résultats de cet examen demeure toujours souhaitable<sup>[59]</sup>.

## IV. L'étude para clinique

### 1. Données paracliniques à visée diagnostique

#### 1.1. Mammographie

Examen de dépistage par excellence, et le premier examen diagnostique en imagerie mammaire, de préférence réalisé en première partie du cycle. Une mammographie classique comporte des clichés bilatéraux de face et oblique externe. Parfois, des incidences complémentaires seront réalisées : medio latérale, clichés localisés et localisés agrandis.

Les critères de qualité sont importants, surtout pour l'incidence oblique: visualisation du sillon sous mammaire et du muscle grand pectoral. L'interprétation nécessite une comparaison des deux seins en opposant les clichés selon les mêmes incidences[59].

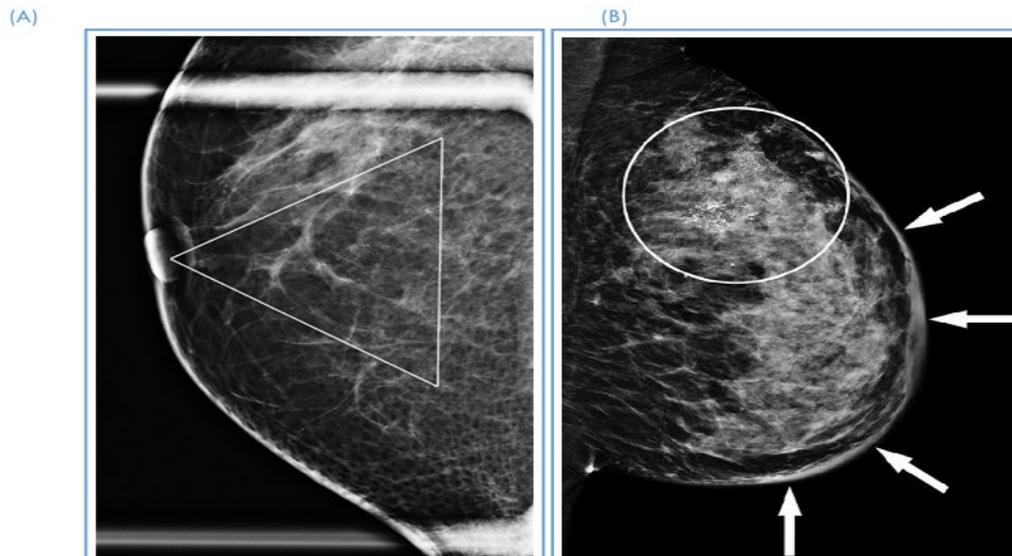
La conclusion utilise la classification de l'American College of Radiology (ACR)264 pour préciser le degré de suspicion de malignité (Tableau 4).

ACR	
ACR 0	L'évaluation mammographique est incomplète : ▶nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison.
ACR 1	Normal
ACR 2	Constatations bénignes
ACR 3*	Anomalie probablement bénigne (- de 2 % de risque de malignité) : ▶proposition d'une surveillance initiale à court terme
ACR 4	Anomalie suspecte : ▶une biopsie doit être envisagée
ACR 4A	Valeur Prédictive Positive Faible (2-10 %)
ACR 4B	Valeur Prédictive Positive Intermédiaire (10-50 %)
ACR 4C	Valeur Prédictive Positive Forte (>50 %)
ACR 5	Haute probabilité de malignité $\geq$ 95 % : ▶une action appropriée doit être entreprise (presque certainement malin)
ACR 6	Résultat de biopsie connu : ▶malignité prouvée : une action appropriée doit être entreprise.

\*

ACR 3 : la règle de ne pas biopser, mais à discuter en fonction des antécédents et de la patiente. Si nodule ou opacité : contrôle à 4 mois Si micro calcification : contrôle à 6 mois

**Tableau 4:** Classification mammographique ACR (ACR BI-RADS, 2014)63

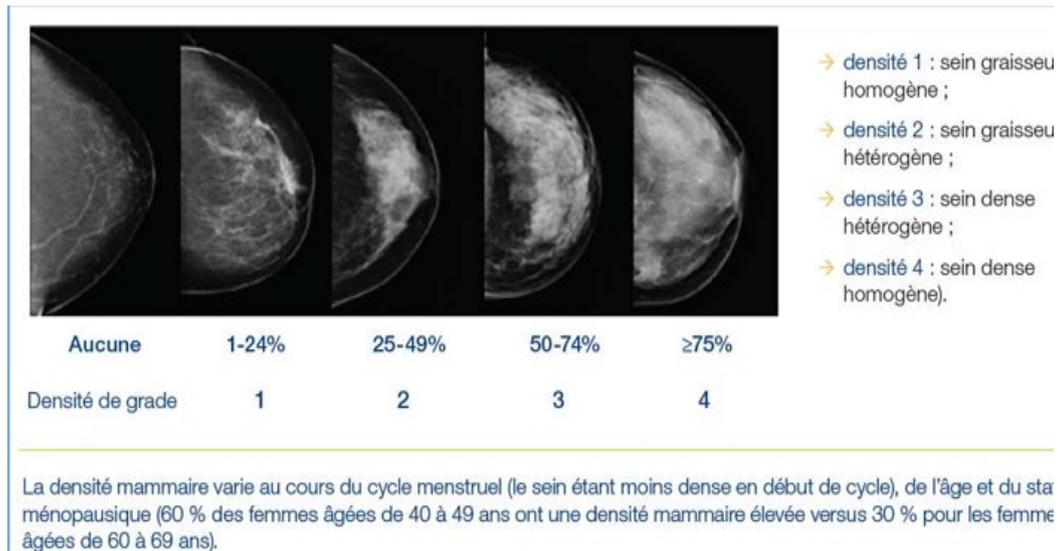


**Figure 34:** (A) Mammographie, incidence médio latérale : microcalcifications pléomorphes à distribution segmentaire (triangle) du sein droit.  
(B) Mammographie, incidence oblique : microcalcifications pléomorphes des quadrants supérieurs (cercle) avec épaissement cutané diffus (flèches) correspondant à un cancer du sein inflammatoire T4d2<sup>[65]</sup>

## 1.2. Echographie mammaire/Echographie axillaire

L'échographie mammaire occupe une place importante dans le dépistage et le diagnostic du cancer du sein, ses principales indications sont : la présence d'une anomalie clinique, la détection d'une anomalie mammographique, une densité-mammaire de type 3 et 4 et certains seins de densité de type 2 avec regroupement glandulaire rétro-aréolaire<sup>[59]</sup>.

L'échographie vient compléter la mammographie en cas de masse visible et/ou de seins denses (densité ACR 3 ou 4, mastose, dystrophie) rendant son analyse très difficile car pouvant masquer de petites lésions ayant la même densité que le tissu mammaire environnant (Figure 41)<sup>[60]</sup>.

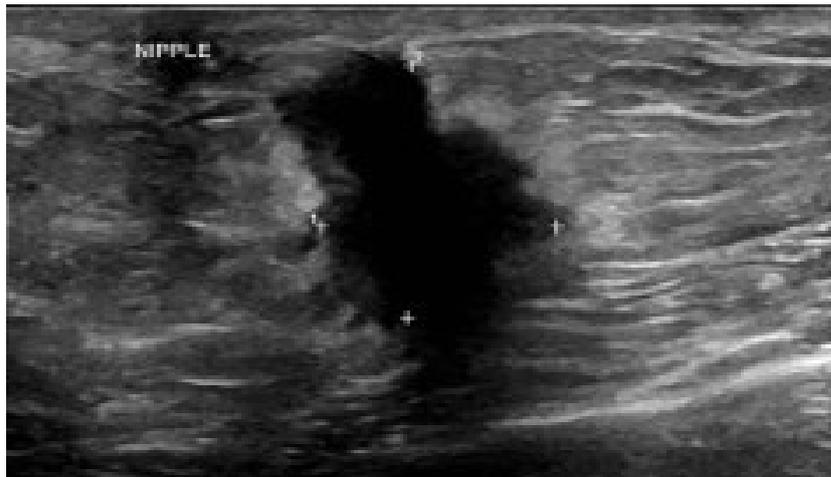


**Figure 35:** Catégories de pourcentage de densité mammaire à la mammographie<sup>[61]</sup>

L'échographie axillaire est réalisée en cas d'adénopathie cliniquement suspecte (recommandations INCa 2012). Cette exploration fait aujourd'hui partie du bilan systématique préopératoire d'un cancer du sein. Elle permet d'effectuer des prélèvements échoguidés cytologiques et anatomopathologiques. Cet examen a donc un intérêt thérapeutique en cas de positivité de la ponction ganglionnaire. Il permet d'éviter la pratique du ganglion sentinelle pour proposer un curage axillaire d'emblée.

Catégories d'évaluation en échographie	
Catégorie 0 - Incomplet	Une imagerie additionnelle est nécessaire avant l'évaluation finale
Catégorie 1 - Normal	Pas de lésion trouvée (surveillance de routine)
Catégorie 2 - Constatations bénignes	Pas de signe de malignité ; par exemple kyste (surveillance de routine selon l'âge, prise en charge clinique)
	Probabilité de malignité <2 % : aspect de
Catégorie 3 - Anomalie probablement bénigne	fibroadénome, kystes compliqués, amas de microkystes (surveillance initiale à court terme)
Catégorie 4 - Anomalie suspecte	Probabilité de malignité intermédiaire, une biopsie doit être envisagée
Catégorie 5 - Haute probabilité de malignité	Cancer presque certain (probabilité de malignité >95 %), une action appropriée doit être entreprise
Catégorie 6 - Cancer connu	Malignité prouvée par biopsie, avant d'instituer le traitement

**Tableau 5:** Catégories d'évaluation en échographie ACR (American College of Radiology)<sup>[62]</sup>BI-RADS –Ultrasons 2003 ; Edition française.



**Figure 36:** Echographie du sein gauche : masse hypo échogène mal limitée avec cône d'ombre postérieur<sup>[63]</sup>

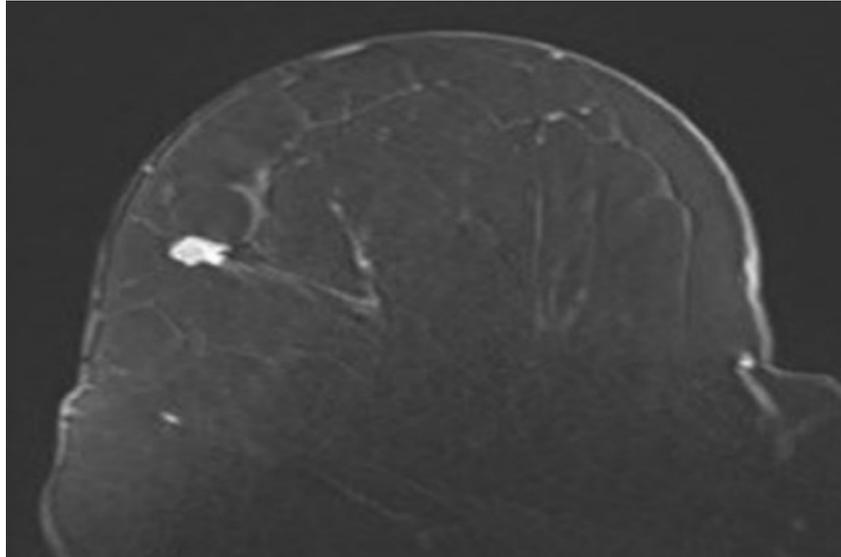
### 1.3. IRM mammaire

L'IRM a une excellente sensibilité dans le diagnostic de cancer du sein, supérieure à 90 % pour les cancers invasifs. En revanche, la spécificité est moyenne avec des chiffres variants entre 40 et 80. Du fait de cette spécificité moyenne, pour garder une valeur prédictive positive acceptable, l'utilisation de l'IRM en dépistage ne peut être envisagée que dans la population de patientes ayant une prévalence de cancer élevée, et pour laquelle la mammographie est en difficulté<sup>[64]</sup>.

