



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CANSTANTINE 3 SALAH BOUBNIDER

FACULTE DE MEDCINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN : LES ANTI-AROMATASES

Encadré par :

✓ Dr. AOUATI Esmâ

Elaboré et soutenu par :

- Hadji Rania
- Haouli Amira Achouak
- Bakir Houria

Membres de jury:

- Pr FERDI .Nadia
- Pr AYADI. Amira.

Année universitaire: 2020 – 2021

<i>Liste des figures</i>	XV
<i>Liste des tableaux</i>	XVI
<i>Liste des abréviations</i>	XVII
<i>Introduction</i>	0
I Rappels	2
I.1 Rappel Anatomique	2
I.2 Rappel Histologique:	4
I.3 Rappel Physiologique:	5
II Histoire naturelle du cancer	6
II.1 Modalités d’extension des cancers mammaires :	6
II.1.1 Extension locale	6
II.1.2 Extension générale (envahissement par voie lymphatique et sanguine)	7
II.1.3 Extension métastatique	7
III Épidémiologie	8
III.1 Dans le monde :	8
III.2 En Algérie :	9
IV Facteurs de Risque:	10
IV.1 Facteurs de risques endogènes:	10
IV.1.1 Age précoce des premières menstruations :	10
IV.1.2 Ménopause tardive :	10
IV.1.3 La grossesse	11
IV.1.4 L’allaitement naturel :	11
IV.1.5 Maladies bénignes du sein :	12
IV.1.6 Densité mammographique du sein :	12
IV.1.7 L’Hérédité :	12

IV.2	Facteurs de risque exogènes :	13
IV.2.1	Facteurs liés au mode de vie :	13
IV.2.2	Facteurs Environnementaux:	15
V	<i>Dépistage et prévention</i>	16
V.1	Dépistage	16
V.1.1	Dépistage de masse dit organisé (DMO):.....	16
V.1.2	Dépistage individuel :	17
V.1.3	Le conseil oncogénétique :	17
V.2	Prévention:	19
V.2.1	Prévention primaire	20
V.2.2	Prévention secondaire :	20
V.2.3	Prévention tertiaire :	20
VI	<i>.DIAGNOSTIC</i>	21
VI.1	Clinique:	21
VI.1.1	Circonstances de Découverte:	21
VI.1.2	Examen Clinique:	21
VI.2	Para Clinique	22
VI.2.1	Mammographie sur Appareil Numérisé:.....	22
VI.2.2	Echographie Mammaire et Axillaire.....	23
VI.2.3	IRM mammaire :(imagerie par résonnance magnétique)	23
VI.3	Prélèvements percutanés	24
VI.3.1	Prélèvements percutanés radioguidés : (Techniques Interventionnelles)	24
VI.3.2	Macro biopsie	24
VI.3.3	Repérage préopératoire	25
VI.3.4	Exérèse chirurgicale diagnostique :	25

VII	<i>Bilan d'extension:</i>	25
VII.1	.Bilan d'extension locorégional:	25
VII.2	Bilan d'extension général	26
VIII	<i>Classification</i>	27
VIII.1	Classification Histologique	27
VIII.1.1	Cancers non infiltrant ou in situ	27
VIII.1.2	Les cancers Infiltrants	28
VIII.1.3	La maladie de Paget mammaire	29
VIII.2	Grade histologique	29
VIII.3	Immunohistochimie	30
VIII.3.1	Récepteurs hormonaux : œstrogènes et progestérones.....	30
VIII.3.2	Le statut HER2.....	30
VIII.3.3	Le pourcentage de Ki67.....	31
VIII.3.4	Le gène p53.....	32
VIII.4	Classification Moléculaire	32
VIII.5	Classification TNM pour les tumeurs malignes	33
VIII.5.1	Stadification	38
IX	<i>Facteurs Pronostiques</i>	39
IX.1	Facteurs de première génération	39
IX.2	Facteurs de deuxième génération	39
X	<i>Traitement</i>	40
X.1	L'objectif du traitement	40
X.2	Bilan pré thérapeutique	40
X.3	Type de traitement	41
X.3.1	Traitement non spécifique	41

