

Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux

Romain Metayer

▶ **To cite this version:**

Romain Metayer. Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01637834

HAL Id: dumas-01637834

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01637834

Submitted on 18 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23 novembre 2016

par

METAYER Romain

Né le 05 janvier 1993 à Lisieux

Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux.

Président du jury : Pr VARIN, Rémi, PU-PH

Membres du jury : Dr DAOUPHARS, Mikael, Pharmacien hospitalier

Dr LEHEURTEUR, Marianne, Oncologue

Dr MALLETER, Marine, MCU

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCK-BUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie

Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie

Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(sur-nombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(sur-nombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN (MCU-PH)**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER**	Statistiques

Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE-BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Biologie Cellulaire
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT** Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane **GASMI** Galénique

Mme Benedetta **CORNELIO** Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Introduction 23
CHAPITRE 1 : LES CANCERS DU SEIN 24
PARTIE 1 : Généralités 24
1. Epidémiologie 24
2. Découverte de la maladie 24
2.1. Autopalpation 24
2.2 Mammographie 25
2.2.1. Mammographie analogique : 25
2.2.2. Mammographe numérique est divisé en plusieurs types 25
2.2.3. Conditions optimales de réalisation 26
2.2.4. Quand réaliser une mammographie ? 26
2.3. Échographie 26
2.4. IRM 27
3. Facteurs de risque 27
3.1. Age du malade 27
3.2. Activité ovulatoire de la femme 28
3.3. L'âge de la ménopause 28
3.4. Antécédents de cancers familiaux 28
3.5. Pathologies mammaires bénignes 29
3.6. Mode de vie 29
4. Programme de dépistage 30
4.1. Quel intérêt ? 30
4.2. Classification selon le niveau de risque 30
4.3. Le dépistage, une nécessité ? D'après C. Hill 2014 31
4.4. Journée dépistage du cancer du sein – D'après Berman et al. 2014 31
PARTIE 2 : Les différentes classifications utilisées dans le diagnostic 32
1. Structure du sein 32
1.1. Anatomie du sein d'après l'ouvrage- « cancer du sein » Elsevier Masson 32
1.2. Histologie 35
2. Classification ACR 35
2.1 ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires 36

2.2. ACR 1 : mammographie normale 36
2.3 ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire ; 36
2.4 ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée 36
2.5. ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique 37
2.6. ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer 37
3. Classification TNM – D'après la classification du NCCN de 2010 38
4. Classification anatomopathologique et génétique 42
4.1. Biopsie 42
4.2. Carcinome in situ 42
4.3. Carcinome infiltrant 43
4.3.1. Carcinome canalaire infiltrant 43
4.3.2. Carcinome lobulaire infiltrant 44
4.4. Autres formes de cancers 45
4.5. Détermination du grade histopronostique 45
4.6. Détermination du sous-type moléculaire (D'après Brasserie-Lacroix et al. 2014) 46
4.6.1. Luminal A 47
4.6.2. Le luminal B 47
4.6.3. Basal like 47
4.6.4. Triple négatif 48
4.6.5. HER2 non luminal 48
4.6.6. HER 2 / luminal 48
4.7. Compte rendu valide histopathologique 49
PARTIE 3 – Adénocarcinome du sein – Aspects de prise en charge 50
1. Cancer du sein et ses différentes prises en charge 50
1.1. Cancer du sein chez l'homme 50
1.2. Bilan d'extension avant le traitement 51
1.3. Prise en charge chirurgicale 51
1.3.1. Objectifs de chirurgie mammaire 51

1.3.2. Les différents types de chirurgie 52
1.3.2.1. Traitement conservateur 52
1.3.2.2. Mastectomie 52
1.3.2.3. Chirurgie axillaire 52
a. Conservatrice / ganglion sentinelle 52
b. Curage ganglionnaire axillaire 53
1.4. Prise en charge par chimiothérapie cytotoxique. 53
1.4.1. Traitement adjuvant 53
1.4.1.1. Principales molécules utilisées 53
a. Anti-métabolites 53
b. Alkylants ; cyclophosphamide 54
c. Inhibiteurs de topoisomérase II ; anthracyclines 54
d. Poisons du fuseau : 55
- Les taxanes : 55
- Les alcaloïdes de la pervenche : 55
1.4.1.2. Facteurs pronostiques et prédictifs 56
1.4.2. Traitement néo-adjuvant 57
1.4.2.1. Utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante 57
a. Principe 57
b. Evaluation de la sensibilité au traitement 58
c. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie 60
1) Evaluation clinique 60
2) Evaluation biologique 60
3) Evaluation Radiologique 60
1.5. Prise en charge par radiothérapie 61
1.5.1. Principe général 61
1.6. Hormonothérapie 63
2. Cancer du sein non métastatique 64
2.1. Prise en charge chimiothérapie 64
2.1.1. En cas d'atteinte ganglionnaire 64
2.1.2. Lorsqu'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire 64
3. Cas de cancer métastatique ; moyen de prise en charge 67
3.1. Introduction 67
3.2. Facteurs pronostiques favorable et défavorable 68

3.3. Molécules utilisées 68

Chapitre 2 : De la cellule normale aux mutations génétiques ciblant le proto-oncogène c-erbB2 70

PARTIE 1 : Bases cellulaires du développement cancéreux 70

1. Généralités sur les cellules cancéreuses 70

1.1. Introduction 70

1.2. Le cycle cellulaire et son impact sur la multiplication de cellules cancéreuses. 70

1.2.1. Fonctionnement du cycle 70

1.2.2. Régulation du cycle cellulaire 71

1.2.2.1. Les cyclines 71

a. Cycline E / cycline D 71

b. Cycline A / Cycline B 72

1.2.2.2. Les CDK : kinases dépendantes des cyclines et CKI ; cyclines kinases inhibitrices 72

1.2.2.3. La pRb 73

2. Tumorigenèse mammaire 73

2.1. Rôle de l'épithélium mammaire 73

2.2. Origine cellulaire 74

PARTIE 2 : Du gène c-erbB2/neu à la protéine HER2 75

1. Caractéristique génomiques du gène c-erbB2 75

1.1. Localisation du gène d'après atlas genetics et le ncbi genes. 75

1.2. Structure du gène 75

1.3. Altérations génétiques 76

1.3.1. Amplification 76

1.3.2. L'hyperexpression 77

2. HER2 : une protéine codée par le gène erbB2 78

2.1. Origine et découverte 78

2.2. Structure et localisation 78

2.2.1. Caractéristiques générales de la famille des tyrosines kinases (F. Penault Llorca) 78

2.2.1.1. Domaine extracellulaire 79

2.2.1.2. Domaine transmembranaire 79

2.2.1.3. Domaine intracellulaire 80

2.2.2. L'activité kinase 80

2.3. Le récepteur erbB2 et son activité intrinsèque 80
2.3.1. Rôle physiologique et les caractéristiques structurales 80
2.3.2. Différenciation et activité propre au HER2 82
2.4. Activation et phosphorylation 83
2.4.1. Développement et activité du gène 83
2.4.1.1. Transcription 83
2.4.1.2. Traduction 84
2.4.2. Régulation post traductionnelle : 84
2.4.2.1. Phosphorylation 84
2.4.2.2. Mécanisme d'activation 85
2.4.2.3. Ubiquitylation 88
2.4.3. Dégradation de ErbB2 88
2.4.4. Rôle de la PTPN18 et la protéine HER2 89
2.5. Voies de signalisation des RTK 91
2.5.1. Voie des PI3K AKT mTOR 91
2.5.2. Voie des MAPK 93
2.5.3. Dérégulation des voies de signalisation 94
2.6. Interactions entre protéines. Cas de la protéine HSP90 95
PARTIE 4 : Conséquence de l'amplification d'HER2 sur la pratique 96
1. Généralités 96
1.1. Epidémiologie 96
1.2. Détermination des cancers HER2 amplifié 96
1.2.1. Techniques immunohistochimiques (IHC) 96
1.2.1.1. Utilisation de prélèvements 96
1.2.1.2. Fonctionnement de l'immunohistochimie 97
1.2.2. Techniques de FISH (SOURCE : principes et application des techniques d'hybridation in situ fluorescente en anatomie pathologie- Christiane copie Bergman INSERM) 98
1.2.3. Nouvelles recommandations du GEFPICS 2014 (ASCO/CAP 2013) 99
1.2.4. Hétérogénéité des tumeurs HER2 100
2. Rôle de l'oncogène HER2 dans la progression métastatique 103
2.1. Apparition de métastases à distance 103
2.1.1 Genèse de la métastase 104
2.1.2. Détermination de la localisation métastatique 104

2.1.3. HER2 et métastases cérébrales 104
2.2. Facteurs influençant la progression métastatique 105
2.2.1. Voie des intégrines 105
2.2.2. Voie des TGFb 106
2.2.3. Voie des chimiokines 108
2.2.4. Autres voies qui influent les métastases et ETS2 et corrélation avec SRC1 A1B1 et NCoR (Nuclear receptor corepressor) HER2 2.2.4.1. Associations entre ETS1 109
2.2.5. D'après l'article expression of CDKN1A/ p21 and TGFBR2 in breast cancer and their prognostic signifiance 109
CHAPITRE 3, Thérapeutique anti-cancéreuse, résistances et perspectives. 110
PARTIE 1 : Les anticorps monoclonaux : de la découverte à l'AMM dans les cancers du sein 110
1. Généralités 110
1.1. Histoire 110
1.2. Relation structure activité (Bouzid 2012, Paintaud 2012) 110
1.3. Mécanisme d'action général des anticorps monoclonaux 111
1.3.1. Introduction 111
1.3.2. Stimulation immunité ADCC 111
1.4. Pharmacocinétique des AcMo 112
2. Les principaux médicaments ayant l'AMM dans les cancers du sein HER2+ 113
2.1. Le trastuzumab 113
2.1.1. Origine, découverte et synthèse 113
2.1.2. Mécanisme d'action contre HER2 113
2.1.3. Indication et posologie 115
2.1.4. Précautions d'emploi et contre-indication 116
2.1.5. Effets indésirables – d'après l'EMA 116
2.1.6. Nouvelles modalités d'administration sous-cutanée du trastuzumab 120
2.1.6.1. Principe 120
2.1.6.2. Changement et adaptation posologique 121
2.1.6.3. Conditions de conservation 121
2.1.6.4. Évaluation économique et comparaison avec l'administration intraveineuse 122
2.2. Le pertuzumab (PERJETA) 122
2.2.1. Présentation et mécanisme d'action 122

2.2.2. Posologie 123
2.2.3. Précautions en cas de troubles cardiaques. 124
2.2.4. Contre-indications 124
2.2.5. Effets indésirables 125
2.2.6. Indications 125
2.3. TDM1 : trastuzumab emtansine 125
2.3.1. Structure et mécanisme d'action 125
2.3.2. Pharmacocinétique, comparaison au trastuzumab seul, posologie 128
2.3.3. Indication 129
2.3.4. Précaution d'emploi, contre-indication et effets indésirables 129
Partie 2 : Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) 130
1. Généralités (d'après l'article de J. Robert) Tyrosine Kinase Inhibitors 130
1.1. Rappel du mécanisme d'action des récepteurs tyrosine kinase 130
1.2. Structure, aspects et mécanisme d'action des ITK 131
1.3. Pharmacocinétique 131
2. Lapatinib – d'après les RCP de l'EMA 131
2.1. Mécanisme d'action 131
2.2. Posologie 132
2.3. Indications (EMA) 133
2.4. Pharmacocinétique 133
Partie 3 : Aspects spécifiques aux thérapies ciblées : la cardiotoxicité. 134
1. Une cardiotoxicité dépendante des anthracyclines : 134
2. Une cardiotoxicité liée au trastuzumab 135
3. Une cardiotoxicité du trastuzumab concomitant aux anthracyclines 136
4. Une cardiotoxicité liée aux chimiothérapies – d'après l'article bulletin cancer (effets indésirables cardiaques des chimiothérapies de castel et al.) 137
5. Existe-t-il une possibilité de détecter et prévenir la cardiotoxicité liée aux anthracyclines et aux thérapies ciblées ? 138
PARTIE 4 : Résistances aux thérapies ciblées et mise en place d'alternative pour les contourner 138
1. Introduction 139
2. Résistance liée aux thérapies par trastuzumab. 140
2.1. Origine et découverte de femmes non répondantes au trastuzumab 140
2.2. Résistance et voie des PI3K 141

2.2.1. Rôle de la PTEN 142
2.2.1.1. Mutation de gène de la PTEN 142
2.2.1.2. Phosphorylation de STAT3 et bas niveau de PTEN corrélés à une médiation de cytokine inflammatoire IL6 142
2.2.2. Mutation du gène codant la voie PI3K AKT mTOR – PIK3CA 144
2.3. Accumulation de la p95 HER2. 145
2.4. Signalisation par la voie des IGF1R 145
2.5. Autre expression des récepteurs de l'EGFR et inactivité du trastuzumab 146
2.6. Interaction de la CDCP1 avec HER2 146
2.7. Rôle de la MUC4 dans la résistance au trastuzumab 148
2.8. Caractéristiques de résistances aux anti-HER2 par le trastuzumab et les contournements possibles. 148
3. Résistance au Lapatinib 149
3.1. Activation des voies compensatrices 150
3.1.1. Récepteur de tyrosine kinase 150
3.1.2. Kinases intracellulaires 151
3.1.3. Activation de kinases multiples 152
3.1.4. Rôle de NRG1 (neuroréguline) et HRG 152
3.2. Mutations de domaines TK de HER2 152
3.3. Amplification de gène 153
4. Résistance et inter-variabilité individuelle 153
4.1. Résistance pléiomorphique – Glycoprotéine et Multidrug resistance 153
4.1.1. Rôle physiologique de la PgP 153
4.1.2. Rôle de la MDR dans les résistances aux chimiothérapies 154
5. Résistance au T-DM1 154
PARTIE 4 : Utilisation des protocoles anti-HER2 et évaluation de la réponse thérapeutique 156
1. En situation néo-adjuvante 156
1.1. Études de trastuzumab monothérapie / association concomitante chimio ou thérapies ciblées. 156
1.1.1. Utilisation en néo-adjuvant trastuzumab 156
a. Etude Buzdar et al. Au MD Anderson Cancer Center 156
b. Etude REMAGUS 2 Pierga et al. 157

c. NOAH – Gianni et al. (Protocole CMF qui n'est plus utilisé en France) 157
d. ABCSG 24 – Steger et al. 158
1.1.2. Utilisation du Pertuzumab en situation néo-adjuvante 158
a. NeoSphère- Gianni et al 158
b. TRYPHAENA, Schneeweiss et al. 159
1.1.3. Lapatinib 159
a. GeparQuinto- Untch et al. 159
b. NeoALTTO-Baselga et al. 160
c. Étude NSABP B41 – Robidoux et al. 160
d. Étude CHER-LOB Guarneri et al. 160
e. Essai 404601- Carey et al. 161
f. Étude EORTC- Bonnefoi et al 161
2. En situation Adjuvante 162
2.1. Trastuzumab 162
2.1.1. Etude HERA – Piccart Gebhart et al. 162
2.1.2. Etude NSABP-31 (NCCTG N9831) 163
2.1.3. Etude BCIRG 006. Slamon et al. 164
2.1.4. Utilisation de trastuzumab en adjuvant dans les cancers de bas gras T1a/b N0 165
2.1.5. Etude ALTTO 165
2.1.6. Etude PHARE 166
3. Étude dans les situations métastatiques 166
3.1. Baselga et al. Phase II- 2010 166
3.2. Portera et al. Phase II 167
3.3. Baselga et al. Phase III CLEOPATRA 167
3.4. Dieras et al. Ib/II 167
3.5. Storniolo et al. Phase I 168
3.6. Lin et al. Phase II 168
3.7. Salvador et al. Phase II 168
3.8. Blackwell et al. Phase III 168
3.8. Baselga et al. 2015 – CLEOPATRA 169
4. Utilisation des thérapies ciblées avec d'autres chimiothérapies 169
4.1. Association de trastuzumab au docétaxel (taxanes) 169

4.2. Trastuzumab et vinorelbine 170
4.3. Anthracyclines 171
5. Utilisation en première et en deuxième ligne. 171
5.1. Chimiothérapie avec plus ou moins du trastuzumab ou lapatinib 171
5.2. Chimiothérapie avec du lapatinib versus chimiothérapie + trastuzumab 172
5.3. Chimiothérapie avec du trastuzumab et du pertuzumab 172
PARTIE 4 : Perspectives thérapeutiques et non thérapeutiques 182
1. Essai avec l'afatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase en association à la vinorelbine. 182
2. Le bévacizumab 184
3. Les inhibiteurs de mTOR : Everolimus 185
5. Le Neratinib 187
6. Essai clinique I-SPY2 191
7. Immune checkpoint inhibitors 192
8. Utilisation en Neoadjuvant Ixabepilone en association avec la carboplatine et le trastuzumab dans les cancers HER2+ opérable – Essai de phase II de institut de recherche de Sarah Cannon 2015 193
9. Utilisation du Lapatinib combiné avec capécitabine et la vinorelbine ou la gemcitabine chez des patientes HER2+ métastatique après l'utilisation taxane Gomez et al. 2015. ... 193
10. Les biosimilaires du trastuzumab 194
11. Apports des cellules souches cancéreuses dans les thérapies anti-HER2 Selon Shah et Osipo 2016 195
12. BOLERO : association de l'everolimus avec le trastuzumab et paclitaxel en première ligne de traitement, phase 3 randomisée. D'après Sara A hurvitz. 198
13. Développement de cible à base d'oligonucléotide 198
14. l'importance des facteurs prédictifs à la réponse au traitement par chimiothérapie 201
Conclusion : 203
Table des illustrations et des tableaux 204
Bibliographie 210

Introduction

Le cancer du sein est le premier cancer touchant la population féminine. En 2013 l'INCa recensait 48 763 nouveaux cas en France. Malgré un nombre important de femmes touchées, le taux de survie à 5 ans est évalué selon l'INVS à 87%. Ces bons résultats sont en partie liés à un dépistage performant, utile chez les femmes âgées de 50 à 74ans.

HER2 est un récepteur à activité tyrosine kinase présent de façon physiologique chez l'espèce humaine. Sa protéine est codée par un gène c-erbB2, nommé proto-oncogène. Les divers remaniements génétiques induisent sur le gène une mécanistique d'amplification c'est-à-dire une augmentation du nombre de copies. Son activité est alors démultipliée provoquant une signalisation cellulaire à l'origine d'une progression tumorale. On retrouve au sein de la population féminine atteinte de cancer mammaire, 15 à 20% d'entre elles qui surexpriment HER.

Considéré comme un cancer de mauvais pronostique du fait de l'activité mitotique très importante et de la capacité à générer plus facilement des métastases, l'avancée des recherches permet de reprendre en considération cela. En effet, la mise en place de trastuzumab (HERCEPTIN) dans les années 2000 a montré ses limites. Toutefois l'amélioration des techniques de génétique moléculaire a permis de réaliser des études sur les résistances liées à l'administration ce traitement et ainsi d'en générer de nouvelles perspectives. Le pertuzumab un anticorps monoclonal et le lapatinib un inhibiteur de tyrosine kinase ont fait leur apparition. De plus, le T-DM1, une association de trastuzumab lié de l'emtansine a augmenté la survie des patientes. Les recherches actuelles sont en bonne voie avec la mise en évidence de nouvelles molécules, mais aussi avec l'amélioration du diagnostic et de l'individualisation de la prise en charge. Ces données permettent de redonner un espoir à toutes ces patientes atteintes de cette maladie.

Ce travail a pour objectif de réaliser un concentré de données de la littérature sur le cancer du sein HER2, de l'origine à la manifestation clinique, d'en étudier les diverses molécules qui bénéficient d'une AMM, et de comprendre quelles sont les limites de celles-ci. Enfin une revue sur les différents essais en cours ainsi que les dernières publications seront évoquées.

CHAPITRE 1 : LES CANCERS DU SEIN

PARTIE 1 : Généralités

1. Epidémiologie

Le cancer du sein est à ce jour le premier cancer représenté dans la population féminine. D'après les dernières données publiées par l'INCa en 2013, 48 763 nouveaux cas étaient recensés en France. Il y a une nette augmentation de l'incidence. Toutefois la mortalité connaît une certaine stabilité malgré l'augmentation du nombre de cas. Cela s'explique notamment par l'amélioration à la fois des chimiothérapies et de la prise en charge. La survie à 5 ans est de 87% et à 10 ans elle est de 76% d'après l'INVS, rapport publié en 2016 sur l'évolution de la survie de 2005 à 2010.

Tableau 1: Incidence et mortalité en 2015 d'après l'INCa

	Nombre de nouveaux cas et de décès	
	Femme	
Classe d'âge	Incidence	Mortalité
[00;14]	0	0
[15;49]	10 671	896
[50;64]	18 108	2 555
[65;74]	13 177	2 509
[75;84]	7 481	2 683
[85;++]	4 625	3 270
Total	**54 062**	**11 913**

2. Découverte de la maladie

2.1. Autopalpation

L'autopalpation est préconisée afin de détecter toute anomalie suspecte de manière précoce. C'est un moyen simple de surveillance lorsqu'elle est bien réalisée. Elle sera conseillée de préférence une semaine minimum après la fin des menstruations permettant ainsi de mieux ressentir une lésion. D'autre part elle se fera de façon régulière chaque mois le même jour.

Lorsqu'une lésion semble suspecte, c'est à dire qu'il existe une grosseur, un gonflement, une irrégularité de la peau, une douleur, une rétractation du mamelon, une rougeur ou la

formation de squames ou un écoulement mamelonnaire, une consultation avec imagerie s'impose pour l'exploration.

2.2 Mammographie

C'est la technique de référence utilisée dans le dépistage organisé par les autorités de santé (HAS 2015), correspondant à une imagerie. Il existe deux types de mammographies distinctes ; la mammographie analogique et la mammographie numérique.

Figure 1 : Photographie comparative des deux mammographes

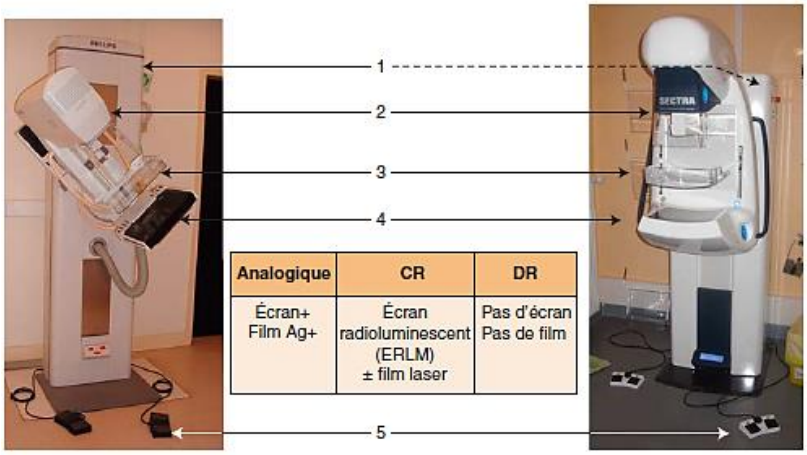


Figure 1. Comparaison des mammographes analogique (à gauche) et numérique (à droite). 1. Statif et générateur ; 2. tube à rayons X (anode) ; 3. système de compression ; 4. détecteur ; 5. pédales de compression. Ag : argent ; CR : computed radiology ; DR : digital radiology.

D'après I.Thomassin-Naggara et al. 2011

2.2.1. Mammographie analogique :

Dans le cas du mammographe analogique l'émission de rayons X va cibler la grille. Une fois atteinte, un système de réception va permettre de les recueillir. Ce récepteur contient un couple écran film qui va à la fois amplifier la réception de rayons et l'intensifier.

L'écran va permettre d'amplifier la réponse via un système de luminescence. Le film monocouche spécifique quant à lui, contient du gadolinium pour intensifier. Les cellules photoélectriques sont placées sous le tiers antérieur du sein pour stopper les rayons X lorsque la dose nécessaire a été délivrée.

2.2.2. Mammographe numérique est divisé en plusieurs types

On retrouve une plaque de phosphore. Ce mammographe utilise deux types de conversions possibles

- Conversion directe : système plein champs avec une absorption par photoconducteur

- Conversion indirecte : le détecteur est une plaque photostimulable. Il y a la réception de photons et le balayage laser permettant le signal électrique puis numérique.

Doses délivrées : 2 à 2,5mGy contre 1,7mGy mammographe numérique.

2.2.3. Conditions optimales de réalisation

Il faudra vérifier que la compression du sein est optimale puisqu'une compression insuffisante peut empêcher une image nette mais aussi augmenter la dose d'irradiation. S'assurer que la patiente est en position debout tournée à 30°. Le mamelon doit être centré et tangentiel à l'incidence des rayons. (I.Thomassin-Naggara et al. 2011)

2.2.4. Quand réaliser une mammographie ?

Il sera préférable de faire la mammographie au moment de la deuxième semaine du cycle. Le praticien réalisera à la fois un cliché de face et un cliché oblique externe. Par ailleurs des clichés supplémentaires seront effectués en cas de doute ; interne, externe, incidence tangentielle, cliché localisé, agrandi. Une fois réalisés, deux praticiens différents réalisent une double lecture et classifient les clichés selon la classification BI-RADS qui détermine la masse, la densité, les calcifications possibles, les distorsions architecturales, l'asymétrie de densité, les lésions associés, la rétractation du mamelon, l'épaississement cutanée focal ou diffus et l'épaississement trabéculaire.

2.3. Échographie

L'échographie n'est pas utilisée en première intention, elle permet de confirmer la présence de lésion avec ses contours et son orientation. Elle est réalisée de façon bilatérale. Le praticien utilise une sonde de fréquence 10 à 14 MHZ (ultrasons). Avec l'échographie, des cytoponctions et microbiopsies pourront être pratiquées. (Description plus loin). Elle permet aussi pour certaines femmes (notamment lors de seins denses) de mieux

visualiser. De plus elle permettra de détecter des éléments non visible par mammographie.

2.4. IRM

L'utilisation de l'IRM est encore à ce jour controversée ; c'est pourquoi son utilisation est restreinte. Il apparaît que chez les femmes à haut risque de cancer, l'IRM serait davantage sensible par rapport à la mammographie mais toutefois moins spécifique, ce qui induit un certain nombre de faux positifs et conduirait à une multitude d'examens complémentaires inutiles. Elle se fait à la fois sans injection de gadolinium mais aussi dans un second temps avec injection de gadolinium. Les recommandations actuelles préconisent de l'utiliser dans ces indications :

→ Exploration si préexistence d'une prothèse en silicone

→ Caractérisation d'une lésion infraclinique

→ Recherche de primitif mammaire

→ Extension locale d'un cancer du sein

→ Récidive locale d'un cancer du sein

→ Evaluation de la réponse au traitement néo-adjuvant

3. Facteurs de risque

La liste des facteurs de risque ci-dessous n'est pas exhaustive mais reflète les principaux éléments.

3.1. Age du malade

L'âge moyen du diagnostic du cancer du sein se situe à 63 ans (INCa 2012). Plus la personne vieillit plus le risque de cancérogenèse augmente (par perte de l'activité réparatrice des cellules, échappement du cycle cellulaire). En revanche dans certains cancers du sein dits génétiques (BRCA1 BRCA2) les femmes sont souvent atteintes bien avant cet âge.

3.2. Activité ovulatoire de la femme

De nombreuses études tendent à démontrer la corrélation entre activité pubertaire précoce et l'augmentation de développement d'un cancer du sein. Selon les différentes études réalisées, il a été évalué et démontré que le risque augmentait (Kvale 1988). Par exemple les résultats de la cohorte MGEN montre qu'une année de retard par rapport à l'âge dit précoce (≤12ans), permettrait de diminuer ce risque de 3% (Clavel Chapelon 2002). L'explication donnée est le nombre de cycle anovulatoire où l'effet des progestatifs est moindre par rapport à l'imprégnation oestrogénique.

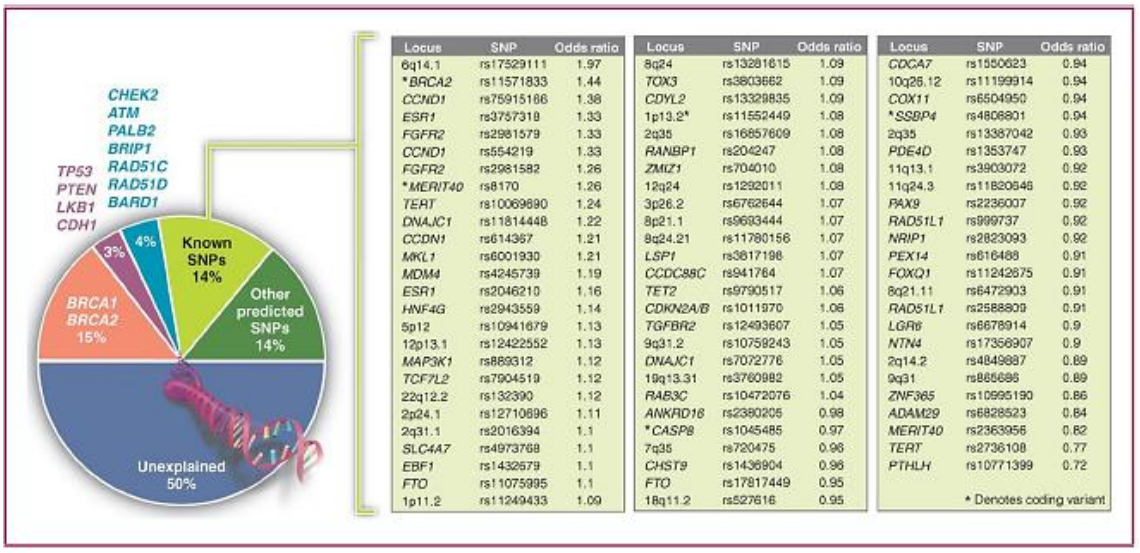
3.3. L'âge de la ménopause

L'âge tardif de la ménopause favoriserait la survenue d'un cancer du sein, toutefois il n'est pas établi clairement de lien de causalité entre âge tardif et augmentation du cancer du sein.

3.4. Antécédents de cancers familiaux

Le risque peut augmenter de façon plus significative lorsqu'il existe dans une même famille des cas recensés de cancer du sein, avec une multiplication par un facteur 2 lorsque le développement de premier degré existe (Kelsey 1977). On peut établir et calculer un score permettant de prédire le risque réel de cancérogenèse encouru par la patiente. Lorsque ce score est supérieur ou égal à 3, une consultation spécialisée s'impose. La figure ci-dessous évalue les différents risques génétiques qui permettent d’augmenter la prédisposition de cancer et notamment parmi les SNPs (Single nucleotide polymorphism) tous ceux connus comme étant impliqués.

Figure 2 : représentation des variantes génétiques prédisposant au cancer du sein.



Locus	SNP	Odds ratio
6q14.1	rs17529111	1.97
*BRCA2	rs11571833	1.44
CCND1	rs75915166	1.38
ESR1	rs3757318	1.33
FGFR2	rs2981579	1.33
CCND1	rs554219	1.33
FGFR2	rs2981582	1.26
*MERIT40	rs8170	1.26
TERT	rs10069690	1.24
DNAJC1	rs11814448	1.22
CCDN1	rs614367	1.21
MKL1	rs6001930	1.21
MDM4	rs4245739	1.19
ESR1	rs2046210	1.16
HNF4G	rs2943559	1.14
5p12	rs10941679	1.13
12p13.1	rs12422552	1.13
MAP3K1	rs889312	1.12
TCF7L2	rs7904519	1.12
22q12.2	rs132390	1.12
2p24.1	rs12710696	1.11
2q31.1	rs2016394	1.1
SLC4A7	rs4973768	1.1
EBF1	rs1432679	1.1
FTO	rs11075995	1.1
1p11.2	rs11249433	1.09

Locus	SNP	Odds ratio
8q24	rs13281615	1.09
TOX3	rs3803662	1.09
CDYL2	rs13329835	1.09
1p13.2*	rs11552449	1.08
2q35	rs16857609	1.08
RANBP1	rs204247	1.08
ZMIZ1	rs704010	1.08
12q24	rs1292011	1.08
3p26.2	rs6762644	1.07
8p21.1	rs9693444	1.07
8q24.21	rs11780156	1.07
LSP1	rs3817198	1.07
CCDC88C	rs941764	1.07
TET2	rs9790517	1.06
CDKN2A/B	rs1011970	1.06
TGFBR2	rs12493607	1.05
9q31.2	rs10759243	1.05
DNAJC1	rs7072776	1.05
19q13.31	rs3760982	1.05
RAB3C	rs10472076	1.04
ANKRD16	rs2380205	0.98
*CASP8	rs1045485	0.97
7q35	rs720475	0.96
CHST9	rs1436904	0.96
FTO	rs17817449	0.95
18q11.2	rs527616	0.95

Locus	SNP	Odds ratio
CDCA7	rs1550623	0.94
10q26.12	rs11199914	0.94
COX11	rs6504950	0.94
*SSBP4	rs4808801	0.94
2q35	rs13387042	0.93
PDE4D	rs1353747	0.93
11q13.1	rs3903072	0.92
11q24.3	rs11820646	0.92
PAX9	rs2236007	0.92
RAD51L1	rs999737	0.92
NRIP1	rs2823093	0.92
PEX14	rs616488	0.91
FOXQ1	rs11242675	0.91
8q21.11	rs6472903	0.91
RAD51L1	rs2588809	0.91
LGR6	rs6678914	0.9
NTN4	rs17356907	0.9
2q14.2	rs4849887	0.89
9q31	rs865686	0.89
ZNF365	rs10995190	0.86
ADAM29	rs6828523	0.84
MERIT40	rs2363956	0.82
TERT	rs2736108	0.77
PTHLH	rs10771399	0.72

* Denotes coding variant

D'après Couch *et al* reconduit et autorisation par l'American association for the advancement of sciences pour l'article de Viassolo *et al*

3.5. Pathologies mammaires bénignes

Il existe une variabilité extrinsèque. En effet les hyperplasies sans atypies augmentent le risque d'un facteur 2 tandis que les mastopathies bénignes non prolifératives influent peu. Pour Colditz le risque relatif peut atteindre 7,3 lorsque la femme développe des hyperplasies atypiques et en cas d'antécédents (Colditz 1993).

D'autre part, lorsque les seins de la femme ont tendance à présenter une densité mammaire plus important que la normale (soit supérieure à 50%) le risque est multiplié par 2,42 et le risque multiplié par 4 si en plus il s'agit d'une hyperplasie atypique.