Elle reste un examen de deuxième intention en aval de la mammographie et de l'échographie, ses indications, selon European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) sont<sup>[64]</sup> :

<p>❖ <b>Dépistage :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Les patientes présentant des mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53.</li> <li>✓ les patientes à risque d'au moins 50 % de mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53.</li> <li>✓ Les patientes présentant une apparentée du premier degré avec des patientes à mutation prouvée.</li> <li>✓ Les patientes non testées ou avec des tests non conclusifs pour une mutation BRCA avec un risque relatif supérieur ou égal à 20–30 %.</li> <li>✓ Les patientes qui ont eu une radiothérapie pour lymphome du manteau avant 30 ans, l'IRM devant commencer huit ans après leur traitement.</li> </ul>
<p>❖ <b>Diagnostic :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Cancer lobulaire invasif.</li> <li>✚ Patiente à haut risque de cancer du sein (supérieur ou égal à 20–30 %).</li> <li>✚ Patiente de moins de 60 ans avec une discordance d'au moins 1 cm en taille entre la mammographie et l'échographie, avec impact attendu sur la décision thérapeutique.</li> <li>✚ Patiente programmée pour un traitement complémentaire par irradiation partielle sur les données de l'examen clinique et de l'imagerie conventionnelle.</li> <li>✚ Patiente jeune de moins de 40 ans.</li> <li>✚ Dissociation radio-clinique (ex : diagnostic clinique de cancer avec mammographie normale).</li> </ul>
<p>❖ <b>Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Une IRM pré-chimiothérapie néoadjuvante doit être réalisée chez les patientes avec un cancer du sein opérable traité par chimiothérapie néoadjuvante en vérifiant qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique.</li> <li>✚ Une IRM d'évaluation est recommandée à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.</li> </ul>
<p>❖ <b>Suivi après prothèses à but esthétique ou chirurgie de reconstruction :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Patientes avec des signes cliniques compatibles avec une rupture de prothèse, l'IRM est recommandée pour confirmer ou exclure une rupture après l'image conventionnelle.</li> <li>✚ Patientes avec des implants et des symptômes de maladie du sein (exemple : masse), l'IRM est recommandée après une imagerie conventionnelle non concluante.</li> <li>✚ Patientes symptomatiques qui ont bénéficié de chirurgie d'augmentation de volume du sein par injection directe de gel.</li> <li>✚ Patientes symptomatiques, quand l'imagerie conventionnelle est négative ou douteuse.</li> </ul>
<p>❖ <b>Recherche d'un cancer occulte dans le bilan de métastases :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ L'IRM est indiquée devant une maladie métastatique d'origine mammaire possible ou probable (typiquement ganglions axillaires) et un examen clinique et une imagerie conventionnelle négative</li> </ul>
<p>❖ <b>Récidive d'un cancer du sein traité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Devant des signes ne permettant pas de conclure sur l'imagerie conventionnelle entre récidive et cicatrice et si la biopsie ne peut pas être réalisée pour des raisons techniques ou ne peut pas être réalisée de façon fiable.</li> <li>✚ Lorsqu'une récidive de cancer du sein a été confirmée, la place de l'IRM doit être envisagée comme vu dans le bilan d'extension préopératoire (sauf que dans la plupart des cas, le problème de l'extension homolatérale ne se pose pas puisqu'une mastectomie sera souvent indiquée).</li> </ul>
<p>❖ <b>Cancer Inflammatoire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Après traitement d'une mastite présumée, si les doutes persistent quant à la présence d'un cancer sous-jacent.</li> </ul>
<p>❖ <b>Écoulement mammaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ l'IRM pourrait être une alternative à la galactographie si celle-ci échoue pour des raisons techniques ou si la patiente refuse la procédure.</li> </ul>

Tableau 6: Indication de l'IRM mammaire dans le cancer du sein métastatique



**Figure 37:** Aspect IRM d'un cancer du sein, T1 en saturation des graisses après injection. Masse irrégulière à bord irrégulier : lésion ACR 4. Carcinome canalaire infiltrant [65]

## **2. Bilan d'extension radiologique**

Selon les recommandations récentes de l'ESMO concernant le bilan d'extension dans le cancer du sein précoce, les métastases asymptomatiques à distance sont rares et la plupart des patientes ne bénéficient donc pas de tests de laboratoire exhaustifs (dont les marqueurs tumoraux) ou encore d'examens radiologiques poussés. Le bilan sanguin minimal (hémogramme complet, tests de la fonction hépatique et rénale, niveaux de phosphatase alcaline et de calcium) est recommandé avant toute chirurgie et thérapie systémique (néo) adjuvante. Examens radiologiques[66].

- **Exploration du squelette** : La scintigraphie osseuse est la méthode la plus sensible pour détecter les métastases osseuses. A défaut, une radiographie, une TDM ou une IRM localisée peuvent être réalisées.
- **Exploration du foie** : Les méthodes diagnostiques sont la clinique, l'échographie hépatique, TDM/IRM et la biopsie hépatique.

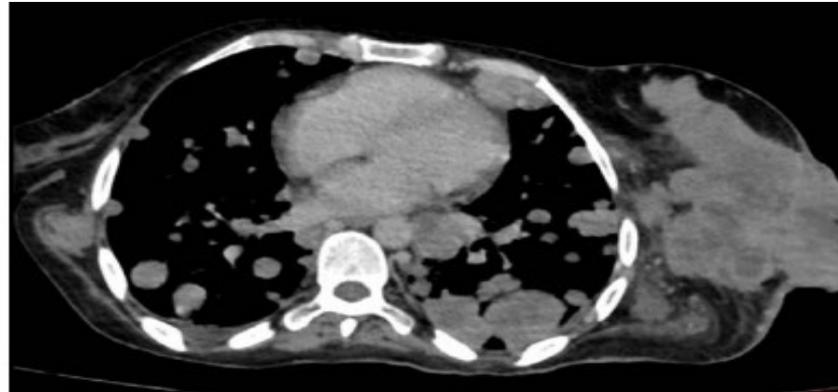
L'échographie est l'examen de première intention.

L'examen scanographique n'est pas proposé comme examen de première intention.

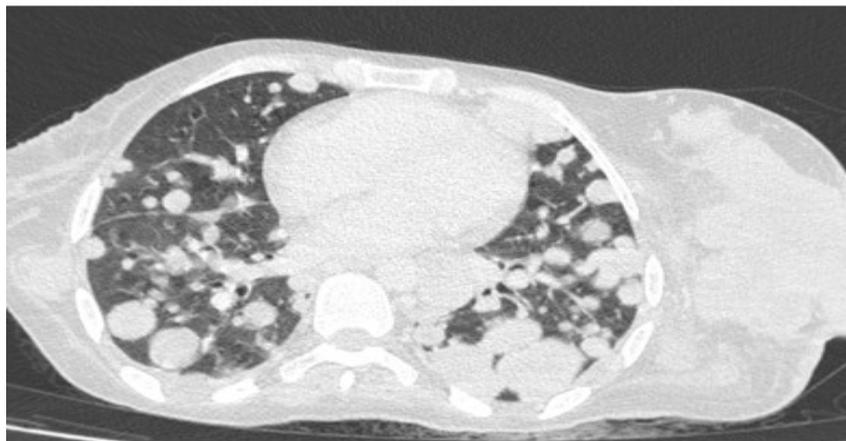
- **Exploration du thorax** La radiographie pulmonaire standard est l'examen de première intention.

Le scanner thoracique, la fibroscopie bronchique et la ponction pleurale ne seront réalisés qu'en cas d'anomalie sur les radiographies simples du thorax. La radiographie thoracique était normale pour toutes nos patientes.

La tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne garde tout son intérêt dans le diagnostic et la détection précoce des métastases viscérales et pulmonaires avec une sensibilité et spécificité élevé.

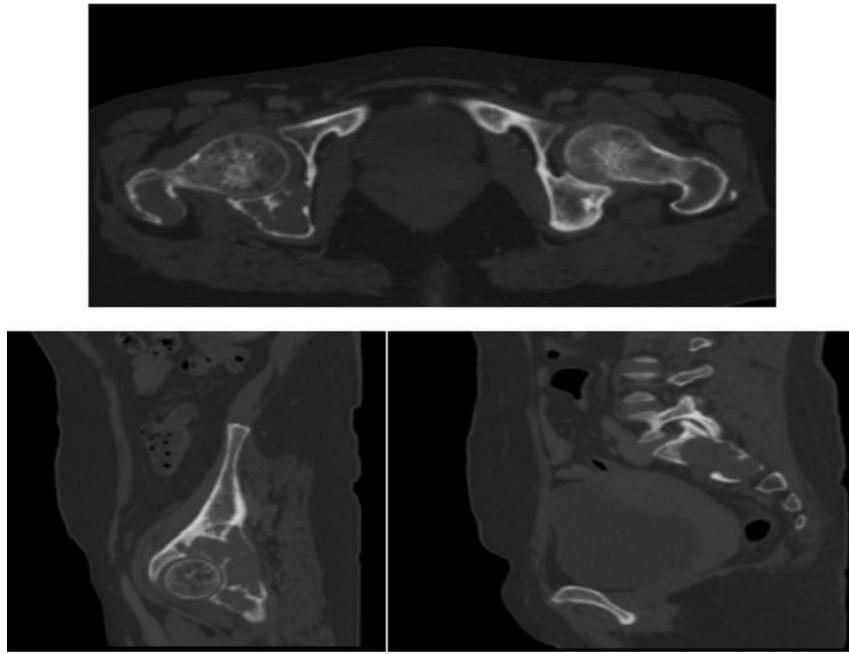


(a)

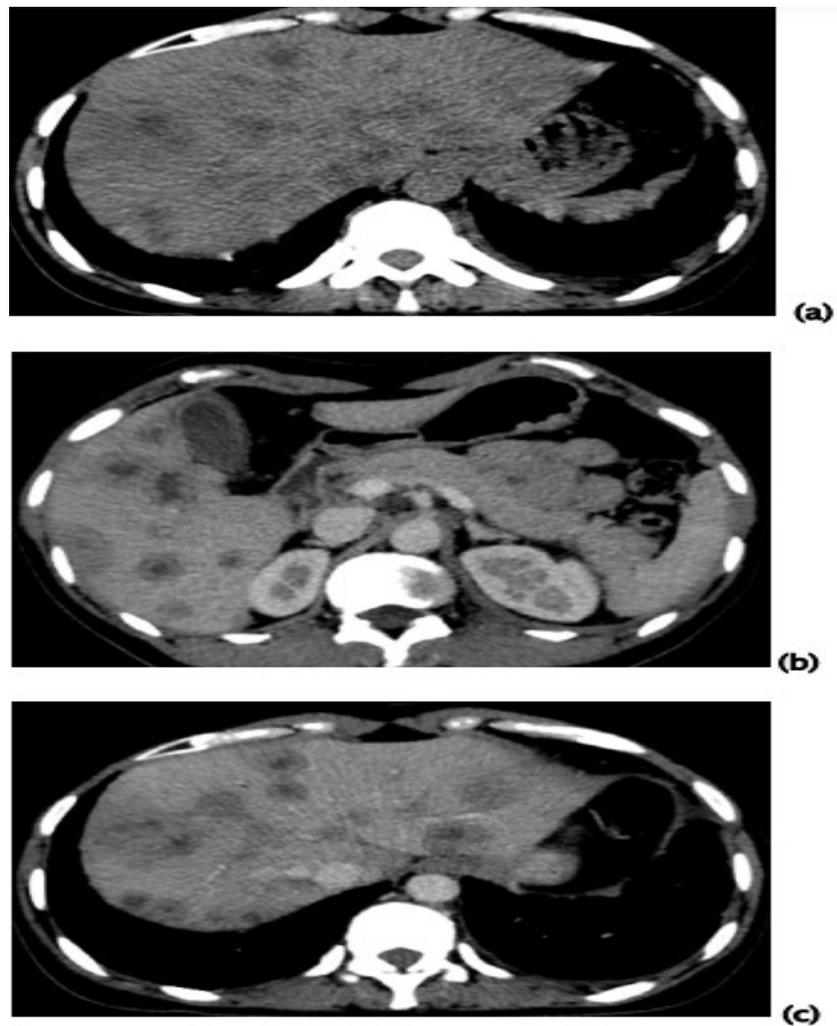


(b)

**Figure 38:** Images scannographiques en coupes axiales en fenêtre mediastinale (a) et parenchymateuse (b) montrant des multiples nodules pulmonaires bilatéraux et épars de tailles et de formes variables réalisant l'aspect en lâcher de ballon.



**Figure 39:** Images scannographiques en fenêtre osseuse montrant des lésions osseuses lytiques des os iliaques, sacrum et fémorale supérieure droite avec rupture corticale



**Figure 40:** Images scannographiques axiales sans injection (a) et avec injection de PDC (b,c): montrant multiples lésions nodulaires hépatiques, de forme et de taille variable, spontanément hypodenses et rehaussées en cible après injection de PDC

## **2.1. La tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne**

La tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne garde tout son intérêt dans le diagnostic et la détection précoce des métastases viscérales et pulmonaires avec une sensibilité et spécificité élevée<sup>[60]</sup>.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen le plus utilisé dans notre contexte pour le diagnostic et le suivi des métastases pulmonaires, osseuses et hépatiques. L'IRM et la tomographie par émission de positron peuvent compléter le bilan de métastases osseuses.

Le couple scanner TAP et scintigraphie osseuse doit être considéré à l'heure actuelle comme le bilan d'extension standard et le TEP-scan doit rester un examen de deuxième intention car deux fois plus couteux et étant moins spécifique en termes de détection de métastases.

## **2.2. Tomographie par émission de positons (TEP-TDM)**

La qualité du bilan d'extension est primordiale, tant pour les techniques d'imagerie utilisées, que pour les délais de réalisation. Pour le cancer du sein, lorsqu'un bilan d'extension est utile (atteintes ganglionnaires, tumeurs localement avancées) l'Institut national du cancer et la Haute autorité de santé préconisent la réalisation préférentielle d'une tomographie par émission de positons (TEP) au (18F)-fluorodésoxyglucose.

La TEP-TDM au FDG permet d'analyser l'ensemble des organes en une seule exploration, avec des performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvienne, échographie hépatique, scintigraphie osseuse).

Un bilan d'extension précis permet d'évaluer la masse tumorale locorégionale et métastatique. Il permet de définir les patientes en situation oligométastatique, qui sont les meilleures candidates à une intensification du traitement locorégional [67] .

A l'heure actuelle, il semble utile de réaliser un bilan d'extension chez toute patiente à partir du stade clinique IIB.

Dans notre série, le bilan d'extension para clinique réalisé chez nos patientes a comporté une:

- ❖ Echographie abdominale chez 34% des patientes
- ❖ TDM thoraco abdomino-pelvienne chez 100% des patientes.
- ❖ Scintigraphie osseuse chez 72% des patientes.

### **2.3. Site métastatique**

- On estime que 20 à 30 % des cancers du sein à un stade précoce évolueront vers une maladie métastatique, et que 6 à 10 % de toutes les femmes atteintes de cancer du sein aux États-Unis présentent un cancer du sein de stade IV au moment du diagnostic (appelé cancer du sein métastatique de novo)[68].
- Géré par le National Cancer Institute, le programme SEER est le plus grand ensemble de données publiques sur le cancer au monde. Il comprend 18 registres de cancer basés sur la population et couvre environ 26 % de la population des États-Unis à travers plusieurs régions géographiques :
- Le plus grand sous-groupe était celui des métastases osseuses, représentant 39,8 % de tous les patients, suivi par les métastases multiples 33,07%, les métastases pulmonaires 10,94 %, les

métastases hépatiques 7,34 %, les autres métastases 7,34 %, et les métastases cérébrales 1,51 %<sup>[68]</sup>.

- Une étude de cohorte rétrospective au CHU Gabriel Touré au Bamako-Mali a objectivé que les poumons étaient le site de métastases dans deux tiers des cas.

Ces métastases pulmonaires étaient uniques dans 43,3% des cas. Les métastases hépatiques ont représenté 35% et elles étaient uniques dans 20%.

