

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Constantine III
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie
Thème

**Traitement du cancer du sein par thérapie
ciblée : Place du Trastuzumab**

Elaboré par :

Ouzini Ikram

Khelifi Marwa

Azzizi Imen

Encadré par :

Dr. Aouati.E

Année universitaire : 2018-2019

TABLE DES MATIERES

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

INTRODUCTION.....1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1: CANCER DU SEIN

I.Rappels.....2

I.1. Rappel histo-anatomique.....2

I.2. Rappel physiologique.....3

II.Epidémiologie.....4

II.1. Dans le monde.....4

II.2. En Algérie.....4

II.3. Les Facteurs de risque.....5

II.3.1. Les facteurs hormonaux.....5

II.3.1.1. Les facteurs endogènes.....5

II.3.1.2. Les facteurs exogènes.....5

II.3.2. Les facteurs génétiques.....6

II.3.3. Les facteurs personnels6

II.3.4. Les facteurs environnementaux.....7

II.4. Dépistage et prévention.....7

II.4.1. Le dépistage.....7

II.4.2. La prévention primaire.....9

II.4.3. La prévention tertiaire.....	9
III. Diagnostic.....	10
III.1. La clinique.....	10
III.1.1. Les circonstances de découverte et signes évocateurs.....	10
III.1.2. L'examen clinique.....	10
III.2. La paraclinique.....	10
III.2.1. La mammographie.....	10
III.2.2. L'échographie mammaire.....	11
III.2.3. L'imagerie par résonance magnétique.....	11
III.2.4. La TEP-TDM.....	11
III.2.5. L'histologie.....	11
III.2.6. Le bilan d'extension.....	11
IV. Classification.....	12
IV.1. La classification histologique.....	12
IV.1.1. Le cancer du sein non infiltrant (ou in situ).....	12
IV.1.2. Le cancer du sein infiltrant (ou invasif).....	13
IV.1.3. La maladie de Paget du mamelon.....	13
IV.2. Grades histopronostiques de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifiés par Elston et Ellis.....	13
IV.3. L'immunohistochimie.....	15
IV.3.1. Les récepteurs hormonaux.....	15
IV.3.2. L'HER-2.....	15
IV.3.3. Le Ki67.....	15

IV.4. La classification moléculaire.....	16
IV.4.1. Luminal A.....	16
IV.4.2. Luminal B.....	16
IV.4.3. Basal.....	16
IV.4.4. Non luminal HER-2 positif.....	16
IV.5. La classification TNM.....	16
IV.6. La stadification.....	19
V. Les Facteurs pronostic.....	19
V.1. Les facteurs de première génération	19
V.2. Les facteurs de deuxième génération.....	19
VI. Traitement du cancer du sein	20
VI.1. Les buts du traitement	20
VI.2. Le bilan pré-thérapeutique	20
VI.3. Les modalités thérapeutiques.....	20
VI.3.1-La chirurgie	20
VI.3.2-La chimiothérapie	21
VI.3.3.La radiothérapie	21
VI.3.4.L'hormonothérapie	21
VI.3.5-Les thérapies ciblées	22
VI.3.6. Les traitements non spécifiques	22
VII. Surveillance.....	22
VII.1. Rythme et Moyens	23
VIII. La Survie.....	23

VIII.1. La survie générale	23
VIII.2. La survie en fonction des stades	23
VIII.3. La survie en fonction d'envahissement ganglionnaire	23

CHAPITRE 2: LES THERAPIES CIBLEES

I. Mode d'action et classification.....	24
I.1. Les anticorps monoclonaux	25
I.2. Les inhibiteurs de récepteurs d'activité kinase	26
II. Mode d'administration	27
III. Indications	27
IV. Conduite du traitement.....	28
V. Précaution.....	28
VI. Effets indésirables.....	28
VII. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein.....	29

CHAPITRE 3: TRASTUZUMAB

I. Présentation.....	30
II. Propriétés pharmacologiques.....	32
II.1. La pharmacocinétique.....	32
II.1.1. L'absorption.....	32
II.1.2. La distribution.....	32
II.1.3. Le métabolisme.....	32
II.1.4. L'élimination.....	32
II.2. La pharmacodynamique.....	32
II.2.1. Le récepteur HER2.....	32