3.6. Mode de vie

La prise alimentaire de graisses saturées de façon plus ou moins importante se traduirait selon une étude par une augmentation d'un facteur 1,25 contre un risque relatif de 0,58 pour une prise régulière de fibres alimentaires. Toutefois il n'est pas établi clairement de lien de causalité. Kumar démontre que l'obésité principalement à des âges entre 20 et 30 ans était à l'origine de l'augmentation de l'incidence (Kumar et al 1995). En effet

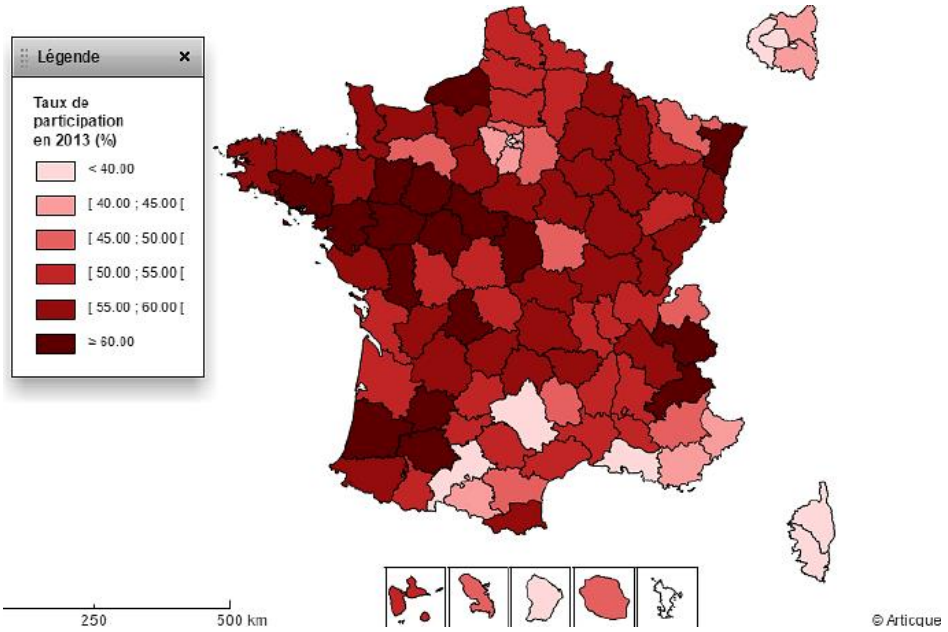
lorsqu'il y a une prise de poids avec élévation de l'IMC de 5Kg/m2, la possibilité de développer un cancer mammaire est augmentée de 18% (Key et al.2003). Ceci s'explique par la conversion des androgènes en œstrogènes via une enzyme appelée l'aromatase et découlant ainsi sur une hyperoestrogénie (par excès d'adipocytes). Enfin le tabac augmente de façon plus modérée, c'est à dire d'un facteur 1,12 et alcool à 1,03 pour une consommation de 10g par jour (Tjonneland et al. 2007). En revanche l'activité physique est favorable pour contrebalancer les différents risques.

4. Programme de dépistage

4.1. Quel intérêt ?

Un plan de prévention primaire a été instauré ces dernières années de façon massive. Il est recommandé chez les femmes âgées de 50 à 74 ans de réaliser une mammographie tous les deux ans. Elle est remboursée à 100% par l'assurance maladie (INVS 2011).

Figure 3: Taux de participation au dépistage du cancer sein en 2013 (D'après l'INCa)



4.2. Classification selon le niveau de risque

Selon les risques de développer un cancer du sein, la prise en charge n'est pas la même. Il existe le niveau de moyen grade, qui comprend pour les femmes qui n'ont pas

davantage de risques que les autres hormis l'âge, et qui bénéficient du dépistage organisé tous les deux ans. Le niveau élevé concerne toutes celles qui ont eu des antécédents ou anomalies ou une exposition à des irradiations notamment lors des séances de radiothérapie au cours d'un LH lymphome hodgkinien. Enfin le grade très élevé est réservé aux prédispositions génétiques vues précédemment (BRCA1...).

4.3. Le dépistage, une nécessité ? D'après C. Hill 2014

De nombreuses études se sont intéressées à la question afin d'évaluer le réel bénéfice du dépistage organisé et de montrer quel risque un dépistage organisé massif pouvait en découler. Marmot et al 2012 démontre qu'il existe une réduction de la mortalité d'environ 20% ce qui correspond à un risque relatif de 0,80. Fitzpatrick lewis et al 2011 montre une réduction relative encore plus importante chez les femmes âgées de 60 à 69 ans soit environ 32% par rapport à la population âgée de 40-49ans (15%)

Quels sont les effets néfastes ? Le risque principal est le surdiagnostic : en effet nous avons vu précédemment que la spécificité n'était pas de 100%, ce qui induit un risque potentiel de faux positifs. Selon Marmot et al ce surdiagnostic serait de l'ordre de 19% si le suivi s'arrête à la fin du programme de dépistage. D'autre part Marmot conclue qu'il y aurait trois surdiagnostics pour 1 décès évité par cancer du sein toutefois, l'étude EUROSCREEN 2012 affirme qu'il n'y aurait qu'un surdiagnostic pour 2 décès évités et ce même groupe évalue la réduction de la mortalité de 38 à 48%. Néanmoins toutes les études tendent à montrer qu'il existe un réel bénéfice du dépistage organisé pour les femmes âgées de 50 à 74 ans et qu'il contribue à une stabilisation de la mortalité.

4.4. Journée dépistage du cancer du sein – D'après Berman et al. 2014

Le but du dépistage en un jour est de pouvoir réduire les délais souvent trop longs permettant ainsi une prise en charge plus rapide mais aussi une attente moins longue pour les femmes, qui est source d'anxiété. L'étude EVADIASEIN (Berman et al. 2014) a justement évalué la qualité c'est à dire l'efficacité de la prise en charge, avec une spécificité qui est aussi bonne.

Les critères d'inclusion prennent en compte des femmes dont la classification radiologique est ACR4 ou ACR5 en dépistage ou présentent une lésion visible en échographie.

Ces patientes ont un rendez-vous avec un chirurgien pour l'interrogatoire, un examen clinique le matin ainsi qu'une microbiopsie après les relectures des clichés. Le chirurgien revoie les patientes en fin d'après-midi afin de leur donner le résultat.

Les critères évalués sont aussi bien le délai de prise en charge que l'anxiété en passant par la concordance des résultats anatomopathologiques, de la biopsie et des pièces opératoires, la prise en charge thérapeutiques, la satisfaction et le bénéfice.

En conclusion cette étude montre qu'il s'agit d'un critère de qualité dans le dépistage puisqu'elle raccourcit les délais et que les patientes sont très satisfaites. La concordance examen histopronostique est de 100%, 70% en classification SBR. Il n'existe donc pas d'altération dans le rendu de résultat. Toutefois l'étude EVADIASEIN exprime la difficulté de la mise en œuvre de ce diagnostic en 1 jour du fait du nombre réduit de bloc opératoire, du nombre de patientes, de l'impossibilité de diagnostic biologique de la tumeur (HER2).

Les recommandations européennes concernant la prise en charge rapide préconisent un délai de 5 jours entre la mammographie et le résultat, 5 jours entre mammographie et investigation supplémentaire, 5 jours entre investigations et les résultats et enfin 15 jours entre décision d'opérer et la date d'opération.

PARTIE 2 : Les différentes classifications utilisées dans le diagnostic

1. Structure du sein

1.1. Anatomie du sein d'après l'ouvrage- « cancer du sein » Elsevier Masson

Le sein se positionne entre la 3e et la 7e côte, partie antéro latérale du thorax entre le bord latéral du sternum et la ligne axillaire antérieure.

On retrouve trois zones différentes constituant le sein :

- Zone périphérique lisse et se continue dedans avec l'aréole
- Zone moyenne constitue l'aréole, circulaire. Sur le pourtour 12 à 30 glandes sébacées sont retrouvées.
- Zone centrale que le mamelon représente.

Le sein se compose de 10 à 20 lobes et chacun d'entre eux se trouve drainés par un canal galactophore représentés par les canaux de ces lobes. Les lobules sont les glandes produisant le lait. Les canaux vont transporter le lait du lobule au mamelon. Après dilatation à contours sinueux appelée sinus lactifère on trouve des ramifications plus étroites pour se terminer par des terminaisons ducto-lobulaires.

Le sein est une glande sous l'influence des hormones que sont les œstrogènes et la progestérone ; variable selon les menstruations.

Figure 4 : Schéma anatomique du sein

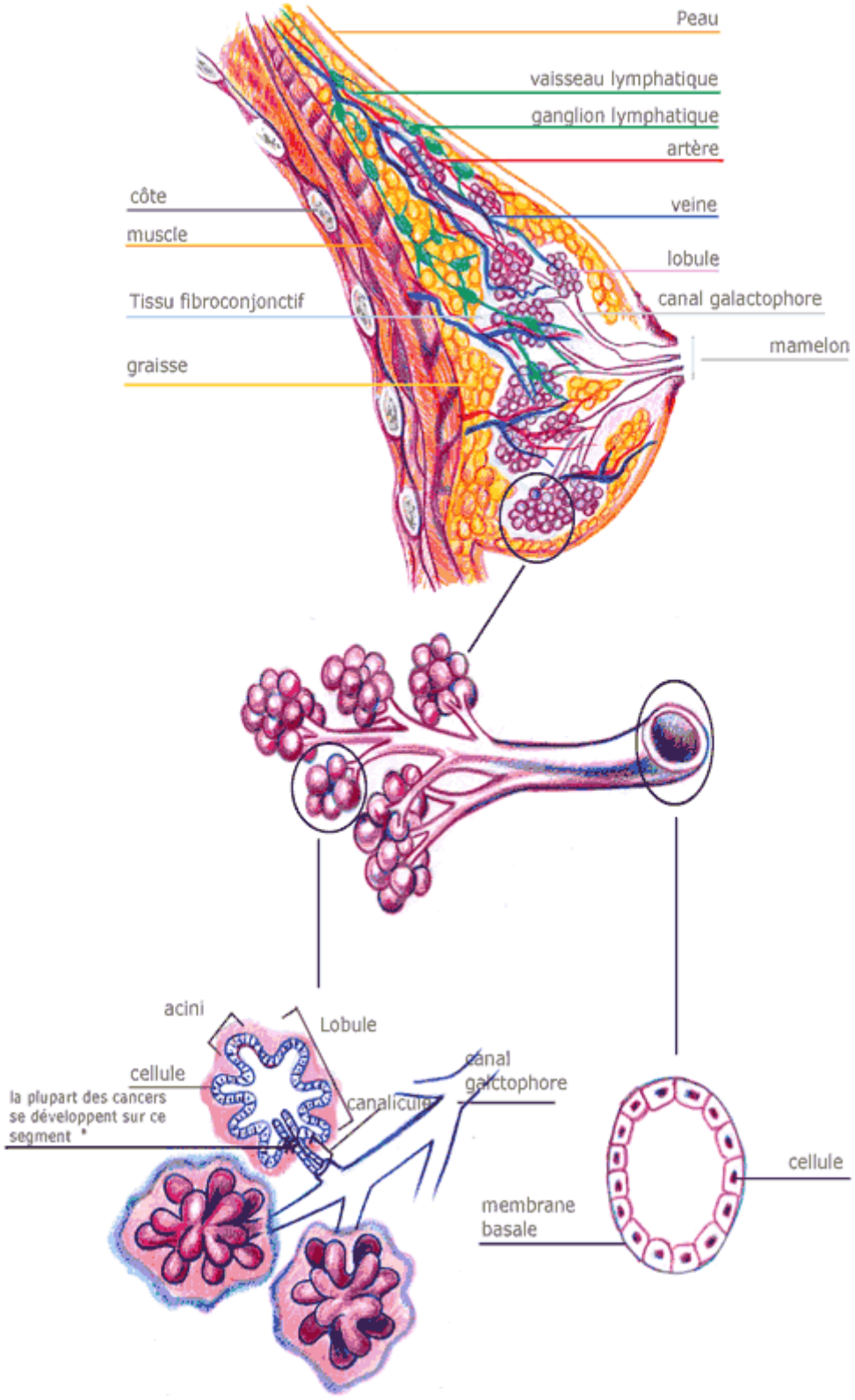


Schéma anatomique du sein d'après le centre sénologique des coteaux

1.2. Histologie

Dans le sein l'épithélium normal possède des cellules luminales (responsables de cancer type luminal A ou B) mais il existe aussi des cellules myoépithéliales. Les cellules luminales vont se trouver en périphérie des canaux et des lobules. Ces dernières vont être elles-mêmes bordées par un certain nombre de cellules myoépithéliales. Les cellules luminales A et B vont exprimer des marqueurs associés aux récepteurs hormonaux, cytokératines CK8 et CK18 et facteurs de transcriptions GATA3 et FOXA1. A contrario les cellules myoépithéliales auront des marqueurs différents.

Figure 5 : Schéma d'une coupe histologique

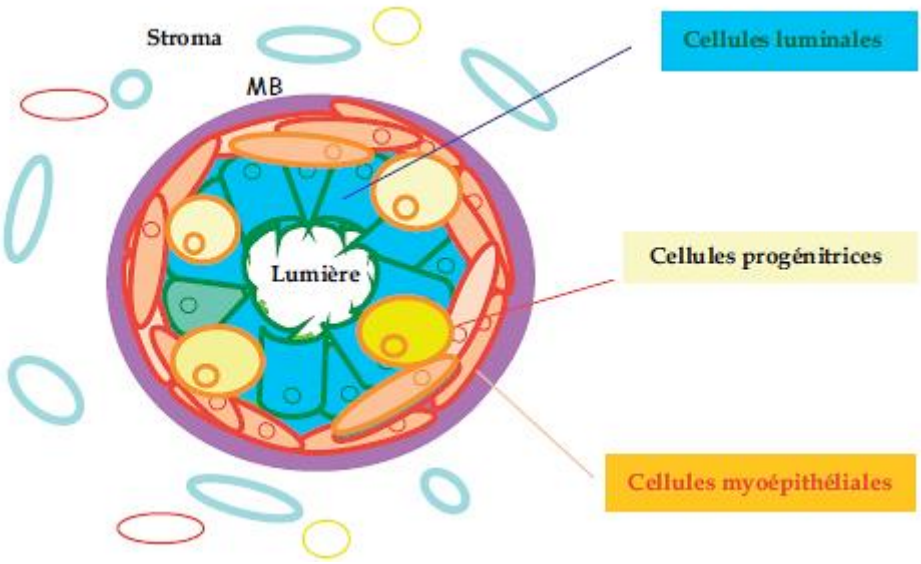


Schéma d'après l'article de publication de l'INSERM sur *la classification histologique et pathologie moléculaire*.

2. Classification ACR

La classification de l'ACR (BIRADS) a été proposée en 2004 à l'ANAES. Elle correspond à une classification radiologique des mammographies permettant après double lecture de déterminer la conduite à tenir. D'après la classification mise à jour en 2010

2.1 ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires

Comparaison avec les documents antérieurs, incidence complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification d'attente, qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permette une classification définitive.

2.2. ACR 1 : mammographie normale

2.3 ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire ;

→ Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)

→ Ganglion intramammaire

→ Opacité ronde correspondant à un ou des kystes typiques en échographie.

→ Image de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)

→ Cicatrice connue et calcification sur matériel de suture

→ Macrocalcifications annulaires ou arciformes, semi lunaires, sédimentées, rhomboédriques1

→ Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

2.4 ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée

→ Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses en petit amas rond isolé

→ Petit amas rond ou ovale de calcifications amorphes peu nombreuses évoquant un début de calcification d'adénofibrome

→ Opacité bien circonscrite rond ovale ou discrètement polycylique sans microlobulation non calcifiée non liquidienne en échographie.

→ Asymétrie focale de densité à limites concaves et ou mélangée à de la graisse

2.5. ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique

→ Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et ou groupées en amas aux contours ni ronds ni ovales

→ Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses

→ Microcalcifcations irrégulières polymorphes ou granulaires, peu nombreuses

→ Image spiculée sans centre dense

→ Opacité non liquidienne ronde ou ovale aux contours lobulés ou masqués ou ayant augmentée de volume

→ Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable

→ Asymétrie ou surcroît de densité localisé à limites convexes et évolutif

2.6. ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer

→ Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées

→ Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique

→ Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité

→ Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou micro-calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes

→ Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers

→ Opacité spiculée à centre dense

3. Classification TNM – D'après la classification du NCCN de 2010

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM".

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

•Tis : carcinome in situ

•Tis (CCIS) : carcinome canalaire in situ

•Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ

•Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

•NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤1 mm dans sa plus grande dimension

•T1a : 1 mm < tumeur ≤5 mm dans sa plus grande dimension

•T1b : 5 mm < tumeur ≤1 cm dans sa plus grande dimension

•T1c : 1 cm < tumeur ≤2 cm dans sa plus grande dimension

T2 :2 cm < tumeur ≤5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

•T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

•T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

•T4c : T4a + T4b

•T4d : cancer inflammatoire Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

•N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

•N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

•N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

•N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI (Chaîne mammaire interne) détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

•N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

•N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

•N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a +

pN1b)

N2: envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

•N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

•N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homo-latéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homo-latéraux

•N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

•N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homo-latéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

•N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homo-latéraux

Métastases à distance (M)

•Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

•M0 : absence de métastases à distance

•M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC (De l'Union Internationale contre le cancer)

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

La classification TNM constitue 4 grades dépendant de la taille, atteinte ganglionnaire et potentiel métastatique. La société canadienne de cancer a déterminé des statistiques corrélant grade et taux de survie à 5 ans en fonction de l'atteinte ganglionnaire

→ Grade 1 : 100%

→ Grade 2 : 86%

→ Grade 3 : 57%

→ Grade 4 : 20%

4. Classification anatomopathologique et génétique

4.1. Biopsie

La biopsie reste indispensable afin de pouvoir analyser d'un point de vue anatomopathologique la pièce peropératoire pour en évaluer le grade et les facteurs pronostiques et prédictifs et de pouvoir proposer la conduite à tenir. Elle est réalisée par le praticien via une aiguille de diamètre de 14G à 16G : on parle de microbiopsie au pistolet mais bien souvent elle sera de 11G dite macrobiopsie par aspiration et se fait par guidage soit par palpation soit par stéréotaxie ou échographie. Plusieurs prélèvements sont nécessaires pour se faire (4 à 24 prélèvements). L'utilisation de ces différentes biopsies est dépendante de l'indication (calcifications…).

4.2. Carcinome in situ

Le carcinome canalaire est une prolifération d'un ensemble de cellules mais qui ne franchissent pas la membrane basale, ainsi il n'y a pas de métastases par atteinte de ganglions axillaires.

a. Carcinome canalaire in situ

Ce type de cancer représente environ 15 à 20%.

b. Carcinome lobulaire in situ

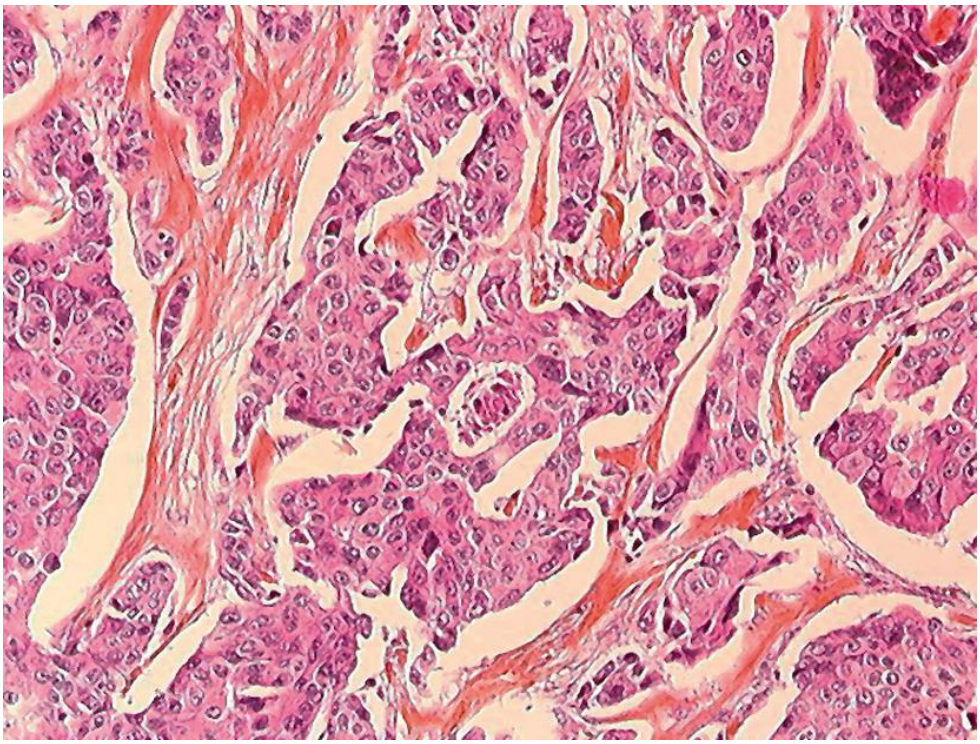
Très peu fréquent avec moins de 1%.

4.3. Carcinome infiltrant

Dans la détermination histologique, c'est le cancer le plus fréquent, soit environ 80%. Il se définit comme une prolifération de cellules tumorales qui contrairement au carcinome in situ franchissent la membrane basale pour atteindre le conjonctif palléal. Celui-ci est un tissu conjonctif intra lobulaire lâche.

4.3.1. Carcinome canalaire infiltrant

Figure 6 : Représentation d'une coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant



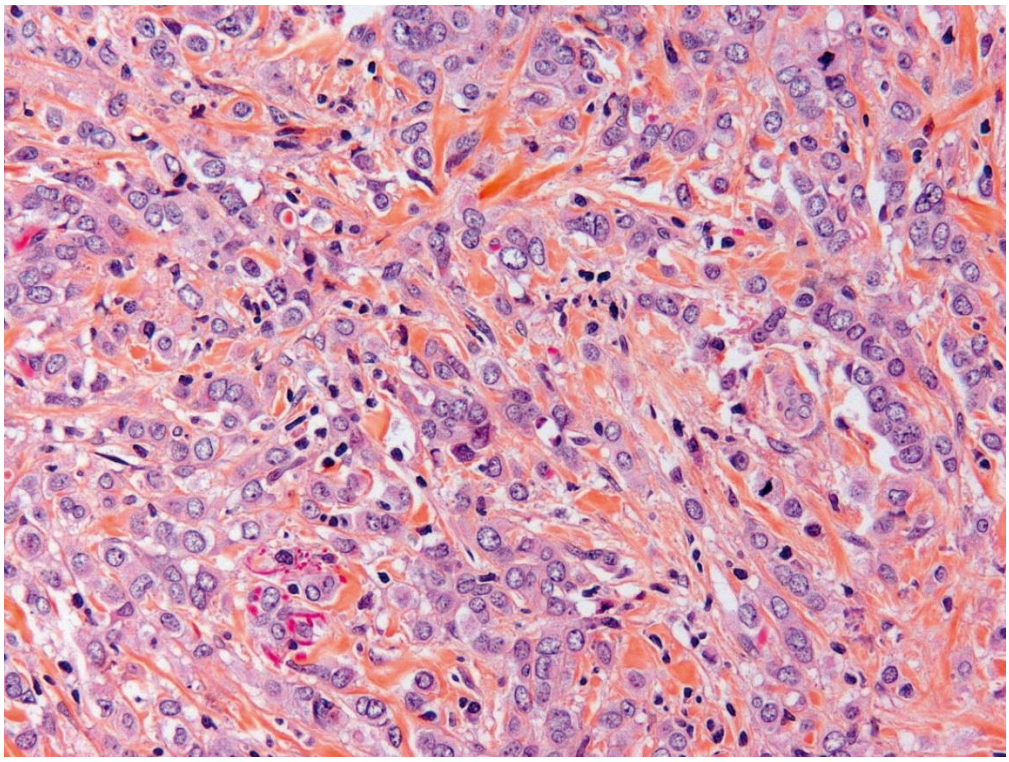
D’après l’université médicale virtuelle Francophone. (campus cerimes)

Le carcinome canalaire représente 70 à 75% des situations cancéreuses. On retrouve chez 8 à 9% des cas une bilatéralité, des emboles dans 20 à 27% des différents cas. L'atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 20 à 25% (forte variabilité selon les individus) et sur les mammographies réalisées on note un aspect spiculé qui est visible sur toutes les incidences. Lors du diagnostic de grade histopronostique 41% sont de grade II, 31% de grade III, 29% en grade I. Par ailleurs il existe une étape de progression entre

la situation in situ et infiltrant nommée selon l'OMS « carcinome micro-invasif et canalaires infiltrants à prédominance endocanalaire CCIPE) ». Enfin lors du phénotypage seulement 15% des carcinomes canalaires sont HER2 positive.

4.3.2. Carcinome lobulaire infiltrant

Figure 7 : Représentation d'une coupe histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant



D’après l’université médicale virtuelle Francophone. (campus cerimes)

Ce sont des cellules régulières peu mitotiques et possédant une inclusion de mucus dans le cytoplasme. Les cellules sont non cohésives en files indiennes en général.

L'atteinte ganglionnaire est d'environ 40% avec un aspect variable. Sur la mammographie on retrouve une distorsion architecturale et il ne préexiste que très peu de microcalcifications qui sont peu fréquentes. Lorsque les lésions ne sont pas visibles sur toutes les vues et que le praticien peut difficilement évaluer la taille, il est nécessaire de pouvoir réaliser une échographie voire une IRM. Enfin parmi les carcinomes lobulaires infiltrants 31% sont multicentriques. Leur taille est bien souvent plus conséquente que

celle dans le carcinome canalaire infiltrant. Lors du phénotypage de ces tumeurs moins de 5% sont présentent une amplification de HER2.

4.4. Autres formes de cancers

Les autres formes, peu représentées, ne seront pas décrites. Selon la classification de l'OMS il peut y avoir des cancers tubuleux, médullaires, cibriformes infiltrants, des tumeurs produisant des mucines, des tumeurs métaplasiques, des tumeurs apocrines, sébacées, adénoïdes kystiques...

4.5. Détermination du grade histopronostique

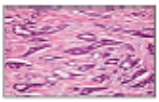
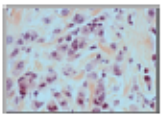
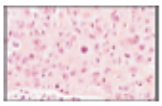
Les tumeurs sont répertoriées selon plusieurs grades possibles ; grade nucléaire, SBR, SBR modifié par Elston et Ellis. Cette classification prend en compte plusieurs critères permettant de calculer un score et de répartir dans les trois grades ; architecture, atypie, cytonucléaires, nombres de mitoses.

→ Grade I : tumeur bien différenciée de score 3, 4 ou 5

→ Grade II : tumeur moyennement différenciée de score 6 ou 7

→ Grade III : tumeur peu différenciée de score 8 ou 9

Tableau 2 : récapitulatif de grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson

Différenciation architecturale	**Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur**	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	**Atypies nucléaires**	
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses	**Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)**	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
Grade histopronostique	**Score total obtenu en additionnant les 3 items**	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

D'après Franchet, Duprez Paumier, Lacroix Triki.

4.6. Détermination du sous-type moléculaire (D'après Brasserie-Lacroix et al. 2014)

Après avoir déterminé le statut histologique, il est nécessaire de connaître la signature moléculaire de la tumeur. Il existe le Luminal A et le luminal B appelés ainsi car les protéines des cellules épithéliales des canaux ou des lobules sont codées par leurs gènes. La différenciation se fera d'après l'expression de cytokératines CK8+ CK18+ et CK19+ et selon l'index mitotique Ki67 (index de prolifération)

Tableau 3 : Synthèse des types moléculaires

Type moléculaire	Caractéristiques
Luminal A	RO+ et ou RP+, Ki67< 15% ou grade I/II (index mitotique bas)
Luminal B	RO + et ou RP +, Ki67 > 15% ou grade II (index mitotique fort) ou III

Luminal/HER2	RO + et ou RP+ et HER2+
HER2	RO-/HER2+
Basal-like	RO 0% et RP 0% et HER2 – et EGFR+ et ou CK5/6
Triple Négative (TN)	Pas d'expression EGFR ou CK5/6

D'après Kennecke et al JCO 2010 – PDF institut Curie.

4.6.1. Luminal A

Ce sous-type représente environ 60% des cancers du sein RH+ (cf ; tableau récapitulatif luminal A et B). De façon générale les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone y sont exprimés tandis que les récepteurs HER2 ne le sont pas. Dans les caractéristiques histologiques, celui-ci est imputé de façon plus fréquente aux carcinomes tubuleux et carcinomes canalaires infiltrants (CCI) ou carcinome lobulaires infiltrants de grade I ou II exprimant les récepteurs aux œstrogènes. L'index de prolifération est faible, le Ki67 étant inférieur à 15%. L'étude Taneja et al 2008 a démontré que lors de la mammographie on retrouve de façon significative une masse spiculée dans les groupes luminaux.

4.6.2. Le luminal B

Le luminal B correspond aux carcinomes infiltrant de grade II ou III exprimant les récepteurs aux œstrogènes et qui ont un score HER2 0, 1+ ou 2+ non amplifié ou peut se trouver amplifié avec un index de prolifération Ki67>15%. Les carcinomes survenant dans le cadre de mutations BRCA2 appartiennent à ce type moléculaire.

4.6.3. Basal like

Ce sous type présente un phénotype particulier puisqu'il ne possède pas de récepteurs aux œstrogènes ni à la progestérone et pas d'amplification du gène HER2. Le basal Like est très souvent associé à des carcinomes canalaires infiltrants de grade III peu différenciés. Il représente environ15 à 20% des cancers dont 85% des cancers

BRCA1, médullaires ou métaplasiques. Taneja affirme la présence de masses à bord indistinct chez 47% des cas. Les cellules possèdent dans certains épithéliomas stratifiés une expression de cytokératines CK14+ CK17+ et CK6+.

4.6.4. Triple négatif

Ce type histologique correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou possiblement de grade III ou peu différenciés. Ils ne possèdent aucune expression de récepteurs hormonaux ni d'amplification HER2. Avec une croissance rapide si les bords sont circonscrits (chez 43% des cas) (Boisserie-Lacroix et al. 2012), il n'y a pas d'expression d'EGFR ni de cytokératines 5/6 permettant ainsi de les différencier des basal-like.

4.6.5. HER2 non luminal

D'un point de vue histologique il se retrouve dans les carcinomes infiltrants de grade II ou III à RE négatifs avec score 3+ ou 2+ (vue ultérieurement). La masse en mammographie est observée avec des contours indistincts (42% des cas) de la série d'étude de Taneja. La présence de calcifications polymorphes dans la masse ou en amas de distribution segmentaire est significativement associée à un HER2+/luminal-. La tumeur est de grade élevé avec un taux de mutation TP53 dans 2/3 des cas.

4.6.6. HER 2 / luminal

Figure 8 : comparatif de tumeurs luminal A et B

Tumeurs luminal A	• Grade histologique 1 • Stade T0-T1 • RE+ • RP+ (> 20 %) • Ki67 bas (< 20 % ou 14 %) • Sous-types spéciaux : tubuleux, cribriforme, mucineux • Signatures moléculaires pronostiques* : risque bas • Activation faible PI3K/AKT (mTORC1 *low*) malgré la présence de mutations *PIK3CA* et *AKT1* • Hormonosensibilité
Zone grise	• Caractéristiques intermédiaires • Signatures moléculaires pronostiques* : risque intermédiaire
Tumeurs luminal B	• Grade histologique 3 • RE+ • RP-/+ (≤ 20 %) • Ki67 élevé (≥ 20 % ou 14 %) • HER2+/- • Sous-types spéciaux : micropapillaire • Signatures moléculaires pronostiques* : risque haut • Activation des voies de signalisation des récepteurs aux facteurs de croissance (IGF-1R, PI3K/AKT/mTOR) • Moindre hormonosensibilité, chimiosensibilité accrue

D’après Franchet, Duprez Paumier Lacroix Triki.

4.7. Compte rendu valide histopathologique

Pour valider le compte rendu l'anatomopathologiste doit respecter un certain de points listés dans le protocole :

1. Des renseignements généraux

- ✓ Identification de la patiente
- ✓ Renseignements cliniques
- ✓ Type de prélèvement
- ✓ Côté du prélèvement, quadrant

2. Une description macroscopique (préciser si encrage des limites, radiopièce, mesure)
3. Un examen extemporané

4. Une description microscopique
5. Une conclusion

- Type histopathologique

- Taille, grade SNR, mSBR

- Emboles

- CCIS associé, son type, son %, topographie

- Ganglion ; sentinelle / curage et nombre de ganglions envahis et prélevés

- Limites d'exérèse

D'après *Compte rendu histopathologique en cas de cancer- Selon collection oncologique pratique de Springer(JF. Morère, F Penault Llorca, M. Aapro, R. Salmon)*

PARTIE 3 – Adénocarcinome du sein – Aspects de prise en charge

1. Cancer du sein et ses différentes prises en charge

1.1. Cancer du sein chez l'homme

Il est très peu représenté dans la population masculine à l'inverse du cancer chez la femme avec un peu moins de 1%. L'étude d'Oger et al. réalisée en 2014 sur 95 cas est une étude multicentrique rétrospective qui s'est intéressée au cancer du sein chez l'homme. Nous pouvons constater que sur 10 ans entre 2000 et 2010, 95 cas ont été recensés. La détermination histologique montre que dans 87% des cas il s'agissait d'un CCI avec RH+ à 95% et 11% HER2. Le traitement réalisé fut la mastectomie avec curage ganglionnaire pour 89% des cas, une radiothérapie mais peu de chimiothérapie adjuvante. Selon les auteurs les facteurs de risque généraux seraient liés à une cause endogène (type pathologie chronique) qui pourrait induire des effets anti androgéniques, une hyperoestrogénie ou une hyperprolactinémie. La chimiothérapie adjuvante n'est que très peu utilisée mais l'hormonothérapie est extrêmement utile dans ce cancer. Par ailleurs, *a contrario* des cancers féminins la chirurgie par mastectomie avec curage

ganglionnaire reste le traitement de référence (Cloyd et al.2013). Enfin l'étude Fentiman et al. 2006 montre que la survie à 5 ans est très variable ; 100% en grade SBR1 à 30% en SBR 3.

1.2. Bilan d'extension avant le traitement

D'après les recommandations de l'INCa, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé pour les tumeurs cT3 T4 ou cN+, après chirurgie en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique confirmé. Il existe 3 options différentes (avec un coût différent) : une radiographie de thorax, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse ou TDM thoracoabdominale et scintigraphie osseuse ou enfin le TEP-TDM au 18FDG.

Le bilan d'extension n'est donc pas systématique pour les patientes atteintes d'un cancer de bas grade à faible risque métastatique puisque la taille est un très bon facteur prédictif de métastases. Turpin et al. 2013 s'étaient intéressés à étudier 123 patientes de tous stades pour évaluer l'intérêt de réaliser un bilan d'extension chez les femmes. Ainsi 7,3% des femmes présentaient des métastases dont seulement 3% à N- (pas d'atteinte ganglionnaire). Ils ont conclu l'absence d'intérêt de pratiquer des bilans d'extensions à des stades de moins de IIIa et montrant les risques délétères et surcoûts. L'étude de Thonnon et al. en 2014 a confirmé l'évaluation de Turpin puisque les risques métastatiques étaient faibles 0,5% Et la prise en charge thérapeutique se trouvait décalée par rapport aux recommandations de l'INCA qui préconisent de traiter maximum 3 mois après la chirurgie (INCA 2012)

1.3. Prise en charge chirurgicale

1.3.1. Objectifs de chirurgie mammaire

La chirurgie est à ce jour le moyen d'exérèse permettant de retirer la tumeur afin d'éviter la progression. Le premier objectif est l'exérèse macroscopique et microscopique.

1.3.2. Les différents types de chirurgie

1.3.2.1. Traitement conservateur

Elle est nommée tumorectomie. Elle est réalisée pour les tumeurs de moins de 2 cm ou pour des tumeurs supérieures à cette taille mais limitée à des foyers de microcalcifications de 3 cm (Alran et al 2007). Autres indications ; tumeur unifocale, non inflammatoire. 4 techniques d'incision pour réaliser l'exérèse :

→ Incision péri-aréolaire

→ Incision radiée

→ Incision concentrique

→ Incision sous-mammaire

Il existe quelques complications post-chirurgicales ; hématomes, lymphocèle, abcès, déformations séquellaires.

1.3.2.2. Mastectomie

La chirurgie radicale consiste en un retrait total glandulaire. Elle est justifiée par un volume de la tumeur trop important, ou une plurifocalité des lésions. Elle sera faite après micro ou macrobiopsie et analyse histologique justifiant la mastectomie. Les indications à la mastectomie sont ; le carcinome infiltrant de plus de 3 cm, une tumeur multifocale ou multicentrique, une tumeur inflammatoire, une composante intracanalaire étendue, une récidive carcinomateuse ou enfin une tumeur centrale.