Quant aux métastases osseuses, elles représentaient 21,6% et étaient uniques dans 1,7%<sup>[51]</sup>.

- Dans notre étude, le site métastatique le plus fréquent a été l'os qui a été retrouvé chez 75% des patientes, il était seul chez 6% d'entre elles, et associé à d'autres localisations dans les 94% restantes. Les métastases pulmonaires ont été retrouvées dans 56% des cas et l'atteinte hépatique a été retrouvée chez 59% des patientes.

## V. Etude anatomopathologique

### 1. Type histologique

Carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus prédominant suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles comme a démontré l'étude de Lin et al<sup>8</sup> où le carcinome canalaire infiltrant représentait le type histologique le plus fréquent (93.2%)<sup>[69]</sup>.

Dans la littérature, le pourcentage de carcinome type NOS varie entre 80% et 92,3%.

En contrepartie, le CLI ne représente que 15% des carcinomes infiltrant du sein et survient à un âge légèrement plus élevé par rapport à celui du carcinome type NOS.

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 94% des cas soit alors que le carcinome lobulaire ne représentait que 6% des cas.

### 2. Grade S.B.R

Le grade histologique d'Elston et Ellis<sup>[70]</sup> s'établit en tenant compte de trois facteurs:

- ❖ La différenciation tubuloglandulaire à partir de laquelle on établit un score de 1 à 3 en fonction de la proportion de structures glandulaires ou polyadénoïdes au sein de la prolifération tumorale :
  - Score 1 : bien différencié (> 75 % de la surface tumorale).
  - Score 2 : moyennement différencié (10-75 % de la surface tumorale).
  - Score 3 : peu différencié (moins de 10 % de la surface tumorale).

- ❖ Le pléomorphisme nucléaire, apprécié sur la population cellulaire prédominante :
  - Score 1 : noyaux à la fois réguliers entre eux et dont la taille est inférieure à deux fois la taille des noyaux des cellules normales.
  - Score 3 : noyaux réguliers entre eux mais dont la taille est supérieure à trois fois celle des noyaux des cellules normales ou irrégulières avec une variation de taille allant d'une à trois fois celle des noyaux des cellules normales.
  - Score 2 : tout ce qui ne relève pas des scores 1 et 3.
- ❖ Le compte mitotique qui est établi en comptant le nombre de mitoses retrouvées sur dix champs microscopiques au grossissement 400. En fonction du nombre de mitoses et du diamètre du champ microscopique, un score est attribué de 1 à 3.

La somme des trois scores varie de 3 à 9 et permet d'attribuer le grade d'Elston et Ellis :

- Grade 1 : pour une somme allant de 3 à 5.
- Grade 2 : pour une somme allant de 6 à 7.
- Grade 3 : pour une somme allant de 8 à 9.

Globalement, il y a environ 20 % de tumeurs de grade 1, 35-50 % de tumeurs de grade 2, 35-50 % de tumeurs de grade 3.

Selon les données de la littérature, le grade histopronostique 3 de SBR est associé à un mauvais pronostic dans le cancer du sein métastatique RH+ HER2- par rapport au grade 1 et 2 [45].

Dans notre série, le grade III est prédominant avec un pourcentage de 74%.

## **VI. Profil immunohistochimique et moléculaire**

### **Récepteurs hormonaux**

Ce sont des facteurs de transcription nucléaire via des sites de liaisons spécifiques au niveau de l'ADN. Les tumeurs au sein dont les récepteurs hormonaux sont positifs (RH+), sont dites « lumineales », sont plus susceptibles de réagir à l'hormonothérapie. Les tumeurs dont les récepteurs sont positifs à l'œstrogène (RE+) et à la progestérone (RP+) sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-) [71].

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique. L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, œstrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Le seuil de positivité est fixé à 1% de cellules marquées [71].

#### **➤ Méthodes de détection et d'évaluation de l'expression des marqueurs**

L'évaluation immunohistochimique repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques qui se lient aux protéines cibles et sont visualisés par une réaction colorimétrique au microscope.

#### **A. Technique d'immunohistochimie (IHC) en laboratoire**<sup>[72]</sup>

- 1. Fixation des tissus :** Les échantillons sont fixés dans du formol et inclus en paraffine.
- 2. Coupes histologiques :** Des sections fines (3–5 µm) sont préparées sur des lames.

### **3. Coloration par anticorps spécifiques :**

- Des anticorps primaires dirigés contre les marqueurs cibles (ex : ER, PR) sont appliqués.
- Des anticorps secondaires couplés à une enzyme (peroxydase) permettent la détection.

### **4. Révélation et visualisation :**

- La réaction est amplifiée et colorée à l'aide d'un substrat comme la diaminobenzidine (DAB), qui donne une teinte brune observable au microscope.

## **B. Méthodes d'évaluation qualitative et quantitative[73]**

L'évaluation des marqueurs repose sur deux aspects :

### **1. L'intensité de la coloration**

- Faible (1+) : Coloration légère et difficile à observer.
- Modérée (2+) : Coloration intermédiaire, nécessitant souvent une validation complémentaire.
- Forte (3+) : Coloration intense, indiquant une expression élevée.

### **2. Le pourcentage de cellules colorées**

- L'observateur estime le pourcentage de cellules tumorales positives.

## **C. Méthodes de quantification avancée**

- Évaluation visuelle par pathologistes : Méthode classique mais subjective.
- Analyse assistée par ordinateur : Des logiciels spécialisés analysent l'intensité et la répartition de la coloration.

## **2. La surexpression du gène Her2** <sup>[71]</sup>

HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance epidermal growth factor receptor (EGFR). HER2 ne possède pas de site de liaison propre pour les facteurs de croissance, mais il est le partenaire privilégié d'hétérodimérisation des autres récepteurs de la même famille (HER1, HER3, HER4) lorsque ceux-ci sont activés. HER2 possède des sites tyrosine kinase au niveau de son domaine intracytoplasmique qui sont activés par phosphorylation lors de la formation d'hétérodimères HER2/HER1, HER2/HER3, HER2/HER4. L'activation de HER2 entraîne une activation des voies de signalisation intracytoplasmiques, PI3K favorisant la survie et MAPK favorisant la prolifération cellulaire. Dans 10 à 15 % des cancers du sein, le gène codant pour HER2 situé sur le chromosome 17 en 17q21-22 est amplifié. Cette amplification se traduit par une surexpression de la protéine HER2 et a un effet oncogénique.

On peut détecter la surexpression protéique par immunohistochimie et l'amplification génique par hybridation in situ.

L'**immunohistochimie (IHC)** évalue le pourcentage des cellules tumorales marquées et l'intensité de ce marquage.

L'**hybridation in situ en fluorescence (FISH)** évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses.

Si les résultats de l'IHC ne sont pas clairs, on peut avoir recours à la FISH pour obtenir un résultat plus sûr.

Dans la littérature, environ 20% à 25% des patientes atteintes de cancer du sein présentent une surexpression du récepteur HER2 positif<sup>[40]</sup>.

Dans notre série, aucune patiente ne surexprime l'oncoprotéine Her2.

### **3. La surexpression de la protéine Ki67 :**

La surexpression de Ki-67 dans le cancer du sein métastatique RH+ HER2- est un facteur pronostique clé influençant la prise en charge thérapeutique.

En tant que marqueur de prolifération cellulaire, un Ki-67 élevé (>20-30%) est associé à une croissance tumorale rapide, une réponse moindre à l'hormonothérapie, et un risque accru de progression métastatique<sup>[74]</sup>. Dans cette sous-population de patientes, un Ki-67 élevé oriente souvent vers une prise en charge plus agressive incluant une combinaison d'hormonothérapie et d'inhibiteurs de CDK4/6, voire une chimiothérapie en cas de progression rapide<sup>[75]</sup>.

De plus, certaines études suggèrent que Ki-67 pourrait être un marqueur prédictif de la résistance aux thérapies ciblées, rendant nécessaire une surveillance plus étroite et une adaptation des stratégies thérapeutiques<sup>[76]</sup>. Ainsi, son évaluation joue un rôle essentiel dans la stratification du risque et l'optimisation du traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2-.

### **4. Classification moléculaire :**

Les études fondatrices de cette classification moléculaire ont été initiées par les travaux de Pérou et Sorlie, utilisant un panel de 534 gènes. Ceux-ci ont défini 5 groupes en fonction de leur profil d'expression moléculaire. Ces cinq sous-types sont <sup>[11]</sup>:

- ❖ **Le sous-type Luminal A** : montre une forte expression des récepteurs à l'œstrogène, et à la progestérone, alors que l'hercept test est négatif. Il montre également une positivité des cytokératines

luminales 8, 18 et 19 ainsi que le gène GATA3, et une faible expression des gènes liés à la prolifération.

Il présente la meilleure évolution clinique et il est caractérisé par un meilleur pronostic. Les tumeurs lumineales A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie antihormonale.

- ❖ **Le sous type Luminal B** : possède le même profil immunohistochimique que le type précédant. Cependant les récepteurs à l'œstrogène sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 et une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous type luminal A. Les tumeurs luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab.
- ❖ **Le sous type HER-2** : caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs à l'œstrogène. Il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de p53. Ce sous type est associé à un mauvais pronostic et une résistance à l'hormonothérapie notamment le tamoxifène.
- ❖ **Le sous type Basal** : correspond à des tumeurs ne présentant ni les récepteurs hormonaux ni Her2 "triple négatif", de plus, elles doivent exprimer d'autres marqueurs dits basaux que sont les cytokératines de haut poids moléculaire 5, 6, 14, 17, EGFR ou C-kit. Ces tumeurs

sont généralement mutées pour p53. C'est un sous type où le pronostic est le plus défavorable. Sur le plan clinique, il affecte le plus souvent la femme jeune et présente un pic de rechute avant la deuxième année.<sup>[11]</sup>

Toutes les patientes de notre étude présentaient des récepteurs hormonaux positifs : RE + et RP +.

## **5. Analyse moléculaire**

### **5.1. Mutations BRCA1 et BRCA2**

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans la stabilisation et la réparation du matériel génétique en empêchant la prolifération cellulaire incontrôlée. Par conséquent, des mutations délétères empêcheront le fonctionnement normal des gènes, favorisant ainsi une croissance cellulaire anarchique.

En 1990, une étude de liaison a localisé le locus BRCA1 sur le chromosome 17 et le locus BRCA2 a été localisé en 1994 sur le chromosome 13, leurs risques tumoraux secondaires à leur mutation sont essentiellement observés au niveau mammaire et ovarien <sup>[75]</sup>. La mutation BRCA1 est impliquée dans à peu près 4% des cancers du sein tous groupes d'âge confondus mais pratiquement 25% de ceux-ci sont diagnostiqués avant l'âge de 40 ans. Les femmes qui héritent d'un allèle muté de ce gène de deux parents ont à peu près 65 % de probabilité de développer un cancer du sein avant leur 70ème anniversaire et plus de la moitié de ces cas se sera déclarée avant 50 ans. Pour les porteuses de la mutation BRCA2 le risque cumulé s'élève à 45% <sup>[77]</sup>.

## **5.2. Mutations PI3K**

La voie PI3K/AKT est l'une des voies majeures intervenant dans l'oncogénèse mammaire. Le premier effecteur de cette voie, directement en aval des récepteurs Human Epidermal growth factor Receptor (HER), est l'enzyme phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K).

Certaines mutations du gène codant la partie catalytique de cette enzyme, le gène PIK3CA, jouent un rôle important, notamment dans la résistance aux thérapies ciblées utilisées durant ces dix dernières années.

En effet, la présence d'altération ou l'emballement de la voie PI3K/AKT, ou encore la présence de mutation sur le gène PIK3CA expliqueraient certaines résistances aux thérapies ciblées.

Les mutations PIK3CA semblent également présenter un intérêt dans la prédiction de la réponse aux thérapies ciblées. Enfin, un certain nombre de molécules en développement, ciblant spécifiquement PI3K ou un autre effecteur de la voie PI3K/AKT sont destinées à être administrées uniquement aux patientes dont la tumeur présente une anomalie du gène PIK3CA, ce qui rend leur détection particulièrement importante en génétique tumorale<sup>[78]</sup>.

## **6. Traitement préalablement reçu dans le cancer de sein en rechute métastatique**

### **6.1. Chirurgie : traitement conservateur et radical, biopsie du ganglion sentinelle et curage ganglionnaire**

La chirurgie curative reste une pierre angulaire du traitement du cancer du sein, visant à éliminer la tumeur et prévenir les récurrences. Le choix entre un traitement conservateur et une chirurgie radicale dépend de plusieurs facteurs, notamment la taille tumorale, le statut ganglionnaire et les

caractéristiques biologiques du cancer. Selon l'étude de Veronesi et al. (2019), la tumorectomie suivie de radiothérapie offre des résultats similaires en termes de survie à long terme par rapport à la mastectomie chez les patientes présentant une tumeur de stade précoce<sup>[79]</sup>.

➤ **Traitement radical :**

Il consiste en une tumorectomie associée à une radiothérapie, permettant de préserver l'intégrité mammaire. Une méta-analyse de Fisher et al. (2020) a démontré que cette approche est aussi efficace qu'une mastectomie en termes de survie globale à 10 ans (HR = 0,99, IC 95 % : 0,86-1,12), à condition que les marges chirurgicales soient saines<sup>[80]</sup>.

➤ **Traitement conservateur :**

La mastectomie est privilégiée en cas de tumeurs volumineuses, multifocales ou après un échec du traitement conservateur. Une étude de van Dongen et al. (2021) a montré que la mastectomie était associée à un taux réduit de récurrence locale (5 % vs. 10 % pour la tumorectomie,  $p = 0,02$ ), bien que la survie globale reste similaire<sup>[81]</sup>.

➤ **Biopsie du ganglion sentinelle :**

Elle est devenue la norme chez les patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire clinique. Selon l'étude de Giuliano et al. (2018), la BGS permet d'éviter un curage ganglionnaire inutile dans 70 % des cas, réduisant ainsi le risque de lymphœdème<sup>[82]</sup>.