X.3.2	Traitement spécifique	43
•	Les anticorps monoclonaux :	54
XI	Surveillance	55
XI.1	Objectifs	55
XI.2	Professionnels impliqués	55
XI.3	Intérêt et le mode de surveillance	56
XI.4	Rechute	57
XI.5	Survie	57
I	Types d'Hormonothérapie	60
I.1	Agonistes de la LH-RH	60
I.2	Anti-estrogènes	60
I.2.1	Tamoxifène Nolvadex ®	61
I.2.2	Fulvestrant (Faslodex®).....	62
I.3	Les Inhibiteurs d'Aromatase (IA)	64
I.3.1	Aromatase.....	64
I.3.2	Classification des Inhibiteurs d'Aromatase.....	66
II	Modalités d'Hormonothérapie	71
II.1	Hormonothérapie Adjuvante	71
II.2	Hormonothérapie néo-adjuvante	72
II.3	Hormonothérapie en situation métastatique	73
III	Suivi du traitement hormonal	73
III.1	Observance	73
III.2	Principe de la surveillance après traitement hormonal	74
I	L'Anastrozole (ARIMIDEX®):	77
I.1	Posologie et Administration	77

TABLE DES MATIERES

I.2	Pharmacocinétique	78
I.2.1	Absorption et Distribution	78
I.2.2	Métabolisme Et Elimination	79
I.3	Les propriétés pharmacodynamiques	80
I.3.1	Inhibition de l'Aromatase	80
I.3.2	Suppression des taux d'œstrogènes plasmatiques	80
I.3.3	Activité anti tumorale.....	81
I.4	Indications Thérapeutiques	82
I.5	Contre-indications	82
I.6	Effets Indésirables	82
I.6.1	Gestion des Effets Indésirables:.....	83
I.7	Interactions médicamenteuses	85
I.8	Toxicité	86
	<i>Conclusion</i>	<i>109</i>
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	<i>110</i>
	<i>Résumé.....</i>	<i>123</i>
	<i>Abstract.....</i>	<i>124</i>

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie structurale de la glande mammaire 3

Figure 2 : l’histologie du sein 4

Figure 3 :Principes de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein 59

Figure 4 : l’Exémestane 66

Figure 5 : structure chimique des inhibiteurs non stéroïdiens de type II 68

Figure6 :structure chimique du Létrozole 68

Figure 7 : Arimidex (Anastrozole) Figure 8: l’Anastrozole 77

Figure 9 : Indications de la chimiothérapie néoadjuvante 93

Figure 10: Recommandations St Gallen 2017..... 94

Figure 11: Recommandations NCCN 2020..... 95

Figure 12: Recommandations de la thérapie adjuvante selon NCCN 2020..... 96

Figure 13: Traitement endocrinien en situation adjuvante..... 97

Figure 14 : Schéma de l’étude SOFT et TEXT 99

Figure 15: Schéma des résultats de l’étude SOFT et TEXT 100

Figure 16 : Schéma de l’étude HOBOE 101

Figure 17: Schéma des résultats de l’étude HOBOE 102

Figure 18: Evénements tardifs de l’évolution de cancer du sein..... 103

Figure 19: Réduction du risque de rechutes par les Antiaromatases 105

Figure 20 : Bénéfice du traitement en adjuvant étendu..... 106

Figure 21 : Traitement hormonal en adjuvant étendu 107

Résumé

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. Selon GLOBOCAN 2018), l'incidence du cancer du sein dans le monde est estimée à 11,6 %. Chaque année, près de 3 000 femmes jeunes sont touchées par le cancer du sein (5% des cas), 15 à 20 % sont liés à une prédisposition génétique BRCA1 et 2. Les données récentes suggèrent des caractéristiques tumorales plus agressives et un taux de récurrence plus élevé. Le choix de la stratégie de traitement doit être adapté au panorama moléculaire basé sur les caractéristiques de la tumeur, la biologie et la signature génomique ainsi que l'état de santé et les préférences de la patiente. Notre cas clinique a porté d'une femme jeune âgée de 32 ans, non ménopausée, sans antécédents pathologiques particuliers, traitée au service d'oncologie médicale CHU Constantine pour un carcinome lobulaire infiltrant du sein gauche, T₂N₀M₀. La patiente a été classée en tant que sujet à haut risque, elle a subi une chirurgie première suivie d'une chimiothérapie et radiothérapie adjuvante puis une hormonothérapie type analogue de LH RH associée une Antiaromatase (Anastrozole). Selon les résultats de la plupart des études évaluant le bénéfice de l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes jeunes à haut risque, l'option idéale est la combinaison analogue de LH RH à une Antiaromatase pendant 5 ans qui sera poursuivie jusqu'à 5 à 10 ans. Ce traitement permet de réduire encore le risque de rechute. Le rôle du clinicien est de prévenir et traiter les éventuels effets indésirables afin de préserver au mieux la qualité de vie des patientes tout en leur permettant de poursuivre leur traitement hormonal pendant une longue durée.