1.3.2.3. Chirurgie axillaire

a. Conservatrice / ganglion sentinelle

La technique de ganglion sentinelle est dite conservatrice puisqu'elle évite le recours à l'ablation de la chaîne ganglionnaire pouvant induire diverses complications. Le but est d'utiliser des marqueurs que sont des colorants ou des radioisotopes afin de prélever le premier relais de ganglion atteint. Les indications décrites à cette chirurgie

sont les tumeurs de moins de 3cm, unifocale, carcinome intracanalaire étendu en cas de mastectomie.

b. Curage ganglionnaire axillaire

C'est l'exérèse de l'ensemble de la chaîne ganglionnaire qui est le tissu cellulolymphatique. Cette technique n'est aujourd'hui utilisée que lorsque cela est nécessaire puisque les complications de type lymphœdème sont plus importantes. Concernant les recommandations pour cette pratique, elles se limitent à une tumeur dont la taille est supérieure à 3cm, multifocale, après chimiothérapie néo-adjuvante, des ganglions atteints documentés par une biopsie et si aucune détection n'est retrouvée lors de l'utilisation du GAS (ganglion sentinelle axillaire).

Depuis 2013 il y a un réel consensus sur l'abandon des curages axillaires complémentaires. Les recommandations concernent les cancers métastatiques limités après biopsie du ganglion sentinelle à moins ou égal à 2 ganglions (d'après l'étude randomisée ACOSOG Z0011 par Giuliano et al 2011 comparant curage axillaire et abstention en cas de ganglion sentinelle métastatique).

1.4. Prise en charge par chimiothérapie cytotoxique.

1.4.1. Traitement adjuvant

1.4.1.1. Principales molécules utilisées

a. Anti-métabolites

Dans les chimiothérapies anti-cancéreuses avec les protocoles approuvés le 5 fluoro-uracile sera parmi les anti-métabolites le plus utilisé. C'est un analogue pyrimidique ainsi sa structure présente des similitudes avec les acides nucléiques. Cela lui permet de s'insérer à la place des acides nucléiques et ainsi de pouvoir inhiber le fonctionnement cellulaire normal. Le résultat de cette insertion provoque un ralentissement de la croissance tumorale. Des métabolites sont générés à partir du 5FU : 5FdUMP, 5FUTP, FUMP. De plus la thymidylate synthétase est une enzyme qui génère du TTP et oxyde le MeTHF en dihydrofolate. La fonction de celle-ci se trouve elle aussi inhibée.

Le 5 fluoro-uracile est diffusé par le biais d'un transporteur qui utilise une diffusion facilitée SLC et le système ABC. Ces transporteurs peuvent subir des mutations à l'origine d'une résistance aux chimiothérapies

Cette molécule provoque différentes toxicités. Parmi elles, il y a des toxicités hématologiques, une atteinte des muqueuses, une toxicité cardiaque de type angor, ischémie et trouble du rythme type extrasystole ventriculaire, et parfois des insuffisances cardiaques…

b. Alkylants ; cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est répertorié dans les oxazophosphorines qui est une prodrogue. Il subit dans le foie une biotransformation grâce à des cytochromes (CYP3A4) ce qui induit l'activation du cyclophosphamide et génère un métabolite actif le 4 hydroxy-cyclophosphamide. De nombreux constituants de celui-ci peuvent provoquer une spécificité de toxicité, c'est le cas de l'acroléine.

Les toxicités sont d'ordre hématologiques mais doses dépendantes (leucopénie, thrombopénie...) et des cystites hémorragiques qui sont liées à l'accumulation de l'acroléine. D'autre part il peut survenir là encore des insuffisances cardiaques congestives.

c. Inhibiteurs de topoisomérase II ; anthracyclines

La topoisomérase est une enzyme localisée sur le chromosome 17q21-22 dont le rôle est d'intervenir sur la condensation, l'enroulement le surenroulement de l'ADN. Celle-ci supprime le surenroulement de l'ADN qui permet les étapes de réplications et de transcription. Les anthracyclines sont des inhibiteurs de topoisomérases II et sont considérées comme un antibiotique car elles sont issues de streptomyces.

L'action de ces anthracyclines est liée à une stabilisation du complexe clivage ADN topoisomérase II. L'efflux des anthracyclines est assuré par des protéines de la pompe ANC ; BCRP, PGP, MRP1 et MRP2. Par ailleurs ces dernières génèrent un certain nombre de radicaux libres impliqués dans le stress oxydatif et très probablement une des sources de cardiotoxicité.

Les anthracyclines sont à l'origine de différentes toxicités. A la fois une toxicité gastro-intestinale avec notamment des nausées, des vomissements mais aussi une toxicité hématologique. Par ailleurs les différentes cardiotoxicités sont importantes chez les patientes sous anthracyclines mais elles sont dose dépendantes et peuvent être majorées par diverses chimiothérapies cytotoxiques concomitantes ou par la radiothérapie. La cardiotoxicité sera décrite plus loin.

d. Poisons du fuseau :

- Les taxanes :

Les taxanes se fixent sur les microtubules par progression et stabilisation. Ils facilitent l'assemblage des microtubules et accroissent leur stabilité.

Les taxanes sont sources de toxicité hématologique qui génèrent notamment des neutropénies souvent dans les 10 jours, de toxicité neurologique, de réactions d'hypersensibilité immédiate qui sont très fréquentes et possible jusqu'à 12h après l'injection. Une atteinte des cheveux des poils, des phanères, un syndrome de rétention hydrique, des troubles du rythme de la conduction cardiaque, et enfin des troubles digestifs.

- Les alcaloïdes de la pervenche :

Ils sont capables d'empêcher la polymérisation en microtubule de la tubuline, et ils génèrent une dépolymérisation des microtubules et provoquent un arrêt du cycle en phase M, ils interviennent notamment sur les microtubules axonaux.

Les alcaloïdes de la pervenche sont à l'origine de toxicité neurologique importante qui se manifestent par des polynévrites sensitivomotrices du fait la dégénérescence myélinique et axonale de fibres nerveuses. Ils peuvent eux aussi provoquer des toxicités hématologiques.

1.4.1.2. Facteurs pronostiques et prédictifs

Le NCCN a établi un certain nombre de facteurs pouvant prédire les réussites de protocole ainsi que les chances de survie pour les patientes. Les données sont issues de l'article : facteurs de décision des traitements médicaux, conférences de consensus et recommandations par C. Cuvier et M. Espié en 2011

Les facteurs pronostiques prennent en compte d'une part la possibilité de rechute locale ou métastatique et d'autre part le risque de décès. Parmi les différents facteurs pronostiques négatifs on trouve :

- Atteinte ganglionnaire (nombre de ganglions envahis)
- Age de moins de 35ans
- Grade SBR3
- Taille tumorale >1cm ; > 2cm
- RH négatif
- Plus ou moins HER2+
- Score génomiques

Par ailleurs il existe certains critères secondaires qui peuvent être associés à ces 7 facteurs pronostiques : la phase S qui résulte d'un mauvais pronostic, l'index mitotique Ki67, urokinase uPA-PA1

Selon les recommandations de Nice Saint Paul de Vence en 2013 la valeur du Ki67 est modeste, le Ki67 est une protéine nucléaire dont le niveau d'expression peut être évalué par méthode immunohistochimique pour quantifier l'expression de la protéine et cela via un anticorps anti-Ki67. Il n'y pas de démonstration de sa valeur prédictive (c'est une présomption scientifique). En l'absence de seuil reconnu le Ki67 on l'utilisera pour des risques intermédiaires T<2cm RH+ HER2- SBR1-3, mais l'actualisation des recommandations de Nice st paul de vence en 2015 préconise un seuil de 20%.

Concernant l'utilisation de l'uPA PAI : « ce sont des enzymes qui interviennent notamment la dégradation de la matrice extracellulaire et régulation de protéines d'adhésion impliquées dans la liaison tumorale à la matrice et migration cellulaire », elles ont une valeur pronostique des risques sur 10ans. D'après l'étude Chemo-N0, l'utilisation de seuils de 3ng/mg pour uPA et 14 ng/mg pour PAI1 pourrait être satisfaisant.

Enfin les tests génomiques par Oncotype DX utilisant une RT qPCR (pour reverse transcriptase) quantifiant l'expression de 21 gènes de la tumeur est utile de manière à évaluer la valeur pronostique et le risque métastatique à 10ans (d'après NSABP-B14,20 et ATAC) ainsi que le besoin de traiter la patiente. Toutefois le niveau de preuve est de niveau intermédiaire avec une fiabilité non totalement suffisante et ne considérant pas l'hétérogénéité de la tumeur. En revanche l'étude prospective de Sparano et al. publiée dans *The New england journal of medicine* en 2015 montre que 99% des femmes de leur étude traitées par hormonothérapie, n'ont pas utilité à être sous chimiothérapie cytotoxique et concluant qu'il n'y a aucune récidive à 5ans avec un taux de survie à 5ans de 94%. Cependant, cela n'est applicable selon les critères de grade SBR1 ou 2, RH+ et N-.

Les facteurs prédictifs eux, permettent de connaître la capacité d'une tumeur à répondre au traitement. Ainsi trois critères sont répertoriés pour évaluer une bonne réponse au traitement dans les cancers du sein.

- Hormonothérapie : expression de récepteurs hormonaux RO+ RP+
- Surexpression de la protéine HER2 en HIC ou amplification de gène en FISH ; prédiction de la réponse au trastuzumab
- Chimiothérapie : amplification HER2+, profil triple négatif, index de prolifération élevé, l'âge jeune, la présence de tumeur RH-/HER2- ouHER2+, un carcinome de type non spécifique.

1.4.2. Traitement néo-adjuvant

1.4.2.1. Utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante

a. Principe

La chimiothérapie néo-adjuvante est de plus en plus utilisée à l'heure actuelle. Elle peut être utilisée comme une alternative à la mastectomie notamment dans le but de limiter ce geste invasif consistant à l'ablation totale du sein qui reste à la fois un inconfort esthétique et psychologique pour les femmes subissant cet acte. Celle-ci sera réalisée lorsque la patiente aura des marqueurs de chimiosensibilité importants qui sont caractérisés par un faible taux ou pas d'expression RH (récepteurs hormonaux), un haut grade histopronostique, un type histologique autre que lobulaire.

Avant toute chimiothérapie néo-adjuvante, une biopsie sera réalisée dans le but de statuer le cancer. A. mailliez, P. Vennin dans leur article de 2010 ont évalué quels étaient les avantages et les inconvénients de cette dernière. Parmi les avantages on note qu'elle est utilisée dans le but d'optimiser un traitement chirurgical avec des bénéfices attendus sur la pratique de mastectomies et ainsi une diminution de l'ordre de 60 à 80% de celles-ci, elle permet d'obtenir une information biologique sur la tumeur de pré-évaluer la toxicité et la sensibilité à la chimiothérapie, et de diminuer la mortalité du cancer du sein,

En revanche, des inconvénients comme l'impossibilité de faire un traitement conservateur dans 20% à 40% sont possibles, elle peut empêcher l'accès à une information solide sur le risque de rechute à distance. De plus il existe des limites dans les analyses histologiques sur les petits fragments prélevés qui ne permettent pas d'avoir un échantillon important. Enfin elles peuvent être source de rechute du cancer du fait de l'utilisation d'un traitement conservateur au lieu de d'utiliser l'ablation totale.

Plusieurs études ont été réalisées sur l'évaluation de protocoles néo-adjuvant L'équipe de Buzdar à l'université du Texas en 2007 démontre que seule l'augmentation du nombre de cure permet d'avoir une meilleure réponse par rapport à l'augmentation d'ajout de différents cytotoxiques dans l'administration. (Buzdar, 2007).

L'étude BZAU NSABP permet de montrer amélioration des performances entre l'association d'anthracyclines et de taxanes en néo-adjuvant (4 cures de AC + 4 cures taxanes), ce qui a été confirmé par von Minckwitz et al. 2004 (X, 200X ; von M, 2004).

b. Evaluation de la sensibilité au traitement

Tableau 4 : Classification de Chevallier

Grade 1	Rémission complète, disparition tumorale complète macro- et microscopique dans le sein et dans l'aisselle
Grade 2	Carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire

Grade 3	Carcinome invasif avec altérations stromales
Grade 4	Rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales

Tableau 5: Classification de Sataloff, Réponse histopathologique

T-A	Effet thérapeutique total ou pratiquement complet
T-B	Effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50%
T-C	Moins d 50% d'effet thérapeutique, mais effet évident
T-D	Pas d'effet thérapeutique

Tableau 6: Classification de Sataloff. Réponse histopathologique ganglionnaire

N-A	Effet thérapeutique (défini par altérations microscopiques, fibrose, nécrose, infiltration myxoïde, hémorragie, dépôts d'hémosidérine, foyer de calcifications histiocytes spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe) total ou pratiquement complet
N-B	Pas de métastase, pas d'effet thérapeutique
N-C	Aspect d'effet thérapeutique, mais présence de métastase
N-D	Métastases viables, pas d'effet thérapeutique

Tableau 7: Classification selon le NSABP

pCR	Absence de cellules tumorales invasives
pINV	Présence de cellules tumorales invasives

D'après l'article de A. Mailliez, P. Vennin *« chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein : objectifs, protocoles, évaluations, impacts » de MASSON en 2010*

c. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie

1) Evaluation clinique

Elle permet de déterminer la tolérance aux traitements. Pour cela il est nécessaire de prendre en compte l'aspect métabolique, l'altération générale ainsi que les observations du sein c'est-à-dire si la masse est plus volumineuse, l'aspect nécrotique, les signes inflammatoires et la présence d'adénopathie axillaire ou autre.

2) Evaluation biologique

Les critères biologiques prennent en compte le dosage de la LDH qui permet d'évaluer la fonction hépatique, les marqueurs biologiques comme le CA 15-3 pouvant se révéler utile dans le risque potentiel de formation de métastases à distances et enfin la numération formule sanguine qui met en évidence les aplasies médullaires induites par les chimiothérapies qui peuvent ainsi nécessiter l'arrêt des traitements.

3) Evaluation Radiologique

Plusieurs outils sont à disposition pour pouvoir faire des bilans d'extension, notamment le TEP Scan qui utile en cas de métastases, le TDM et l'IRM.

Les critères nommés RECIST : prennent en considération la taille minimale ainsi que le nombre lésions cibles. Parmi ces différents critères, on retiendra d'un point de vue radiologique que la rémission complète est définie par la disparition complète de lésions, soit une réponse partielle, soit l'expression du terme de maladie stable lorsque la régression est inférieure à 30% ou que la progression est inférieure à 20%. Lorsqu'il s'agit d'une augmentation d'au moins 20% ce sera une progression.

1.5. Prise en charge par radiothérapie

1.5.1. Principe général

Le but est d'utiliser une radiation de façon à pouvoir détruire les tissus cancéreux. Cette radiation s'avère très efficace sur les cellules à prolifération rapide (cancer).

Concernant l'utilisation du télécobalt ; le cobalt 60 se désintègre en atome de nickel stable qui peut ainsi donner un électron, un photon de 1,17 MeV, et un photon de 1,33 MeV.

L'accélérateur linéaire lui, substitue au champ électrique statique peu un champ électrique alternatif de haute fréquence en générant des microondes. Il peut se mettre en mode photon afin obtenir des rayons X (rayonnement électro magnétique directement ionisant) haute énergie et en mode électron (rayonnement particulaire). Les rayons X vont à la fois interagir avec l'ADN via un électron, et interagir avec une molécule d'eau produisant un radical libre pour provoquer une lésion de l'ADN

La radiocurabilité d'une tumeur dépend de la durée du cycle cellulaire, du coefficient de prolifération et du coefficient de pertes cellulaires. On retrouve 2 principes. D'une part celui de séances hypofractionnées ou on envoie au moins 2,25Gy par séance mais pour indication seule chez personnes débilités, métastases ou en urgence radiothérapiques.

D'autre part, l'hyperfractionnement permet de délivrer moins de 2 Gy par séances et permet ainsi d'éviter les réactions tardives des tissus sains à renouvellement lent, de diminuer la repopulation tumorale.

1.5.2. Utilisation de la radiothérapie pour le cancer du sein.

On utilisera le cobalt 60 ou les rayons X de 4 à 6MV. La dose reçue est de l'ordre de 45 Gy mais 55 à 65 Gy en cas de traitement conservateur. Concernant la technique d'irradiation la patiente est en décubitus dorsal, bras en abduction à 90°, tête inclinée au côté opposé.

La radiothérapie du sein peut provoquer des épithélites grade 2 ou 3 en général survenant après 15 jours. Une épithélite exsudative nécessite l'arrêt du traitement de façon temporaire, dysphagie lorsqu'il y a irradiation des aires ganglionnaires, un œdème amplifié par le curage ganglionnaire axillaire, l'inflammation persistante nécessite biopsie pour rechercher une lymphangite carcinomateuse, une pneumopathie radique, des télangiectasies.

1.5.3. Indications possibles pour l'utilisation de la radiothérapie.

Il existe trois types de radiothérapies possibles. La radiothérapie curative qui consiste à traiter la zone contenant la tumeur. Elle peut être utilisée en complément d'une chimiothérapie adjuvante permettant de maximiser les chances de survie, c'est une radiothérapie concomitante qui « utilise l'action locale et systémique ». Deuxièmement, la radiothérapie palliative a pour but de ralentir l'évolution du cancer mais permet aussi de diminuer et de soulager les douleurs liées à celles-ci

1.5.4. Irradiations et recommandations selon le RCP Nice Saint Paul de Vence 2013/ Saint Gallen 2015

Selon les recommandations de Nice Saint Paul en 2013, trois indications différentes sont possibles :

- L'irradiation de la glande mammaire est une irradiation avec surimpression du lit tumoral
- L'irradiation ganglionnaire qui se réalise en cas tumeur ypN+. Lorsque la tumeur est classifiée ypN0 le bénéfice reste à évaluer
- Après CNA (Chimiothérapie Néo-adjuvante) et mastectomie totale : irradiation pariétale en cas tumeur ypN+ si ypn0 dans le cas ou cT3-T4 ou N+, une irradiation ganglionnaire sera réalisée si ypN+

Par ailleurs les recommandations Saint Gallen publiées en 2015 préconisent lors d'une chirurgie conservatrice la possibilité de faire une radiothérapie si pas d'atteinte ganglionnaire (N-) ou de bas niveau. Lors d'une mastectomie ; une radiothérapie standard si la tumeur mesure plus de 5 cm ou s'il y a atteinte ganglionnaire sans dissection axillaire avec N compris entre 1 et 3. Selon Thorsen et al. 2014 la radiothérapie standard est de 15 à 16 fractions.

1.6. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée chez les patientes pour lesquelles la tumeur présente une expression des récepteurs hormonaux, soit les récepteurs aux œstrogènes soit les récepteurs à la progestérone. Ces hormones peuvent être la cause d'une prolifération cellulaire tumorale. Il existe plusieurs types d'hormonothérapie. Premièrement il y a les analogues de LHRH (ex : goséréline) dont le principe est de générer une hyperstimulation de l'hypophyse qui induit un arrêt de la stimulation ovarienne et donc des œstrogènes. Deuxièmement il y a les anti-aromatases (ex : letrozole). Ces médicaments ont pour but d'empêcher l'enzyme nommée aromatase, de transformer les androgènes en œstrogènes. Ces androgènes sont produits par les glandes surrénales et non les ovaires. Enfin il y a les anti-estrogènes (ex : tamoxifène) qui ne suppriment pas la sécrétion d'œstrogènes mais qui agissent au niveau de la surface cellulaire provoquant une interaction avec les récepteurs. Néanmoins de nombreux effets indésirables peuvent être perceptibles ; des symptômes vasomoteurs, des sueurs, une prise de poids, une sécheresse vaginale pour les anti-estrogènes.

Les effets indésirables sont tout aussi notables avec un anti-aromatase ; des bouffées de chaleur, des douleurs ostéo-articulaires, de l'ostéoporose et une hypercholestérolémie. Tout récemment durant le congrès de l'ASCO tenu en juin 2016, une étude sur l'utilisation d'hormonothérapie (anti-aromatase) maintenue sur 10ans a été publiée. L'essai de phase III randomisée MA.17.R évalue l'efficacité de maintenir une hormonothérapie non plus sur 5 ans mais sur 10ans. Il s'avère que l'étude (Goss et al. 2016) montre non pas l'amélioration de la survie mais qu'il existe une diminution de la récidive de 34% (sur 1938 femmes, traitées 5 ans supplémentaires par anti-aromatase letrozole). En conclusion, suite à cette étude on note l'importance de maintenir une hormonothérapie sur 5 ans prouvant la diminution de risque de rechute. En revanche ce qui est discutable

c'est de maintenir sur un très long terme ce médicament qui est souvent arrêté de façon précocement en raison de la mauvaise tolérance (par douleurs ostéo-articulaires, douleurs...).

2. Cancer du sein non métastatique

2.1. Prise en charge chimiothérapie

Quelques exemples de protocoles, établis par la conférence Saint Gallen. La prise en charge du cancer métastatique s'avère plus ou moins différente. Elle dépend de l'atteinte ganglionnaire du moins d'après les recommandations de Saint Gallen. Ces derniers ne tiendront pas compte d'un cancer avec une amplification du récepteur HER2 et restent généraux.

2.1.1. En cas d'atteinte ganglionnaire

Les experts proposent d'utiliser 4 types de protocoles différents (selon les contre-indications) dans la prise en charge du cancer du sein.

→ 6 TAC

→ 2 FEC 100 + 3 Docétaxel

→ 4 AC + 12 paclitaxel 80 (en hebdomadaire)

→ 4 AC + 4 docétaxel 100

2.1.2. Lorsqu'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire

Trois protocoles peuvent être administrer.

→ 6 FEC 100

→ 4 AC

→ 4 TC

De façon plus large le NCCN propose un protocole de chimiothérapie pour les patientes ayant une tumeur supérieure à 1cm et n'ayant pas d'extension (protocoles selon le NCCN).

2.1.3. Directives pour le traitement adjuvant d'un cancer du sein à stade précoce à un stade précoce invasif.

Lorsque l'histologie est favorable, dans le cadre des cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux RE /RP+, trois possibilités de traitements sont possibles en fonction de la taille de la tumeur :

1. Lorsque la tumeur est inférieure à 1cm les thérapies adjuvantes ne sont pas retenues
2. Une tumeur comprise entre 1cm et 2,9cm le traitement adjuvant hormonal est proposé
3. Enfin une tumeur supérieure ou égale avec ou non une atteinte ganglionnaire la thérapie adjuvante hormonale sera proposée avec plus ou moins chimiothérapie adjuvante.

Lorsque l'histologie n'est pas favorable et qu'il s'agit de cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs RE RP-. Trois possibilités ont été retenues

1. Pour une tumeur de moins de 1cm la thérapie adjuvante n'est pas nécessaire

2. Une tumeur ayant une taille comprise entre 1cm et 2,9cm, il faudra envisager une chimiothérapie adjuvante

3. Enfin une tumeur supérieure ou égale à 3cm ou avec une atteinte ganglionnaire une chimiothérapie adjuvante sera réalisée

Deuxième cas, lorsque la tumeur est classifiée RE RP +

S'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire associée

- Et que la tumeur est inférieure ou égale à 0,5cm il n'y aura pas de thérapie adjuvante

- Si elle mesure entre 0,6 à 1cm et qu'elle est bien différenciée il faudra envisager une thérapie adjuvante hormonale
- En revanche lorsqu'elle est faite entre 0,6cm et 1cm mais qu'elle est modérément différenciée ou pas, dans ce cas une thérapie adjuvante hormonale sera administrée avec la possibilité d'ajouter une chimiothérapie adjuvante
- Enfin pour une taille supérieure à 1cm une thérapie adjuvante hormonale sera proposée avec plus ou moins de chimiothérapie adjuvante

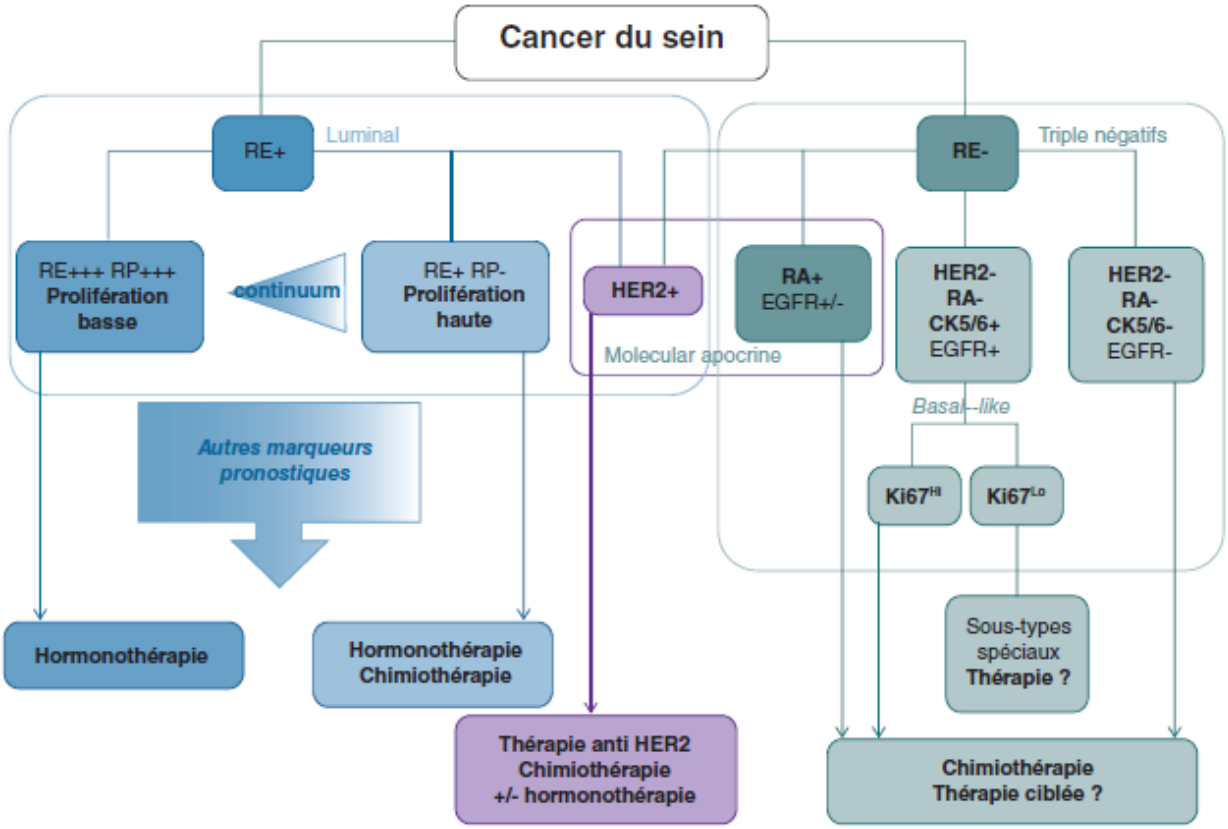
S'il y a présence de ganglions

Il faudra dans tous les cas proposer une thérapie adjuvante hormonale avec plus ou moins de chimiothérapie adjuvante

Enfin lorsque le cancer déclaré ne présente pas de récepteurs hormonaux (RE RP-), il sera proposé

- Lorsque la tumeur est inférieure ou égale à 0,5cm aucune thérapie adjuvante
- Dans le cas d'une taille comprise entre 0,6 à 1cm, une chimiothérapie sera proposée
- Et dans le cas où elle fait plus de 1cm, cela nécessitera une chimiothérapie adjuvante

Figure 9: Algorithme décisionnel selon la classification du sous type de cancer



D'après Franchet et al. 2015

3. Cas de cancer métastatique ; moyen de prise en charge

3.1. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment dans les statistiques, une situation métastatique correspond à un grade IV, la survie dans cette situation est d'environ 20%. Mais il existe une grande variabilité dans le type de cancer métastatique, cette variabilité dépend de la signature génétique de la tumeur, de la façon dont la patiente réagit au traitement...

3.2. Facteurs pronostiques favorable et défavorable

Un certain nombre de facteurs pronostiques dépendant de critères permettent d'évaluer les chances de survies. D'après l'article cancer du sein : chimiothérapie en phase métastatique. F Dalenc, S. Vignot, plusieurs de ces critères ont été répertoriés et classifiés.

Tableau 8 : Classification des critères pronostiques

	Favorable	Défavorable
ETAT GENERAL	BON	MAUVAIS
SITE METASTASES	OS/TISSUS MOUS	VISCERES / SNC
NOMBRES DE SITES	PEU	NOMBREUX
STATUTS RH	POSITIF	NEGATIF
HER 2	NEGATIF	POSITIF
Intervalle par rapport traitement initial	> 2ANS	<2ANS
ATCD Chimiothérapie adjuvante	NON	OUI

3.3. Molécules utilisées

Les protocoles utilisés pour les patientes métastatiques diffèrent d'une situation non métastatique néanmoins on retrouve les mêmes grandes familles de cytotoxiques.

Les traitements tiennent compte de la notion d'intervalle libre qui est définie comme la période entre le début du cancer et la période de rechute métastatique. Le but est d'améliorer la qualité de vie, avec une diminution des douleurs qui peuvent être provoquées par les métastases mais aussi de limiter la progression et prolonger la survie. Le choix entre une chimiothérapie et l'hormonothérapie se fait selon le type de métastase, de patient, de l'intervalle libre et selon le type de la tumeur primitive c'est-à-dire les caractéristiques de celles-ci (HER2+/RH+).

Pour les patientes ayant reçu des anthracyclines en adjuvant (epirubicine ou doxorubicine) : On proposera une chimiothérapie à base de taxanes (paclitaxel ou docétaxel). Les

autres molécules pourront être utilisés dans les autres cas. Une chimiothérapie sera admise lorsqu'il y a une évolution ou aucune alternative.

Les résultats de diverses études ont montré que l'utilisation séquentielle de cytotoxique en monothérapie était équivalente aux associations de chimiothérapies. Selon l'ESMO la durée et le nombre de traitements doivent se faire en fonction de chaque cas et il faudra adapter cela selon la tolérance du patient.

- ✓ Pour les femmes HR+/ HER2- : l'hormonothérapie est la première ligne de traitement (de façon indépendante aux lieux de métastases). La chimiothérapie et l'hormonothérapie ne seront pas administrées concomitamment. Les essais MONALEESA 2 comparant l'utilisation de Ribociclib (anti CDK4/6) avec le létrozole démontre qu'il y a une amélioration de la survie sans progression de 44% (Présenté à l'ESMO 2016).

- ✓ Le palbociclib a reçu un avis favorable de l'EMA en 1^{e} ligne pour les cancers HR+ HER2- confirmés par les études PALOMA 2 et PALOMA 3 avec une survie sans progression de 24,8 mois pour la double association létrozole et palbociclib contre 14,5mois pour létrozole.

Chapitre 2 : De la cellule normale aux mutations génétiques ciblant le proto-oncogène c-erbB2

PARTIE 1 : Bases cellulaires du développement cancéreux

1. Généralités sur les cellules cancéreuses

1.1. Introduction

La cellule cancéreuse est issue de nombreux mécanismes cellulaires qui sont en capacité de générer une accumulation d'erreurs. Un nombre important de facteurs influent ces multiples anomalies de même que l'échappement de la cellule au fonctionnement correct du contrôle cellulaire, aboutissent à une réplication et à une division importante de cellules comportant des erreurs.

Les cellules qui constituent notre organisme sont sous l'influence d'agents promoteurs qui permettent l'expression d'une lésion génétique, mais aussi d'agents initiateurs qui eux, auront un impact sur la lésion de l'ADN. Il existe, de plus, de nombreux gènes pouvant se transformer en une réelle source de cancer, qui sont appelés oncogènes. Il existe d'autre part, des gènes suppresseurs qui a *contrario* seront recrutés par la cellule dans le but de contrer le développement de processus anormal (NF1, NF2, APC, p53).

L'ensemble du processus cancéreux ne sera pas développé mais seulement ceux qui me paraissaient intéressants dans le cadre du HER2.

1.2. Le cycle cellulaire et son impact sur la multiplication de cellules cancéreuses.

1.2.1. Fonctionnement du cycle

La cellule est sous le contrôle du cycle cellulaire qui régit la réplication et la mitose. Au sein du cycle cellulaire plusieurs étapes interviennent. Premièrement, la phase G0 et G1 représentant la pause avant l'étape S qui aboutit à la synthèse de l'ADN. Cette dernière permet la réplication de l'ADN, c'est à dire que chaque chromosome est dupliqué

afin qu'une chromatide forme deux chromatides sœurs. Lorsque celle-ci est terminée, la phase G2 est enclenchée de façon à réaliser une seconde pause. Enfin, la phase M, mitose, est mise en place, les chromosomes se condensent et deviennent des entités distinctes, correspondant ainsi à la ségrégation des chromosomes. Dans cette phase, une multitude d'étapes interviennent ; la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase, la télophase. La durée du cycle cellulaire est de 24H dont environ 1h pour la mitose.

1.2.2. Régulation du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est hautement contrôlé. Cette régulation est appelée point de restriction (checkpoint). Ainsi de nombreux facteurs mitogènes permettent de stimuler l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire grâce à la phase G1. En revanche il existe divers composés qui permettent de réguler négativement ce cycle cellulaire.

1.2.2.1. Les cyclines

Ce sont des protéines dont la structure est composée d'un nombre important d'acides aminés. Les cyclines peuvent présenter une forte homologie de par leur composition en acides aminés. Elles se lient à des kinases pour former des cyclines dépendantes de kinases nommées CDK. La phase G1 est considérée comme facteur mitogène car plusieurs cyclines appelées START, permettent l'activation et la continuité du cycle. C'est le cas des cyclines C et D, et de cycline E intervenant pendant la transition G1/S. Quant aux cyclines A et B elles auront une activité plus importante lors de la phase G2/M.

Toutefois la régulation se fait par le couplage CDK1/cycline A, CDK3/cycline E, CDK4/cycline D et qui elles-mêmes sont sous l'influence de signaux extracellulaires. Elles auront une activité non négligeable sur l'inactivation de la pRB.

a. Cycline E / cycline D

Au niveau de sa structure la cycline E est considérée comme une protéine, d'un poids moléculaire de 50kDa avec une expression qui sera maximale en phase G1, et ca-

pable de former un complexe avec une cdk2 avant l'entrée en réplication afin de phosphoryler la pRb. Les cyclines D, elles, permettent la phosphorylation de pRb et se lient à des CDK4 et 6.

b. Cycline A / Cycline B

Protéine de 60 kD, avec une activité mitotique, la cycline A apparaît au moment de la transition G1/S. Elle permet d'autre part, de déclencher la mitose ainsi que de réguler la réplication de l'ADN. La cycline B quant à elle, déclenche la mitose et se lie à une cdk1.

1.2.2.2. Les CDK : kinases dépendantes des cyclines et CKI ; cyclines kinases inhibitrices

Les kinases se lient aux cyclines, de façon à exercer un rôle actif dans la régulation cellulaire. Leur séquence est de type xGxPxxxxREx et sont au nombre de 8. Ce sont des enzymes à activité kinase c'est à dire que les résidus ser/thr ou tyrosine pourront se phosphoryler par l'intermédiaire des phosphates ou se lier à des protéines inhibitrices. Elles interviennent pendant les transitions de mitose ou de synthèse.

D'autre part, il existe des kinases inhibitrices parmi les CKI, nommées kinases WEE1 avec une capacité à phosphoryler la thréonine 14 du CDK1 ce qui permet l'inhibition de l'activité kinasique des CDK qui sont réactivées par une phosphatase CDC25. De plus, WEE1 et MYT1 sont désactivées par AKT et par ubiquitylation.