➤ **Curage ganglionnaire axillaire :**

Le curage ganglionnaire axillaire permet de traiter et évaluer l'atteinte ganglionnaire, mais son utilisation diminue avec l'essor de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) et de la radiothérapie axillaire.

- L'essai ACOSOG Z0011 (Giuliano et al., 2019) a montré qu'en cas d'atteinte limitée (1-2 ganglions positifs), un curage n'améliorait ni la survie globale ni le contrôle locorégional.
- Bien qu'efficace, le curage est associé à des complications comme le lymphœdème (15-30 % des cas), des douleurs chroniques et un risque infectieux accru (Mansel et al., 2018).
- L'étude AMAROS (Donker et al., 2020) a démontré que la radiothérapie axillaire pouvait remplacer le curage dans certains cas, avec une efficacité similaire et moins d'effets secondaires.

## **6.2. Chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante :**

La **chimiothérapie néoadjuvante** est administrée avant une intervention chirurgicale pour réduire la taille des tumeurs opérables, permettant souvent une chirurgie conservatrice au lieu d'une mastectomie. Elle est particulièrement bénéfique pour les cancers du sein localement avancés, améliorant ainsi les chances de résection chirurgicale réussie.

- Une étude menée au **CHU Mohamed VI de Marrakech** a observé 51 patientes atteintes de cancers du sein localement avancés, avec 96 % ayant reçu des chimiothérapies à base d'anthracyclines, incluant les protocoles FAC60, FEC100, AT, et CMF. <sup>[50]</sup>
- Une autre étude rétrospective à l'hôpital universitaire point G de Bamako (Mali), portant sur 171 patientes entre janvier 2021 et avril 2024, a révélé que **41,7 %** des patientes ont eu une chimiothérapie néoadjuvante, avec un taux de résection R0 de **85 %**, contre **64,3 %** pour celles ayant eu une chirurgie directe <sup>[51]</sup>.
- La chimiothérapie adjuvante doit être accompagnée de prophylaxie

de la neutropénie fébrile, surtout chez les patientes âgées en raison des risques plus graves associés à cette complication [83].

- Dans notre série, une chimiothérapie a été administrée chez 68% des patientes de l'étude dont :40% reçue en situation adjuvante et 28% reçu en situation néoadjuvante.

### **6.3. Radiothérapie adjuvante**

La radiothérapie adjuvante est une composante essentielle du traitement du cancer du sein. Administrée après la chirurgie, elle vise à éliminer les cellules cancéreuses résiduelles, réduisant ainsi le risque de récurrence locale. Après une chirurgie mammaire conservatrice, telle qu'une tumorectomie, la radiothérapie est systématiquement recommandée pour traiter l'ensemble du sein. Cette approche a démontré une diminution significative des récurrences locales et une amélioration de la survie globale.

- Selon le Gustave Roussy, la radiothérapie adjuvante est généralement prescrite à raison de 5 séances par semaine pour une durée de 3 à 5 semaines, en fonction de la dose nécessaire pour chaque patiente [84].
- Après une mastectomie, la radiothérapie est indiquée dans certaines situations, notamment si la tumeur mesure plus de 5 cm, si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques, ou s'il a envahi la peau ou les muscles. Dans ces cas, la radiothérapie cible la paroi thoracique et les aires ganglionnaires régionales pour réduire le risque de récurrence [85].
- Les techniques de radiothérapie ont évolué, permettant des traitements plus courts et mieux ciblés. Par exemple, la

radiothérapie hypofractionnée administre des doses plus élevées sur une période plus courte, offrant une efficacité comparable avec moins de séances<sup>[86]</sup>.

L'ajout de radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice dans les cancers du sein a permis d'éviter la mutilation mammaire par mastectomie, réduisant ainsi le recours à la mastectomie totale chez de nombreuses femmes dans le monde. Depuis les années 1980, les essais de phase III ont démontré que la radiothérapie améliore le contrôle local par rapport à la chirurgie seule<sup>[87]</sup> <sup>[88]</sup>.

- Une méta-analyse de l'EBCTCG (2005) a confirmé que la radiothérapie, en plus d'améliorer le contrôle local à 5-10 ans, conduit à un bénéfice en survie globale à 15 ans. Pour chaque quatre rechutes locales évitées, une vie est sauvée <sup>[89]</sup>
- Le délai d'initiation de la radiothérapie a un impact significatif sur la survie sans rechute. Il est recommandé que la radiothérapie soit administrée dans les 12 semaines suivant la chirurgie, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, pour minimiser le risque de récurrence loco-régionale <sup>[89]</sup>.

#### **6.4. Hormonothérapie adjuvante**

L'hormonothérapie adjuvante est essentielle dans le traitement du cancer du sein hormonosensible (RH+), réduisant le risque de récurrence après la chirurgie.

- Les essais ATLAS (Davies et al., 2013) et aTTom (Gray et al., 2013) ont démontré qu'une hormonothérapie prolongée (10 ans vs. 5 ans) avec le tamoxifène diminuait les récurrences tardives et améliorerait la

survie globale (HR = 0,75 ;  $p < 0,001$ ).

- Chez les patientes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase (IA), comme l'anastrozole et le letrozole, sont supérieurs au tamoxifène en termes de réduction des récurrences. L'étude MA.17 (Goss et al., 2005) a également montré qu'une prolongation du letrozole après 5 ans de tamoxifène réduisait de 42 % le risque de récurrence.
- Le tamoxifène réduit les risques de rechute de 31 % et de décès de 18% lorsqu'il est administré pendant cinq ans. Des essais ont montré que les inhibiteurs de l'aromatase réduisent encore davantage les rechutes par rapport au tamoxifène [90].
- En situation adjuvante, le tamoxifène doit débiter après la radiothérapie pour éviter des risques de toxicité cutanée et pulmonaire. En revanche, les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être démarrés pendant la radiothérapie, car ils n'augmentent pas la toxicité [91].

## **7. Traitement de la maladie métastatique**

### **7.1. Chirurgie de la maladie métastatique**

Plusieurs études montrent que la résection chirurgicale de la tumeur primaire améliore la survie globale des femmes atteintes de cancer du sein métastatique.

- Une **méta-analyse** a révélé que les femmes ayant subi une résection chirurgicale de la tumeur primaire ont une meilleure survie globale que celles qui n'ont pas été opérées. Une autre étude a aussi montré que les femmes ayant subi une **chirurgie mammaire** ont un meilleur taux de survie à trois ans [35].

- À l'hôpital universitaire point G de Bamako (Mali), une étude rétrospective a montré que **58,3 %** des patientes ont subi une chirurgie primaire, principalement des mastectomies avec ou sans curage axillaire (79,2 % et 6,2 % respectivement), et 14,6 % ont eu une **chirurgie conservatrice** [51].
- Plusieurs **études rétrospectives** entre 2002 et 2012 montrent que la chirurgie du sein dans les stades IV améliore la survie des patientes, notamment pour celles opérées malgré la présence de métastases [83].
- Une étude menée entre 1990 et 1993 sur 16 203 patientes atteintes de cancer du sein de stade IV, identifiées dans la **National Cancer Data Base** aux États-Unis, montre que la **survie à 3 ans** était de **17,3 %** sans traitement chirurgical, **26 %** avec chirurgie mais marges non saines, **35 %** avec chirurgie et marges saines.

## **7.2. Chimiothérapie de la maladie métastatique**

La chimiothérapie est indiquée dans deux situations principales dans le traitement du cancer du sein [38] :

- ❖ **Maladie lentement évolutive** : Lorsque la maladie devient résistante aux hormonothérapies, une monothérapie orale est envisagée pour maintenir le contrôle de la maladie avec un traitement moins contraignant.
- ❖ **Maladie agressive** : Pour les cancers rapidement progressifs, avec atteinte viscérale significative ou une crise viscérale, une polychimiothérapie ou une combinaison de chimiothérapie et thérapie ciblée est recommandée.

- ❖ Une étude réalisée à Bamako (2016–2021) a montré que plus la chimiothérapie est administrée tôt, plus la survie des patientes est prolongée. En effet, dans le groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie, la survie a chuté de 95 % à un mois à 10 % à 12 mois ( $p < 0,05$ ) [51].
- ❖ Dans une autre étude à l'Institut National d'Oncologie de Rabat (2020–2022), 47 % des patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ HER2 ont reçu une chimiothérapie [2].

### **7.3. Radiothérapie de la maladie métastatique**

Dans le contexte métastatique, la radiothérapie est généralement employée de manière palliative pour soulager les symptômes liés aux métastases.

Cependant, certaines études ont exploré l'impact de la radiothérapie sur le contrôle local de la maladie et la survie globale chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

- Par exemple, une analyse publiée par l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS) souligne que les cancers du sein RH+ HER2- représentent environ 70 % des cas et que, même au stade métastatique, des traitements locaux comme la radiothérapie peuvent être envisagés pour le contrôle des symptômes et la prévention des complications locales [92].
- Une étude rétrospective française (2008–2014) a inclus 4276 femmes atteintes de cancer métastatique, dont 40 % ont reçu un traitement local : 26 % chirurgie seule, 31 % radiothérapie seule, et 43 % une combinaison des deux [87] [89].

- Dans notre série, 25 % des patientes ont bénéficié de radiothérapie, tandis que 75 % n'en ont pas eu.

#### **7.4. Hormonothérapie de la maladie métastatique**

Dans les cancers du sein RH+, l'hormonothérapie (HT) est le traitement de première intention, sauf en cas de maladie agressive nécessitant une réponse rapide. L'hormonothérapie est particulièrement efficace si la tumeur présente des facteurs prédictifs d'hormonosensibilité, tels que le niveau d'expression des récepteurs hormonaux, l'intervalle avant la récurrence et le grade histologique [37].

- Selon le Guide d'aide à la décision dans le traitement du cancer du sein métastatique publié par OncoNormandie, la résistance à l'hormonothérapie est classée en deux catégories<sup>[6]</sup> :
  - Résistance primaire : rechute dans les deux premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou progression dans les six premiers mois d'une hormonothérapie de première ligne en situation métastatique.
  - Résistance secondaire : rechute sous traitement mais plus de deux ans après le début de l'hormonothérapie adjuvante, ou progression plus de six mois après le début d'une hormonothérapie en situation métastatique.
- En cas de résistance secondaire, il est recommandé de poursuivre l'hormonothérapie en changeant de classe thérapeutique. Par exemple, après une progression sous inhibiteur de l'aromatase, l'utilisation du fulvestrant peut être envisagée. De plus, l'association d'un inhibiteur de CDK4/6, tel que le ribociclib, à l'hormonothérapie

a montré des bénéfices significatifs en termes de survie sans progression chez les patientes ménopausées atteintes de cancer du sein RH+ HER2- localement avancé ou métastatique<sup>[93]</sup>.

- Les analyses rétrospectives montrent que l'hormonothérapie permet une survie comparable, que la tumeur soit stabilisée ou réponde objectivement, et peut être poursuivie tant qu'elle contrôle l'évolution tumorale. Dans le cancer du sein métastatique, l'hormonothérapie peut induire des régressions tumorales importantes et durables avec des effets secondaires mineurs <sup>[37]</sup> <sup>[90]</sup>.
  - Chez les femmes jeunes, le tamoxifène (TAM) est le traitement de référence, parfois combiné à la suppression ovarienne (SO).
  - Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont plus efficaces que le tamoxifène et sont préférés en première ligne <sup>[90]</sup>.

Dans notre étude, 31 % des patientes ont reçu une hormonothérapie de première ligne : 22 % ont été traitées avec du tamoxifène et 9 % avec des anti-aromatases.

#### ➤ **Hormonothérapie d'entretien**

Dans le traitement des tumeurs RH+ Her2-, la question de l'hormonothérapie (HT) de relais après une stabilisation ou réponse à la chimiothérapie en phase métastatique se pose. Une étude randomisée menée en 1993 a observé une légère amélioration du contrôle tumoral (4,9 mois vs 3,7 mois,  $p = 0,02$ ), mais sans impact significatif sur la survie ou la qualité de vie. Cependant, cette étude avait un nombre de patientes limité (90) et des problèmes de tolérance, réduisant sa portée <sup>[38]</sup>.

Trois autres analyses rétrospectives ont suggéré que l'Hormonothérapie de maintenance améliore la survie sans rechute et, dans certains cas, la survie globale. Bien que ces études aient un niveau de preuve insuffisant, elles montrent un bénéfice notable (environ un an avant la progression et 20 % d'amélioration de la survie). En raison de la faible toxicité de ce traitement, l'Hormonothérapie de maintenance est recommandée après une chimiothérapie de première ligne pour les tumeurs RH+<sup>[38]</sup>.

Une enquête nationale en France a révélé que, pour les patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+/HER2-, 78 % reçoivent une hormonothérapie seule ou combinée en première ligne, et 68 % en deuxième ligne. Seulement 22 % reçoivent une chimiothérapie seule ou suivie d'une hormonothérapie de maintenance <sup>[94]</sup>.

Dans notre étude, 28 % des patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie de maintenance.

Après une première ligne de chimiothérapie pour une tumeur RH+<sup>[38]</sup>.

### **7.5. ANTICDK4/6 :**

La place des antiCDK4/6 en première et deuxième ligne métastatique a été validée en se basant sur les résultats des essais cliniques :

#### **7.5.1. Les études de première ligne métastatique :**

##### **PALOMA-2 <sup>[74]</sup>**

C'est une étude qui compare l'association du palbociclib avec du létrozole à du létrozole plus placebo.

##### **❖ Méthodes :**

- Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, la population étudiée

était au nombre de 666 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+, HER2- qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur. Les patientes ont reçu :

- Dans le bras expérimental :
  - 125 mg de palbociclib par jour en prise par voie orale pendant 21 jours suivis d'un arrêt de 7 jours.
  - +2.5 mg de létrozole par jour en continu en prise par voie orale
- Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du létrozole et du placebo. C'est une étude qui compare l'association du palbociclib avec du létrozole à du létrozole plus placebo.

❖ **Résultats :**

- **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental : 27.6 mois versus 14.5 mois dans le bras contrôle, et une diminution de décès ou du risque de progression de 42 %.

