

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

***Le cancer du sein : le traitement par
les thérapies ciblées***

Réalisé et soutenu par :

Boufrah Ilhem

Mazit Amina

Namous Imene

Encadreur : Pr N.FERDI

Co encadreur : Dr E. AOUATI

Année universitaire : 2016 - 2017

Table des matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION.....	1
PARTIE THÉORIQUE	
I.RAPPEL.....	2
I.1.Rappel Anatomique	2
I.2.Rappel histologique	2
I.3.La Classification TNM.....	3
II. CANCER DU SEIN.....	5
II.1. Epidémiologie du cancer du sein.....	5
II.2. Les Facteurs de risque.....	5
II.2.1. Facteurs hormonaux.....	5
II.2.2. Facteurs liés à la reproduction.....	6
II.2.3. Facteurs génétiques et environnementaux.....	6
II.2.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition.....	6
II.3. Symptômes et diagnostic de cancer du sein.....	7
II.3.1.Symptômes.....	7
II.3.2. Le dépistage.....	7
II.3.3. Diagnostic.....	8
II.4. Le traitement.....	8
II.4.1. La chirurgie.....	8
II.4.2. La radiothérapie.....	9
II.4.3. La chimiothérapie.....	9
II.4.4. L'Hormonothérapie.....	10
II.4.5. La thérapie ciblée.....	10

III. LA THERAPIE CIBLEE.....	10
III.1. Introduction.....	10
III.2. HER2.....	11
III.3. Les thérapies ciblées utilisées dans le traitement du cancer du sien.....	11
III.3.1. les anticorps monoclonaux.....	11
III.3.2. les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase.....	11
III.3.3. les inhibiteurs de l'angiogenèse.....	12
III.4. La Pharmacologie des molécules de la thérapie ciblée.....	12
III.4.1. Le Trastuzumab (HERCEPTIN).....	12
III.4.2. Le Bévacicumab (AVASTIN)	15
III.4.3. Le Lapatinib (TYVERB).....	19
III.4.4. L'Évérolimus (AFINITOR)	22

PARTIE PRATIQUE

PATIENTES ET METHODES.....	26
RESULTATS.....	28
DISCUSSION.....	47
CONCLUSION.....	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

ملخص

يعتبر سرطان الثدي السرطان الأكثر شيوعاً لدى الفئة النسوية في العالم.

فبرغم التزايد الملحوظ في نسبة الإصابة به، إلا أن عدد الوفيات انخفض بشكل كبير وذلك بفضل التقدم لمختلف العلاجات المضادة للسرطان.

إن تقدم علم الأحياء الجزيئي أدى إلى التوصل إلى فهم أفضل لبيولوجيا السرطان والمسارات الجزيئية التي تشارك في التسرطن.

سمحت هذه المعارف بتطوير فئة جديدة من الأدوية المضادة للسرطان: العلاجات المستهدفة.

تم تعديل التكفل بالمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي عن طريق استخدام هذه العلاجات الجديدة.

إن العلاجات المستهدفة المستخدمة في علاج سرطان الثدي تنتمي إلى فئات مختلفة وهي بذلك تتيح العديد من الآليات العمل.

عملنا يستند على دراسة استيعابية نفذت في مركز مكافحة السرطان بالمركز الاستشفائي الجامعي بن باديس بقسنطينة عامي 2013 / 2014 ، فمن أصل 175 مريضة بسرطان الثدي، 12 منهن تلقى العلاج المستهدف.

معدل الانتكاس انخفض بشكل واضح لدى المصابات اللاتي استفدن من العلاج المستهدف (10.52%) مقارنة باللاتي لم يتلقين هذا النوع من العلاج (89.47%).

في سلسلة دراستنا، النمط الظاهري (-HER2, +RH) يتصدر قائمة التردد بنسبة تقدر ب: 51.04%.

إن معدل الانتكاسات كان أكبر لدى المصابات بسرطان الثدي اللاتي لم ينقطع الطمث عنهن بعد وذلك بنسبة: 75.49%.

هناك تحسن في البقاء على قيد الحياة في 4 سنوات دون انتكاس وذلك حسب وضعية مستقبلات HER2، سبب لأجله هذه الوضعية أخذت أهمية كعامل تكهن في الاستجابة للعلاج المستهدف.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer of women in the World. Its incidence continues to increase but the mortality has decreased in a considerable way, thanks to the progression of the different cancer treatments.

Advances in molecular biology have led to a better understanding of the biology of cancers and of the molecular pathways involved in carcinogenesis.

This knowledge has allowed the development of a new category of anticancer drugs: targeted therapies.

The management of patients with breast cancer has been modified by the use of these new therapies.

Targeted therapies used in breast cancer belong to different classes, thus presenting several mechanisms of action.

Our work is based on a retrospective study carried out at the Anti-Cancer Center at the Benbadis CHU in Constantine, out of 175 patients with breast cancer, 12 of whom received targeted therapy collected between 2013 and 2014.

The rate of relapse clearly decreased in patients who benefited from targeted therapy (10.52%) by intake to those who did not receive (89.47%).

In our study series, the phenotype (RH +, HER2-) ranks first in terms of frequency with a percentage of 51.04%.

The incidence of relapses was greater in non-menopausal patients with 75.49%.

There is an improvement in survival at 4 years without recurrence according to the status of HER2 receptors, which is why this status sees its importance as a prognostic factor of the response to the targeted therapy.

Key words: breast cancer; Targeted therapy;HER2; Monoclonal antibodies.

RÉSUMÉ

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

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mieux appréhender la biologie des cancers ainsi que de préciser les voies moléculaires impliquées dans la carcinogénèse.

Ces connaissances ont permis le développement d'une nouvelle catégorie d'anticancéreux : les thérapies ciblées.

La prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein a été modifiée par l'utilisation de ces nouvelles thérapies.

Les thérapies ciblées utilisées dans le cancer du sein appartiennent à des classes différentes, présentant ainsi plusieurs mécanismes d'action.

Notre travail est basé sur une étude rétrospective réalisée au niveau du Centre Anti-Cancer au CHU Benbadis de Constantine, sur 175 patientes atteintes du cancer du sein dont 12 ont reçu la thérapie ciblée colligées entre 2013 et 2014.

Le taux de rechutes a clairement diminué chez les patientes qui ont bénéficié d'une thérapie ciblée (10.52%) par rapport à celle qui n'ont pas reçues (89.47%).

Dans notre série d'étude, le phénotype (RH+, HER2-) occupe le premier rang en termes de fréquence avec un pourcentage de 51,04%.

La fréquence des rechutes est plus importante chez des patientes non ménopausées avec un pourcentage de 75.49%.

Il y a une amélioration dans la survie à 4 ans sans récurrence selon le statut des récepteurs HER2, raison pour laquelle ce statut voit son importance comme facteur pronostique de la réponse à la thérapie ciblée.

Mots clés : cancer du sein ; thérapie ciblée ; HER2 ; anticorps monoclonaux.