D'autres inhibiteurs constituent les CKI comme par exemple le INK4 qui se fixe sur le complexe cycline E/CDK2. On retrouve une modification de la structure et du site de liaison de l'ATP. Cette fixation permet de phosphoryler les protéines KIP par la formation d'un complexe SKP1-SKP2. Enfin il existe des phosphatases inhibitrices qui s'opposent aux CDK et peuvent enlever le groupement phosphates d'une sérine ou d'une thréonine ; ce sont les CDC25 avec 3 isoformes différents ; A, B, C. Les CDC25a régulent la transition G1/S et les CDC25b/c interviennent dans l'initiation de la mitose (Viallard et al. 2000). Elles peuvent êtres activées par une kinase appelée PLK1, selon l'article ; *régulation des voies de contrôle du cycle cellulaire par les kinases inhibitrices Wee1 et MYT1* ;

1.2.2.3. La pRb

C'est une protéine nucléaire qui participe à la progression de la phase G1 et dont le rôle prépondérant est d'intervenir au moment de l'entrée des différentes phases de division cellulaire. L'inhibition est dépendante des cyclines. Elle est considérée comme un gène suppresseur de tumeurs et pouvant interagir avec des facteurs de croissance E2F en les libérant (Viallard et al. 2000)

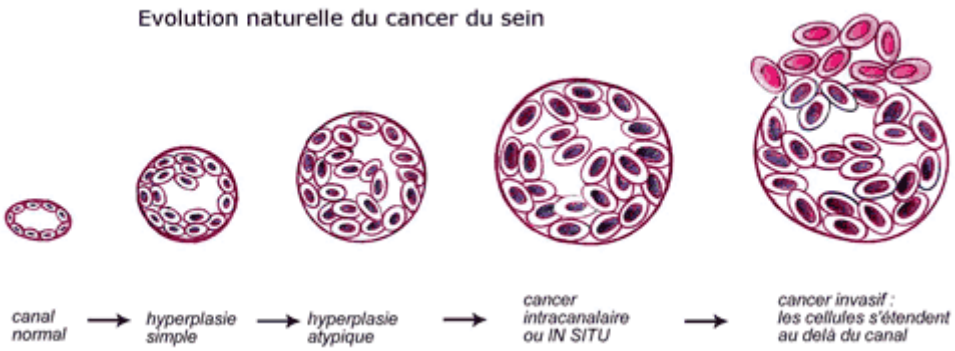
2. Tumorigenèse mammaire

2.1. Rôle de l'épithélium mammaire

Nous avons étudié au cours du chapitre 1, que l'épithélium mammaire est constitué de cellules luminales associées à des récepteurs hormonaux, des cytokératines, des facteurs de transcription d'une part, mais aussi à des cellules myoépithéliales d'autre part.

Les cellules sont sous l'influence de facteurs de transcription et notamment le GATA3 qui interviendrait dans la différenciation luminale et permettant de maintenir l'état des cellules. L'épithélium normal devient hyperplasique ou dysplasique puis se transforme en carcinome in situ avant de devenir un carcinome invasif puis un carcinome métastatique. Il est doué d'une grande plasticité du fait de la variation physiologique. Il est également sous l'influence hormonal. La glande tubuleuse varie de l'apoptose, la prolifération, la différenciation et la maturation permettant ainsi un renouvellement permanent de cellules mammaires.

Figure 10 : Progression de l'épithélium d'un stade normal aux métastases



D'après le Centre des Coteaux

2.2. Origine cellulaire

Les cellules souches cancéreuses (CSCs) seraient impliquées dans la Tumorigenèse mammaire. Elles seraient la conséquence d'une l'altération génique dont la réparation est imparfaite. On retrouve au sein de ces cellules souches, différentes protéines de type CD133, CD44, CD24, EpCAM. Elles sont caractérisées par leur capacité à générer une prolifération indéfinie et donnant d'autres cellules formant une masse tumorale. Il est démontré que les cellules souches normales de l'épithélium seraient responsables de la dégénérescence en cellules souches cancéreuses qui sont sous l'influence de divers facteurs. Elles auraient un rôle non négligeable dans les métastases. Les différentes protéines qu'elles expriment sont notamment dans l'épithélium mammaire le CD24 CD44+/CD24-=) (Phillips et al.) les études avaient révélé qu'elles jouaient un rôle dans l'auto renouvellement et différenciation de CD44/24/lin- soit des CSC (Al-Hajj et al. 2003).

L'origine des CSC serait liée à la provenance de cellules progénitrices souches qui ont subi un certain nombre de différenciation cellulaire avec une capacité d'auto renouvellement importante, mais la source est incertaine. Elles ont un rôle important dans l'auto-renouvellement de sonic Hedgehog; wnt/b catenin, Notch, Bmi1, BMP, mTOR. L'activation des voies de signalisation est dépendante de régulation protéines par les miARNs. Les cellules souches ont des miARNs spécifiques. Elles acquièrent le pouvoir de rester dans un espace périvasculaire appelé niche.

PARTIE 2 : Du gène c-erbB2/neu à la protéine HER2

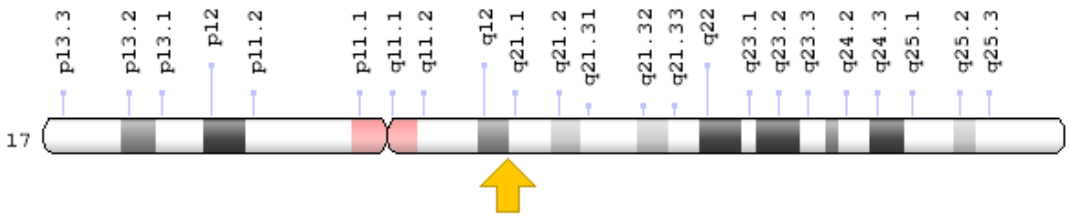
1. Caractéristique génomiques du gène c-erbB2

1.1. Localisation du gène d'après atlas genetics et le ncbi genes.

c-erbB2 est un gène localisé sur le chromosome 17q11.q12 de 25,109 à 35,138 Mb. C'est un gène dit oncogène car il peut subir des modifications génétiques et épigénétiques pouvant le transformer en gène cancéreux. Lorsque le gène subit une amplification c'est à dire l'augmentation du nombre de copies, un certain nombre de gènes en sont perturbés ; STARD3, GRB7, PNMT, PERLD1.

Le gène c-erbB2 a une similitude structurale au gène R EGF et l'oncogène v-erbB de l'érythroblaste aviaire et homologue du gène NEU de neurogliobastome sur le chromosome 17q21.1. Le gène code pour une protéine à activité tyrosine kinase, appelée HER, une protéine d'un poids de 185 Kda et de 1255 acides aminés.

Figure 11: Structure du gène – D'après le NCBI (GHR/NIH)



1.2. Structure du gène

Le gène possède une séquence d'une longueur de 30 528pb, avec 30 exons dont 27 exons et 4 477pb. La longueur totale des exons est de 2816 avec un nombre de SNPs (Single Nucleotide polymorphism) correspondant à 17. Au niveau du polymorphisme, il existe une variation allélique d'acide aminé aux positions 654 et 655 des isoformes avec des allèles les plus courants comme étant allèle B1 Ile 654/655 et allèle B2 Ile654/val655.

1.3. Altérations génétiques

1.3.1. Amplification

Il existe de nombreux remaniements génétiques au sein d'une cellule. Parmi ces différents mécanismes on trouve majoritairement une amplification de l'oncogène lorsqu'il s'agit de cancer du sein type HER2+. L'amplification correspond à la production de nombreuses copies supplémentaires. Elle permet de s'adapter à de nouvelles conditions environnementales (Szepetowski et al. 1991) Deux formes sont possibles :

- Des paires de corpuscules chromatiniens séparés des chromosomes (double minute)

- L'insertion à l'intérieur de chromosomes normaux (régions colorées de façon homogène) avec des possibilités d'échange inégal de chromatides sœurs ou une sur-réplication au cours du cycle cellulaire (Szepetowski et al. 1991).

L'amplification se fait principalement dans le cas où les cellules subissent une forte pression de sélection. Il existe des amplifications hétérogènes c'est-à-dire que les zones amplifiées peuvent présenter quelques dizaines à plusieurs milliers de kilobases (Szepetowski). Ainsi le nombre de copie sera anormal. Il est nécessaire de réaliser la différence entre le gain et la réelle amplification. Le Tourneau et al. en 2015 ont réalisé une étude importante pour différencier tous les mécanismes génétiques qu'une cellule peut subir. Ainsi ils différencient bien le caractère d'une cellule qui a un gain contre une amplification génique. Des essais SHIVA (Le Tourneau et al. 2015) ont montré qu'une amplification est définie comme ayant 6 copies voire plus et ayant une taille inférieure à 10 Mb. Cela a été mis en évidence par des techniques de FISH et par une CGH (Bourdeau et al. 2013, Anne Vincent Salomon et al. 2008). Toutefois il existerait de grandes amplifications ou des gains qui sont considérés, après visualisation par CGH et FISH comme une non réelle amplification du fait d'un nombre de copies compris entre 3 et 5 et une taille supérieure à 10Mb. Il est donc important de connaitre la ploïdie de la tumeur. Nous verrons ultérieurement l'impact sur la décision de prise en charge thérapeutique.

Figure 12 : Caractéristique de l'amplification d'un gène

Type of gene or molecule	Definition	Functional alteration	Relevant alterations in cancer
Oncogene	An oncogene is a gene that when active has the potential to cause cancer	Activating alteration (gain of function)	Activating mutations (DNA & RNA) Gene amplifications (DNA) Overexpression (RNA & protein) Translocations (DNA & RNA) DNA hypomethylation (DNA) Dysregulation by microRNAs (RNA)
Tumor suppressor gene	A tumor suppressor gene is a gene that inactivated has the potential to cause cancer	Inactivating alteration (loss of function)	Inactivating mutations (DNA & RNA) Homozygous or heterozygous deletions (DNA) Loss of expression (RNA & protein) DNA hypermethylation (DNA) Dysregulation by microRNAs (RNA)
Type of molecule	Type of alteration	Routine techniques (diagnostic)	High-throughput techniques (research)
DNA	Mutations	Sanger sequencing & targeted NGS	WES & WGS & targeted NGS
	Translocations	FISH (+/- IHC screening or validation)	WGS & WES
	Amplifications/gains or heterozygous and homozygous deletions	Gene dosage PCR FISH & CGHa (+ IHC validation)	WGS (& WES & targeted NGS)
RNA	Mutations	RT-PCR & Sanger sequencing	RNA sequencing
	Translocations (fusion transcripts)	RT-PCR & targeted NGS	RNA sequencing
	Overexpression	Quantitative RT-PCR	RNA sequencing
Protein	Overexpression/underexpression	IHC	RPPA, LC-MS/MS & others

* CGHa = comparative genomic hybridization array; FISH = fluorescent in situ hybridization; IHC = immunohistochemistry; LC-MS/MS = liquid chromatography–tandem mass spectrometry; NGS = next-generation sequencing; PCR = polymerase chain reaction; RPPA = reverse phase protein array; RT-PCR = reverse transcriptase PCR; WES = whole-exome sequencing; WGS = whole-genome sequencing.

D'après le Tourneau et al. 2015

1.3.2. L'hyperexpression

Par ailleurs l'hyperexpression correspond à une activation de la transcription engendrant ainsi une surexpression de l'ARNm de HER2 et de la p185 (protéine HER2) le « niveau d'expression est très supérieur au bruit de fond » Bourdeaut et Schleiermacher 2014. Cette surexpression peut être l'avènement d'une modification transcriptionnelle et post-transcriptionnelle sans amplification génique. Généralement ce sera une amplification génique, avec une réelle augmentation du nombre de copies. Les études démontrent la corrélation entre amplification et hyperexpression (voir ci-dessous dans les techniques d'évaluation génique du HER2). Enfin, dans le cas de l'amplification génique, la correspondance avec une forte activité mitotique est retrouvée avec une activation de transcription cyclines D, complexe cycline E/CDK2.Dans les cancers du sein, un nombre de copie

du gène peut être de 25 à 50 copies et pouvant aller de 20 à 100 sous forme repliée jusqu'à 2 millions récepteurs exprimés à la surface de la cellule (Kallioniemi et al.1992)

2. HER2 : une protéine codée par le gène erbB2

2.1. Origine et découverte

La protéine HER2 a été mis en évidence en 1984 par le biais des performances des différentes techniques. C'est en utilisant la cristallisation, moyen dont le principe est la diffraction des rayons X, que cette protéine a été identifiée et notamment par l'identification de séquences oncogéniques virales. En 1987 Slamon démontra le rôle du HER2 comme étant de pronostic défavorable dans les cancers du sein par amplification du gène codant la protéine HER2.

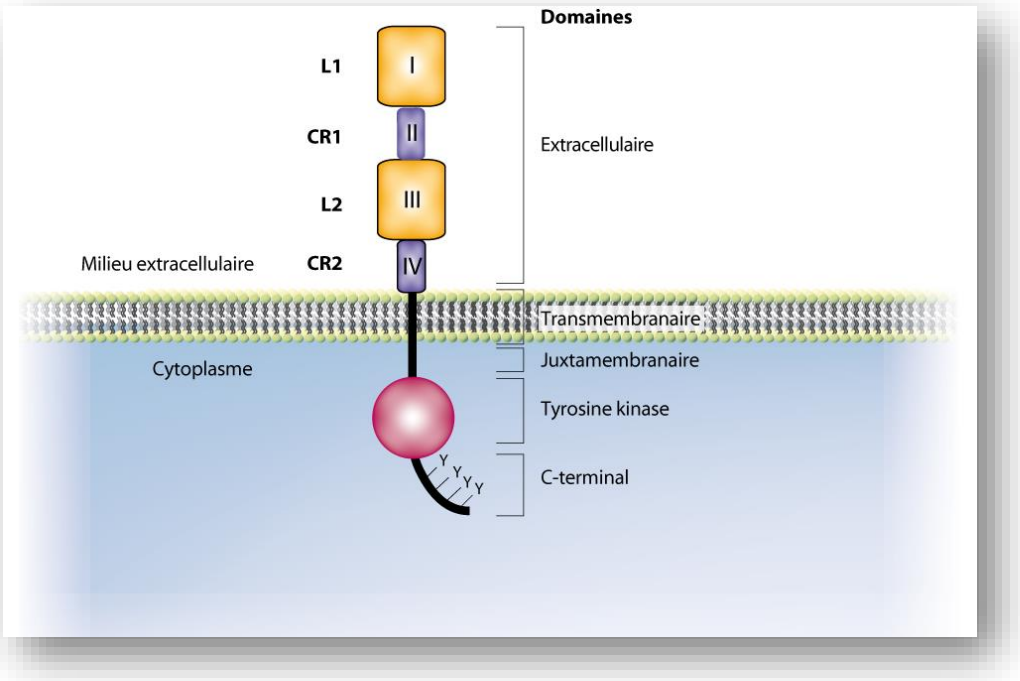
2.2. Structure et localisation

2.2.1. Caractéristiques générales de la famille des tyrosines kinases (F. Penault Llorca)

Cette famille est d'un point de vue structurale, homologue aux EGFR, en effet la structure est similaire puisqu'on retrouve quatre domaines composant ainsi le domaine extracellulaire, une jonction transmembranaire et un domaine intracellulaire.

.

Figure 13: : Structure générale des récepteurs HER



D'après Les cibles membranaires de la cellules tumorale – Jean Yves BLAY John Libbey eurotext

2.2.1.1. Domaine extracellulaire

On retrouve parmi ses caractéristiques structurales plusieurs zones. En effet L1 CR1 L2 CR2 appelées sous domaines la constituent. Ainsi, elles forment de façon successive, répétées deux à deux en alternance, la partie extracellulaire. Le sous domaine un et le sous domaine 3 ont une homologie avec les récepteurs IGF1.

Ce domaine extracellulaire contient dans sa structure un acide aminé (la cystéine) que l'on retrouve de façon importante. Celle-ci permettra aux différents ligands de pouvoir s'attacher au récepteur.

2.2.1.2. Domaine transmembranaire

Sa composition lui confère une activité hydrophobe qui permet au récepteur de s'ancrer dans la membrane plasmatique

2.2.1.3. Domaine intracellulaire

Il est comme pour le domaine extracellulaire composé de plusieurs sous parties. Successivement nous trouvons la partie juxtamembranaire puis la zone tyrosine kinase et enfin le domaine C-terminal. Au sein de ces parties, les actions sont différentes. En effet, l'association de domaines permettent de former un complexe disymétrique. Il comprend un lobe séparé par un sillon ou l'ATP et ses analogues pourront se fixer. D'autre part, la partie N terminale permet la fixation par l'ATP qui intervient lors des changements post-traductionnels. On trouve enfin la partie C-terminale qui se trouve à l'état inactif et possède une activité catalytique. Celle-ci permet à la boucle de recouvrir le sillon de fixation de l'ATP. C'est dans cette zone que la phosphorylation de tyrosine y est possible.

2.2.2. L'activité kinase

Les kinases sont des protéines d'un point de vue structural avec une propriété à activité enzymatique phosphotransférase, c'est à dire qu'elles permettent le transfert de résidus de tyrosine par les phosphates de la molécule d'ATP. Ces kinases de façon générale possèdent une activité ser/thr ou tyrosines kinase (cas du HER2 pour cette dernière). Au sein des tyrosines kinases deux groupes distincts les composent : les récepteurs membranaires et TK cytoplasmiques. Les RTK forment des glycoprotéines membranaires et débouchent sur une activation diverse de signaux intracellulaires. Ainsi par leurs fonctions, différentes actions leurs sont attribuées : la différenciation cellulaire, la prolifération, l'angiogenèse...

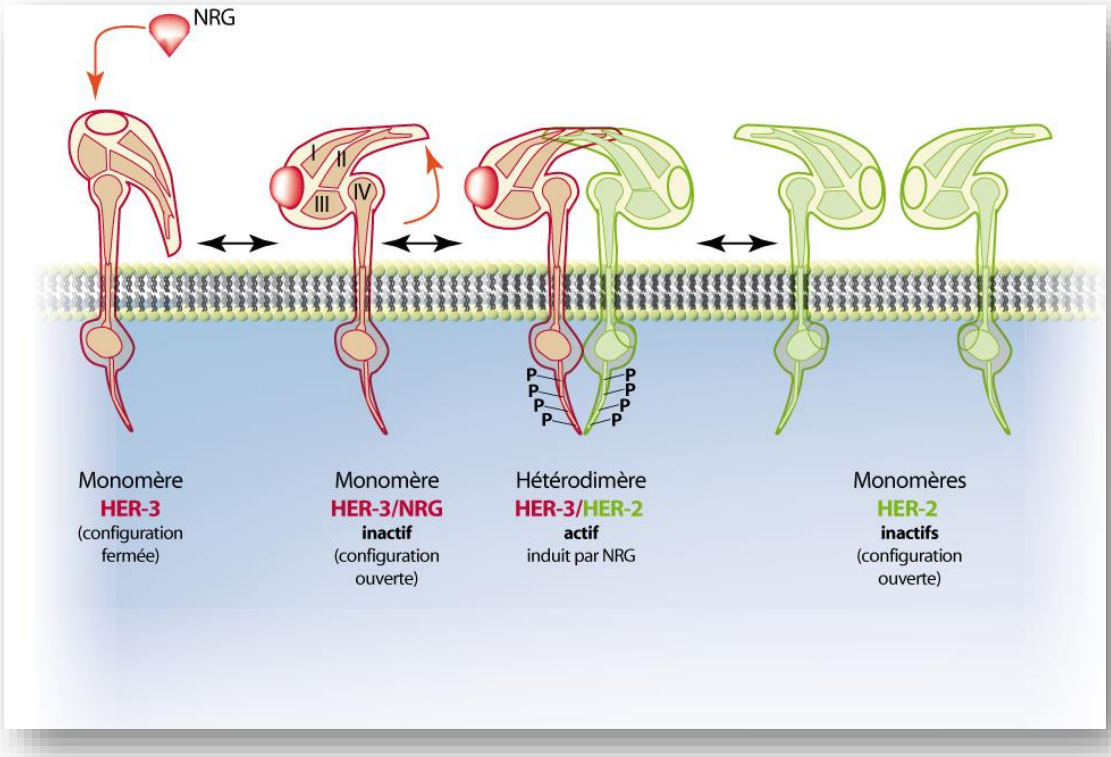
2.3. Le récepteur erbB2 et son activité intrinsèque

2.3.1. Rôle physiologique et les caractéristiques structurales

HER2 fait partie des récepteurs à activité tyrosine kinase. Il existe quatre sous types de récepteurs. Ces différents récepteurs présentent une forte homologie, c'est à dire qu'ils présentent une structure très semblable aux récepteurs EGFR.

La zone extracellulaire du récepteur HER2 est constituée comme les autres de L1 domaine I, CR1 domaine II L2 domaine III et CR2 domaine IV. Soit au total 4 domaines composant le milieu extracellulaire. Cette partie est fortement composée et enrichie par la cystéine et qui permettra au ligand de s'attacher. Mais à la différence des autres récepteurs la position en conformation ouverte lui permettra de se différencier.

Figure 14: Etat des récepteurs HER2 HER3, configuration ouverte et fermée

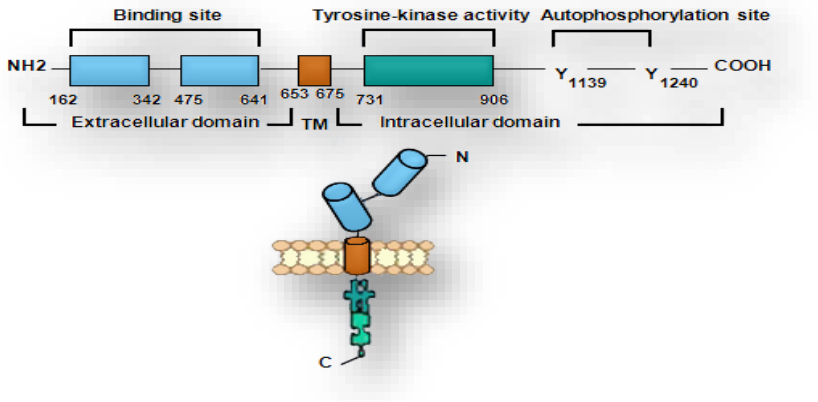


Jean Yves BLAY John Libbey eurotext

A la suite de ces quatre domaines extracellulaires, la zone transmembranaire à caractère lipophile confère au récepteur la capacité de s'ancrer à la cellule. Enfin la partie toute aussi importante que les autres, zone intracellulaire, est composée de diverses parties ; une zone juxtamembranaire qui se situe à l'interface de la membrane intracellulaire puis faisant suite la zone tyrosine kinase et le domaine c terminal ou il existe les zones de phosphorylation. Ce domaine intracellulaire comprend deux lobes distincts qui sont séparés par un sillon ou l'ATP se fixe. L'ATP est fixé au niveau du site N-terminale, tandis

que la partie C-terminale est la zone à activité catalytique. Cette dernière recouvrera dans son état inactif notre sillon dans lequel se fixe l'ATP.

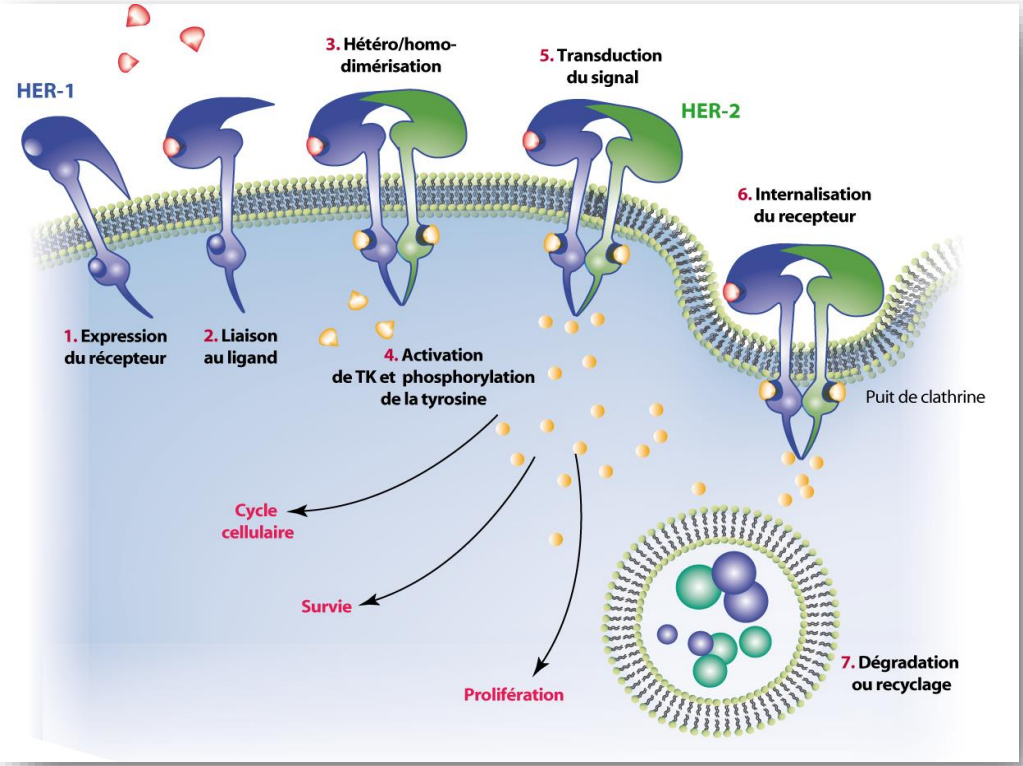
Figure 15: Caractéristiques du récepteur HER2 (d'après Atlas genetics)



2.3.2. Différenciation et activité propre au HER2

HER2 ne présente aucun ligand. Malgré l'absence de celui-ci, sa particularité est de faciliter une auto-phosphorylation qui lui confère une activité particulière. De plus, c'est le seul récepteur qui possède de façon permanente une conformation dépliée. Les domaines II et IV n'interagissent pas entre eux à la différence des autres récepteurs ce qui influe sur la dimérisation du récepteur. D'autre part, le récepteur erbB2 est le partenaire de prédilection des autres récepteurs puisqu'il permet d'augmenter l'affinité du récepteur partenaire pour son ligand, une activité en mode actif plus longue car l'internalisation et la dégradation des hétérodimères ralentis, et la transduction du signal est puissante et prolongée (Bacus et al ; expression of erbB receptors and their ligands in breast cancer : implications to biological behavior and therapeutic response. Breast dis 2000)

Figure 16 : Fonctionnement d'un récepteur HER



Penault Llorca 2009 a démontré qu'HER2 interagissait davantage avec HER3. Ainsi la surexpression avec HER2 est retrouvée dans 12 à 50% (P. Llorca. JL Eurotext 2009) Le rôle fonctionnel d'HER3 est maintenant mieux établit. HER3 est exprimé dans les cancers du sein puisque Heregulin regule HER2 par sa coexpression avec HER3.C'est un partenaire obligatoire qui induit la transformation. HER3 a 7 sites de liaison phospho-tyrosine p85. L'activation des voies de signalisation est aussi dépendante de la phospho-rylation de HER3.

2.4. Activation et phosphorylation

2.4.1. Développement et activité du gène

2.4.1.1. Transcription

La transcription correspond à la fabrication d'un ARN à partir de ribonucléotide libre par une ARN polymérase, c'est une enzyme qui permet la synthèse d'acide ribonucléique et qui ainsi, favorise la reproduction du brin sens de l'ADN. Au sein de ces différentes enzymes, on retrouve ARNpolI, ARNrPolII, ANRPolIII et qui déclenche la synthèse du brin d'ARN. C'est par le biais de substrats nucléotidiques ATP GTP UTP ET CTP et aussi par les différents facteurs de transcriptions que se déclenche l'activation. Dans l'ADN transcrit on retrouve des gènes codants pour les ARN ribosomaux, le gène/ARN transfert et gènes codants pour protéines

Il existe, par la suite de la synthèse un certain nombre de modifications post transcriptionnelles intervenant de façon plus importante sur l'ARNr, ARNt, et légèrement sur l'ARNm. Durant cette phase la chromatine change notamment par les histones acétylases, enzymes importantes et intervenant sur l'ARN polII. Enfin lorsque ces différentes étapes seront finies, la machinerie cellulaire par le biais de l'excision épissage éliminera introns afin de réunir les exons (spliceosome).

2.4.1.2. Traduction

Suite aux événements transcriptionnels, la traduction se définit comme étant la lecture d'un ARNm par des ribosomes pour synthétiser des protéines. Le codon AUG, cadre de lecture, est le premier à initier la traduction. Puis diverses étapes interviennent élongation, sélection aminoacyl ARNt, formation de liaison peptidique, translocation et libération ARNt désacyle. C'est ainsi que l'activité post traductionnelle par protéloyse, glycosylation acylation, phosphorylation.... vont soit inactiver, soit activer.

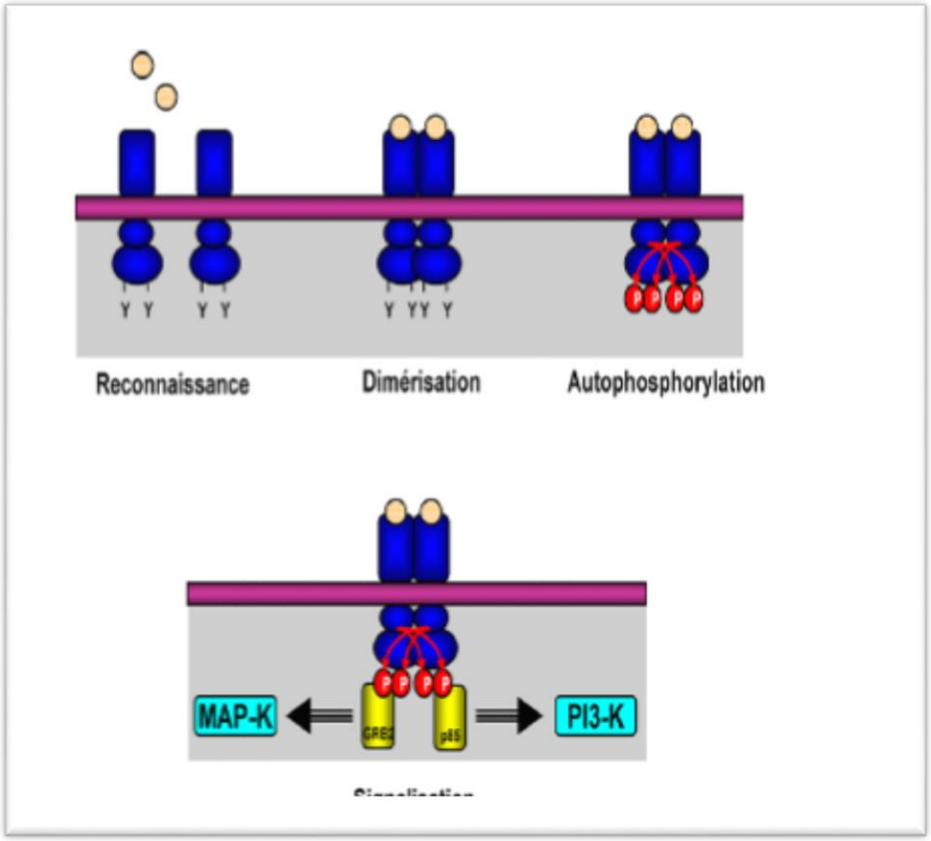
2.4.2. Régulation post traductionnelle :

2.4.2.1. Phosphorylation

La phosphorylation est une activité post traductionnelle pour réguler la formation de protéine. Elle est définie comme étant ajout de phosphates sur des résidus de thréonine ou de tyrosine avec une fonction hydroxyle OH où l'acide phosphorique peut venir se

loger. Pour que les phosphorylations puissent se faire cela requiert des enzymes les kinases, parmi lesquelles on trouve des sérine/thréonine kinases ou des tyrosines kinases. Dans le cas de HER2 ce sont des protéines ayant des résidus de tyrosine placés au sein du domaine intracellulaire et pouvant échanger avec du phosphate. La phosphorylation est importante dans la signalisation cellulaire. En effet l'ajout de ces phosphates activera la cascade de signaux intracellulaires (voie PI3K ATK mTOR , MAPK..). La protéine à activité enzymatique kinase permet la phosphorylation d'une enzyme. Lorsqu'il y a un stimulus sur la protéine kinase, l'échange d'ATP en ADP est possible et l'enzyme inactive devient ainsi active. L'ensemble de protéines kinases forme le kinome. A l'inverse des kinases il existe d'autres enzymes qui auront une activité différente ce sont les phosphatases qui hydrolysent libérant un groupement phosphate.

Figure 17: Activation d'un récepteur tyrosine kinase. D'après Cremoux 2012



2.4.2.2. Mécanisme d'activation

De nombreuses études ont été réalisées sur ces récepteurs par cristallographie. Nous savons que ce récepteur de type 2 ne possède aucun ligand connu à ce jour et que son activation est seulement liée à une auto-hétérodimérisation. Les hétérodimères sont possibles par le bras de dimérisation qui se trouve sur la partie extracellulaire mais aussi par sa structure monomérique. Toutefois les domaines I et III ne peuvent se rapprocher. (NB : voir schéma page 75)

Le rapprochement des domaines kinases dans une structure asymétrique favorise l'auto-phosphorylation en position trans ou la phosphorylation du domaine c terminal d'un monomère par la kinase de l'autre. Lorsque le récepteur subit une dimérisation, c'est un changement de conformation qui en découle avec une capacité propre à fixer la molécule d'ATP pouvant phosphoryler les résidus de tyrosine et qui elles-mêmes pourront recruter différentes molécules et protéines cytoplasmiques pouvant reconnaître PTB ou SH2.

Khurshid et al. 2014 ont réalisé une étude PROPOSITE qui recense les différents sites de phosphorylation et d'activation d'erbB2. Sur le lobe N, cette partie contient une glycine riche en phosphate qui permet ainsi de lier à une boucle qui contient elle-même des résidus d'acides aminés GLY1 à GLY7 (GIWIPDG), contrairement à la boucle catalytique qui présente 11 résidus de type RLVHRDLAARN aux positions 104-114. Khurshid et al. montre la présence d'interaction non covalentes (avec deux liaisons hydrogènes IL12->Trp2 et Val14->Gly1,), et la formation de deux ponts entre lys17-> Glu34 et Lys17-> Asp127 avec une interaction non covalente. On retrouve un site de phosphorylation en GLU34 qui permet de réguler la cellule (Kulathu et Komander 2012). Par ailleurs le site de phosphorylation ser24 -> Lys 26 activé par la PKC permet de stimuler la prolifération cellulaire (Wolf Yadlin 2006).

Sur le lobe C, on retiendra la présence de 22 acides aminés : DVRLVHR-DLAARNVLUKSPNHV en position 102-123. Sur la boucle catalytique, au niveau de c-erbB2 il y a un acide aminé Arg avec un site de phosphorylation tyrosine kinase.

Sur la boucle A aux positions Asp127-Vall 48, c'est une zone d'activation qui est phosphorylée et activée après la liaison au substrat.

En conclusion d'après l'étude PROPOSITE le site actif de c-erbB2 est le « N-lobe ». La boucle catalytique contient une Asp108 qui est phosphorylée par une protéine tyrosine

kinase. La boucle A est une boucle d'activation et le « C-lobe » contient une Asp 108 phosphorylée par une tyrosine kinase.