Le taux de réponse objective était 44% dans l'association palbociclib létrozole.

- **Tolérance :**

Les effets indésirables les plus communs étaient : La neutropénie, la leucopénie et l'anémie. 75.7% des patientes dans le groupe palbociclib-létrozole ont présenté des évènements plus graves soit 346 patientes, ces effets sont marqués par la prédominance des effets hématologiques (neutropénie 66.4%, leucopénie 24.8%, et l'anémie 5.4%) versus 24.4% dans le

groupe létrozole-placebo soit 54 patientes.

**MONALEESA-2** [27]:

C'est une étude qui compare l'association du ribociclib avec du létrozole à du létrozole plus placebo.

❖ **Méthodes :**

Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 1 : 1, multicentrique et internationale, la population étudiée était au nombre de 668 patientes ménopausées atteintes de cancer du sein métastatique RH+, HER2- qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur.

Les patientes ont reçu : Dans le bras expérimental :

600 mg de ribociclib par jour en 3 prises par voie orale pendant 21 jours suivi d'un arrêt de 7 jours.

+2.5 mg de létrozole par jour en continu en prise par voie orale Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du létrozole et du placebo.

❖ **Résultats :**

• **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental qui était de 25.3 mois versus 16 mois dans le bras contrôle, et une diminution de décès ou du risque de progression de 44%.

Le taux de réponse objective était 42.5% dont 2.7% de réponse complète en faveur de l'association ribociclib-létrozole et 28.7% dont 2.1% de réponse complète dans le bras létrozole seul.

- **Tolérance :**

Les effets indésirables les plus communs étaient : La neutropénie dans 74.3% des cas, les nausées dans 51.5% des cas et les infections dans 50.3% des cas. 81.2 % des patientes dans le groupe Ribociclib+letrozole ont présenté des évènements plus graves soit 271 patientes.

Ces effets sont marqués par la prédominance de la neutropénie et la leucopénie, versus 32.7% dans le groupe placebo soit 108 patientes.

**MONALEESA-3** [26]

C'est une étude qui compare l'association du ribociclib avec du fulvestrant à du fulvestrant plus placebo.

- ❖ **Méthodes :**

Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique, la population étudiée était au nombre de 726 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+/HER2- qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur, ou ayant eu au maximum une ligne de traitement préalable. Les patientes ont reçu :

- **Dans le bras expérimental :**

-600 mg de ribociclib par jour en 3 prises par voie orale pendant 21 jours suivis d'un arrêt de 7 jours.

+500 mg de fulvestrant en deux injections : J1, J15 puis à J1 de chaque cycle (J1=J28).

- **Dans le bras contrôle,** selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du fulvestrant et du Placebo

❖ **Résultats :**

• **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental : 20.5 mois versus 12.8 mois dans le bras contrôle, et une diminution de décès ou du risque de progression de 40.7%. 28 29

Le taux de réponse objective était 32.4% dont 1.7% de réponse complète dans l'association ribociclib-fulvestrant et 28.7 % (pas de réponse complète) avec le bras du fulvestrant seul.

• **Tolérance :**

Les évènements indésirables les plus rencontrés étaient par ordre décroissant : la neutropénie (69.6%), les nausées (45.5%) et la fatigue (31.5%) dans le groupe ribociclib et la fatigue (33.2%), les nausées (28.5%) et les arthralgies (26.6%) dans le bras ayant reçu le fulvestrant seul.

Les effets secondaires de grade 3 et 4 les plus fréquents étaient dominés par la neutropénie dans 53.4% des cas avec l'association ribociclib-fulvestrant suivie de la leucopénie dans 14.1% des cas dans le bras expérimental.

**MONARCH-3** [95]

C'est une étude qui compare l'association de l'abémaciclib avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) à du placebo plus un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patientes avec cancer du sein avancé hormonodépendant.

❖ **Méthodes :**

Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, qui a randomisé 493 patientes atteintes de cancer du sein inopérable ou métastatique RH+ / HER2- jamais traitées pour leur maladie métastatique. Les patientes ont reçu : Dans le bras expérimental:

+150 mg de l'abémaciclib par jour en 2 prises par voie orale en continu.

+Associé à 2.5 mg de létrozole ou 1mg d'anastrozole par jour en continu en prise par voie orale

Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du placebo et un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.

❖ **Résultats :**

• **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental : 28.2 mois versus 14.7 mois dans le bras contrôle, et une réduction du risque de progression de 46%.

Le taux de réponse objective était 48.2% dont 1.5 % de réponse complète dans le groupe ribociclib et 34.5% dans le groupe placebo et aucun cas de ce groupe n'a présenté une réponse complète.

• **Tolérance :**

Les effets indésirables les plus communs étaient : la diarrhée (81% des cas), et la neutropénie (42% des cas) dans le groupe abémaciclib-IANS, et dans le groupe Placebo-IANS, on retrouve La diarrhée, la fatigue et les infections.

55% des patientes dans le groupe abémaciclib ont présenté des évènements plus graves soit 180 patientes.

Ces effets sont marqués par la prédominance la neutropénie versus 21.8% dans le groupe placebo.

### **MONALEESA-7 [75]**

C'est une étude qui compare l'association du ribociclib avec un traitement endocrinien (goséréline en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase) par rapport à un placebo en association avec un traitement endocrinien chez les femmes pré ou péri-ménopausées atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les RH, mais n'exprimant pas l'HER2.

#### **❖ Méthodes :**

- Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique et internationale, incluant 672 patientes nonménopausées atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique RH+ / HER2- qui n'avaient pas reçu d'hormonothérapie antérieure ou moins d'une ligne de chimiothérapie. Les patientes ont reçu :

- Dans le bras expérimental :

+600 mg de ribociclib par jour en une prise par voie orale durant 21 jours consécutifs suivis de 7 jours sans prise.

+20 mg de tamoxifène par jour par voie ou 2.5 mg de létrozole par jour en continu en prise par voie orale ou 1 mg anastrozole par jour par voie orale

+ 3,6 mg de la goséréline en injection sous-cutanée tous les 28jours.

- Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu de l'hormonothérapie et du placebo.

❖ **Résultats** [89]

Dans le groupe ribociclib, la SSP médiane était de 23,8 mois, contre de 13 mois dans le groupe placebo.

La médiane de SG était de 58,5 mois dans le groupe ribociclib et de 48 mois dans le groupe placebo.

• **Tolérance :**

Le profil de tolérance était comparable à celui constaté dans l'étude MONALEESA-2, avec une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie dans le bras ribociclib.

**7.5.2. Les études de la deuxième ligne métastatique :**

**PALOMA-3** [76]

C'est une étude qui évalue l'efficacité de l'association du palbociclib à du fulvestrant chez les patientes avec un cancer du sein métastatique RH+ /HER2- après un traitement hormonal par rapport au fulvestrant seul.

❖ **Méthodes :**

- Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, qui a inclus 521 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ / HER2- ayant progressé sous hormonothérapie. Les patientes ont reçu :
- Dans le bras expérimental : -125 mg de palbociclib par jour en prise par voie orale pendant 21 jours suivis d'un arrêt de 7 jours. +500 mg de fulvestrant en injection intramusculaire à J1, J15 du premier cycle puis J1 de chaque cycle de 28j.

L'association de ce traitement est répétée toutes les 4 semaines.

- Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, le Palbociclib était remplacé par du placebo.

❖ **Résultats :**

- **Efficacité :**

L'objectif principal de cette étude était la SSP dans les 2 bras.

En effet, elle a montré une amélioration en SSP, en faveur du bras expérimental qui était de l'ordre de 8.9 mois versus 4.6 mois dans le bras contrôle, avec une diminution du risque de progression ou du décès de 54%.

Le taux de réponse objective était de 19% dans le groupe ribociclib (pas de réponse complète) et de 9% dans le groupe placebo.

- **Tolérance :**

Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés étaient : les infections 40%, la fatigue 37% et les nausées 32%.

Les évènements les plus graves sont dominés par les effets hématologiques : la neutropénie dans 65% des cas dans le bras Fulvestrant Palbociclib et la leucopénie (28% versus 1%).

**MONALEESA-3**<sup>[36]</sup>

L'étude MONALEESA-3 a démontré l'efficacité de l'association du Ribociclib et du fulvestrant en 2ème ligne métastatique. Cette étude est déjà décrite dans la première partie de ce chapitre.

**MONARCH-2** <sup>[24]</sup>

C'est une étude qui compare l'association de l'abémaciclib avec du fulvestrant à du fulvestrant plus placebo.

❖ **Méthodes :**

- Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée en 2 : 1, multicentrique et internationale, qui a randomisé 669 patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ / HER2- et ayant progressé sous hormonothérapie. Les patientes ont reçu :
  - Dans le bras expérimental :
    - 150 mg de l'abémaciclib par jour en 2 prises par voie orale en continu associé à 500 mg de fulvestrant en injection intramusculaire à J1, J15 du premier cycle puis à J1 de chaque cycle de 28j.
  - Dans le bras contrôle, selon le même schéma du bras expérimental, les patientes ont reçu du fulvestrant et du placebo.

❖ **Résultats :**

• **Efficacité :**

Cette étude a révélé une amélioration de la SSP, en faveur du bras expérimental : 16.4 mois versus 9.3 mois dans le bras contrôle, et une diminution du risque de progression ou du décès de 44.7%

Le taux de réponse objective était 35.2% dont 3.1 % de réponse complète dans le groupe abémaciclib et 16.1% dans le groupe placebo dont 0.4% de réponse complète.

• **Tolérance :**

Les effets indésirables les plus communs étaient : la diarrhée dans 86.4% des cas, la neutropénie dans 46% des cas et les nausées dans 45.1% des cas.

60.5% des patientes dans le groupe abémaciclib ont présenté des évènements plus graves soit 267 patientes. Ces effets sont marqués par la prédominance de la neutropénie et de la diarrhée, versus 22.8% dans le groupe placebo soit 51 patientes.

➤ **Comment choisir entre les trois inhibiteurs de CDK4/6 ?**

Les patientes atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2-, localement avancé ou métastatique, traitées par CDK4/6i dans quatre centres universitaires allemands ont été incluses dans cette étude rétrospective. Les données ont été collectées entre novembre 2016, et décembre 2020 : Bien que les trois CDK4/6i disponibles soient considérés comme équivalents dans les directives thérapeutiques allemandes [12, 13], les patientes de la cohorte décrite ici ont été traitées principalement par le Palbociclib (71,3 %). Une explication possible de cette préférence est certainement que le Palbociclib a été approuvé avant les deux autres CDK4/6i (ribociclib 08/2017, Abemaciclib 09/2018, respectivement)<sup>[98]</sup>.

Actuellement, le principal élément différenciant à considérer est donc le profil de tolérance, globalement similaire entre Palbociclib et Ribociclib (ce dernier devant toutefois faire l'objet d'une surveillance de l'ECG (QT long)) et assez différent de l'Abemaciclib (moins de toxicité hématologique, mais éducation thérapeutique importante pour contrôler les diarrhées)<sup>[83]</sup>.

Une enquête nationale sur les pratiques des oncologues en France dans le traitement du cancer du sein métastatique RH+/HER2- a été réalisée. Un total de 697 oncologues a été invité à répondre à un questionnaire en ligne entre novembre 2019 et janvier 2020<sup>[94]</sup>:

- En première ligne de traitement, les oncologues ont déclaré que 64 % des patientes reçoivent une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6 et que 14 % sont traitées par hormonothérapie seule.
- En deuxième ligne thérapeutique, 31 % des patientes reçoivent une hormonothérapie avec un inhibiteur de CDK4/6, 19 % une

hormonothérapie avec un inhibiteur de mTOR, 12 % une hormonothérapie seule et 6 % une hormonothérapie avec un inhibiteur de PI3K.

Pour les patientes sous chimiothérapie en première ligne et ayant bien répondu initialement mais en progression, 86 % des médecins choisissent une deuxième ligne par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 [94]. Une majorité des oncologues (79 %) considère qu'il existe un niveau de recommandation élevé ou assez élevé à l'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6 en première ligne.

Il y a une forte adhésion des oncologues concernant la supériorité de ce traitement en termes de SSP par rapport à la chimiothérapie, et une majorité des oncologues (77 %) considère que cette affirmation a un niveau de preuve élevé ou assez élevé. De même la supériorité en SG en première ligne des associations hormonothérapie avec inhibiteur de CDK4/6 sur la chimiothérapie obtient une forte adhésion des oncologues [94].

Traitement	1 <sup>re</sup> ligne (%)	2 <sup>e</sup> ligne (%)	3 <sup>e</sup> ligne (%)
Hormonothérapie + anti-CDK 4/6	64	31	16
Hormonothérapie seule	14	12	15
Hormonothérapie + inhibiteur mTOR	NP	19	16
Hormonothérapie + inhibiteur PIK3	NP	6	8
Chimiothérapie seule	10	18	45
Chimiothérapie puis hormonothérapie de maintenance	12	14	NP
	/ 100	/100	/100

**Tableau 7:** pourcentage de patientes présentant un cancer du sein métastatique RH+ /HER2, recevant traitement anti-cancéreux, hors essais cliniques, en fonction de la ligne thérapeutique.

➤ **Effets secondaires :**

En pratique, les inhibiteurs de CDK4/6 sont bien tolérés et les effets indésirables sont fréquemment gérés grâce aux adaptations de dose et/ou aux mesures de support [94].

Les toxicités hématologiques, principalement la neutropénie sont couramment observées avec les trois inhibiteurs. Mais, elles sont plus fréquentes avec le Palbociclib et le ribociclib que l'Abemaciclib.

Les cytopénies observées avec les inhibiteurs de CDK4/6 sont considérées comme un effet « on Target » car la CDK6 joue un rôle clé dans la prolifération des précurseurs hématologiques. Ces cytopénies sont le plus souvent rapidement réversibles. La prise de Palbociclib et de ribociclib est proposée par cycle de 21 jours suivis de sept jours de repos, permettant ainsi la récupération des précurseurs hématologiques.

L'Abemaciclib, qui est plus sélectif pour la CDK4 que pour la CDK6, est administré de façon continue car il est associé à une prévalence plus faible des toxicités hématologiques.