II.2.2. Le mécanisme d'action.....	33
II.3. Les indications.....	33
II.3.1. Le cancer du sein métastatique.....	33
II.3.2. Le cancer du sein précoce.....	34
II.4. les contre-indications.....	34
III. Propriétés cliniques de Trastuzumab dans le cancer du sein.....	35
III.1. Posologie.....	35
III.1.1. La formulation intraveineuse de Trastuzumab.....	35
III.1.2. La formulation sous-cutanée de Trastuzumab.....	35
III.2. Mode d'administration.....	35
III.3. Durée du traitement.....	36
III.4. Réduction des doses.....	36
III.5. L'oubli de dose.....	36
III.6. Effets indésirables.....	37
III.7. Toxicité.....	37
III.8. Surveillance des patients.....	37
III.9. Interactions médicamenteuses.....	37
III.10. Prescription / Délivrance / Prise en charge.....	38
III.11. Précautions d'emploi.....	38
III.12. Conservation.....	38
III.13. Manipulation/traçabilité/élimination.....	39
III.13.1. Manipulation.....	39
III.13.2. Traçabilité.....	39

III.13.3. Elimination.....	39
PARTIE PRATIQUE	
I. Patients et méthodes.....	40
II. Résultats.....	41
DISSUCTION.....	58
CONCLUSION.....	61
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES	
RESUME	

RÉSUMÉ

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique. Il représente le premier cancer chez la femme un terme de fréquence et de mortalité, avec 2 millions de nouveaux cas dans le monde (glocabon 2018) et 25000 décès par an en Algérie.

Les tumeurs surexprimant l'HER2 représentent seulement 15 à 20% de l'ensemble des tumeurs de sein, mais elles sont les plus agressives, associés à un risque de rechute élevé.

Les avancées en biologie moléculaire et l'avènement des thérapies ciblées ont largement amélioré le pronostic des patientes surexprimant l'HER2.

Le Trastuzumab est le premier anticorps monoclonal anti HER2 développé et qui a permis de réduire le risque de rechute et d'améliorer le taux survie.

Notre étude a porté des 57 patientes présentent un cancer du sein surexprimant l'HER2 traitées au service d'oncologie médicale CHU Constantine au cours de l'année 2017. L'objectif est d'évaluer l'impact du traitement par Trastuzumab sur la réponse pathologique, la survie sans rechute et la survie globale à 02 ans.

Les résultats de notre étude étaient un taux de rechute de seulement 26% et un taux de survie à 2 ans de 95%.

Le taux de rechute était plus élevé chez les patientes avec un grade SBR III (40%) et dans les stade III et IV (24% et 67% respectivement). Par contre le taux de rechute était clairement diminué chez les patientes qui ont reçu le Trastuzumab à un stade précoce ; en neoadjuvant (18%) et adjuvant (22%) avec une survie à 2 ans meilleure.

Dans notre étude, le Trastuzumab a nettement amélioré la survie sans rechute et la survie globale à 2 ans de nos patientes.

Durant le traitement de cancer du sein HER2 positif, le Trastuzumab doit être utilisé de façon systématique et précoce, et doit être renforcé par d'autre anti HER2 pour de meilleurs résultats thérapeutiques et une grande chance de guérison.

Mots clés : Cancer du sein, HER2, Thérapie ciblée, Trastuzumab, Rechute, Survie.

ABSTRACT

Breast cancer is a true health problem. It presents the first cause of mortality in terms of frequency for women, with 2 million of new cases worldwide and 25000 death case per year in Algeria.

The overexpressing HER2 tumors present only 15 to 20 per cent of breast cancer cases, but it's the most aggressive one associated with high risk of relapse.

The development of molecular biology and the emergence of targeted therapy had largely ameliorated the prognosis of patients.

Trastuzumab is the first developed antibody that reduced the risk of relapse.

Our study was conducted on 57 female patients presenting breast cancer type overexpressing HER2 treated in medical oncology in CHU Constantine along the year 2017.

The objective is to evaluate the impact of treatment by Trastuzumab on the pathological response, the survival without relapse and the global survival of 2 years.

The results of our study was a relapse rate of only 26 percent and a survival rate of 2 years was presented by 95 percent of patients.

The rate of relapse was higher for patients with SBR III (40%) and patients who were level SBR III and IV (24% and 67%). Contrary to this, patients who received treatment by Trastuzumab at an early phase in neoadjuvant (18%) and adjuvant (22%) with a 2-year best survival.

In our study, Trastuzumab has clearly ameliorated the survival rate without relapse and the global survival rate of 2 years of our patients.

In the treatment of breast cancer type HER2 +, Trastuzumab has to be used in an early time and in a systematic way and has also to be reinforced by other anti-HER2 treatments to give better results and a greater chance of healing.

Key words: Breast Cancer, HER2, Trastuzumab, Relapse, Survival.