Figure 18 : Sites de phosphorylation HER2

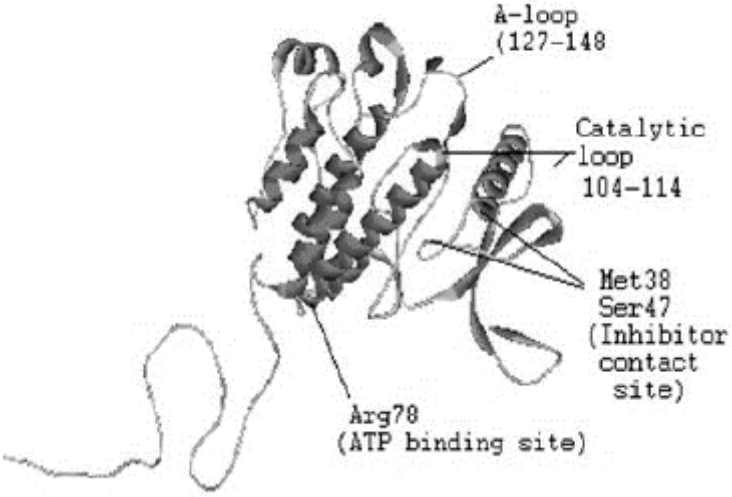
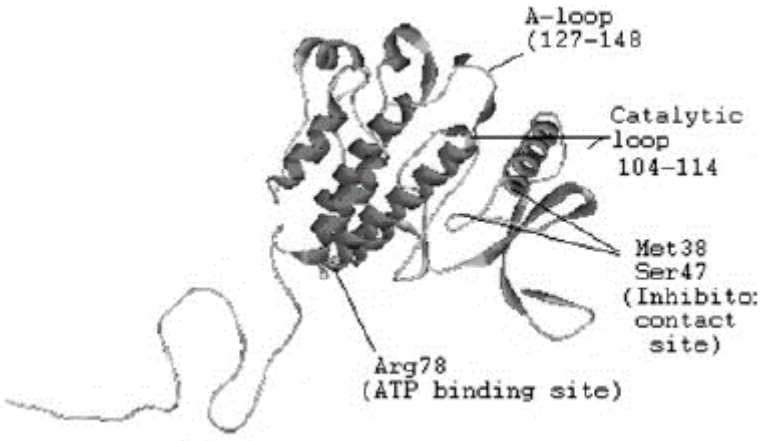


Figure 19: Sites fonctionnels de HER2



D'après Khurshid et al.2014

2.4.2.3. Ubiquitylation

C'est un mode de régulation de la signalisation de la protéine. L'ubiquitine est une protéine de 76 acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 8000, composée par la glycine c terminale conjuguée et l'ATP dépendante de résidus lysine. Elle se retrouve liée à des enzymes de type E1, E2, E3 pouvant être de type culline RING CRL qui sont les plus nombreuses. L'ubiquitylation est comme la phosphorylation, une régulation post-traductionnelle. Elle a un rôle important dans l'activation des facteurs de transcription NF-kB. La phosphorylation et l'ubiquitylation influencent la dégradation de la p100 et 105 eux même précurseurs de Nf-kB. Les voies de signalisation des récepteurs à activité EGFR et PFGFR seront inhibées par l'enzyme E3 ainsi que le proto oncogène c-Cbl via le domaine PTB. De plus l'ubiquitylation empêche le bon fonctionnement de la signalisation cellulaire par l'arrêt de signal mitogène et par destruction de cycline (interaction avec cycline A et B et p27).

2.4.3. Dégradation de ErbB2

Selon Li et al. 2007 dans l'article *degradation of HER2 by Cbl based chimeric ubiquitin ligases*, l'activation des récepteurs RTK est contrôlée par une dégradation et maintient ainsi l'homéostasie. L'ubiquitylation a un rôle extrêmement important dans le processus de dégradation et suggérant que la protéine Cbl d'un PM de 120kDa produit un proto-oncogène c-Cbl, peut activer RTK et induire ubiquitylation, endocytose et dégradation lysosomale. Cbl est composée de domaine TKB et domaine RNG dans lequel on retrouve une région NH2 terminale et COOH terminale. TKB est composé de 4 hélices dont une liaison calcium EF et Src homology 2 SH2 reconnaissant et permettant la phosphorylation. RING peut recruter la conjugaison enzyme E2 ubiquitine et transfert l'ubiquitine à cbl. La protéine ubiquitine dépendante est utilisée par la cellule pour inactiver de façon irréversible la protéine. La Skp1 Cdc53 F box SCF est la machinerie ubiquitine, cible de dégradation de maladies associées aux protéines.

Dow-regulation des récepteurs : Des études ont démontré qu'au sein ErbB2, une partie est nouvellement synthétisée dans le ER/golgi seulement pour la membrane plasmique où

font des saillies cellulaires. Ces études montrent qu'il existait une résistance à la régulation négative.

Le modèle de résistance est lié à un problème d'internalisation d'erbB2. En effet l'interaction entre cdc37 HSP90 induit une modification de conformation qui empêche la signalisation d'internalisation (Li et al. 2007). D'autre part, l'interaction de protéines avec la membrane plasmique induit une capture d'erbB2 au sein de la membrane plasmique. Troisièmement l'expression de ErbB2 empêche la formation du manteau de clathrine et les endosomes contenant ErbB2 retournent à la membrane plasmique.

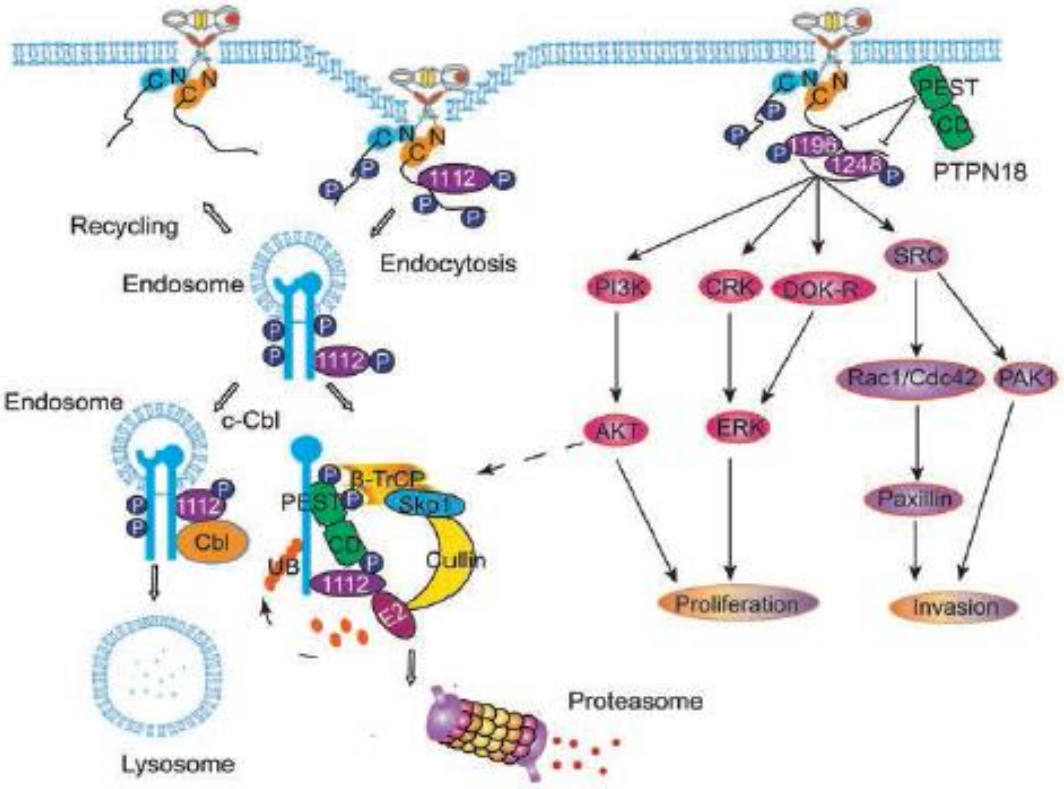
2.4.4. Rôle de la PTPN18 et la protéine HER2

Ce sont des protéines qui régulent la fonction cellulaire de HER2 par le biais de régulations post traductionnelles c'est à dire par l'ubiquitylation et la phosphorylation. C'est au niveau du domaine c terminal de la protéine HER2 que la phosphorylation et l'ubiquitylation interviennent pouvant ainsi provoquer prolifération, survie cellulaire, polarité, migration et dégradation protéine. Elle intervient sur différents sites de résidus de tyrosine kinase. Elle fait partie de PTPs : protéine tyrosine phosphatase comprenant PTPMEG2 PTPN12 PTPT N13 et PTPN18 dont cette dernière appelée aussi BDP1 qui consiste à dephosphoryler la kinase HER2 et appartient PEST, domaine contenant PTP (Wang et al. 2014).

Les différentes tyrosines et leur activité qui ont été décrites dans l'article selon Wang et al. 2014

- Tyrosine Y1221 et 1222 qui ont une forte affinité pour SHC1 et PIK3R3
- T Y 1248 : recrute DOK R et active la voie des MAPK
- Y1139 : activité transcriptionnelle STAT3 et ras par le biais de la protéine GRB2.
- Y1196 : liaison de HER2 à CRK et activation ERK
- y1112 : régulation ubiquitylation HER2 et interaction avec c Cbl E3 ligase

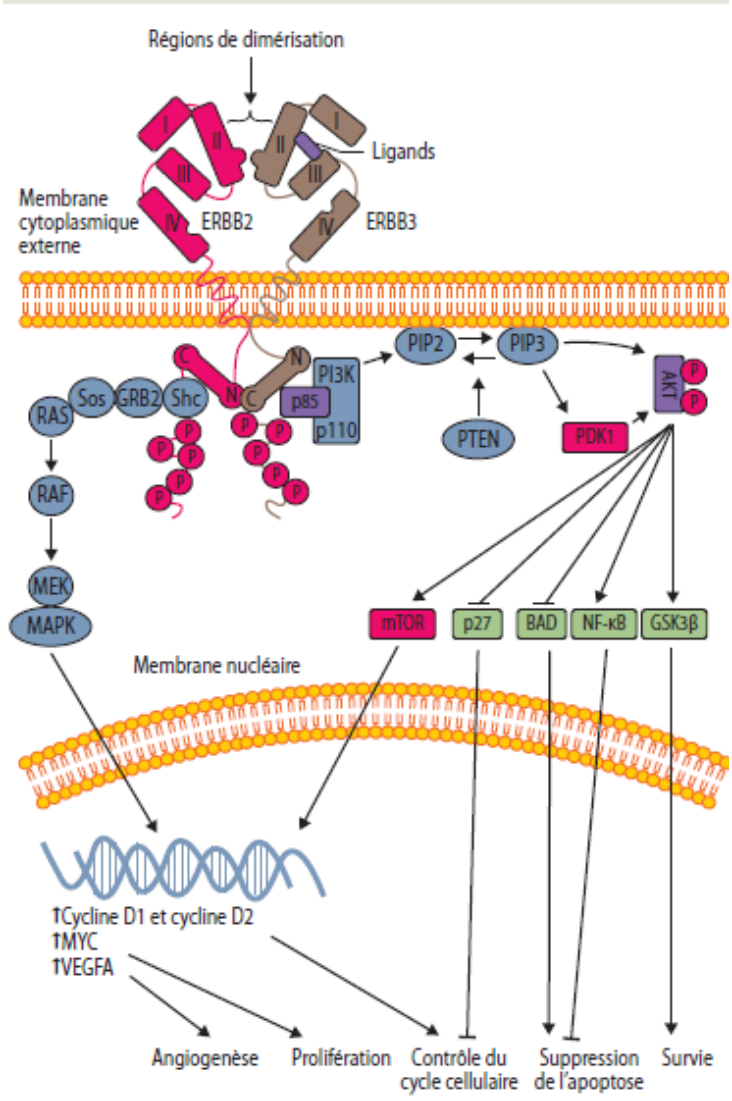
Figure 20 : Molecular Mechanism of PTPN18 regulated HER2 ubiquination



D'après l'article *The catalytic region and PEST domain of PTPN19 distinctly regulate the HER2 phosphorylation and ubiquitination barcodes* Wei et all. 2014

2.5. Voies de signalisation des RTK

Figure 21: Les différentes voies de signalisation



D'après l'article *HER2 and breast cancers* – Anne Vincent Salomon 2012

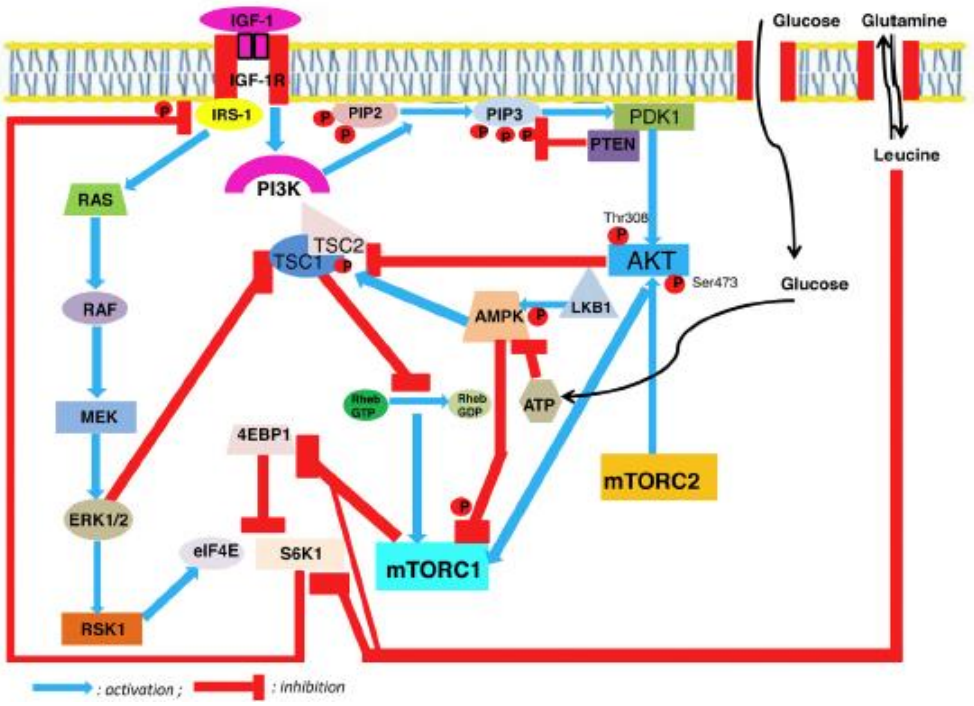
2.5.1. Voie des PI3K AKT mTOR

Selon Brotelle et Bay 2015 la PI3K est une protéine hétérodimérique à activité kinase. Au sein de cette protéine on retrouve à la fois une activité régulatrice liée à la p85 PIK3R1 portant le domaine SH2 permettant de reconnaître les phosphotyrosines de RTK activées et d'autre part, une activité catalytique par la p110 PIK3CA avec l'activité lipide kinase

liée à l'activation de la protéine adaptatrice IRS1 ou 2 phosphorylée par IGF1R et reconnue par SH2 de p85.

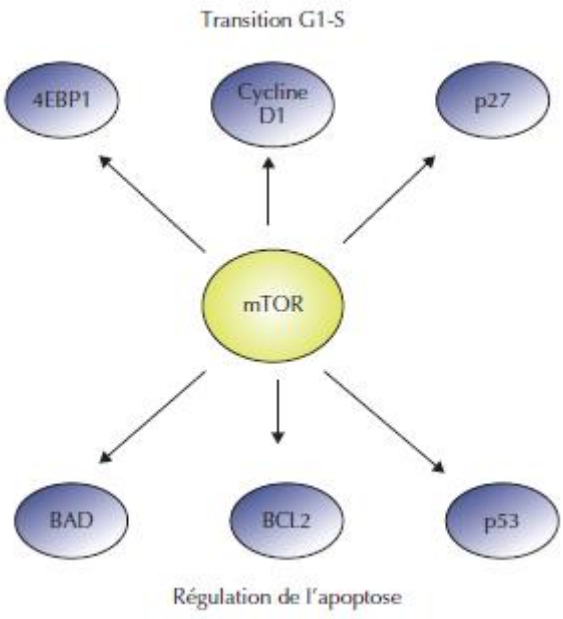
L'activation du récepteur par le biais de ces facteurs, permet une transduction de signaux intracellulaires. Il existe deux régulations extrinsèques comme la voie des PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten) et la régulation par phosphatase. Lorsque la PI3K est activée, le substrat de PIP2 est phosphorylé pour former le PIP3, qui permet donc la phosphorylation de lipide membranaire. Le PIP3 formé est ainsi en capacité de se lier à AKT -qui est une protéine- et qui sera phosphorylé en PDK1 par la sérine thréonine kinase phosphatidylinositol3 dependent kinase 1. De plus, la voie des PI3K est liée à la mTOR qualifiée de sérine thréonine kinase permettant un contrôle de croissance et apoptose (connue sous le nom FKBP RAP/ FRAP se liant à FKB12). Lorsque la voie de signalisation est activée, un grand nombre d'activités seront mise en jeu : induction et inhibition des Bad FKHR, activation IKK inhibant l'apoptose, inhibition GSK3 arrêtant le cycle cellulaire et l'activation mTOR activant elle-même la traduction et l'activation NDM2 inhibant la p53 qui induit l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN.

Figure 22: Voie de signalisation PI3K



D'après Brotelle et Bay 2015

Figure 23: Conséquence activation de mTOR sur le cycle cellulaire



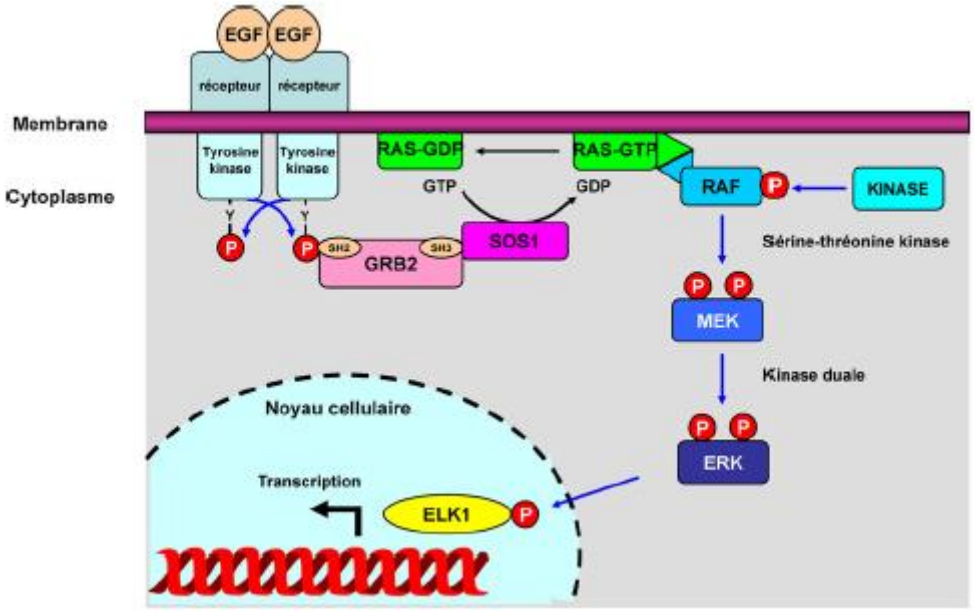
D'après Coutte et al. 2010

2.5.2. Voie des MAPK

D'après Josy REIFFERS et Patrice VIENS (Springer) la protéine RAS appartient aux MAP3K Raf (A Raf, B Raf ou Raf1) qui peut notamment s'ancrer dans la membrane par l'intervention de nombreuses modifications post-traductionnelles, elle peut recruter RAF (protéine) pour être phosphorylée. RAF phosphoryle MEK qui conduit à l'activation ERK puis ELK1 Ainsi du GTP est fixé à RAS permettant ainsi aux kinases d'activer MAP2K MEK1/2 pour activer à leur tour MAPK ERK1/2 par phosphorylation Thr et tyr du motif ThrGluTyr. Au final ERK qui sera activée via ERK ½ peut phosphoryler la protéine Tau, Bcl2, P90, Bad... intervenant ou non dans la survie cellulaire.

C'est par phosphorylation que les MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) sont activées par ajout de phosphate sur un résidu de protéine (comme pour les PTK) et sur résidu de tyrosine. Dans un premier temps, lorsque la phosphorylation se fait, il en découle une dimérisation du récepteur. Nous avons vu précédemment qu'il existe par ailleurs une activation de la voie des PI3K, mais que la protéine GRB2 qui est une protéine adaptatrice, et par le biais de son SH2 reconnaît des tyrosines phosphates du RTK. C'est alors que des facteurs d'échange type GTP/GDP sont mis en place nommé SOS1 qui permettra au GDP de l'échanger contre un GTP au niveau de la protéine RAS.

Figure 24: Signalisation cellulaire ; voie des MAPK



D'après Cremoux et Robert 2012

2.5.3. Dérégulation des voies de signalisation

De nombreuses études ont démontré le nombre important de dérégulation au niveau phénotypique dans les diverses cellules exprimant davantage HER2. Ainsi par ces signaux on retrouve l'activation de la PI3K, PKC alpha, src, FAK, dérégulation de l'intégrine alpha4, induction de l'intégrine B4 et des TGF beta.

De plus la dérégulation peut se trouver au niveau du cycle cellulaire et plus particulièrement au niveau de la transition G1/S dans lequel il existe un point de contrôle afin de réguler le cycle cellulaire. Ainsi la cycline D1 / cdk4 serait particulièrement impliquée, et on noterait une augmentation de son activité lors de cancer du sein HER2 amplifié. L'activité de l'oncogène HER2 serait médié par la régulation de cycline D1 mais aussi de la p27, HER2 activant la protéine Akt et Akt phosphoryle p27.

2.6. Interactions entre protéines. Cas de la protéine HSP90

ZHONG WEI CO et al. 2016 dans leur article montrent la corrélation qui existe entre HER2+ dans les cancers du sein et l'activation de la AKT et MAPK avec l'expression de haut niveau la HSP90, ils concluent notamment que l'inhibition de la prolifération et la promotion de l'apoptose dans les HER2+ pourraient être associées à l'inhibition de l'expression de la protéine HSP90.

Concernant cette protéine, il est décrit que sa présence au sein des cellules mammaires est très représentée. Représenté à la fois dans sa formation par des co-chaperons (qui dirigent) intervenant dans le stress, transport de protéine et dans la dégradation. Cette protéine appelée Heat shock Protein 90 peut être incluent dans un grand nombre de voies de signalisation notamment dans le cancer du sein par le biais de protéine p53, Akt, Raf1 MAPK …

Cette protéine est transcrite par le facteur de transcription HSF1, qui intervient dans l'oncogenèse mammaire mais surtout dans l'activation et le développement de métastases. Elle intervient dans l'expression ou non du point de contrôle de régulation du cycle cellulaire favorisant synthèse et mitose (Zagouri et al. 2012). Au sein des cellules mammaires on retrouve à la fois l'expression de la protéine HSP90α et la HSP90β possédant tous deux un site nommé ATP binding ou HSP90. Nous verrons ultérieurement l'impact de l'exploration de cette voie au cours du développement de résistance des différentes de signalisation.

PARTIE 4 : Conséquence de l'amplification d'HER2 sur la pratique

1. Généralités

1.1. Epidémiologie

Il existe depuis l'apparition des techniques de pointes une classification des différents cancers du sein. En effet comme nous l'avons vu, une classification moléculaire a été établi. Le cancer du sein chez la femme de type HER2 amplifié représente environ 15 à 20% de la totalité des cancers du sein. La prévalence est d'autant plus importante dans les CCI (Cancers Canalaires Infiltrants), et est considérée comme un des facteurs pronostiques et prédictifs négatifs. Par ailleurs on retrouve une fréquence plus importante de la protéine HER2 amplifiée chez les femmes qui développent des métastases.

Le gène c-erbB2 est amplifié dans 60 à 100% des comédocarcinomes in situ mais on re retrouve pas de mutation dans les hyperplasies atypiques ni dans les carcinomes lobulaires in situ.

D'après A. Vincent-Salomon 2012, HER2 est retrouvé dans plusieurs grades mais principalement dans le grade 3 (29%), avec une atteinte ganglionnaire supérieure à 4 (28%).

1.2. Détermination des cancers HER2 amplifié

1.2.1. Techniques immunohistochimiques (IHC)

1.2.1.1. Utilisation de prélèvements

La technique requière une exigence toute particulière sur la méthodologie. En effet une fois la biopsie ou la pièce opératoire arrivée, le praticien doit réaliser à la fois une fixation et une inclusion dans de la paraffine dans un délai de 30 minutes après exérèse à l'état frais. Les recommandations que préconisent l'ASCO / CAP sont de réaliser une fixation au formol dilué à 10% v/v et pour une durée de 24 à 48h pour les pièces opératoires contre 6 à 8h pour les biopsies.

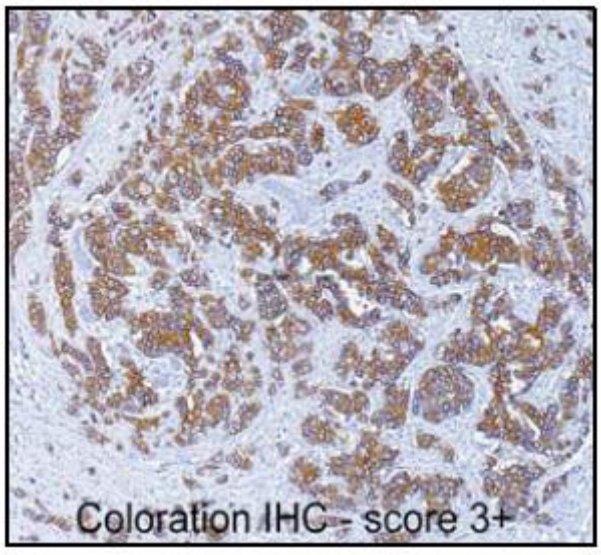
Une étude réalisée, étude Middeltown démontre que l'augmentation du temps de 6 à 8 heures dans le formol induit de meilleurs résultats. Lorsque l'étape de fixation est réalisée, il y aura une inclusion en paraffine par déshydratation à l'alcool dans un premier temps qui sera éliminé par du xylène. Enfin, il faudra réaliser une imprégnation dans la paraffine liquide à 56°c. Les coupes seront faite par un microtome de 3 à 5mm d'épaisseur.

(source : DES de pathologie AFIAP - Audouin et Bain 2009)

1.2.1.2. Fonctionnement de l'immunohistochimie

La technique par IHC correspond au marquage par anticorps de la cible. C'est une réaction antigène anticorps qui sera visible en lumière blanche pour les enzymes ou par microscope à fluorescente pour les fluorochromes. On réalise après fixation et inclusion et imprégnation dans la paraffine, un marquage par fluorescence ; par rhodamine, texas red, phycoérythrine B et R, cyanines ou alexa.

Figure 25: HER2 en immunohistochimie



D'après l'article Analyse de l'expression de l'oncogène HER2 dans les cancers du sein. JP Rey et al.

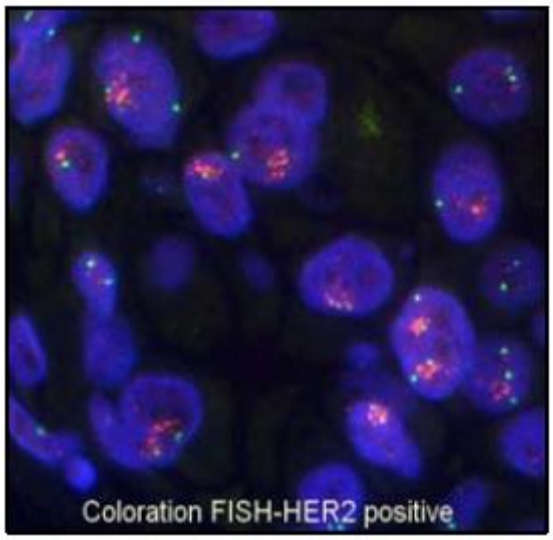
1.2.2. Techniques de FISH (SOURCE *: principes et application des techniques d'hybridation in situ fluorescente en anatomie pathologie*- Christiane copie Bergman INSERM)

La technique de FISH correspond à une analyse cytogénétique par hybridation in situ sur des noyaux non mitotiques et avec lesquels on fera interagir des sondes ADN se fixant sur le chromosome cible. On utilisera une sonde fluorescente (FISH) ou chromogénique (CISH) ou métallographiques (SISH). L'utilisation d'un ADN simple brin qui est dénaturé par la chaleur, puis hybridation et observation. Dans le cas de l'utilisation de la FISH on utilise des fluorochrome type CY3, TR, FITC marqués à la biotine ou digoxygénine et classifiés soit en sondes satellites CEPs (séquences ADN hautement répétés) ou Sondes spécifiques du locus LSI (détecte une anomalie chromosomique soit par leur nombre soit par leur structure)

Méthode d'utilisation : On réalise au microtome des coupes sur lesquelles seront réalisés un déparaffinage et un prétraitement, puis pendant 10 minutes on utilise de la pepsine afin de réaliser une digestion protéolytique. Une fois terminée, l'opérateur fera une hybridation à l'aide de sonde d'ADN (avec au préalable une dénaturation). Enfin à J+2 un lavage, une déshydratation et un montage termineront le traitement.

Quel résultat par CISH ? il s'agit toujours de marquer notre d'ADN cible mais avec un marqueur différent. Un profil normal dans le noyau correspond à 2 copies HER2 rouge et 2 centromère CEN17 en bleu. Un profil intermédiaire est caractérisé par 2 à 6 copies HER2 par noyau mais pour lequel le rapport HER2/CEN17 <2.2 (sur un comptage de 40 noyaux) et enfin on constate une réelle amplification sous forme de clusters.

Figure 26: HER2 en FISH



D'après Rey et al.

1.2.3. Nouvelles recommandations du GEFPICS 2014 (ASCO/CAP 2013)

L'amplification du gène, correspond à une augmentation du nombre de copies du gène et peut se trouver sous deux formes distinctes. D'une part, on peut retrouver sous de minuscules chromosomes double au stade de métaphase au moment de la mitose, et représenté par de multiples éléments acentriques. Et d'autre part, la seconde forme existante est la forme HSR (Homogeneously Staining Regions) qui représente des segments chromosomiques néoformés uniques ou multiples homogènes. La forme HSR est très représentée dans le HER2 amplifié (Penault Llorca et al. 2014).

La difficulté pour le pathologiste est grande. En effet, il existe une très forte variabilité dans la détection des cancers HER2 et sa mise en évidence. Les cas équivoques correspondent à un résultat ne permettant de déterminer le profil du patient. Il a été démontré par cytométrie en flux qu'environ 50% des cas, la forme aneuploïdie est présente. De plus un certain nombre de polysomies peuvent exister ; trisomies, tétrasomies... pouvant induire une modification de l'interprétation des résultats. Toutefois nous avons vu au cours du chapitre 1, qu'il était possible de différencier amplification et gain.

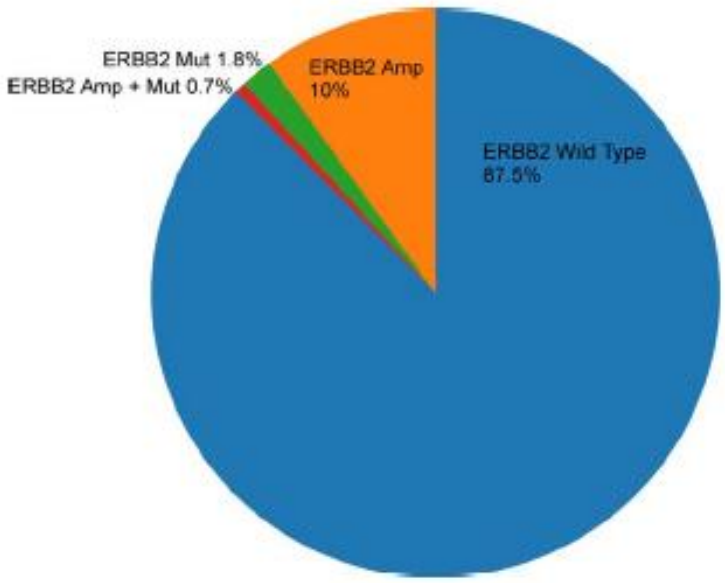
D'après les nouvelles recommandations les plus récentes de l'ASCO/CAP 2013 ; elles préconisent l'utilisation du test HER2 pour tous les carcinomes invasifs du sein primitifs

ou en rechutes locales et à distance, avec une analyse sur la pièce primitive ou sur la rechute locale ou à distance. De plus, les biopsies peuvent être aussi utilisées en plus de test RE RP, sur les tests HER2 mais selon certaines conditions. En effet si des situations l'imposent, ce sera la pièce opératoire qui sera préférée. Le test réalisé à l'aide de la technique HIS chromogénique validée sur le plan analytique et approuvée par la FDA, est accepté. Les recommandations concernant l'interprétation IHC et HIS modifiées et leur concordance entre les deux techniques doit être de 95%.

1.2.4. Hétérogénéité des tumeurs HER2

Des études ont été réalisées pour identifier l'ensemble du génome afin d'obtenir une identification totale de la tumeur. D'une part l'article de Ferrari, Vincent-salomon et al. 2016 a étudié l'ensemble de la séquence du génome de 64 cas de tumeurs HER2+. L'étude montre qu'il y a une réelle hétérogénéité des tumeurs qu'ils ont réparti en 4 sous-groupes en fonction de l'aspect des mutations somatiques, du nombre de copies changeant ou des variations structurales. HER2+ se trouve dans l'ensemble des cancers de type luminal-basal, avec un amplicon (fragment d'ADN amplifié) de 106kb qui contient 6 gènes TCAP, PNMT, PGAP3, ERBB2, MIEN1 et GRB7. Un certain nombre de cas sont compatibles avec la cassure-fusion. D'autre part, l'étude de Ross et al. 2016 étudiant l'implication de non-amplification sur 5605 cas de cancer métastatique récurrents. La non-amplification et la mise en évidence des mutations d'erbb2 ne peuvent être détectées que par analyse de séquence d'ADN. Ainsi sur ces 5605 cas, 12,5% présentaient des altérations dont 10,6% d'amplifications et 1,8% possédant une mutation, principalement du domaine tyrosine kinase. Par ailleurs les gènes altérés concomitamment sont la TP53 à 49% PIK3CA à 42%, CDH1 à 37% et MYC 17% et enfin CCDN1 à 16%. Dans l'étude presque 75% des cancers du sein présentant une mutation ne possédaient pas d'amplification, justifiant une prise en charge différente. En effet selon Chumsri et al. 2015, l'utilisation de trastuzumab pertuzumab peut être justifiée et l'ajout concomitant de capécitabine peut être intéressant.