Outre les toxicités hématologiques, les différents inhibiteurs de la CDK4/6 ont des effets secondaires distincts. Le ribociclib et l'Abemaciclib présentent une hépato toxicité plus fréquente que le Palbociclib qui nécessite un monitoring biologique.

Le ribociclib est également associé à un allongement réversible de l'intervalle QT. Un monitoring par ECG est particulièrement important en particulier en cas de prise concomitante de traitement allongeant le QT (comme le tamoxifène). Avec le ribociclib, une surveillance appropriée des électrolytes sériques (y compris le potassium, le calcium, le phosphore et le

magnésium) doit être effectuée.

L'Abemaciclib entraîne une plus grande prévalence de diarrhée que le Palbociclib et le Ribociclib. Des événements thromboemboliques veineux ont été signalés chez un plus grand nombre de patients ayant reçu de l'Abemaciclib par rapport au placebo dans les études MONARCH 2 (5 % contre 0,9 %) et MONARCH 3 (5 % contre 0,6 %) [99].

- Les patientes atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2-, localement avancé ou métastatique, traitées par CDK4/6i dans quatre centres universitaires allemands ont été incluses dans cette étude rétrospective. Les données ont été collectées entre novembre 2016, et décembre 2020 et concernent 448 patientes [98]: La dose a été réduite dans **n = 130 cas (29,0 %)**. La raison la plus fréquente de la réduction de la dose (**>65 % des cas de réduction de la dose (n = 86)**) était l'hématotoxicité, en particulier la neutropénie de grade III ou plus. Une autre raison fréquente de réduction de la dose était la détérioration de l'état général due à des effets secondaires excessifs (par exemple, nausées, fatigue ; 2,5 %). Dans 2,2 % des cas, le traitement a été directement initié à des doses réduites en raison de comorbidités connues ou de médicaments concomitants. **N = 59 patients (13,2 %)** ont interrompu le traitement par CDK4/6i en raison d'effets secondaires. Là encore, l'hématotoxicité (**3,1 %**) et la détérioration de l'état général (**2,9 %**) ont été les raisons les plus courantes de l'arrêt du traitement. En ce qui concerne les médicaments, **10,0 % des patients (n = 32)** recevant le palbociclib ont interrompu le traitement pour toxicité, tandis que **19,3 % (n = 22)** des patients dans le groupe ribociclib et **20,0 % (n = 3)** patients dans le groupe abemaciclib

ont interrompu le traitement en raison de la toxicité.<sup>[98]</sup>

- Dans notre étude, La neutropénie a été recensée chez 57% des patientes. L'asthénie a été retrouvée chez 17% des patientes et l'anémie chez 13%. L'éruption cutanée a été observée chez 9% des patientes et la thrombopénie chez 4%.

### **7.6. Les agents modulateurs de l'os**

Les métastases osseuses sont fréquentes chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, entraînant des complications telles que douleurs, fractures pathologiques, hypercalcémie et compression médullaire. Pour gérer ces complications et améliorer la qualité de vie, des agents modulateurs de l'os sont couramment utilisés :

#### **❖ Bisphosphonates**

L'acide zolédronique, un bisphosphonate de troisième génération, est couramment utilisé dans le traitement des métastases osseuses du cancer du sein. Son principal mécanisme d'action consiste à inhiber la résorption osseuse en agissant sur les ostéoclastes, les cellules responsables de la dégradation osseuse. Cette inhibition aide à prévenir les complications squelettiques, telles que les fractures pathologiques, la compression médullaire et l'hypercalcémie induite par les tumeurs <sup>[100]</sup>.

Des études ont également suggéré que l'acide zolédronique possède des propriétés antitumorales. Il pourrait réduire le volume tumoral et prolonger la survie des patientes atteintes de cancer du sein. Les mécanismes proposés incluent l'inhibition de la farnésyl pyrophosphate synthase, l'activation des récepteurs  $Ty\delta$ , l'inhibition du NF $\kappa$ B et de l'angiogenèse. Cependant, ces mécanismes nécessitent des recherches supplémentaires pour être pleinement

compris<sup>[101]</sup>.

#### ❖ **Dénosumab**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant le RANKL, une protéine essentielle à la formation et à la survie des ostéoclastes. Comparé aux bisphosphonates, le dénosumab a démontré une efficacité supérieure pour réduire le risque d'EO et prolonger le délai avant leur survenue. De plus, il est administré par injection sous-cutanée, ce qui peut être avantageux pour certaines patientes <sup>[102]</sup>.

Il est recommandé d'initier ces traitements dès le diagnostic de métastases osseuses, qu'elles soient uniques ou multiples, symptomatiques ou non. La durée optimale du traitement n'est pas clairement établie, mais il est généralement poursuivi tant qu'il est bien toléré. Une évaluation dentaire préalable est conseillée en raison du risque, bien que faible, d'ostéonécrose de la mâchoire associé à ces agents <sup>[103]</sup>.

## **VII. Les F thérapeutiques de l'utilisation des anti CDK4/6 dans le traitement du cancer de sein RH+ HER2-**

### **1. En première ligne métastatique**

❖ **Les inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib**

Sont le standard en première ligne du cancer du sein métastatique RH+ HER2-, en association avec une hormonothérapie

**Critères d'indication :**

- Patientes postménopausées ou préménopausées sous suppression ovarienne.
- Absence de métastases viscérales menaçant le pronostic vital immédiat.
- Patientes hormonosensibles, n'ayant pas reçu d'hormonothérapie en contexte métastatique ou dont la rechute survient après plus de 12 mois d'hormonothérapie adjuvante.

Les essais cliniques ont confirmé l'efficacité des anti-CDK4/6 + inhibiteur de l'aromatase :

- **PALOMA-2 (palbociclib + létrozole)**
  - SSP : 27,6 mois vs 14,5 mois (HR = 0,58, p < 0,001).
- **MONALEESA-2 (ribociclib + létrozole)**
  - SSP : 25,3 mois vs 16,0 mois (HR = 0,57, p < 0,001).
  - Survie globale améliorée : 63,9 mois vs 51,4 mois (HR = 0,76, p = 0,008).
- **MONARCH-3 (abemaciclib + inhibiteur de l'aromatase)**
  - SSP : 28,2 mois vs 14,8 mois (HR = 0,54, p < 0,001).

## **2. En deuxième ligne métastatique**

Les inhibiteurs de PI3K de mTOR et de PARP sont des thérapies ciblées utilisées en deuxième ligne métastatique chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ HER2-, en fonction de leur profil moléculaire, afin de surmonter les résistances aux traitements hormonaux et améliorer la survie.

- ❖ Les inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) restent des options essentielles en deuxième ligne métastatique, notamment après échec d'une première ligne basée sur l'hormonothérapie seule.

### **Critères d'indication**

- Patientes présentant une résistance secondaire à l'hormonothérapie:
  - Rechute sous hormonothérapie adjuvante après plus de 2 ans.
  - Progression après au moins 6 mois d'hormonothérapie en situation métastatique.
- Patientes n'ayant pas reçu d'inhibiteurs de CDK4/6 en première ligne.

### ❖ Inhibiteurs de mTOR (everolimus)

L'everolimus, un inhibiteur de mTOR, est indiqué en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ HER2- après échec des anti-CDK4/6 + hormonothérapie. L'essai BOLERO-2 (Baselga et al., 2012) a montré une amélioration de la survie sans progression (11,0 mois vs 4,1 mois, HR = 0,45, p < 0,001) en associant everolimus + exemestane comparé à l'exémestane seul.

Ce traitement est particulièrement efficace chez les patientes avec résistance endocrinienne acquise, mais nécessite une surveillance des toxicités, notamment stomatites, hyperglycémie et pneumopathies interstitielles.

#### ❖ Inhibiteurs de PI3K (alpelisib)

L'alpelisib, un inhibiteur de PI3K $\alpha$ , est indiqué chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique RH+ HER2- présentant une mutation PIK3CA, responsable d'une activation constitutive de la voie PI3K/AKT/mTOR et d'une résistance aux traitements hormonaux.

L'essai SOLAR-1 (*André et al., 2019*) a démontré que l'ajout d'alpelisib au fulvestrant améliorait significativement la survie sans progression (SSP), avec une médiane de 11,0 mois contre 5,7 mois pour le groupe placebo (HR = 0,65,  $p < 0,001$ ). Ces résultats confirment le bénéfice de l'alpelisib chez les patientes porteuses d'une mutation PIK3CA, offrant une nouvelle option thérapeutique après une progression sous hormonothérapie.

#### ❖ Inhibiteurs de PARP (olaparib, talazoparib)

Ciblent les patientes atteintes de **cancer du sein métastatique RH+ HER2-** présentant une mutation **BRCA1/2**, altérant la réparation de l'ADN par recombinaison homologue.

L'essai **OlympiAD** (*Robson et al., 2017*) a évalué l'efficacité de l'**olaparib** en monothérapie, montrant une **amélioration de la SSP** (7 mois vs 4,2 mois avec chimiothérapie standard, **HR = 0,58**,  $p < 0,001$ ).

De manière similaire, l'essai EMBRACA a confirmé ces résultats avec le talazoparib, renforçant l'intérêt des inhibiteurs de PARP comme alternative aux chimiothérapies cytotoxiques chez les patientes BRCA-mutées.

## VIII. Limite de l'étude

En effet, l'effectif restreint de la population de notre étude justifie l'immense différence par rapport aux études préalablement réalisées. Prenons comme exemple, les études de la littérature PALOMA (2 et 3) incluant respectivement à peu près 666 et 521 cas contrairement à notre étude qui porte seulement sur 32 patientes. En plus de la taille réduite de l'échantillon de notre étude, son caractère rétrospectif ne permet pas une comparaison adéquate.

# CONCLUSION

Le cancer du sein est la néoplasie la plus courante et la plus mortelle chez les femmes à l'échelle mondiale.

Le nombre de nouveaux cas continue d'augmenter, en faisant un enjeu majeur de santé publique.

Grâce aux avancées thérapeutiques, notamment l'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6 qui bloquent le cycle cellulaire et limitent ainsi la prolifération des cellules cancéreuses, le taux de survie des patientes atteintes de cancer du sein métastatique a connu une nette amélioration.

Ces traitements sont administrés en association avec un anti-aromatase ou un antiœstrogène pour les cancers hormonodépendants HER2 négatifs.

Notre étude se concentre sur une analyse rétrospective des inhibiteurs de CDK4/6, administrés à 32 patientes en combinaison avec l'hormonothérapie.

Les résultats montrent une amélioration significative de la médiane de survie pour ces femmes.

Malgré le développement de ces nouvelles options thérapeutiques, le dépistage précoce demeure le meilleur moyen d'améliorer le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein.

# RESUME

## **RESUME**

### **Introduction**

Les inhibiteurs de CDK4/6 ont révolutionné le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique positifs pour l'expression des récepteurs hormonaux (RH+) sans surexpression d'HER2 (HER2-négatifs, HER2-). Ce traitement est devenu le traitement de référence en première ligne métastatique depuis la mise en évidence d'un gain significatif en survie sans progression et en survie globale.

### **Matériel et méthode**

C'est une étude rétrospective portant sur les patientes admises au service d'oncologie médicale à l'hôpital CHU HASSAN II de Fès, ayant pris des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cadre d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2-, sur une période de 6 ans, de l'année 2018 à l'année 2023, et ce, peu importe la date de leur première consultation.

### **Résultats**

32 patientes ont fait l'objet de notre étude dont 54% étaient ménopausées au moment du diagnostic. L'âge moyen de ces patientes était de 52,42 ans (32 et 93 ans), dont 19% avaient un ATCD de cancer dans la famille et 81% d'entre elles avaient un indice de performance OMS à 1. Le site métastatique le plus fréquent a été l'os qui a été retrouvé chez 75% des patientes, il était seul chez 06% d'entre elles, et associé à d'autres localisations dans les 69% restantes.

56% de nos patientes ont déjà bénéficié d'un traitement au préalable : soit une mastectomie radicale (68%), une chimiothérapie adjuvante (28%), une radiothérapie (62%) ou une hormonothérapie adjuvante (100%).

L'hormonothérapie instaurée était à base de Palbociclib et Létrozole. 79% de nos patientes ont utilisé les inhibiteurs CDK4/6 en 1ère intention, et 21% les ont utilisés après avoir eu recours à un autre traitement.

La durée moyenne de suivi était de 38.4 mois avec une moyenne de survie sans progression de 20.88 mois.

La neutropénie était l'effet indésirable le plus retrouvé dans notre série suivie de l'asthénie, l'anémie, l'éruption cutanée et la thrombopénie. La neutropénie et la thrombopénie étaient les effets secondaires les plus graves.

### **Conclusion**

La découverte des inhibiteurs CDK4/6 a permis d'améliorer la médiane de survie des femmes atteintes de cancer du sein métastatique hormonodépendant. Cependant, ce type de cancer demeure un enjeu de santé publique, ce qui souligne l'importance de renforcer les efforts de dépistage.

## **Abstract**

### **Introduction**

CDK4/6 inhibitors have revolutionized the treatment of hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer patients without HER2 overexpression (HER2-negative, HER2-). This treatment has become the gold standard in first-line metastatic breast cancer, since it has been shown to significantly improve progression-free survival and overall survival.

### **Material and method**

This is a retrospective study of patients admitted to the medical oncology department at CHU HASSAN II Hospital, Fez, who took CDK4/6 inhibitors in the setting of metastatic RH+ HER2- breast cancer, over a 6-year period, from the year 2018 to the year 2023, regardless of the date of their first consultation.

### **Results**

32 patients were included in our study, 54% of whom were postmenopausal at the time of diagnosis. The mean age of these patients was 52.42 years (32 and 93 years), 19% of whom had a family history of cancer and 81% of whom had a WHO performance status of 1. The most frequent metastatic site was bone, which was found in 75% of patients, alone in 06%, and associated with other sites in the remaining 69%.

56% of our patients had received prior treatment: either radical mastectomy (68%), adjuvant chemotherapy (28%), radiotherapy (62%) or adjuvant hormone therapy (100%).