Figure 27: Représentation des modifications génétiques sur les 5605 cas



D'après Ross et al. 2016

Conclusion sur un cas HER2 positif

1. Statut HER2 positif :
    1. IHC 3+ : marquage membranaire complet intense supérieur à 10% des cellules tumorales
    2. FISH positive amplification du gène HER2 : le nombre de copie du gène HER2 est supérieur 6 ou le nombre de coies du gène HER2 est supérieur ou égal à 4 et inférieur à 6 avec un ratio HER2/CEP17 supérieur ou égal à 2

2. Statut HER2 équivoque
    1. IHC2+ : Marquage membranaire complet d'intensité modérée supérieur à 10% des cellules tumorales ou marquage membranaire complet intense inférieur ou égal à 10% des cellules tumorales ou marquage incomplet basolatéral ou micropapillaire visible au x4-x5 de plus de 10% des cellules.
    2. FISH équivoque : le nombre de copies du gène HER2 est supérieur ou égal à 4 et inférieur à 6 avec un ratio HER2 / CEP17 inférieur à 2

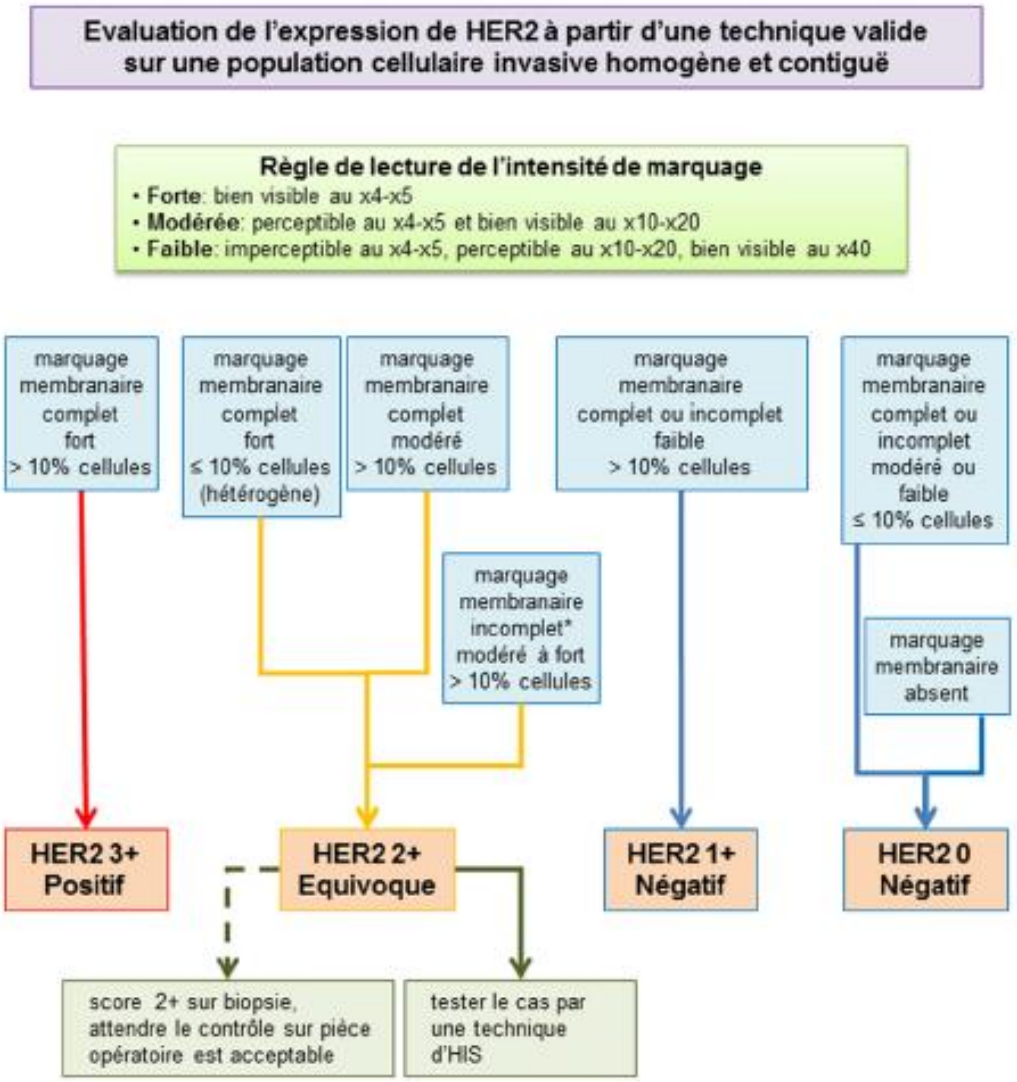
3. Statut HER2 négatif
    1. IHC 2+ : marquage membranaire d'intensité faible non perceptible au x4-5, de plus de 10% des cellules
    2. IHC 0 : absence marquage ou marquage membranaire d'intensité faible ou modéré inférieur ou égal à 10% des cellules tumorales.
    3. FISH négative : absence d'amplification du gène HER2 : le nombre de copies du gène HER2 est inférieur à 4

Pour pouvoir administrer un traitement anti-HER2 la patiente doit avoir un score 3+ qui permet d'affirmer une amplification du gène en revanche il existe des cas équivoques pour lesquels il est difficile de dire avec certitude qu'il y a une réelle amplification et nécessite une vérification par HIS. Il peut y avoir des cas où les patientes se trouvent en situation HIS (hybridation in situ)2+ et pour lesquelles un traitement par trastuzumab pourra être mis en place. La HIS utilise soit la FISH méthode flurorescente ou un chromogène CISH

Enfin concernant l'indication du rapport HER2 / centromère 17 l'ASCO/CAP préconise d'utiliser comme seuil un nombre d'au moins six copies de HER2 ou un rapport HER2 par centromère 17 supérieur à 2 ,2. Si ce dernier est compris entre 1,8 et 2,2 alors on parlera de cas équivoque.

Cas de la polyploïdie et de polysomie ; Ce sont des possibilités qui peuvent troubler les résultats d'une surexpression en effet il existe une réelle hétérogénéité au sein des tumeurs et on retrouve des cas de polyploïdie de façon plus importante dans les cancers de haut grade. Quant aux polysomies qualifiées comme étant des trisomies, tétrasomies totales ou partielles peuvent altérer le comptage. La trisomie et la polysomie 17 sont assez fréquentes peuvent apporter une fausse interprétation des résultats.

Figure 28: Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2



D'après recommandations GEFPICS 2014- Penault Llorca et al.

2. Rôle de l'oncogène HER2 dans la progression métastatique

2.1. Apparition de métastases à distance

Les métastases correspondent à la dissémination tumorale dans le corps et se développent sur divers organes à distance. C'est un processus complexe qui implique plusieurs mécanismes différents ; angiogenèse, intervention de protéases, molécules d'adhésion …

2.1.1 Genèse de la métastase

On retrouve différentes étapes dans le processus de la métastase. Dans un premier temps on retrouve une tumeur située sur le sein. Ensuite intervient l'angiogenèse c'est à dire que par l'intermédiaire d'un certain nombre de facteurs (VEGFA...) un processus de néo-vascularisation de la tumeur se produit. Ainsi il y aura une invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang, des molécules d'adhésion qui permettent aux parties de la tumeur de se détacher et d'être transportées vers un autre organe et enfin de se lier à la paroi vasculaire interne. Puis c'est la nouvelle circulation communicante avec l'organe et la prolifération.

2.1.2. Détermination de la localisation métastatique

Nous savons que les diverses localisations, préférentielles, du cancer du sein sont les os, poumons, le foie, cerveau. Il existe plusieurs déterminants : des déterminants moléculaires mais aussi anatomiques. Ainsi selon la thèse mécanique de James Ewing, la cellule cancéreuse qui est en mesure de libérer divers agrégats pour former des emboles vont dans des réseaux sanguins dits locaux. Par ailleurs la cellule cancéreuse qui du fait de ses nombreux facteurs influent le déplacement - comme les chimiokines - vont se lier à des récepteurs correspondant aux chimiokines (on retrouve cela dans le cancer du sein avec CXCR4 et CCR7/CXCL12 CCL21). De plus les cellules cancéreuses mammaires secrètent d'autres molécules type MTDH matadhérine se liant au niveau du poumon. On peut donc dire que la localisation serait liée à l'aspect moléculaire déterminé par la tumeur en lien avec les différents agents circulants au sein du réseau sanguin et organes.

2.1.3. HER2 et métastases cérébrales

Selon Vaz-luis et al. 2012 ainsi que Pestalozzi et al. 2006 une tumeur HER2 augmente de façon plus importante les métastases cérébrales et pouvant représenter jusqu'à la moitié des patientes ayant des métastases au cours du temps selon Brufsky et al. 2011, Olson et al. 2013. D'après le référentiel Anocef 2014, l'incidence est de 25 à 49% pour

les patientes profil HER2 (Arslan 2011, Lin 2008, Kennecke 2008). La survie médiane est évaluée à 17,9 mois (Sperduto 2013).

Figure 29: Recommandations ASCO 2014 sur la prise en charge

- Pour les patientes avec un pronostic de survie favorable et une métastase cérébrale unique, les options de traitement comprennent la chirurgie avec radiothérapie postopératoire, la radiochirurgie stéréotaxique (RCS), la radiothérapie de l'encéphale en totalité (RET ; ± RCS), la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RTSF) et la RCS (± RET), en fonction de la taille de la métastase, de la résécabilité et des symptômes. Suite au traitement, des séries d'imagerie peuvent être effectuées tous les 2 à 4 mois en vue de surveiller l'échec local et à distance dans le cerveau.
- Pour les patientes avec un pronostic de survie favorable et un nombre limité de métastases (deux à quatre), les options de traitement comprennent la résection pour la/les lésion(s) symptomatique(s) de grande taille plus la radiothérapie postopératoire, la RCS pour les lésions de plus petite taille supplémentaires, la RET (± RCS), la RCS (± RET), et la RTSF pour les métastases > 3 à 4 cm. Pour les métastases < 3 à 4 cm, les options de traitement comprennent la résection avec radiothérapie postopératoire. Dans les deux cas, les options possibles dépendent de la résécabilité de la ou des métastases et des symptômes.
- Pour les patientes avec une maladie diffuse/des métastases étendues et un pronostic plus favorable et celles avec des métastases leptoméningées symptomatiques dans le cerveau, la RET peut être proposée.
- Pour les patientes avec un pronostic défavorable, les options comprennent la RET, les meilleurs soins de support et/ou les soins palliatifs.
- Pour les patientes avec des métastases intracrâniennes en progression malgré une radiothérapie initiale, les options comprennent la RCS, la chirurgie, la RET, un essai de traitement systémique ou un recrutement dans un essai clinique, en fonction du traitement initial. Pour les patientes de ce groupe ayant également une rechute diffuse, les meilleurs soins de support sont une option supplémentaire.
- Pour les patientes dont la maladie systémique n'est pas en progression au moment du diagnostic des métastases cérébrales, le traitement systémique ne doit pas être changé.
- Pour les patientes dont la maladie systémique est en progression au moment du diagnostic des métastases cérébrales, les cliniciens doivent proposer une thérapie ciblée contre le HER2 conformément aux algorithmes pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif.
- Si une patiente n'a pas d'antécédents connus ou de symptômes de métastases cérébrales, la surveillance de routine par l'imagerie par résonance magnétique (MRI) cérébrale ne doit pas être réalisée.
- Les cliniciens doivent fixer un seuil peu exigeant pour réaliser un examen diagnostique par l'IRM cérébrale dans le cadre de tout symptôme neurologique évoquant une atteinte cérébrale.

D'après Ramakrishna et al. 2014

2.2. Facteurs influençant la progression métastatique

2.2.1. Voie des intégrines

Ce sont des récepteurs membranaires de la matrice extracellulaire et qui pourront se lier à l'actine du cytosquelette. Elles permettent comme les TGFb d'être impliquées sur la motilité cellulaire et de réaliser un « transfert bidirectionnel d'information entre cellule et l'environnement ». Concernant la structure des intégrines, on retrouve une chaine alpha et beta soit 18 chaines a et 8 chaines b donnant 24 intégrines différentes. Au niveau de l'impact des intégrines dans le cancer, elles influent sur le développement des

métastases et favorisent comme les TGF l'avancée de l'angiogenèse par les facteurs angiogéniques. Les intégrines pro angiogéniques c'est à dire celles favorisant le développement tumoral sont répertoriées. Ainsi on retrouve l'ayb3 et a6b4 et celle dite anti oncogénique donc ayant l'effet inverse sera l'a2b1.

Il existe deux types de signalisations connues chez les intégrines, la signalisation inside-out et outside in. Pour cela elles ont besoin de protéines ILK (Integrin Linked Kinase) et FAK (Focal Adhesion Kinase) qui sont en capacité d'induire la cascade de signalisation vu précédemment c'est à dire la voie des MAPK et PI3K AKT mTOR. Nous verrons ultérieurement les avancées et perspectives de l'approche thérapeutique de ces voies.

2.2.2. Voie des TGFb

Les TGF sont des cytokines contenant plus de 40 protéines différentes, au sein de ces protéines, on retrouve les TGFb, BMP, GDF.. Le TGFb est composé de 112 acides aminés qui sont codés par un gène localisé sur le bras long du chromosome 19q13. Ces TGF sont représentés sous 5 isomères différents.

Le TGFb (Transforming Growth Factor beta) fait partie de la famille des cytokines. Le récepteur du TGFb est un hétérodimère contistué de 2 sous unités, l'une de type1 TBRI, TGFb1 et l'autre type TBRII. TFFb se lie à TBRII ce qui permet le recrutement de TBRI et l'activation des domaines sérine thréonine kinase.

Le TBRII phosphoryle le TBRI qui à son tour phosphoryle les facteurs de transcription SMAD (SMAD 2 et SMAD3).

Les SMAD 2 et 3 se dimérisent alors avec la protéine SMAD 4. Les hétérodimères sont transloqués dans le noyau et augmentent ou diminuent la transcription de certains gènes. Soit en jouant le rôle de facteur de transcription se fixant aux domaines SBE des promoteurs de nombreux gènes. Soit en recrutant des co activateurs ou des corépresseurs de facteurs de transcription. Une régulation négative du récepteur TGFb est possible grâce à des SMAD inhibitrices Ismad : smad 6 et 7 qui entrent en compétition avec les SMAD 2 et 3 sans être phosphorylées. Il existe un arrêt en G1 indépendant de la p53. Le TGFb

dont la transcription est induite par des lésions de l'ADN agit en induisant une surexpression des CK1p21, p27 et p15. Il réprime également l'expression de CDK2, de la cycline A et CDC25A activatrice des CDK. Ces différents effecteurs concourent à induire un arrêt du cycle cellulaire en G1.

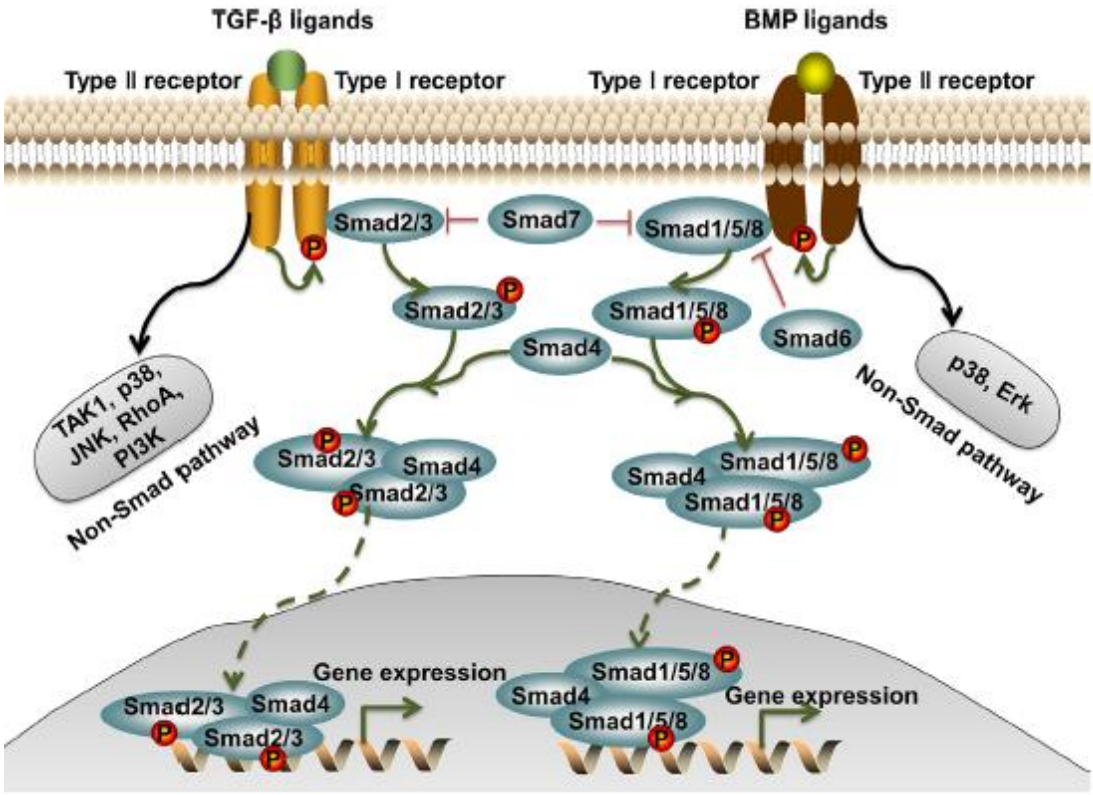
Concernant les actions potentielles des TGFb, ils modulent la croissance cellulaire mais aussi la maturation, la différenciation, ECM formation, l'homéostasie, l'apoptose, l'angiogenèse et la progression cellulaire cancéreuse. Les TGFb se lient à une protéine pour former un complexe appelé le LTBP. Elle confère une indifférenciation de l'épithélium mammaire et induit l'apoptose. D'autre part, ils influent l'activité du cycle cellulaire en inhibant la cycline D cdk4/6 et p21 pouvant eux-mêmes inhiber la cycline E/A cdk2.Au niveau des voies de signalisation, le TGFb est impliqué dans l'activation des Smad FOxO de la p21.

Les TGFb et HER2 fonctionnent par synergie puisque le TGFb confère une motilité et un envahissement dans les cellules MCFloa pour HER2. Lorsque HER2 est amplifié tout en agissant avec le TGF, on retrouve une augmentation de la motilité cellulaire et une invasion activant les voies de signalisation.

Des études récentes ont permis notamment de montrer le rôle des TGFb dans l'implication de la progression métastatique. L'étude *attenuated transforming growth factor beta signaling promotes metastasis in model of HER2 mammary carcinogenesis* de Novitskiy et al, 2014 montre que la signalisation du TGFb module l'environnement de la tumeur et est de plus impliqué dans les métastases pulmonaires chez les femmes à tumeur du sein HER2+, Nous verrons plus tard, les perspectives de traitement ciblant la voie des TGFb,

Enfin, selon l'étude Siegel et al, Shc et Grb2 interviennent sur la signalisation cellulaire et participent à la propagation de métastases pulmonaires. La conclusion de l'étude montre que la signalisation du TGFb dans les cancers du sein HER+ retarde l'initiation de la tumeur mais qu'il était considéré comme un promoteur de métastases pulmonaires, le mécanisme d'action serait lié à l'augmentation de la sécrétion VEGF et parallèlement une diminution de CXCL1 ainsi que la sécrétion de CXCL5, ce qui favorise la voie angiogénique.

Figure 30: Voies impliquées dans le TGF



D'après Liu et al. 2016

2.2.3. Voie des chimiokines

Ce sont des protéines de bas poids moléculaire liée aux protéines G. Elles ont un rôle non négligeable dans la migration cellulaire, dans le développement... Elles permettent à la fois de provoquer une inflammation et aussi de réguler la réponse. On retrouve plusieurs sortes qui portent un résidu cystéine (CXC CC CX3C et C). Environ 50 chimiokines ont été répertoriées.

Concernant leur rôle dans l'épithélial mesenchymal transition (EMT) : Les cellules cancéreuses nécessitent l'acquisition d'un phénotype mesenchymal afin de migrer et de former des métastases. L'activité des CXCL8 est augmentée dans les cellules sous influence du TGFb. CXCL8 se lie à CXCR1.

Les CXCR4-CXCL12 quant à eux forme un axe important pour le développement des métastases. Des études ont démontré que le récepteur CXCR4 est dérégulé dans le cancer

du sein et dans l'invasion métastatique. L'interaction CXCR4 CXCL12 réduit les métastases.

2.2.4. Autres voies qui influent les métastases

2.2.4.1. Associations entre ETS1 et ETS2 et corrélation avec SRC1 A1B1 et NCoR (Nuclear receptor corepressor) HER2

L'étude (Myers et al. 2005) démontre qu'il existe une association entre la p160 SRC1 A1B1 et HER2. Ets fait partie de la famille des MAPK dépendant des facteurs de transcription qui sont impliqués en aval des effecteurs de signalisation HER2. Cette protéine intervient dans la progression du cancer et dans le développement des métastases. Elles ont différentes cibles, à la fois des protéases, l'uroknase, du plasminogene, les métalloprotéases.. qui peuvent ainsi développer des métastases. L'étude montre qu'elles pourraient être utilisées comme prédiction dans la progression de la tumeur.

2.2.5. D'après l'article expression of CDKN1A/ p21 and TGFBR2 in breast cancer and their prognostic signifiance

La p21 est une protéine qui est produite et codée par CDKN1A qui est identifiée comme une CDKi et ayant ainsi un rôle dans la régulation de la phase G1 à S. Il existe une interaction entre PCNA et la CDKN1A/p21 qui génère une inhibition de la réplication de l'ADN. La p21, joue un rôle dans la survie et la fidélité génétique, et dans l'activation du check point du cycle cellulaire. Ainsi de nombreuses études suggèrent que la CDKN1A et p21 permettent la promotion de tumeurs et qu'un haut niveau de la p21 est corrélé à un mauvais pronostic mais le rôle dans la carcinogenèse reste plus ou moins controversé. De plus, une étude suggère que CDKN1A p21 et son expression peut être régulée par la p53 indépendamment des voies signalétiques incluant la signalisation de TGFb. Nous verrons plus tard que cette voie est impliquée et identifiée comme un facteur qui induit une résistance aux traitements par trastuzumab et au tamoxifène. Enfin p21 est similaire à un oncogène lorsque sa localisation est cytoplasmique mais pas lorsqu'il s'agit d'une p21 nucléaire.

CHAPITRE 3, Thérapeutique anti-cancéreuse, résistances et perspectives.

PARTIE 1 : Les anticorps monoclonaux : de la découverte à l'AMM dans les cancers du sein

1. Généralités

1.1. Histoire

Les anticorps monoclonaux sont l'aboutissement de diverses observations et de recherches qui ont été réalisées au cours du XXème siècle selon des procédés de sérums poolés administrés afin de visualiser une régression tumorale. En 1975 G. Kohler et C. Milstein démontrèrent dans le journal Nature « qu'il est possible de produire par fusion cellulaire des hybridomes, hybrides de cellules myélomateuses et de lymphocytes B normaux provenant de souris ». En 1984 les premiers anticorps monoclonaux chimériques de souris ont été utilisés chez l'homme grâce à l'amélioration des techniques de génétique moléculaire. Le premier à avoir été commercialisé fut un anti-CD3 appelé Muromomab (Bellet et Dangles-Marie 2005).

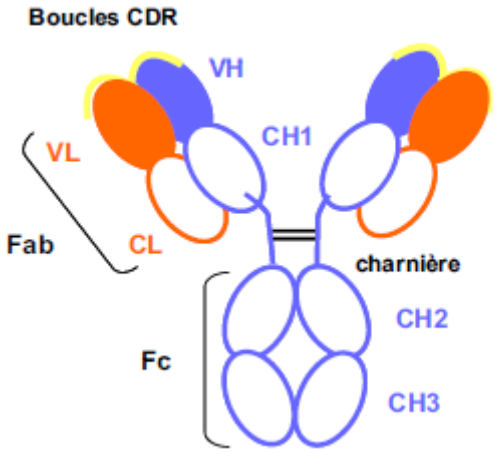
1.2. Relation structure activité (Bouzid 2012, Paintaud 2012)

Les anticorps monoclonaux sont caractérisés par leur structure de type immunoglobuline. En effet, il s'agit d'immunoglobuline, différentes selon certaines, mais d'homologie de structure. On trouve parmi ces différentes immunoglobulines, commercialisées comme thérapies ciblées des IgG dont la structure est une glycoprotéine hétérodimérique d'environ 150 kDa.

Elles présentent deux caractéristiques distinctes. D'une part, par leur portion Fab, antigen binding elles peuvent ainsi fixer l'antigène et d'autre part, la portion Fc différencie les IgG avec des propriétés dites effectrices et exerçant l'action de chaque immunoglobuline. Au sein de la composition d'une immunoglobuline on retrouve deux chaînes légères et deux chaînes lourdes. On note que les chaînes légères possèdent à la fois un domaine variable et un domaine constant tandis que les chaînes lourdes quant à elles, possèdent un domaine variable contre trois domaines constants mais aussi une région charnière entre CH1 et

CH2. Par ailleurs dans la portion Fab qui lie à l'antigène il y a des domaines variables qui comportent une structure CDR et c'est dans cette dernière que la liaison à l'antigène est possible.

Figure 31: Structure d'une IgG avec les portions Fab, Fc et boucles CDR



D'après la société française de pharmacologie et de thérapeutique (Paintaud et al. 2012)

1.3. Mécanisme d'action général des anticorps monoclonaux

1.3.1. Introduction

Il existe plusieurs mécanismes d'action différents qui sont répertoriés. En effet certains anticorps monoclonaux auront une activité neutralisante ou bien un effet « antagoniste » ou encore un effet cytolytique. Les AcMo neutralisant premièrement, permettent d'annuler l'activité endogène en se fixant sur l'antigène tandis que ceux portant des caractéristiques antagonistes déclencheront l'apoptose. Enfin, les AcMo cytolytique eux, recrutent des effecteurs immunitaires appelés C1q du complément (ADCC).

1.3.2. Stimulation immunité ADCC

Nous avons vu précédemment que la portion Fab de l'isotype IgG opsonisée peut interagir avec l'antigène. Ainsi un engagement d'un FcyR par l'anticorps est possible par

l'activation de la cellule. Celle-ci se traduit par une dégranulation du contenu cytolytique et permet ainsi de provoquer une mort cellulaire. Pour qu'il y ait une stimulation de type ADCC, l'Ig doit se fixer par sa portion Fab à un antigène et la portion Fc doit exercer son action effectrice. En 1977 Clerk et Klebanoff démontraient que la fixation de l'immunoglobuline à son antigène était possible grâce à l'intervention de cations bivalents.

Les Cellules Nk sont à l'origine du mécanisme ADCC, elles représentent en moyenne 15% des cellules immunitaires de l'organisme, en provenance de CD34+. Elles ne possèdent pas de récepteur T antigène ni l'immunoglobuline de surface. Elles sont impliquées dans la défense des infections diverses et sont les premières à être sollicitées. Toutefois elles possèdent un récepteur appelé FcyRIII qui permet ainsi à l'IgG d'être reconnue mais aussi un CD56 NCAM. La cytotoxicité ADCC liée à ces cellules permet aux cellules NK de lyser les cellules cibles recouvertes d'anticorps. C'est par le récepteur CD16 qu'est déclenchée l'ADCC.

Le but des AcMo est donc de diriger les cellules NK ainsi que les différents macrophages vers les cellules tumorales et de moduler la fonction antigène qu'elles ont. Lorsque le CD16 provoque un ADCC et donc une lyse cellulaire, le contenu intracellulaire est libéré et génère une polarisation du cytosquelette, de l'appareil Golgi et des microtubules.

1.4. Pharmacocinétique des AcMo

La pharmacocinétique des anticorps monoclonaux est relativement aléatoire, ils ont une cinétique non linéaire et saturable. Lorsqu'on évalue la demi vie, il est possible de passer de 10 jours à 20 jours en fonction de leur niveau « d'humanisation ». Une dégradation non hépatique mais endothéliale par internalisation confère une particularité d'administration et une durée d'action longue. De plus il existe aussi une élimination consistant à protéger contre la dégradation par l'intermédiaire du FcRn (néonatal) qui génère une transcytose des anticorps. La variabilité des AcMo n'est pas seulement liée à leur niveau d'humanisation mais aussi à la variabilité intrinsèque que chaque individu présente. En effet une multitude de critères peuvent interférer ; le catabolisme protéique,

l'élimination, immunogénicité et glycosylation (d'après Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies,. Keio J Med 1011 ; 60:37-46). Leur absorption est très lente, avec un point maximal d'absorption d'environ 1 semaine.

2. Les principaux médicaments ayant l'AMM dans les cancers du sein HER2+

2.1. Le trastuzumab

2.1.1. Origine, découverte et synthèse

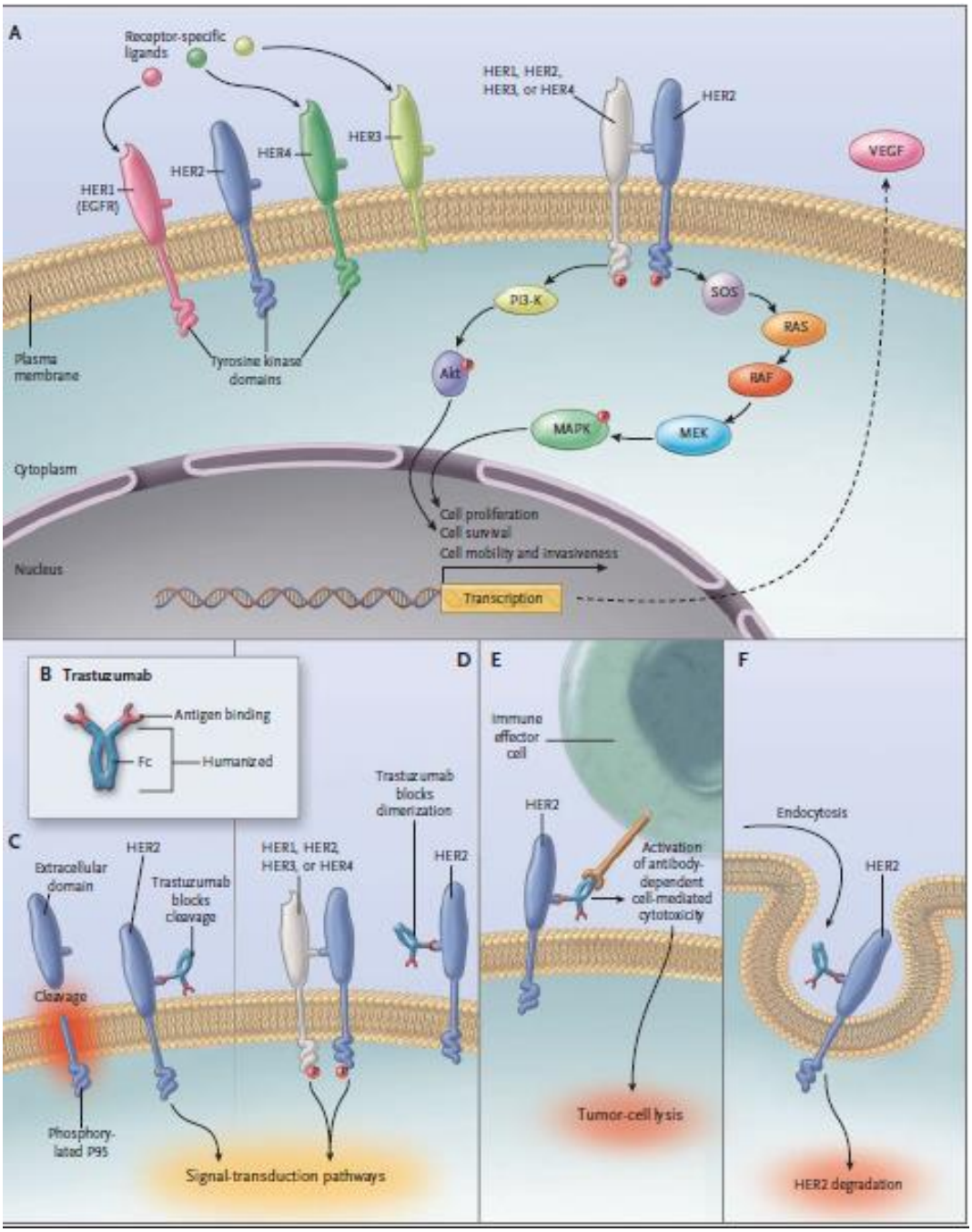
Au commencement, ce sont des anticorps murins qui ont été développés. Ils devaient cibler le domaine extracellulaire du HER2 permettant d'empêcher la croissance cellulaire. Le 4D5 pouvait inhiber les HER2 mais l'efficacité des cellules HER2 négatif était nulle. C'est ainsi que dans les années 90 par le biais des avancements technologiques la progression vers des anticorps chimériques puis humanisés ont été développés.

2.1.2. Mécanisme d'action contre HER2

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal, une immunoglobuline G qui se lie au récepteur HER2 par liaison au domaine extracellulaire, et plus précisément au domaine 4. Elle se réalise par l'intermédiaire de la portion Fab de l'IgG et considère HER2 comme l'antigène Il y a deux sites spécifiques antigène qui se lient à la partie juxta membranaire du domaine extracellulaire. Son autre portion, domaine Fc, permet de réaliser la fonction effectrice et de développer l'ADCC. C'est au niveau de la partie c terminale de l'anticorps que le site de reconnaissance se fait et notamment par l'intervention de cellules NK responsable du mécanisme ADCC. Ainsi l'attachement de l'anticorps au récepteur HER2 induit une diminution de la transduction du signal bloquant l'activité intrinsèque du récepteur et ainsi l'arrêt des voies de signalisation MAPK, PI3K..et augmente la p27 conduisant à l'arrêt : l'apoptose. D'autre part, plusieurs mécanismes d'action complémentaires interviennent avec notamment la notion d'arrêt de la dimérisation du récepteur qui provoque endocytose et destruction du récepteur.

Concernant les récepteurs FcyR, le fragment Fab' 2 du trastuzumab est dépourvu d'une séquence Fc qui ne peut donc retarder la croissance des cellules tumorales *a contrario* de l'AcMo complet Ig1.

Figure 32: Transduction du message et actions potentielles de HER2



D'après *The New England Journal of Medicine* – Clifford A. Hudis 2007

2.1.3. Indication et posologie

C'est en 2000 que le trastuzumab a obtenu l'AMM dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2+ et en 2005 que l'utilisation en néo-adjuvant a été possible. Il est à ce jour toujours en première ligne de traitements. Les différentes études, comme nous le verrons, montrent la belle réussite sans précédent de ce traitement notamment avec l'utilisation de chimiothérapies concomitantes. Ces dernières qui sont utilisées sont des anthracyclines et des taxanes.

Indications et posologies d'après ROCHE 2016 concernant les AMM accordées au trastuzumab ;

- Cancer du sein métastatique ; HERCEPTIN indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+
- En monothérapie chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas ;
    - En association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;
    - En association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique ;
    - En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.
- Cancer du sein précoce : HERCEPTIN est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :
    - Après chirurgie, chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)
    - Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.

- En association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
- En association à une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec HERCEPTIN, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. HERCEPTIN ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

Selon le RCP, dans le cas des cancers du sein métastatiques, l'administration doit être réalisée toutes les trois semaines pendant au moins un an. Dans un premier temps il faut réaliser une dose de charge correspondant à 8mg/kg puis ensuite une dose d'entretien à 6mg/kg. En revanche, lorsque cette administration doit être faite toutes les semaines, la dose de charge recommandée est de 4mg/kg et une dose d'entretien de 2 mg/kg. Dans l'indication de cancer du sein précoce, une administration toutes les trois semaines est nécessaire avec une dose de charge à 8mg/kg puis 6mg/kg. Dans le cas hebdomadaire, même rythme que pour le cancer HER2+ métastatique.

2.1.4. Précautions d'emploi et contre-indication

Le traitement par HERCEPTIN nécessite quelques précautions d'emploi ; un bilan cardiologique doit être réalisé avec une évaluation du FEVG par échographie pour voir le bon fonctionnement du cœur. La durée d'administration est d'un an ou jusqu'à rechute de la maladie. Nous verrons plus tard l'intérêt de réaliser la FEVG.

2.1.5. Effets indésirables – d'après l'EMA

Les principaux effets indésirables à retenir sont les réactions d'hypersensibilité, les troubles hématologiques et les perturbations de la fonction cardiaque. Néanmoins la liste ci-dessous liste l'ensemble des effets indésirables et leur fréquence.

Tableau 9:effets indésirables (EMA)

Classe de systèmes d'organes	**Réaction indésirable**	**Fréquence**
Infections et infestations	Infection	Très fréquent
	Rhinopharyngite	Très Fréquent
	Neutropénie avec sepsis	Fréquent
	Cystite	Fréquent
	Zona	Fréquent
	Grippe	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Infection cutanée	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Infection urinaire	Fréquent
	Erysipèle	Fréquent
	Cellulite	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
	Sepsis	Peu Fréquent
Tumeurs Bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	Progression d'une tumeur	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile	Très Fréquent
	Anémie	Très Fréquent
	Neutropénie	Très Fréquent
	Diminution des globules blancs/leucopénie	Très Fréquent
	Thrombocytopénie	Très Fréquent
	Hypoprothrombinémie	Indéterminée
	Thrombocytopénie immune	Indéterminée
Affection du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Fréquent
	Réaction anaphylactique	Indéterminée
	Choc anaphylactique	Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de poids	Très Fréquent
	Anorexie	Très Fréquent
	Hyperkaliémie	Indéterminée
Affections psychiatriques	Insomnie	Très Fréquent
	Anxiété	Fréquent
	Dépression	Fréquent
	Pensées anormales	Fréquent
Affections du système nerveux	Tremblements	Très Fréquent
	Etourdissements	Très Fréquent
	Céphalée	Très Fréquent
	Paresthésie	Très Fréquent
	Dysgueusie	Très Fréquent
	Neuropathie périphérique	Fréquent

	Hypertonie	Fréquent
	Somnolence	Fréquent
	Ataxie	Fréquent
	Parésie	Rare
	Œdème cérébral	Indéterminée
Affections oculaires	Conjonctivite	Très fréquent
	Augmentation du larmoiement	Très Fréquent
	Sécheresse oculaire	Fréquent
	Œdème papillaire	Indéterminée
	Hémorragie rétinienne	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Peu Fréquent
Affections cardiaques	Diminution de la tension artérielle	Très Fréquent
	Augmentation de la tension artérielle	Très Fréquent
	Rythme cardiaque irrégulier	Très Fréquent
	Palpitations	Très Fréquent
	Flutter cardiaque	Très Fréquent
	Diminution de la fraction d'éjection	Très Fréquent
	Insuffisance cardiaque congestive	Fréquent
	Tachy-arytmie supra ventriculaire	Fréquent
	Cardiomyopathie	Fréquent
	Epanchement péricardique	Peu Fréquent
	Choc cardiogénique	Indéterminée
	Péricardite	Indéterminée
	Bradycardie	Indéterminée
	Bruit de Gallop	Indéterminée
Affections vasculaire	Bouffée de chaleur	Très Fréquent
	Hypotension	Fréquent
	Vasodilatation	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Râles sibilants	Très Fréquent
	Dyspnée	Très Fréquent
	Toux	Très Fréquent
Epistaxis		Très Fréquent
Rhinorrhée		Très Fréquent
	Pneumonie	Fréquent
	Asthme	Fréquent
	Troubles pulmonaires	Fréquent
	Epanchement pleural	Fréquent
	Pneumopathie	Rare
	Fibrose pulmonaire	Indéterminée
	Détresse respiratoire	Indéterminée
	Infiltration pulmonaire	Indéterminée
	Œdème aigu du poumon	Indéterminée
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Indéterminée

	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Indéterminée
	Bronchospasme	Indéterminée
	Hypoxie	Indéterminée
	Œdème laryngé	Indéterminée
	Orthopnée	Indéterminée
	Œdème pulmonaire	Indéterminée
	Pneumopathie interstitielle	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très Fréquent
	Vomissements	Très Fréquent
	Nausées	Très Fréquent
	Œdème labial	Très Fréquent
	Douleur abdominale	Très Fréquent
	Dyspepsie	Très Fréquent
	Constipation	Très Fréquent
	Stomatite	Très Fréquent
	Pancréatite	Fréquent
	Hémorroïdes	Fréquent
	Sécheresse buccale	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatocellulaire	Fréquent
	Hépatite	Fréquent
	Sensibilité du foie à la palpation	Fréquent
	Ictère	Rare
	Insuffisance hépatique	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eryhtème	Très Fréquent
	Rash	Très Fréquent
	Œdème facial	Très Fréquent
	Alopécie	Très Fréquent
	Trouble unguéal	Très Fréquent
	Erythrodysesthésie palmo-plantaire	Très Fréquent
	Acnée	Fréquent
	Sécheresse cutanée	Fréquent
	Ecchymose	Fréquent
	Hyperhydrose	Fréquent
	Rash maculopapuleux	Fréquent
	Prurit	Fréquent
	Onychoclasie	Fréquent
	Dermatite	Fréquent
	Urticaire	Peu Fréquent
	Angioedème	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très Fréquent
	Contraction musculaire	Très Fréquent
	Myalgie	Très Fréquent
	Myalgie Très Fréquent	Très Fréquent
	Arthrite	Fréquent
	Dorsalgie	Fréquent
	Douleur osseuse	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
	Cervicalgie	Fréquent

	Douleur des extrémités	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble rénal	Fréquent
	Glomérulonéphrite membraneuse	Indéterminée
	Néphropathie glomérulaire	Indéterminée
	Insuffisance rénale	Indéterminée
Affections gravidiques puerpérales et périnatales	Oligohydramnios	Indéterminée
	Hypoplasie rénale	Indéterminée
	Hypoplasie pulmonaire	Indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Inflammation du sein / Mastite	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Très fréquent
	Douleur thoracique	Très fréquent
	Frissons	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
	Sydrome pseudo-grippal	Très fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent
	Douleur	Très fréquent
	Fièvre	Très fréquent
	Inflammation des muqueuses	Très fréquent
	Œdème périphérique	Très fréquent
	Malaise	Fréquent
	Œdème	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Fréquent

2.1.6. Nouvelles modalités d'administration sous-cutanée du trastuzumab

2.1.6.1. Principe

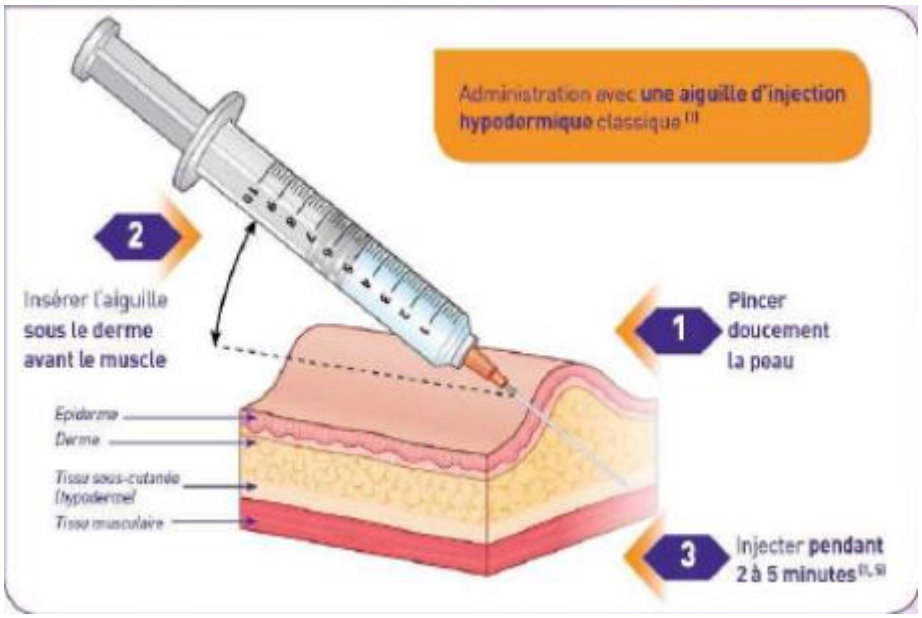
En 2014 le trastuzumab a été commercialisé et a reçu l'AMM pour une utilisation en sous cutanée. Plusieurs objectifs devaient répondre à cette nouvelle forme galénique : d'une part rendre possible un traitement toutes les 3 semaines et non de façon hebdomadaire dans certains cas, de diminuer le temps d'administration et enfin d'améliorer le confort et la compliance chez les patientes traitées. Il est obtenu par une protéine recombinante. En effet c'est par l'intermédiaire de l'enzyme la hyaluronidase rHUPH20 recombinante que cette forme est obtenue, permettant ainsi une diminution de la viscosité de la matrice. Les résultats de mise en forme ont donné ainsi une possibilité d'administrer de plus grand volume, de faciliter la diffusion dans la circulation systémique et d'obtenir une

posologie unique. Nous verrons ultérieurement les différents essais évaluant cette forme galénique. (L. MOREAU 2014 Clermont fd)

2.1.6.2. Changement et adaptation posologique

La formulation et la conception du trastuzumab a permis de moduler la posologie. D'après l'EMA il est recommandé d'administrer à dose unique 600mg indépendamment de la corpulence du patient. L'administration se réalise pendant 2 à 5 minutes, permettant ainsi une facilité de prise en charge en ambulatoire et de ne réaliser que toutes les trois semaines. Une surveillance doit être réalisée à 6 heures pour la première injection et 2 heures pour les autres administrations.

Figure 33: Injection du trastuzumab en sous cutanée – L. Moreau 2014



2.1.6.3. Conditions de conservation

La conservation de l'injection doit se faire au réfrigérateur en 2 et 8°C, conservation de 18 mois si non ouvert. La stabilité physico-chimique est possible jusqu'à 6h à température ambiante.

2.1.6.4. Évaluation économique et comparaison avec l'administration intraveineuse

L'évaluation et la comparaison ont permis de montrer que le passage de l'AcMo (anticorps monoclonal) était de 90 minutes voire 30 minutes contre 5 minutes en forme sous cutanée. De plus cette forme induit une réduction de fabrication à 10,25 minutes contre 3 minutes. L'économie en temps est évaluée à 85 minutes (V. Lieutenant et al. 2015). Au-delà du gain de temps, il est mis en évidence qu'il y a un réel bénéfice au niveau financier puisque l'administration de trastuzumab en sous-cutanée monothérapie correspond à 708€ et qu'une polychimiothérapie coûte 3917€. L'institut Bergonié en 2012 montrait que cela correspondait à une diminution de 29 463€ soit une baisse de 86% comparé à une cure par trastuzumab en IV

Tableau 10: Détail du gain en euros avec l'utilisation de la voie sous-cutanée en 2012

Gain du temps médecin	4990,36€
Gain du temps pharmacien	1172,37€
Gain du temps préparateur	9015,63€
Gain du temps infirmier	6911,23€
Total	22089,59

D'après V. lieutenant, Toulza, Pommier, Lortal Canguilhem 2015

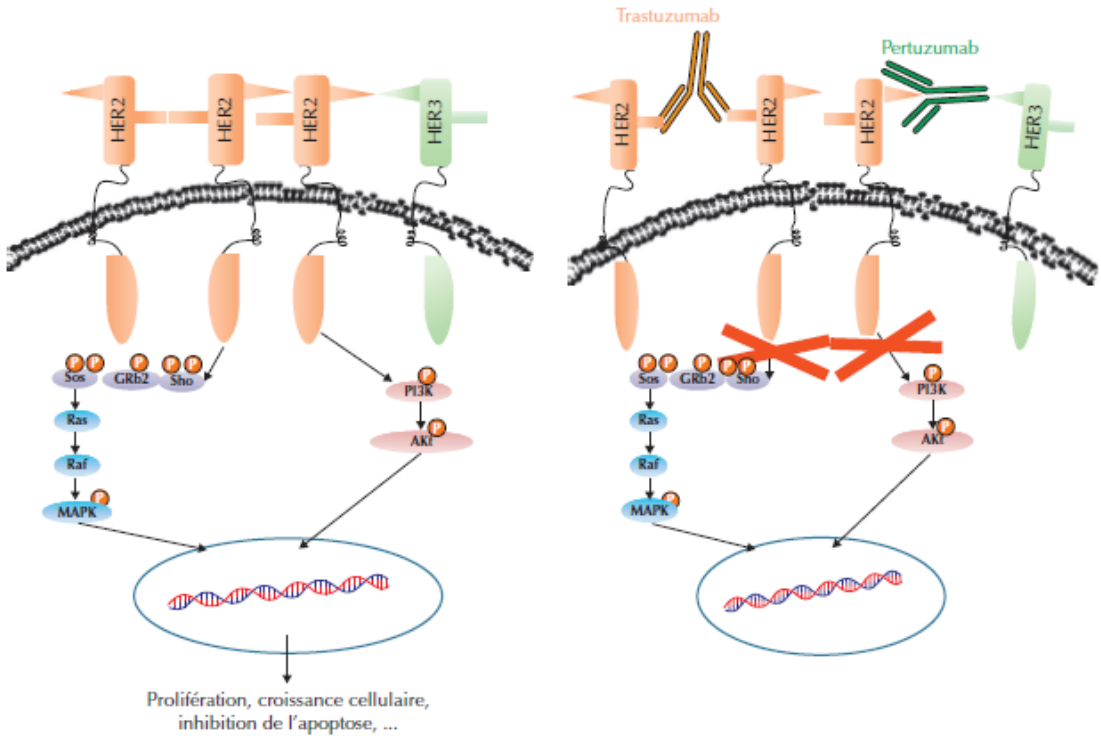
2.2. Le pertuzumab (PERJETA)

2.2.1. Présentation et mécanisme d'action

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal développé pour contrer les nombreuses résistances liées au traitement par le trastuzumab. Il présente une structure proche du trastuzumab puisque c'est une immunoglobuline. Toutefois les mécanismes d'action ne sont pas les mêmes. En effet il ne peut cliver le domaine extracellulaire (par l'attachement au domaine 4) mais peut inhiber la signalisation du récepteur HER2 dépendant de

la transduction du signal. Par ailleurs, le pertuzumab induit à la fois l'inhibition mais aussi induit un mécanisme ADCC semblable au trastuzumab par l'intermédiaire de cellules NK. Il est en mesure de se lier au sous domaine II de HER2 et inhiber l'hétérodimérisation avec les autres récepteurs HER1 3 et 4. (Sabatier, Goncalves 2013)

Figure 34: Différences entre le trastuzumab et le pertuzumab



D'après Sabatier, Gonçalves 2014

2.2.2. Posologie

Les premières études ont été réalisées en 2005 en monothérapie chez des patients HER2+ métastatiques et dont le traitement était standard. Ainsi pendant cette étude la dose maximale évaluée était de 420mg soit 6mg/kg pour un patient de 70kg à raison d'une injection toutes les trois semaines ayant eu au préalable une dose de charge de 840mg.kg soit 12 mg/kg.

La dose recommandée de Docétaxel est de 75mg/m2 administrés toutes les trois semaines et pouvant être augmentés à 100mg/m2 si la dose est bien tolérée. Le docétaxel doit être administré après le pertuzumab et le trastuzumab avec une période de 30 à 60 minutes

recommandée après chaque perfusion de Perjeta et avant le début des perfusions suivantes de trastuzumab ou docetaxel.

2.2.3. Précautions en cas de troubles cardiaques.

Le pertuzumab est à l'origine de troubles cardiaques comme le trastuzumab. Ainsi le nombre de cycle est porté de 3 à 6 cycles dans le cas néo-adjuvant pour le cancer du sein précoce après une chirurgie. Les patientes seront traitées en adjuvant avec le trastuzumab pour 1 an.

Quelles adaptations posologiques ? (Selon le conseil scientifique / Luxembourg 2014)

Il est nécessaire de réaliser une interruption d'au moins 3 semaines s'il existe :

- Une insuffisance cardiaque avec un arrêt du traitement en cas d'une insuffisance cardiaque symptomatique
- Une diminution de la FEVG à une valeur inférieure à 40%
- Une FEVG de 40 à 45% avec diminution de plus de 10% par rapport à la valeur initiale

La réintroduction de pertuzumab est possible si la FEVG supérieure à 45% ou de 40 à 45% avec une diminution de moins de 10% par rapport à la valeur initiale. Si après la pause de 3 semaines supplémentaires il n'y a pas d'amélioration ou que la patiente présente une détérioration, l'arrêt du traitement par pertuzumab doit être envisagé

2.2.4. Contre-indications

Les contre-indications sont les mêmes que pour le trastuzumab c'est-à-dire respecter l'existence d'une hypersensibilité, la présence d'une grossesse et d'un allaitement et donc vérifier la prise d'une contraception à utiliser chez femmes et hommes (préservatif)

2.2.5. Effets indésirables

Une dysfonction ventriculaire gauche peut apparaître au court du traitement, avec des réactions liées à la perfusion, et des réactions d'hypersensibilité voire un choc anaphylactique. Enfin des neutropénies fébriles ont été rapportées dans ce traitement. D'autre part, on retrouve l'ensemble des effets indésirables préexistants dans le trastuzumab cf ; effets indésirables trastuzumab.

2.2.6. Indications

L'EMA recommande de nouvelles indications concernant l'utilisation du pertuzumab dans l'article *cancers neoadjuvant treatment of HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early-stage breast cancer at high risk of recurrence* 2015 et selon les RCP 2015. Il sera utilisé ;

- Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- Traitement néo-adjuvant ; indiqué en combinaison avec du trastuzumab et une chimiothérapie HER2+, dans les cancers localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque mais non pour les autres cas.

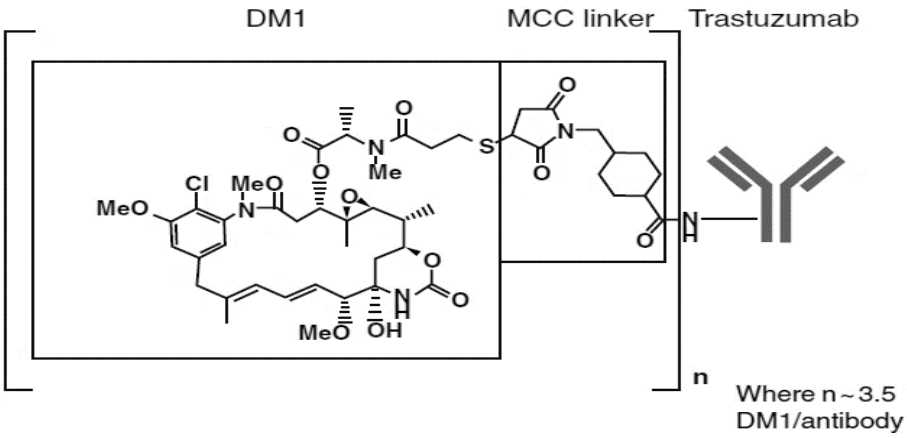
2.3. TDM1 : trastuzumab emtansine

2.3.1. Structure et mécanisme d'action

Le TDM1 est composé de trastuzumab en association avec de l'emtansine. Le trastuzumab présente les mêmes caractéristiques que celui que nous avons vu précédemment. En revanche ce qui différencie cette association c'est la place de l'emtansine. C'est un antimicrotubulaire qui est plus précisément un dérivé de la maytansine. Il est relié au trastuzumab par une liaison thiother réductible. L'intervention d'une telle association a permis à l'anticorps de réaliser une fixation au récepteur et ensuite de pouvoir se dégrader grâce

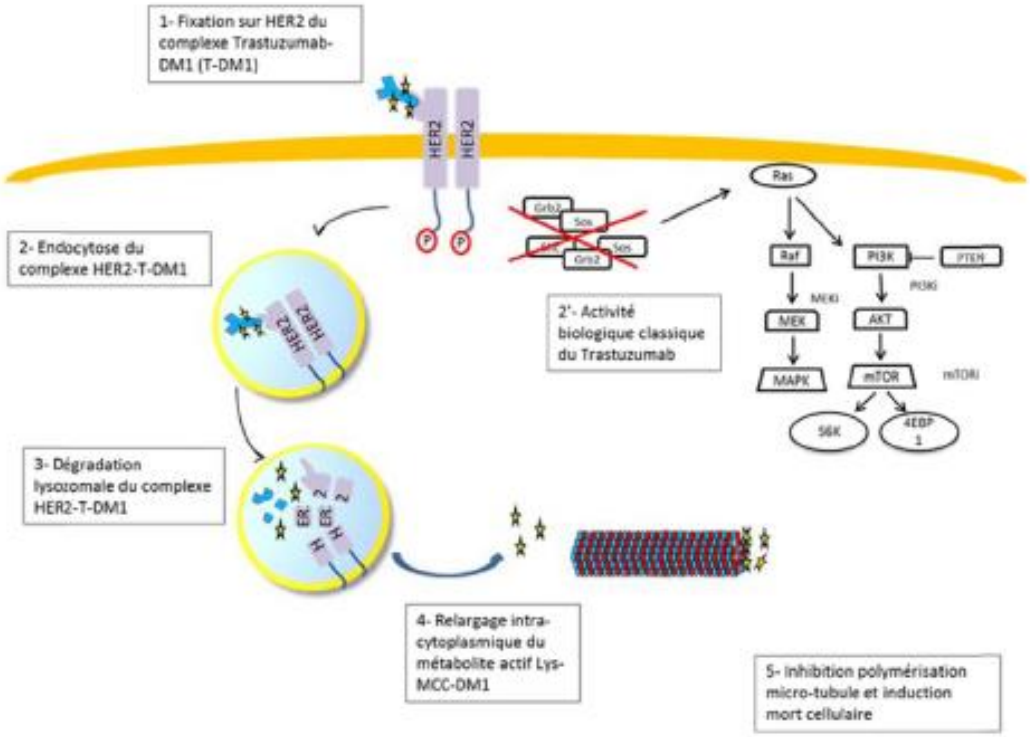
à l'acidification par les lysosymes et l'endocytose. Lorsque la dégradation est totale l'action de l'emtansine par son pouvoir anti-microtubulaire intervient en empêchant la dimérisation et exerçant le mécanisme ADCC par recrutement des cellules NK. Un métabolite actif est produit par dégradation du principe actif, nommé MCCDM1 (Erickson HK et al. 2006). L'anti-microtubulaire empêche sa formation. Ainsi l'accroissement tumoral devient impossible et c'est la mort cellulaire.

Figure 35: Structure du T-DM1



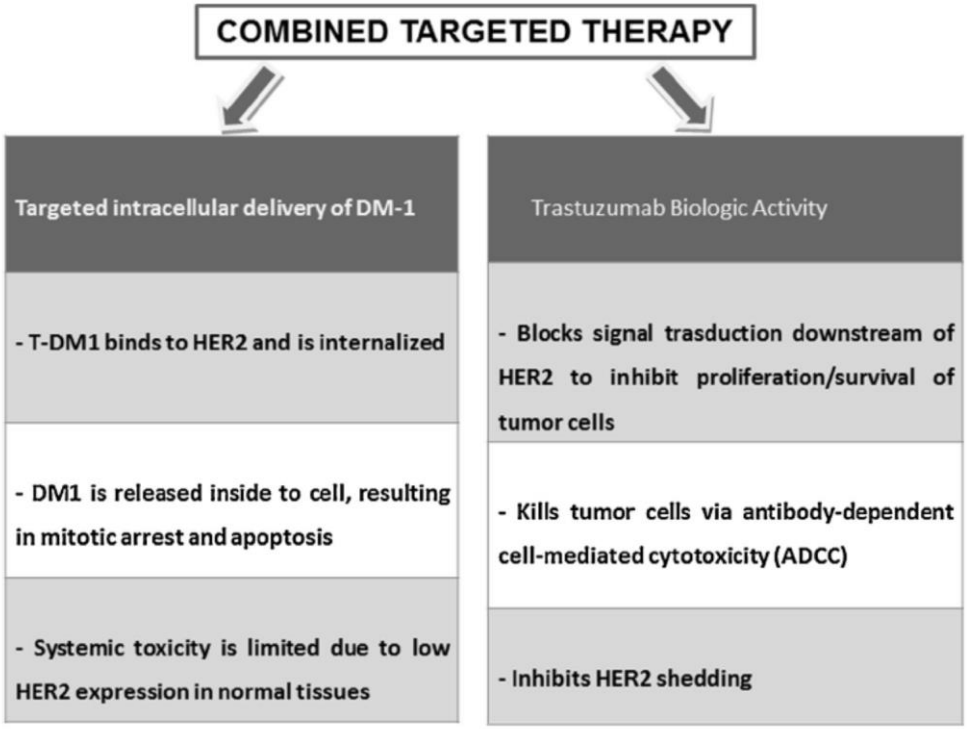
D'après Kirsten Achilles Poon et al. 2013

Figure 36: Mécanisme d'action du trastuzumab emtansine



D'après *l'article AMM du kadcyla dans les cancers du sein métastatiques HER2+* Guerin Sabatier et Goncalves 2014.

Figure 37: Comparaison trastuzumab et association emtansine



D'après Cejalvo et al. 2016

2.3.2. Pharmacocinétique, comparaison au trastuzumab seul, posologie

Les études pharmacocinétiques réalisées sur le rat montrent que les concentrations plasmatiques étaient basses avec une dégradation principalement fécale (80%) contre 10% par les urines d'après Shen et al. 2012.

De plus Krop et al. 2010 démontrèrent que la dose maximale tolérée correspondait à une dose de l'ordre de 3,6mg/kg. Ainsi la posologie recommandée est de l'ordre de 3,6mg/kg en perfusion intraveineuse et doit être d'environ 90 minutes. Lorsque le traitement est bien toléré des perfusions administrées en 30 minutes sont possibles comme pour l'Herceptin, et sera administrée tous les 21 jours.

2.3.3. Indication

Aujourd'hui les recommandations concernant son utilisation sont encore restreintes mais se révélent être une réelle alternative. Le TDM1 est préconisé pour les patientes HER2+ métastatiques, localement avancé non ré-sécable ou en rechute dans les 6 mois suivant un traitement adjuvant, ayant reçu trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

Il est également utilisé dans les cancer HER2+ avec métastases cérébrales. En effet les essais EMILIA ont montré une diminution du nombre de métastases cérébrales avec utilisation de T-DM1 (soit 1,8%) contre 0,6% pour les patientes traitées par lapatinib et de la capécitabine. La survie globale est estimée à 26,8 mois pour le T-DM1 en cas de métastases contre 12,9mois pour le lapatinib (Krop et al. 2015)

2.3.4. Précaution d'emploi, contre-indication et effets indésirables

Il est démontré que l'utilisation de médicaments métabolisés par le cytochrome CYP3A4 de façon concomitante pouvait augmenter l'exposition au DM1 et ainsi aggraver les nombreux effets indésirables. Le reste des précautions et contre-indications sont les mêmes que pour le trastuzumab seul (précaution cardiaque...)

Selon le recensement de l'ASCO, les études EMILIA ont permis d'évaluer les différents effets indésirables du TDM1. Celui-ci provoque des thrombopénies de grade 3 puisque les plaquettes n'expriment pas HER2 et selon Uppal, Doudement, Mahapatra et al.2015 le DM1 induit une détérioration des mégacaryocytes dans sa différenciation avec des mégacaryocytes moins matures. Les thrombopénies n'ont pas permis de montrer un arrêt de traitement. Par ailleurs des hémorragies sont possibles ainsi qu'une hépatotoxicité pour laquelle l'ASCO recommande de doser les transaminases ou la bilirubine totale avant chaque administration de TDM1 et ainsi moduler la dose. Concernant les dysfonctions du ventricule gauche l'ASCO recommande d'évaluer le FEVG avant et pendant le traitement et lorsqu'il existe une altération le traitement sera maintenu avec précaution. Enfin des pneumopathies et des neurotoxicités ont été citées.

Tableau 11: Autres effets indésirables liés à l'emtansine (Toxicité n= 884)

Effets Secondaires	Grade 3		Grade 4		Grade 1 à 4	
	Nb patients	%	Nb patients	%	Nb patients	%
Fatigue	27	3,1	1	0,1	410	46,4
Nausées	10	1,1	0	0	390	43
Thrombocytopénie	84	9,5	31	2,4	295	32,2
Céphalées	5	0,6	0	0	260	29,4
Constipation	5	0,6	0	0	234	26,5
Elévation de ASAT	36	4,1	2	0,2	208	23,5
Anémie	25	2,8	1	0,1	132	14,9

D'après Goncalves 2014

Partie 2 : Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

1. Généralités (d'après l'article de J. Robert) Tyrosine Kinase Inhibitors.

1.1. Rappel du mécanisme d'action des récepteurs tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines capables de transmettre la transduction du signal et d'induire une cascade de signalisation intracellulaire après l'activation de celui-ci. Ils peuvent être sous l'influence de nombreux ligands pour les activer et sont ainsi nommés facteurs de croissance.

1.2. Structure, aspects et mécanisme d'action des ITK

Les ITK sont en mesure de se fixer sur un des domaines du récepteur HER de façon à pouvoir bloquer sélectivement un récepteur. Ils permettent d'exercer une action anti dimérisation, et l'annulation de la transduction du message.

1.3. Pharmacocinétique

D'après Boutayeb et al. 2012 les ITK atteignent une concentration plasmatique maximale en 3 à 6 heures, solubles en milieu acide. Toutefois la biodisponibilité du lapatinib est augmentée par la nourriture (Van Erpo NP et al. 2009). Les ITK sont distribués dans le tissu et sont fortement liés aux protéines car leur demi-vie est assez longue.

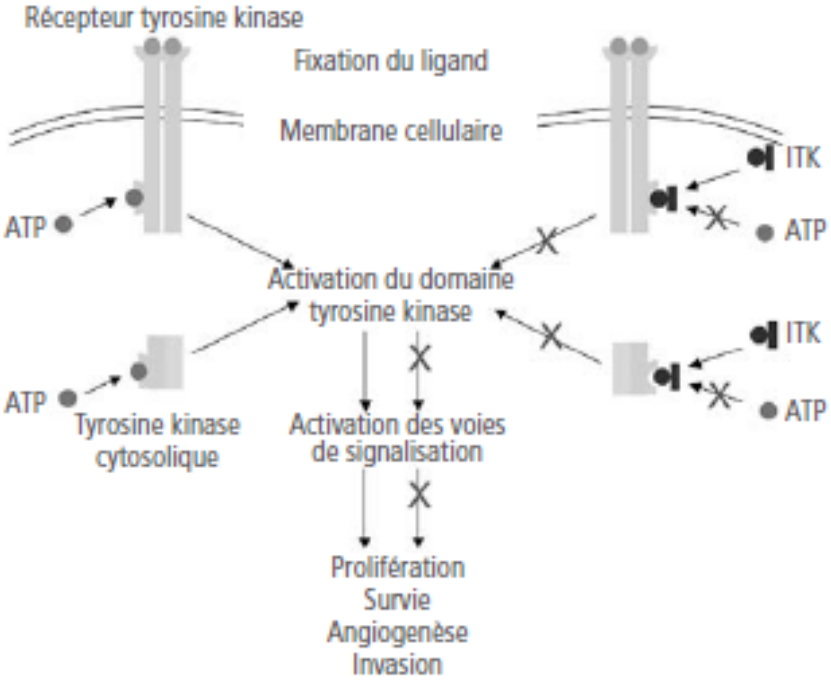
Le métabolisme est principalement hépatique, le métabolisme est effectué par le CYP3A4. Cela pouvant nécessiter la prudence avec l'administration d'autre médicaments (Mikalsen T et al. 2006). L'excrétion est majoritaire par les selles et est très peu par les urines.

2. Lapatinib – d'après les RCP de l'EMA

2.1. Mécanisme d'action

Le lapatinib est inhibiteur mixte qui appartient à la classe des 4 anilinoquinazolines. Il est en mesure d’interagir avec plusieurs récepteurs, notamment erbB1 et erbB2 avec une activité similaire évaluée à 10nM. Il peut en effet inhiber Erbb1 et erbb2avec une faible dissociation à partir de ces récepteurs. Ainsi lorsque ces récepteurs sont inhibés, la croissance tumorale dépendante de signaux intracellulaire ne peut progresser.

Figure 38: Mécanisme d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase



D'après l'article : *les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie* – JL Merlin

2.2. Posologie

La posologie recommandée est de 1250mg par jour ce qui correspond à cinq comprimés en une prise unique par jour et en continu. Le lapatinib est utilisé avec de la capécitabine à dose recommandée de 2000mg/m² par jour en deux prises à 12 heures d'intervalle du premier jour jusqu'au quatorzième jour pour un cycle de 21 jours et dont la prise se fera de préférence au cours du repas.

Le Lapatinib peut être associé d'autre part, au trastuzumab pour lequel on administrera 1000mg de lapatinib et une dose de charge de trastuzumab correspondant à 4mg/kg et une dose d'entretien de 2mg/kg en intraveineux une fois par semaine.

Dans le cas d'un cancer RH+/HER2+ un inhibiteur de l'aromatase sera utilisé de façon concomitante à dose 1500mg de lapatinib avec l'inhibiteur de l'aromatase.

2.3. Indications (EMA)

Trois indications sont approuvées pour l'utilisation du lapatinib dans le traitement du cancer du sein HER2+ :

- Il peut être utilisé en association à la capécitabine chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.
- Administré en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un ou des traitements antérieurs par trastuzumab en association à une chimiothérapie.
- Ou bien, en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase.

2.4. Pharmacocinétique

Après l'administration orale, le temps de latence est d'environ 15 minutes. La concentration maximale est d'environ 4 heures. L'absorption est modifiée lorsqu'il y a une prise concomitante d'aliment. L'accumulation apparaît après administration de doses répétées avec un état d'équilibre atteint en 6 à 7 jours par demi vie de 24 heures. Le lapatinib provoque une forte liaison (de plus de 99%) aux protéines plasmatiques. C'est un substrat de ABCG1 et PGP ABCB1 qui se trouve métabolisé par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5 majoritairement.

Partie 3 : Aspects spécifiques aux thérapies ciblées : la cardiotoxicité.

L'article *cardiotoxicity associated with cancer therapy ; pathophysiology and prevention*, adao et al. 2012 évoque plusieurs critères différents, référencés, qui caractérisent un trouble cardiaque, s'il y a une préexistence :

- D'une cardiomyopathie caractérisée par une dysfonction du FEVG
- De symptômes de CHF (congestive heart failure)
- D'une association de signe de CHF qui inclue gallop S3, tachycardie ou tous les deux.
- Ou d'une diminution du FEVG de 5% et inférieur à 55% avec des signes ou des symptômes de CHF ou une diminution FEVG de 10% /55% sans signes ou symptômes

1. Une cardiotoxicité dépendante des anthracyclines :

Au sein des anthracyclines, certaines sont responsables de cardiotoxicité. Ainsi on retrouve la doxorubicine, epirubicine, daunorubicine qui sont les plus représentées (Castel et al. 2012). Des phénomènes d'altération de la repolarisation ventriculaire, de modification du QT, d'arythmies ventriculaire et supraventriculaire, de syndromes coronariens, de péricardite et de myocardite. On retrouve ces effets en général dans les 14 jours après la fin de la chimiothérapie (Pai VB et al . 2000). Dans les toxicités chroniques, il est question de dose dépendante avec deux formes possibles : la dysfonction ventriculaire systolique ou diastolique. Il existe selon Castel et al. plusieurs facteurs de risque responsables de causer ces cardiotoxicités : les jeunes, les femmes, l'injection rapide en IV, des doses de daunorubicine 550/800mg/m², de doxorubicine 400-550mg/M², des doses cumulatives d'epirubicine de 900 à 1000mg, idarubicine 150-225, Amsacrin 580, mitoxantrone de plus de 100 à 140mg. D'autre part on retrouve comme facteurs de risque des antécédents de radiation médiastinale ou concomitante avec de la doxorubicine excédant une dose cumulative de 450mg. Mais aussi des causes endogènes type HTA, maladie coronaires, hypocalcémie et hypomagnesémie.

Mécanismes physiopathologiques : selon R. Adao et al. 2012 il existe plusieurs mécanismes responsables de ces cardiotoxicités. Ainsi la principale explication implique la peroxydation des lipides et le stress oxydatif dans les cardiomyocytes. Les

anthracyclines suppriment la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines ainsi que des facteurs de transcription qui régulent les gènes cardiospécifiques. En réduisant l'expression des protéines avec une dégradation de myofilaments il en résulte une perturbation de protéines sarcomériques nommées titine. La destruction de myofilaments peut être aggravée par des thérapies concomitante au trastuzumab.