Hormone therapy was based on Palbociclib and Letrozole. 79% of our patients used CDK4/6 inhibitors as 1st-line therapy, and 21% used them after resorting to another treatment.

Mean follow-up was 38.4 months, with a mean progression-free survival of 20.88 months.

Neutropenia was the most common adverse event in our series, followed by asthenia, anemia, rash and thrombocytopenia. Neutropenia and thrombocytopenia were the most serious side effects.

### **Conclusion**

The discovery of CDK4/6 inhibitors has improved the median survival of women with hormone-dependent metastatic breast cancer. However, this type of cancer remains a public health issue, underlining the importance of strengthening.

## ملخص

### مقدمة

لقد أحدثت مثبطات CDK4/6 ثورة في علاج المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي الإيجابي لمستقبلات الهرمون (+HR) دون الإفراط في التعبير عن HER2 (HER2- سالب، -HER2). (وقد أصبح هذا العلاج هو العلاج المرجعي لسرطان الثدي النقيلي في الخط الأول حيث ثبت أنه يحسن بشكل كبير من البقاء على قيد الحياة بدون تقدم المرض والبقاء على قيد الحياة بشكل عام).

### المادة والمنهجية

هذه دراسة بأثر رجعي للمرضى الذين تم إدخالهم إلى قسم الأورام الطبية في مستشفى الحسن الثاني بفاس، الذين تناولوا مثبطات CDK4/6 لسرطان الثدي النقيلي -HER2+ RH على مدى 6 سنوات، من 2018 إلى 2023، بغض النظر عن تاريخ أول استشارة لهم.

### النتائج

تمت دراسة 32 مريضة، 54% منهن كن في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث وقت التشخيص. كان متوسط عمر هؤلاء المرضى 52.42 سنة (32 و 93 سنة)، وكان 19% منهم لديهم تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان و 81% منهم كانت حالة الأداء في منظمة الصحة العالمية 1. كان الموقع النقيلي الأكثر شيوعًا هو العظام، والذي كان موجودًا في 75% من المرضى، بمفرده في 06%، ومرتبًا بمواقع أخرى في 69% المتبقية.

تلقت 56% من مريضاتنا علاجًا سابقًا: إما استئصال جذري للثدي (68%) أو علاج كيميائي مساعد (28%) أو علاج إشعاعي (62%) أو علاج هرموني مساعد (100%). تألف العلاج الهرموني من البوسيكليب وليتروزول. استخدم 79% من مرضانا مثبطات CDK4/6 كخط علاج أول، واستخدمها 21% من المرضى بعد اللجوء إلى علاج آخر. كان متوسط المتابعة 38.4 شهرًا بمتوسط بقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض لمدة 20.88 شهرًا.

كان نقص العدلات هو الحدث العكسي الأكثر شيوعًا في سلسلتنا، يليه الوهن وفقر الدم والطفح الجلدي ونقص الصفائح. كان نقص العدلات ونقص الصفائح من أكثر الآثار الجانبية خطورة.

### الخلاصة

لقد أدى اكتشاف مثبطات CDK4/6 إلى تحسين متوسط بقاء النساء المصابات بسرطان الثدي النقيلي المعتمد على الهرمونات على قيد الحياة. ومع ذلك، لا يزال هذا النوع من السرطان يمثل مشكلة صحية عامة، مما يؤكد أهمية تكثيف جهود الفحص.

# ANNEXE I

## FICHE D'EXPLOITATION

### I. Informations générales

- Numéro d'identification du patient : IPP
- Âge :
- Profession :
- Résidence :
- Etat marital :

### II. Antécédents

- Age à la puberté :
- Nombre d'enfant
- Activité génitale : Ménopausée : Oui  / Non
- Prise d'hormone : Oui  / Non
- Contraception hormonale orale : OP  / progestatifs  / aucune
- Traitement hormone substitutif : Oui  / Non
- Antécédents familiaux de cancer du sein : Oui  / Non
- Antécédents personnels de cancer : Oui  / Non
- Facteurs de risque associés :
  - Antécédents d'exposition aux œstrogènes (contraceptifs, THS)
  - Obésité
  - Tabagisme
  - Consommation d'alcool
  - Autre : \_\_\_\_\_

### III. Examen clinique

#### 1. Circonstances de découverte

#### 2. Examen général :

- Poids :
- Taille :
- IMC :
- Stade OMS :            0     1     2     3     4

#### 3. Examen des seins :

- Peau d'orange
- Sein inflammatoire
- Classification ACR

#### 4. Type histologique

#### 5. Grade SBR

#### L'extension :

- Site métastatique : Os exclusif  Viscéral  Os Cérébral  Autres :
- Stade selon classification TNM :

### IV. Examens complémentaires :

- Echographie abdominale
- Scintigraphie osseuse
- TDM TAP

### V. Attitude : thérapeutique

- Chimiothérapie néoadjuvante :
- En situation adjuvante :
  - Type :

- ≥ Chirurgie : Radicale Conservatrice
- ≥ Chimiothérapie adjuvante Oui  / Non
- ≥ Radiothérapie adjuvante Oui  / Non
- ≥ Hormonothérapie adjuvante Oui  / Non
- Si oui laquelle ?
- Anti-œstrogène :  Tamoxifène /  Fulvestrant
- Anti-aromatase :  Letrozole  Anastrozole  Exemestane
- Date de début : -Date de rechute
- **Première ligne métastatique reçue :**
  - Chirurgie : Mastectomie  / Tumorectomie
  - Curage ganglionnaire : Oui  / Non
  - Radiothérapie : Oui  / Non
  - Chimiothérapie : Oui  / Non
  - Hormonothérapie : Oui  / Non
  - Thérapie ciblée : Oui  / Non
  - Date de début du traitement : -
  - Date de fin du traitement
- **Maintenance : Type de traitement reçu**

Hormonothérapie/agents modulateurs associées : Oui  / Non
- **Deuxième ligne métastatique reçue :**
  - Chimiothérapie : Oui  / Non
  - Hormonothérapie : Oui  / Non
  - Type de traitement reçu :
  - Date de début du traitement :
  - Date de fin du traitement

- **Traitement par Palbociclib :**

- Date de début :
- Posologie : 75 mg 100 mg 125 mg
- Arrêt du traitement :
- Réduction de dose :
- Dose reçue : Oui  / Non

- **Toxicité du Palbociclib : Effets indésirables**

- Neutropénie : grade (1-4)
- Anémie :
- Thrombopénie :
- Nausée :
- Diarrhée :
- Asthénie :
- Infections :
- Céphalées :
- Vertiges :
- Alopécie :
- Eruption cutanée :
- Conjonctivite :
- Stomatite :
- Fièvre :
- Décès : Oui  / Non
- Durée de suivi :
- Durée de survie sans progression :

## ANNEXE II

## Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010

### *Classification clinique de la taille tumorale*

Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous jacente ( en cas de lésion sous jacente , le T correspond à la dite lésion )
T1	Tumeur <ou = 20mm
T1mi	Tumeur <ou = 1mm
T1a	Tumeur > 1mm et <ou=5mm (de 1,1 à 1,9mm , arrondir à
T1b	2mm)
T1c	Tumeur >5mm et <ou = 10mm Tumeur >10mm et <ou = 20mm
T2	Tumeur > 20mm et <ou = 50mm
T3	Tumeur >50mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau , quelque soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique ( atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème / peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatérale séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a+T4b
T4d	Carcinome (sein ) inflammatoire ( œdème /érythème > ou égale 1/3 du sein .

**Classification clinique de l'envahissement ganglionnaire**

Catégorie	Critères
cNx	Evaluation ganglionnaire régionale non réalisable ( chirurgie antérieure)
cN0	Absence de métastases ganglionnaires
cN1	Métastases mobiles dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	Micrométastase ( < 0,2mm et <ou =2mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein ].
cN2	
cN2a	Métastases fixées dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2b	Métastases dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3	
cN3a	Métastases dans les ganglions sous - claviculaires homolatéraux
cN3b	Métastases dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire
cN3c	Métastases dans les ganglions sus - claviculaires homolatéraux

Utiliser le suffixe (sn) en cas de confirmation de la métastases par technique du ganglion sentinelle , et le suffixe (f) en cas de confirmation par cytoponction ou biopsie ganglionnaire.

**Classification clinique des métastases**

Catégories	Critères
M0	Absence de métastase
M1	Présence de métastase

***Stade pronostique « dit anatomique »***

T	N	M	Stade pronostique « anatomique »
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0-3	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	
T4	N0-2	M0	IIIB
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent Trends in Breast Cancer Among Younger Women in the United States. J Natl Cancer Inst [Internet] 2008 [cité 2025 janv 21];100(22):1643-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720764/>
2. Les données cliniques réelles du palbociclib chez les patientes suivies pour cancer du sein métastatique à l'Institut National d'Oncologie de Rabat.
3. Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq. 2007<sup>e</sup> éd.
4. Anatomie de la glande mammaire.
5. Anatomie médicale Aspects fondamentaux et applications cliniques Keith L Moore, Arthur F Dalley, Anne MR Agur. Mai 2017.
6. KB Clough, D Heitz ,RJ Salmon Chirurgie locorégionale des cancers du sein Encyclopédie médico-chirurgicale 41-970.
7. DRAKE, Richard L. VOGL, A. Wayne. MITCHELL, Adam W. M. Gray's anatomie pour les étudiants. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010. [Internet]. [cité 2024 nov 13]; Available from: <https://www.em-consulte.com/livre/10151/presentation/gray-s-anatomie-pour-les-etudiants>
8. Salmon RJ, Montemagno S, Laki F, Alran S, Charitansky H, Fourchette V, et al. SALMON M. Artères de la glande mammaire. Journal de Chirurgie [Internet] 2007 [cité 2024 nov 13];144(1):72-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021769707894737>
9. Kamina P. Anatomie clinique -Thorax-Tome 2 France : Maloine ; 2008. [Internet]. [cité 2024 nov 13]. Available from: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/anatomie-clinique-volume-2-9782224029586/>
10. WWW.CANCER-SEIN.NET [Internet]. Vivre Santé [cité 2024 nov 13]; Available from: <https://www.vivresante.fr/>

11. Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'Hôpital Militaire Avicenne-Marrakech.
12. Laamiri FZ, Hasswane N, Kerbach A, Aguentaou H, Taboz Y, Benkirane H, et al. BRETTE J.P., MATHELIN C., GAIRARD B., BELLOCQ J.P. Cancer du sein, Elsevier Masson 2007. The Pan African Medical Journal [Internet] 2016 [cité 2024 nov 13];24(19). Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/24/19/full>
13. cancer CCS/ S canadienne du. Les Société canadienne du Cancer Anatomie et physiologie du sein [Internet]. Société canadienne du cancer [cité 2024 nov 13];Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts>
14. Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS. N Ravanel et al. Cerb B2 ou Her0 marqueurs d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée [Internet] 2005 [cité 2024 nov 13];20(2):92-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923253205000268>
15. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. Cancers (Basel) [Internet] 2021 [cité 2025 févr 10];13(17):4455. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430879/>
16. Lamy PJ, Romieu G, Rouanet P, Jacot W. Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. Médecine Nucléaire [Internet] 2010 [cité 2024 nov 7];34(1):32-43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092812580900357X>
17. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. Saglier J,BeuzebocP, Pommeyrol A,Toledano A. « Traitement locorégional dans Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. Paris,Elsevier MassonEd; 2009 ». 3e

- édition. s.l.: MASSON; 2009.
18. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen Hormone Biology. *Curr Top Dev Biol* 2017;125:109-46.
  19. (PDF) Cyclin-dependent kinases. ResearchGate [Internet] 2024 [cité 2024 nov 20];Available from:  
[https://www.researchgate.net/publication/265254921\\_Cyclin-dependent\\_kinases](https://www.researchgate.net/publication/265254921_Cyclin-dependent_kinases)
  20. Kato J, Matsushime H, Hiebert SW, Ewen ME, Sherr CJ. Direct binding of cyclin D to the retinoblastoma gene product (pRb) and pRb phosphorylation by the cyclin D-dependent kinase CDK4. *Genes Dev* 1993;7(3):331-42.
  21. Anti-aromatases – Hormonothérapie [Internet]. [cité 2024 nov 20];Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>
  22. Institut national du cancer – INCa [Internet]. [cité 2024 nov 20];Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Lescancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
  23. Steelman LS, Martelli AM, Cocco L, Libra M, Nicoletti F, Abrams SL, et al. The therapeutic potential of mTOR inhibitors in breast cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1189-212.
  24. Sablin MP, Ricci F, Loirat D, Jobard A, Basse C, Romano E, et al. Les inhibiteurs du cycle cellulaire et cancer du sein hormonodépendant. *Bulletin du Cancer* [Internet] 2017 [cité 2024 nov 20];104(2):114-22. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455116303782>
  25. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(17):5218-24.

26. IBRANCE® (Palbociclib) Disponible sur:  
[https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201908/IBRANCE\\_PM\\_F\\_227077\\_26Jul2019.pdf](https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201908/IBRANCE_PM_F_227077_26Jul2019.pdf) [Internet]. [cité 2024 nov 20];Available from:  
<https://www.pfizer.ca/errors/404>
27. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541-7.
28. Verzenio (Abemaciclib): What to Expect, Side Effects, and More [Internet]. [cité 2025 févr 5];Available from:  
<https://www.breastcancer.org/treatment/targeted-therapy/verzenio>
29. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM, Kazkaz GA. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(3):467-76.
30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
31. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. | Request PDF [Internet]. [cité 2024 déc 26];Available from:  
[https://www.researchgate.net/publication/371301497\\_Breast\\_cancer\\_Global\\_patterns\\_of\\_incidence\\_mortality\\_and\\_trends](https://www.researchgate.net/publication/371301497_Breast_cancer_Global_patterns_of_incidence_mortality_and_trends)
32. Breast Cancer Facts and Statistics 2024 [Internet]. [cité 2024 déc 26];Available from: <https://www.breastcancer.org/facts-statistics>
33. Canada PHA of. Release notice: Canadian Cancer Statistics 2023, HPCDP: Vol 44(1), January 2024 [Internet]. 2024 [cité 2024 déc 26];Available from:

- <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/health-promotion-chronic-disease-prevention-canada-research-policy-practice/vol-44-no-1-2024/canadian-cancer-statistics-2023.html>
34. Panorama Des Cancers – 2023 | PDF | Cancer | Cancer du poumon [Internet]. [cité 2024 déc 26]; Available from: <https://fr.scribd.com/document/687059801/Panorama-Des-Cancers-2023>
35. Breast surgery for metastatic breast cancer [Internet]. [cité 2025 janv 7]; Available from: [https://www.cochrane.org/CD011276/BREASTCA\\_breast-surgery-metastatic-breast-cancer](https://www.cochrane.org/CD011276/BREASTCA_breast-surgery-metastatic-breast-cancer)
36. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
37. Registre des cancers du Grand Casablanca [Internet]. Recherche en Cancerologie – IRC [cité 2024 déc 26]; Available from: <https://www.irc.ma/registres-observatoires/registre-des-cancers/registre-populationnel/registre-des-cancers-du-grands-casablanca>
38. Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain É. Traitements médicaux des cancers du sein RH+ Her2-. *Bulletin du Cancer* [Internet] 2011 [cité 2025 janv 9];98(6):655-70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000745511530624X>
39. Dalmau E, Armengol-Alonso A, Muñoz M, Seguí-Palmer MÁ. Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR+) advanced breast cancer. *The Breast* [Internet] 2014 [cité 2025 janv 25];23(6):710-20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977614001714>
40. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on

- recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials – PubMed [Internet]. [cité 2025 janv 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15894097/>
41. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer – PubMed [Internet]. [cité 2025 janv 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233704/>
42. Intrinsic breast cancer subtypes defined by estrogen receptor signalling– prognostic relevance of progesterone receptor loss – PubMed [Internet]. [cité 2025 janv 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23558572/>
43. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d’une série hospitalière de 729 patientes | Cairn.info [Internet]. [cité 2025 janv 25];Available from: <https://shs.cairn.info/revue-sante-publique-2002-3-page-231?lang=fr>
44. Fouhi ME, Benider A, Gaëtan KZA, Mesfioui A. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. Pan Afr Med J [Internet] 2020 [cité 2025 janv 25];37:41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7648477/>
45. Anastrozole en première ligne d’hormonothérapie dans le cancer du sein localement avancé et/ou métastatique avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et HER2Neu négatifs chez la femme ménopausée.
46. Swartz T. Breast cancer rising among younger women: new report [Internet]. 2024 [cité 2025 janv 1];Available from: <https://nypost.com/2024/10/01/health/breast-cancer-rising-among-younger-women-new-report/>
47. Breast Health Services Throughout Our Health System [Internet]. [cité 2025 janv 1];Available from: <https://www.fmolhs.org/services/womens->

- services/breast-health?utm\_source=Google&utm\_medium=CPC&utm\_campaign=breast\_health\_stfrancis\_breastriskassessment&gad\_source=1&gclid=Cj0KCQiA7NO7BhDsARIsADg\_hIZvrLhKzj\_QAKlvXTqHa5wVe4fuHhx8nkAi9aNFjaUv7FF6K0rTxTgaAuq8EALw\_wcB
48. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Med Sci (Paris)* [Internet] 2005 [cité 2025 janv 4];21(2):175-80. Available from: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2005212175>
49. Sidibe EH. La ménopause en Afrique. *Annales d'Endocrinologie* [Internet] 2005 [cité 2025 janv 4];66(2):105-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426605817068>
50. Tajeddine F, Hassani ATJ. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés.
51. PDF [Internet]. [cité 2025 janv 9]; Available from: <https://www.malimedical.org/wp-content/uploads/2019/10/Chimiotherapie-neo-adjudante-dans-les-cancers-localement-avances-du-col-uterin.pdf>
52. Houda D, Ezzahra IF, Karima B, Abdelatif benider, Driss R. Habitudes toxiques et comportements alimentaires de 305 cas du cancer du sein colligés au centre Mohammed VI pour les traitements des cancers de Casablanca. *Pan Afr Med J* [Internet] 2020 [cité 2025 janv 1];36:51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388618/>
53. McCarty CA, Reding DJ, Commins J, Williams C, Yeager M, Burmester JK, et al. Alcohol, Genetics and Risk of Breast Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat* [Internet] 2012 [cité 2025 janv 1];133(2):785-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584637/>
54. This P, Cormier C. Approche de la ménopause chez la femme à risque de

- cancer du sein. Gynécologie Obstétrique & Fertilité [Internet] 2002 [cité 2025 janv 4];30(2):101-13. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297958901002764>
55. Luporsi E. Le cancer du sein métastatique. Définitions actuelles, épidémiologie, présentations cliniques [Internet]. In: SFSPM SF de S et de PM, éditeur. 29° journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Avignon, 2007. Cancer du sein avancé. Avignon, France: Springer France; 2007 [cité 2025 févr 5]. page 17. Available from:  
<https://hal.science/hal-03575099>
56. Triple-negative breast cancers: associations between imaging and pathological findings for triple-negative tumors compared with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancers – PubMed [Internet]. [cité 2025 janv 25]; Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23821326/>
57. Les symptômes du cancer du sein métastatique | Pact Onco [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: [https://www.pactonco.fr/quels-sont-les-symptomes-associes-au-cancer-du-sein-metastatique?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.pactonco.fr/quels-sont-les-symptomes-associes-au-cancer-du-sein-metastatique?utm_source=chatgpt.com)
58. Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas [Internet]. [cité 2025 janv 25]; Available from: <https://panafrican-med-journal.com/content/article/21/242/full/>
59. Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J. Standardized diagnosis and reporting of breast cancer. Diagn Interv Imaging 2014;95(7-8):759-66.
60. refces\_k\_du\_sein\_vf.pdf [Internet]. [cité 2025 janv 27]; Available from:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces\\_k\\_du\\_sein\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf)
61. Cancers du sein [Internet]. [cité 2025 févr 6]; Available from:

- <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein>
62. Breast Imaging Reporting & Data System [Internet]. [cité 2025 janv 27]; Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
  63. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2018;38(7):1921-33.
  64. Indications actualisées de l'IRM du sein : synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) – ScienceDirect [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1776981711000988>
  65. Masson E. Atlas BI-RADS ACR IRM 2013 : quels changements ? [Internet]. EM-Consulte [cité 2025 févr 5]; Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1109100/atlas-bi-rads-acr-irm-2013-quels-changements->
  66. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet] 2005 [cité 2025 janv 27];34(5):513. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231505828674>
  67. Cancers du sein bilatéraux synchrones : facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement Synchronous bilateral breast cancer: Risk factors, diagnosis, histology and treatment.
  68. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer* [Internet] 2019 [cité 2025 janv 7];19:1091. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6852913/>
  69. Hayes MJ, Thomas D, Emmons A, Giordano TJ, Kler CG. Genetic changes of

- Wnt pathway genes are common events in metaplastic carcinomas of the breast. *Clin Cancer Res* 2008;14(13):4038-44.
70. Quels sont les différents grades du cancer du sein? [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: <https://ishh.fr/cancer-du-sein/les-differents-grades-du-cancer-du-sein/>
71. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
72. Diagnostic Immunohistochemistry Procedures [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: [https://www.sigmaaldrich.com/MA/en/applications/clinical-testing-and-diagnostics-manufacturing/diagnostic-immunohistochemistry?srsId=AfmBOoo\\_Wi2\\_820sIMTeFBqzFys-6s8bmKiotw7ZTczCBXLvoqjkR4x5&utm\\_source=chatgpt.com](https://www.sigmaaldrich.com/MA/en/applications/clinical-testing-and-diagnostics-manufacturing/diagnostic-immunohistochemistry?srsId=AfmBOoo_Wi2_820sIMTeFBqzFys-6s8bmKiotw7ZTczCBXLvoqjkR4x5&utm_source=chatgpt.com)
73. [2308.01982] Predicting Ki67, ER, PR, and HER2 Statuses from H&E-stained Breast Cancer Images [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: [https://arxiv.org/abs/2308.01982?utm\\_source=chatgpt.com](https://arxiv.org/abs/2308.01982?utm_source=chatgpt.com)
74. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):539-52.
75. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Ki-67 Labeling Index in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: Results From Breast International Group Trial 1-98 Comparing Adjuvant Tamoxifen With Letrozole. *J Clin Oncol* [Internet] 2008 [cité 2025 févr 9];26(34):5569-75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2651094/>

76. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1656-64.
77. Puddu M, Tafforeau J, Volksgezondheid WI. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans [Internet]. Institut scientifique de la santé publique. Bruxelles; 2005 [cité 2025 févr 5]. Available from: <https://opac.kbr.be/Library/doc/SYRACUSE/16403181/opportunite-de-depistage-du-cancer-du-sein-chez-les-femmes-de-40-a-49-ans>
78. Harlé A, Lion M, Lozano N, Merlin JL. Signification clinique, diagnostique et intérêt théranostique des mutations du gène PIK3CA dans le cancer du sein. *Bulletin du Cancer* [Internet] 2013 [cité 2025 févr 5];100(10):947-54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115302022>
79. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
80. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer – PubMed [Internet]. [cité 2025 févr 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/>
81. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial – PubMed [Internet]. [cité 2025 févr 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10904087/>
82. Sentinel node biopsy in breast cancer – PubMed [Internet]. [cité 2025 févr 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9527265/>

83. Cottu P, Delalogue S, Roussy G. ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021-2022.
84. Cancer du Sein – Traitement [Internet]. Gustave Roussy [cité 2025 févr 10]; Available from: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-du-sein-traitement>
85. Radiothérapie du cancer du sein | Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 2025 févr 10]; Available from: [https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment/radiation-therapy?utm\\_source=chatgpt.com](https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment/radiation-therapy?utm_source=chatgpt.com)
86. ARCAGY-GINECO DBP. La radiothérapie une option pour le cancer du sein [Internet]. Infocancer2025 [cité 2025 févr 10]; Available from: [https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html/?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html/?utm_source=chatgpt.com)
87. ] Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
88. Belkacemi Y, Debbi K, Loganadane G, Ghith S, Hadhri A, Hassani W, et al. Radiothérapie adjuvante et néoadjuvante des cancers du sein : mise au point sur les données de la littérature disponibles en 2020. *Cancer/Radiothérapie* [Internet] 2020 [cité 2025 janv 9];24(6-7):482-92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1278321820301943>
89. Lesage M, Pilloy J, Fleurier C, Cirier J, Jourdan ML, Arbion F, et al. Impact pronostique du délai d'induction de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet] 2019 [cité 2025 janv 9];47(6):516-21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468718919300996>

90. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction [Internet] 2010 [cité 2025 janv 10];39(8):F71-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231510002693>
91. PDF [Internet]. [cité 2025 janv 8];Available from: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-seniorif-2021-2022.pdf>
92. INESSS – Algorithmes d’investigation, de traitement et de suivi pour le cancer [Internet]. INESSS – Algorithmes d’investigation, de traitement et de suivi pour le cancer [cité 2025 févr 10];Available from: <https://inesss.algorithmes-onco.info>
93. Haute Autorité de Santé – KISQALI (ribociclib) – Cancer du sein [Internet]. [cité 2025 févr 10];Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3404153/fr/kisqali-ribociclib-cancer-du-sein?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3404153/fr/kisqali-ribociclib-cancer-du-sein?utm_source=chatgpt.com)
94. Habitudes et perceptions thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique RH+/HER2- en France d’après les résultats d’une enquête nationale.
95. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017;35(32):3638-46.
96. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res 2022;28(5):851-9.
97. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of

- hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [Internet] 2016 [cité 2024 déc 29];17(4):425-39. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00613-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00613-0/abstract)
98. Inhibiteurs CDK4/6 dans le cancer du sein avancé HR+/HER2 : Une analyse multicentrique des données en situation réelle.
99. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé.
100. Bisphosphonates | Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: [https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/bisphosphonates?utm\\_source=chatgpt.com](https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/bisphosphonates?utm_source=chatgpt.com)
101. Robert J, Reinhold WC. Les biphosphonates, nouveaux agents anticancéreux ? *Bull Cancer* [Internet] 2015 [cité 2025 févr 5];102(4):297-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7592604/>
102. Agents à action osseuse pour le traitement du cancer du sein | Cochrane [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: [https://www.cochrane.org/fr/CD003474/BREASTCA\\_agents-action-osseuse-pour-le-traitement-du-cancer-du-sein?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.cochrane.org/fr/CD003474/BREASTCA_agents-action-osseuse-pour-le-traitement-du-cancer-du-sein?utm_source=chatgpt.com)
103. L\_Porvenchercancer sein métastatique final.pdf [Internet]. [cité 2025 févr 5]; Available from: [https://www.agora-inscription.ca/documents/5/files/L\\_Porvenchercancer%20sein%20m%C3%A9tastatique%20final.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.agora-inscription.ca/documents/5/files/L_Porvenchercancer%20sein%20m%C3%A9tastatique%20final.pdf?utm_source=chatgpt.com)



أطروحة رقم 25/075

سنة 2025

البيانات الواقعية لاستخدام مثبطات CDK4/6 في علاج سرطان الثدي النقيلي +HER2- RH-  
تجربة قسم الأورام الطبية في المستشفى الحسن الثاني بفاس  
(بصدد 32 حالة)

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/14

من طرف

السيدة زينب لزرق

المزداة في 23 دجنبر 1999 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - مضادات CDK4/6

## اللجنة

الرئيس	السيد الفتوح محمد..... أستاذ في الأنكولوجيا الطبية
المشرف	السيدة بنبراهيم زينب..... أستاذة في الأنكولوجيا الطبية
أعضاء	السيدة أمعدور لمياء..... أستاذة في الأنكولوجيا الطبية
	السيدة فرحان فاطمة الزهراء..... أستاذة في العلاج الإشعاعي
	السيدة الأسروتي الطاهري ليلي..... أستاذة في علم التشريح المرضي