2. Une cardiotoxicité liée au trastuzumab

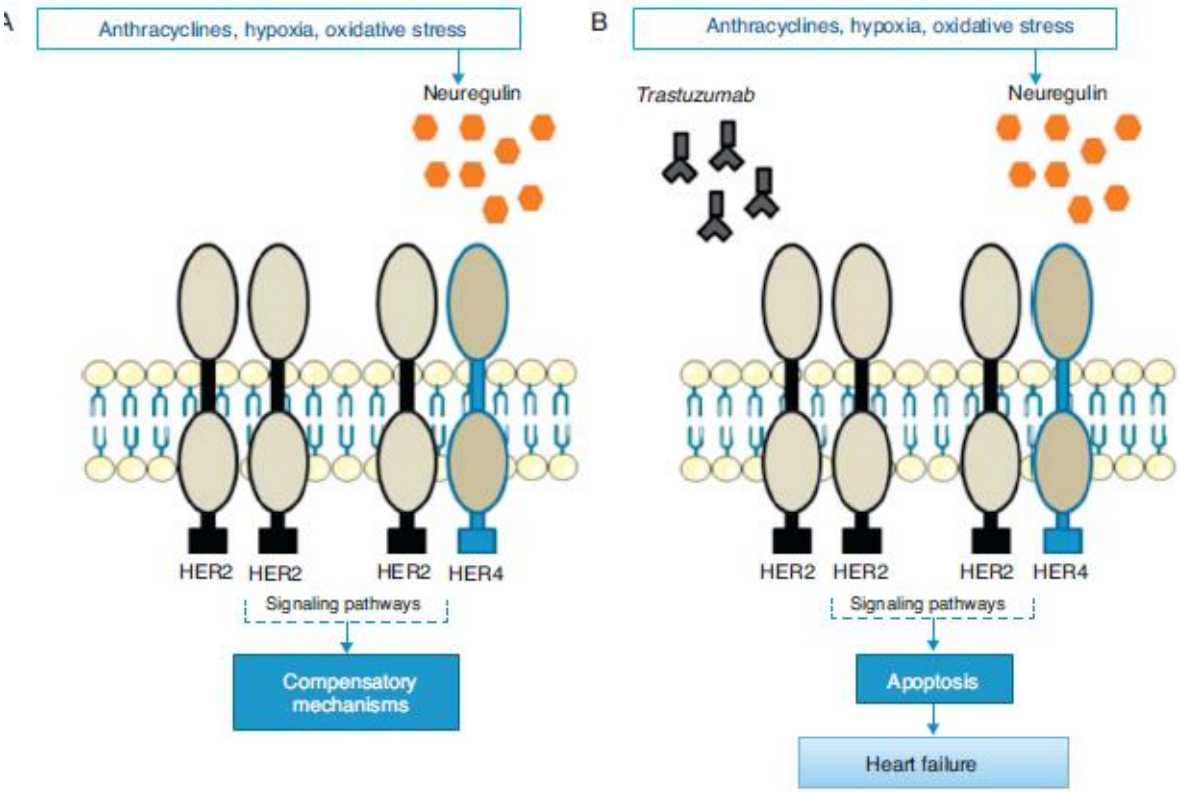
Le trastuzumab est capable d'induire des cardiotoxicités. Parmi les facteurs de risque évoqués, l'association de trastuzumab avec une haute dose cumulative d'anthracyclines à plus de 300mg/m² permettrait d'augmenter le risque d'atteinte cardiaque (Swain SM et al. 1997). Il existe d'autres facteurs de risque incluant la dysfonction du ventricule gauche, le mésusage des anthracyclines, l'hypertension artérielle, IMC de plus de 25 et l'âge avancé. En revanche la radiothérapie de la poitrine avec du trastuzumab est viable (Piccart-Gebhart MJ et al. 2005 et Serrano et al. 2011)

L'étude TRAIN2 (Mette S. van Ramshorst et al. 2016)a été réalisée pour évaluer la toxicité d'un double blocage avec du pertuzumab et des anthracycline versus pas d'anthracycline en utilisation néo-adjuvante HER2+. C'est une étude randomisée dans les cancers stade 2 et 3 (NCT01996267) les patientes reçoivent 3 cycles de FEC-T. Les résultats ont montré que sur 110 patientes, les neutropénies étaient les plus fréquentes 53% et 51% pour les PTC. La fraction éjection asymptomatique de grade 2 était observé dans 24% des cas de FEC T contre 11% PTC. En conclusion le pertuzumab en combinaison avec FECT aggrave davantage les neutropénies et pour PTC les diarrhées, mais la cardiotoxicité est contrôlable.

Une autre explication est donnée ; lorsque les dimères HER2/HER2 HER2/HER4 sont bloqués par le trastuzumab, des mécanismes compensatoires sont mis en œuvre avec une inactivation qui aboutit à l'apoptose. L'activation de dimère HER2/HER4 est liée aux neurorégulines, leur inhibition induit une dysfonction ventriculaire (Di Cosimo S. 2011). Toutefois le mécanisme précis n'est pas réellement connu en revanche, des études ont démontré que les HER2 préexistaient au sein des cardiomyocytes et intervenaient dans

leur développement. HER4 sont retrouvés eux aussi dans les cardiomyocytes. (Citri et al. 2006).

Figure 39: Activation de neuroréguline en réponse au stress oxydant

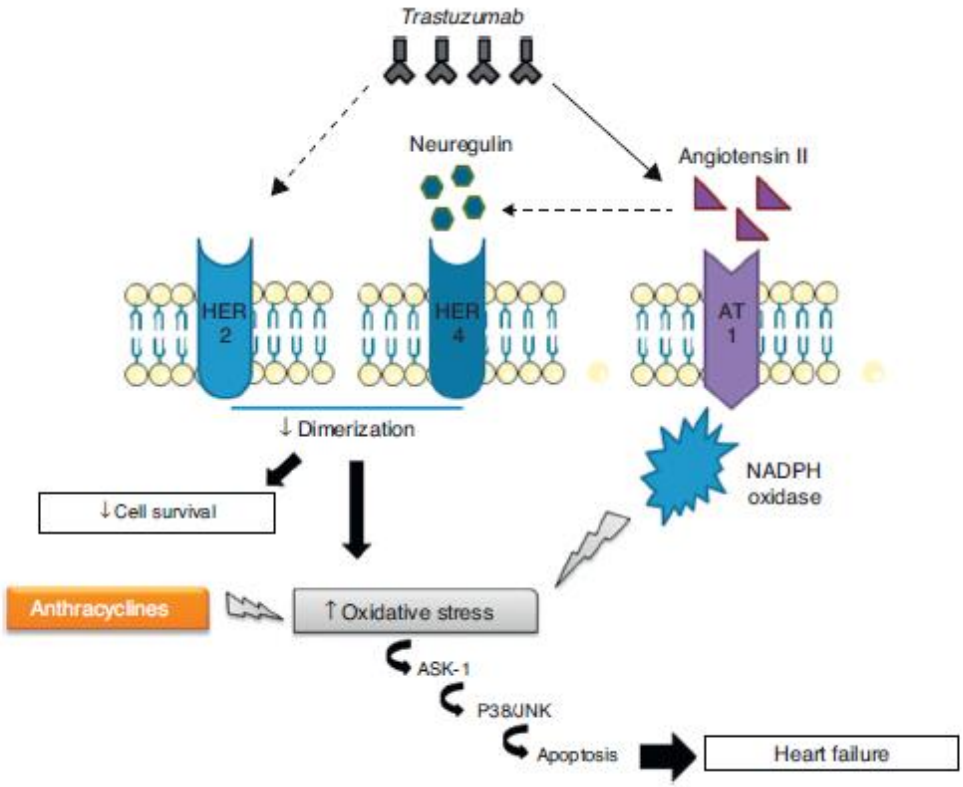


D'après Adao et al. 2012 (adapté de Di Cosimo et al)

3. Une cardiotoxicité du trastuzumab concomitant aux anthracyclines

Beaucoup de thérapies augmentent le niveau de ROS et la diminuent la présence des antioxydants. Le schéma si dessous nous montre le mécanisme d'action de dérégulation des ROS. Selon Adao et al. l'inhibition de NRG (neuroréguline) génère une production de ROS. Cette production de ROS induit une diminution d'antioxydants qui provoque à son tour une dysfonction cardiaque et une expression de l'angiotensine II. Ainsi cette production d'angiotensine II module la régulation de NADPH via la protéine G couplée à AT1 récepteur. La protéine c (PKC) est stimulée par ce dernier et modifie la NADPH oxydase. Ce stress oxydatif peut ensuite activer différents signaux comme le ASK1.

Figure 40: Interaction entre les anthracyclines avec le trastuzumab



D'après Adao et al. 2012

4. Une cardiotoxicité liée aux chimiothérapies – d'après l'article bulletin cancer (*effets indésirables cardiaques des chimiothérapies* de castel et al.)

Il existe plusieurs toxicités cardiaques référencées :

→ L'insuffisance cardiaque. Les anthracyclines sont principalement en cause, toutefois cet effet indésirable est dose dépendante, dose cumulée. En fait une dose cumulée de doxorubicine à 400mg/m² peut provoquer une cardiotoxicité. Elles seront dites aiguës lorsqu'elles provoquent une diminution de la FEVG, péricardite, ou bien retardée lorsqu'il y a une dysfonction prolongée du ventricule gauche voire une insuffisance cardiaque à long terme. Cette particularité de toxicité est liée à la libération de radicaux libres responsable de stress oxydatif et l'atteinte mitochondriale par une libération de l'ion ferrique.

→L’ischémie myocardique est représentée par les antimétabolites à une dose de plus de 1000mg/m² pendant 4 à 5 jours qui provoque des lésions endothéliales, des fibroses, des thromboses, des spasmes coronaires.

→ L’hypertension artérielle

→ Les arythmies cardiaques et bradycardies. Le paclitaxel est responsable d'activation de récepteurs histaminiques dans le tissu cardiaque. Ainsi la consommation en oxygène devient plus importante et génère une vasoconstriction chronotrope.

→ Allongement QT

5. Existe-t-il une possibilité de détecter et prévenir la cardiotoxicité liée aux anthracyclines et aux thérapies ciblées ?

Comme nous avons vu précédemment il existe différents types de cardiotoxicités qui sont provoquées par les différents cytotoxiques. Parmi les différents moyens préventifs de cardiotoxicité, il est recommandé de limiter la dose maximale à 450-550mg/m² de doxorubicine et à 900mg/m² d'épirubicine. De plus il est recommandé de modifier le bolus en intraveineux par une administration prolongée, d'utiliser des analogues aux anthracyclines comme l'epirubicine, et d'administrer éventuellement des anthracyclines liposomale, et enfin d'ajouter des traitements cardioprotecteurs ; du dexrazoxane, du carvédilol, ou des IEC.

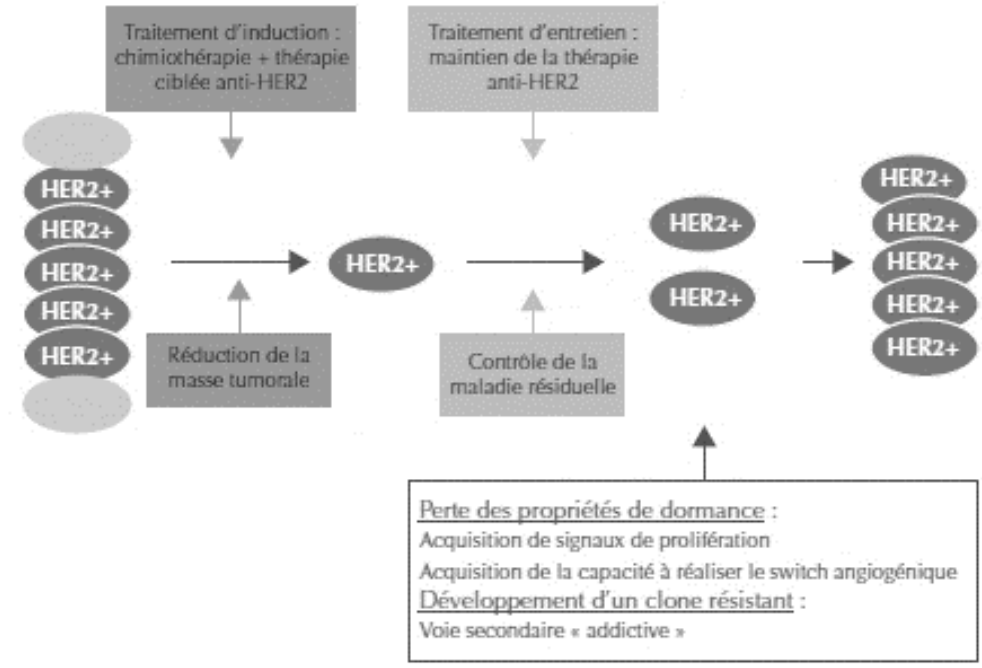
PARTIE 4 : Résistances aux thérapies ciblées et mise en place d'alternative pour les contourner

1. Introduction

La résistance des thérapies ciblées qui sont dirigées contre le récepteur HER2 est de plus en plus étudiée. En effet de nombreuses femmes ayant reçu un traitement anti-HER2 présentent des réponses négatives avec des progressions tumorales et ou des rechutes. Deux groupes de résistances distinctes ont été répertoriées d'après Penault Llorca et al. 2009. D'une part, il y a la réponse primaire qui est définie comme une absence de réponse stable chez certaines femmes ou bien présentant une évolution dans les 6 mois car le traitement ne peut agir directement. Et d'autre part, il y a la résistance secondaire qui est caractérisée par une résistance acquise et qui est l'aboutissement d'une non réponse face à un traitement prolongé.

De plus, d'autres modèles théoriques tentent d'expliquer l'échec thérapeutique soit par la perte de propriétés de dormance ou de par le développement de clones résistants (nommée voie secondaire). Selon Campone et al. 2012 c'est la théorie de dormance, qu'ils définissent par « l'intégration de concepts d'addiction oncogénique et de cellule tumorale dormante ou maladie résiduelle ». Cette dormance tumorale a été démontrée par Demicheli et al. 2001 expliquant notamment qu'il existe des micro-métastases de l'ordre de 30% et qui peuvent être détruites ou qui peuvent avoir une propriété d'inactivité (dormance) permettant à la cellule tumorale ne plus proliférer. Elles se réactiveront par l'intermédiaire de modifications génétiques et épigénétiques (méthylation...). Ainsi ces cellules pourront réaliser « un switch angiogénique ». Elles peuvent être une source de résistance aux traitements du fait de leur réactivation.

Figure 41: Modèle théorique de dormance



D'après Campone et al. 2011

Nous étudierons les différents aspects de résistance dépendants des différents traitements, ainsi que les contournements possibles.

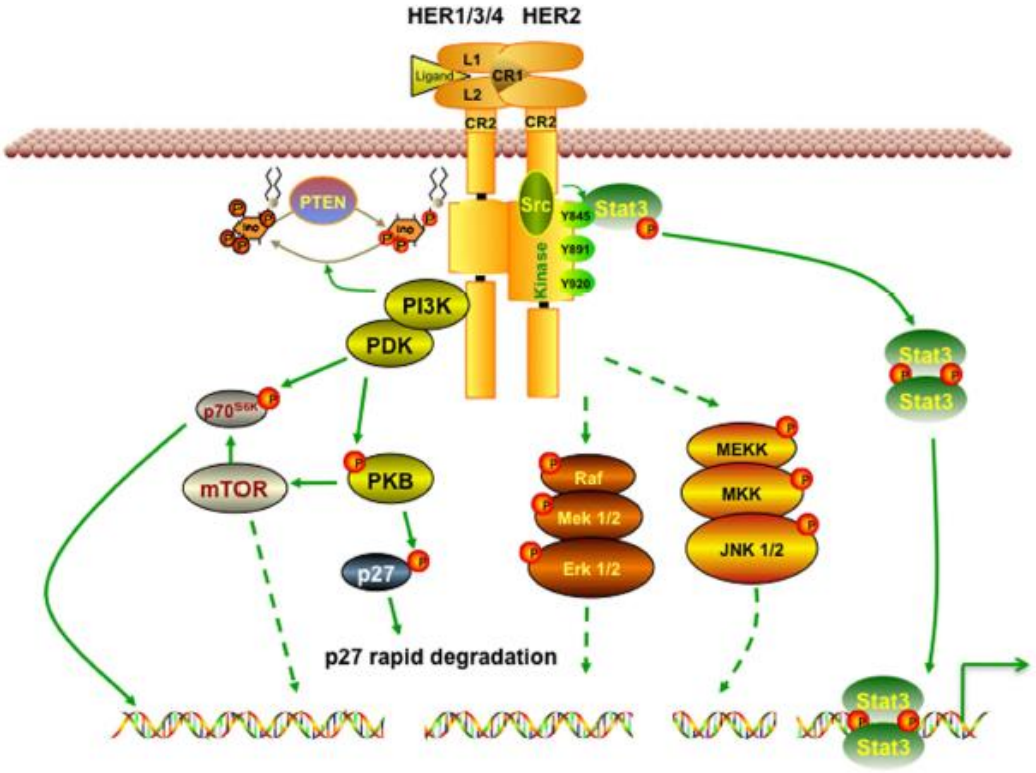
2. Résistance liée aux thérapies par trastuzumab.

2.1. Origine et découverte de femmes non répondantes au trastuzumab

Le trastuzumab est aujourd'hui encore le traitement de référence dans la prise en charge des cancers du sein présentant une amplification génique (HER2+). C'est le premier à avoir eu l'AMM dans la thérapeutique. En revanche il s'avère que les résultats bénéfiques restaient limités. En effet Campone et al. 2011 montrèrent que l'administration de trastuzumab en monothérapie était efficace dans 30% des cas. Par ailleurs diverses études, et notamment celle de Vogel et al., ont prouvé le lien entre une bonne réponse au trastuzumab en monothérapie et un fort niveau d'expression de la protéine HER2 ainsi

que son niveau d'amplification. Il reste malgré tout aujourd'hui difficile d'évaluer l'importance de ces résistances. Toutefois de nombreux modèles arrivent à évaluer par quel mécanisme ces résistances sont possibles.

Figure 42: Schéma montrant les principaux mécanismes de résistance



D'aprèsThuy Vu et F. Claret 2012

2.2. Résistance et voie des PI3K

L'activation d'ErbB2 provoque la transduction du signal et l'activation des voies de signalisation intracellulaire. La voie des PI3K AKT mTOR est une voie de signalisation, capable d'aboutir à une prolifération cellulaire et à la progression du cycle. Le trastuzumab par l'attachement au domaine IV de la partie extracellulaire est en mesure d'empêcher l'activation de celle-ci. Toutefois il est possible de contourner son inactivation. Selon le NIH public access 2011, la résistance aux traitements est de l'ordre de 11 à 26% dans les situations grade élevé (métastatiques).

2.2.1. Rôle de la PTEN

2.2.1.1. Mutation de gène de la PTEN

Deux hypothèses différentes concernant cette résistance sont évoquées. Premièrement la PTEN peut subir une mutation de gène et ainsi faire dysfonctionner la voie de signalisation. PTEN est une phosphatase qui intervient dans la déphosphorylation de PIP3,4,5P3 en PIP2 et l'INPP4B déphosphroryle la phosphatase en position 4 du PIP2 en PIP. Lorsque cette phosphatase a une action diminuée ainsi que l'INPP4B, il y aura une modulation et une activation de la protéine AKT qui aboutit à la prolifération et la migration et l'invasion cellulaire.

Nagata et al. ont réalisé l'analyse de 47 cas HER2 amplifié pour des néoplasies primaires traitées par du trastuzumab associé à un taxane. Ils démontrent par le biais de technique IHC que l'expression de la PTEN était absente ou réduite dans 36% mais que la réponse chez les patientes avec une plus forte activité de la PTEN présentaient une meilleure réponse soit 66,7%.

D'autre part, selon Nagata et al. la PTEN active directement en contribuant à l'effet antiprolifératif du trastuzumab.

2.2.1.2. Phosphorylation de STAT3 et bas niveau de PTEN corrélés à une médiation de cytokine inflammatoire IL6.

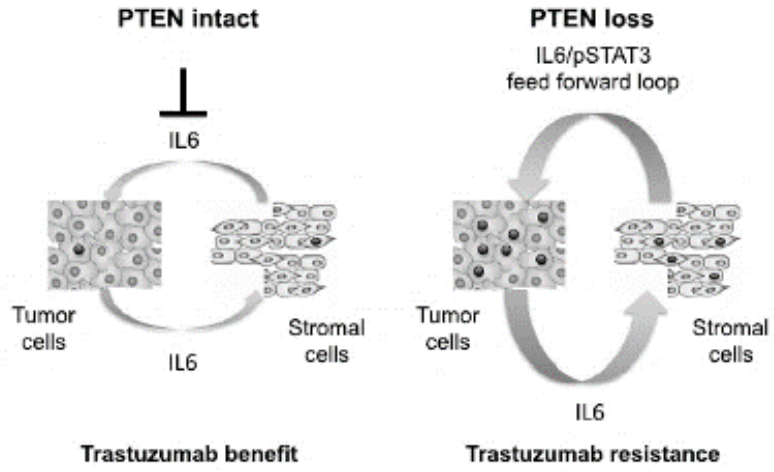
Sonnenblick et al. 2015 ont étudié le niveau de correspondance entre la phosphorylation de la STAT3 et son influence dans la résistance aux thérapies ciblées avec un bas niveau de PTEN. Leur méthode utilise une reverse phase protein array RPPA et l'expression du gène HER2 chez les femmes ayant reçu du trastuzumab en situation adjuvante. Leur étude soumet l'hypothèse que l'expression de pSTAT3 donnerait une résistance au traitement par trastuzumab.

STATs (signal transducer and activator of transcription proteins) sont des protéines cytoplasmiques, activées par la phosphorylation de tyrosine pouvant réguler les expressions

des gènes. STAT3 est donc une protéine qui intervient dans l'oncogenèse par divers mécanismes. Soit par inhibition de l'apoptose, soit par empêchement de régulateurs de cycle cellulaire, et générant l'angiogenèse qui aboutit à la progression tumorale. Selon Bournazou, sansone, berishaj, Chang Gao SP, Daly et al. 2013 elle permet dans le cancer du sein d'avoir un rôle actif dans « l'invasion, la progression cellulaire, la modulation de son environnement ». pSTAT3 participe activement à la régulation négative de cellule immunitaire, et serait prédicteur de résistance au trastuzumab. Dans leur résultat d'étude, ils démontrent que la pSTAT3 est négativement corrélée à la PTEN et positivement corrélé à stathmin (un marqueur de basse expression de PTEN). Ainsi le bas niveau de PTEN serait corrélé à une activation de STAT3.

En conclusion de cette étude, nous pouvons dire que les auteurs affirment qu'il y a un lien entre la phosphorylation de la STAT3 et l'association avec l'expression d'un gène pour l'activation de STAT (pSTAT3 GS). Cette association impliquerait une résistance au trastuzumab par l'intermédiaire de l'expression de gène RAAPPPA qui reflète l'activation du statut de la protéomique. D'autre part, la cytokine et son activation (IL6) (par le biais de STAT3) joue un rôle dans la résistance par « expansion de cellules cancéreuse et par la promotion du MET » et son activité dans l'inflammation.

Figure 43: Rôle de la PTEN avec IL6 et pSTAT3



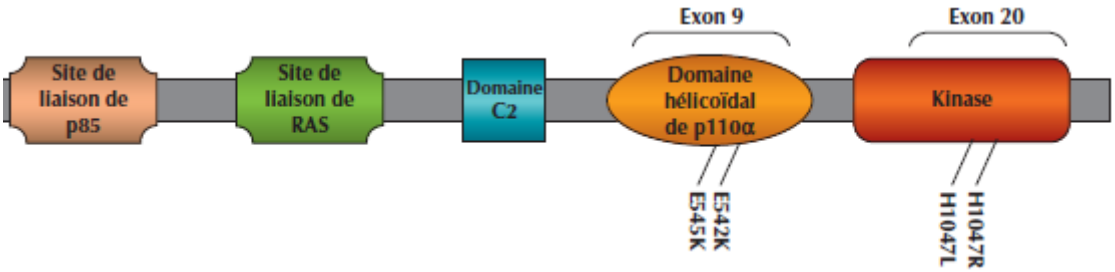
D'après l'article Sonnenblick et al 2015

2.2.2. Mutation du gène codant la voie PI3K AKT mTOR – PIK3CA

PIK3CA est un gène qui est localisé sur le chromosome 3q26.6 et a une taille d'environ 34kb, 20 exons codants 1068 acides aminés. Il est capable de coder pour une protéine de 124kDA. Le PIK3CA fait partie des quatre formes de PIK3 avec plusieurs sous unités catalytiques (p110a,b,y et d) selon Jiang BH et al. 2009 est caractérisé et classifié comme une oncoprotéine, c'est à dire qu'il est capable d'induire un processus cancéreux. Le rôle de cette protéine est de disséminer la tumeur primitive afin de provoquer des métastases à distance. Des mutations de ce gène ont été retrouvées sur 3 acides aminés différents ; E542K, E545K, H1047L et H1047R. Ainsi il est montré que dans 90% des cas de mutation cela est produit sur un exon 9 via les acides aminés E542K, 545K qui code la région hélicoïdale ou sur l'exon 20 (H1047R et H1047L) d'après Harlé et al. 2013.

La mutation de la PIK3CA serait retrouvée dans environ 25% des cas de résistance aux traitements selon l'étude de Berns et al. 2007 (sur des amplifications HER2 : 55 cas). D'autre part, Kense et al. ont montré que les patients avec une mutation de la PIK3CA présentaient une augmentation de l'activité de la voie PI3K et ainsi que cela serait un pronostic péjoratif pour les patientes ayant une chimiothérapie adjuvante par trastuzumab. Gonzalez angulo et al quant à eux montrent qu'il existe un lien entre le niveau élevé du nombre de copie de MET avec PIK3Ca et la mauvaise réponse aux traitements.

Figure 44: Structure du gène PIK3CA



D'après Harlé et al. 2013

2.3. Accumulation de la p95 HER2.

D'après Tortora 2011 cette hypothèse a émergé par le fait que la forme tronquée (p95) participerait de façon très active dans les résistances au trastuzumab. En effet, l'amino-terminal tronqué implique une activation et une dimérisation des voies de signalisations. Il a été démontré que dans les cancers du sein amplifiés il existait la présence de cette forme tronquée dans 30% des cas (Molina et al. 2002**)**. Ainsi lorsque la p95 est présente, cela induirait une résistance au traitement. Ceci serait expliqué par l'existence d'une protéolyse qui peut ainsi couper le domaine extracellulaire et inhiber la liaison au trastuzumab par l'intermédiaire de la forme créée par cette coupure (Scott et al 1993, scaltriti et al 2007)

2.4. Signalisation par la voie des IGF1R

L'IGF1R est un récepteur de la famille des tyrosines kinases. Sa protéine est codée par son gène qui est localisé sur le chromosome 15 et qui est constitué de 21 exons subdivisés en sous unités. Une sous unité alpha et une sous unité beta. Son activation génère une transduction du signal qui est ensuite en capacité d'activer les voies de la PI3K AKT mTOR et ainsi que la voie des RAS MAPK. Cette activation aboutit à une prolifération et une survie cellulaire.

Lu et al.2001 montrèrent qu'il existait un lien entre la résistance d'HER2 et le facteur IGF1R. Cette résistance serait associée à un bas niveau de p27(KIP)1 et P21(CIP)1 ainsi qu'un haut niveau de l'activité kinase de CDK2. La p27kip1 et p21CIP1 sont des protéines qui interagissent avec les CK2 et CK4 en intervenant sur la progression du cycle cellulaire et de sa phase G1. De nombreux médiateurs les régulent notamment les TGFb ainsi que la phosphorylation et l'ubiquitylation (d'après PhosphositePlus). Ce récepteur peut interagir avec un autre récepteur de la famille de ErbB2.

Yerushalmi et al. 2012 et Shin SJ et al. 2014 démontrèrent que chez les patientes atteintes d'un cancer HER2+ confirmé, elles possédaient une sur expression de cette protéine dans environ 10 à 20% des cas mais selon Law G et al. 2008 et Browne et al. 2012 49 à 64% des cas l'IGF1R est phosphorylé et actif.

D'autres études ont été menées sur l'existence du lien IGF1R et HER2. De nombreux travaux ont pu expliquer que l'IGF1R pouvait former un complexe avec HER2 voire un triplex avec HER2/HER3 et que la résistance liée à la phosphorylation de l'IGF1R mène elle-même à une phosphorylation de HER2 qui contourne l'inhibition que le trastuzumab doit réaliser normalement.

2.5. Autre expression des récepteurs de l'EGFR et inactivité du trastuzumab

Il s'agit de l'expression de la c-Met qui est un récepteur membranaire composé de 3 parties et possédant une activité tyrosine kinase avec des sites de phosphorylation sur les tyr1349 et tyr1356. Ainsi l'activation de celles-ci génère la transduction du signal par l'intermédiaire des voies de signalisation RAS PI3K et STAT. Il possède un ligand appelé HGF hepatocyte growth facteur. Selon les études de Bottaro et al en 1991 ce ligand serait présent au sein de cellules épithéliales. Toutefois Kang et al en 2003 ont montré qu'il existait un lien entre cette voie de signalisation et le mauvais pronostic chez les cancers HER2+ notamment lorsque son expression était élevée. Selon yamashita 1994, shattuck et al 2008 son expression représente environ 25% des cas diagnostiqués HER2+. Par ailleurs Agarwal et al 2009 ont montré que ce récepteur pouvait interagir avec le récepteur HER2 qui pourrait ainsi conférer une résistance au trastuzumab. Toujours selon shattuck et al 2008, cela s'explique par un épuisement de c Met qui permettrait d'avoir une sensibilité au trastuzumab plus importante. Cela suggère que l'hyperexpression de c Met impliquerait une résistance.

En 2010 Liang et al trouve que le rHuEPO antagonise les effets du trastuzumab. Il réduit l'inhibition selon ses études du trastuzumab et impliquerait la voie des PI3K AKT et Src ainsi que la suppression de la PTEN.

2.6. Interaction de la CDCP1 avec HER2

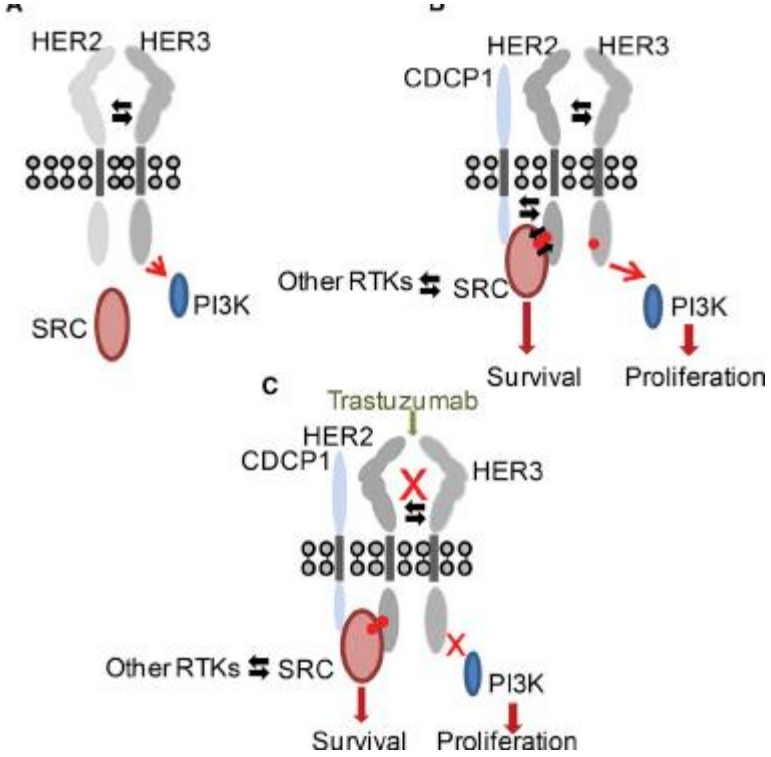
Alajati et al. 2015 ont montré qu'au sein des résistances liées au trastuzumab une interaction entre la protéine CDCP1 et HER2 était possible. CDCP1 pour CUB (Domain

Contening Protein 1) est une glycoprotéine de surface d'un poids moléculaire d'environ 140kDa (Brown et al. 2004) et se présente sous la forme de plusieurs domaines distincts. Ainsi il y a un domaine extracellulaire nommé ECD qui lui-même possède 2 domaines CUB et un domaine ICD qui est intracellulaire avec notamment des sites de phosphorylation (5 kinases précisément) où est présente la tyrosine 734 du CDCP1 (p734) appartenant à la famille des SRC. CDCP1 est en mesure de provoquer la tumorigenèse pour aboutir à des métastases. L'hyperexpression de CDCP1 augmente la phosphorylation d'HER2 au niveau Y1248 qui ainsi active la voie de signalisation PI3K AKT et MAPK ERK.

Brown et al en 2004 ont notamment montré que la protéine SRC permettait de réguler la tumorigenèse mais aussi CDCP1. De plus SRC permet de phosphoryler HER2 au niveau du résidu Y877 (Xu et al. 2007) Ainsi l'élévation de l'expression de CDCP1 lorsqu'elle est phosphorylée était fortement retrouvée dans les cancers du sein HER2+ d'après Alajati et al 2015.

CDCP1 permet de faciliter la liaison de SRC et HER2 (Alajati et al. 2015). Ainsi la dérégulation de CDCP1, celui-ci empêche la phosphorylation de SRC. Zhang et al. 2011 ont par ailleurs eux aussi confirmé que l'interaction de SRC avec HER2 permettait de conférer une résistance particulière chez les patientes ayant reçu du trastuzumab.

Figure 45: Interaction entre CDCP1 et HER2 et leur rôle dans la tumorigenèse et la résistance Trastuzumab



D'après Alajati et al. 2015

2.7. Rôle de la MUC4 dans la résistance au trastuzumab

Chen et al. 2012 ont mis en évidence le rôle de la MUC4 dans le phénotype HER2+ des cellules. Nagy et al. 2005 ont démontré que l'expression de la Mucin 4 était corrélé à un mauvais pronostique.

2.8. Caractéristiques de résistances aux anti-HER2 par le trastuzumab et les contournements possibles.

Les contournements y seront développés ultérieurement.

Tableau 12: Tableau résumant les mécanismes de résistance ainsi que les contournements possibles

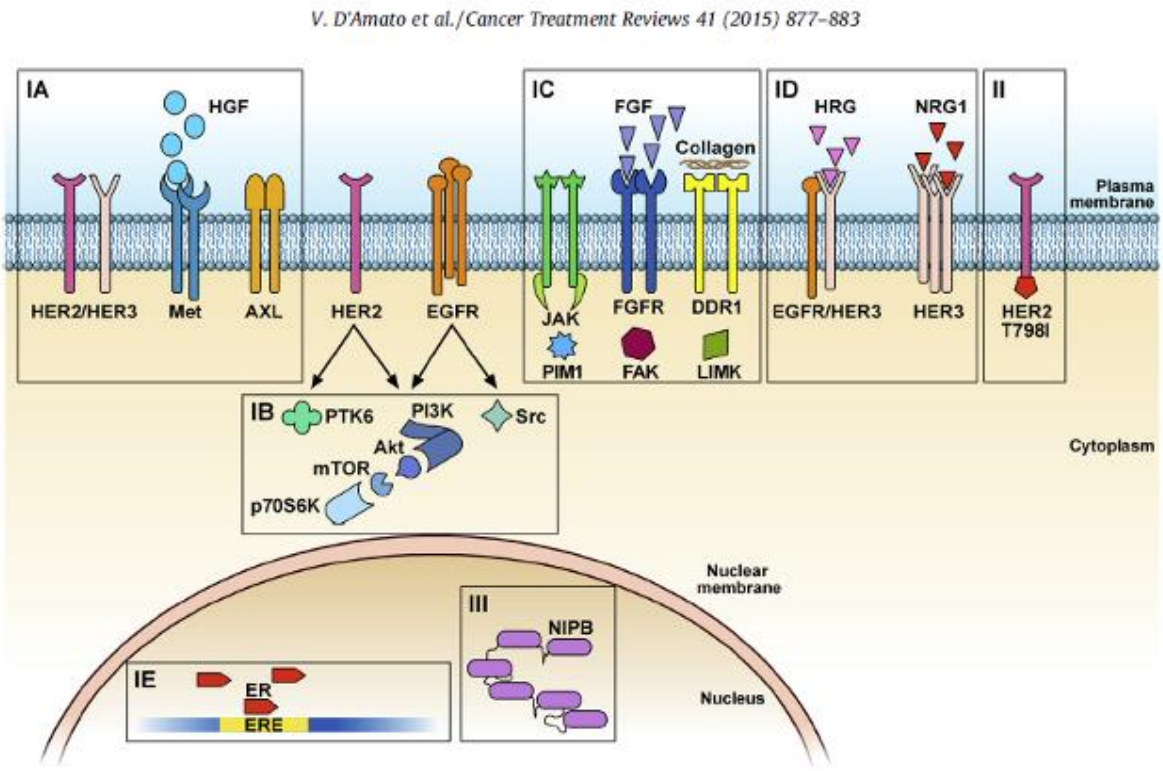
Mécanismes de résistance	Contournements
Modification des interactions Her2-trastuzumab	
Récepteur tronqué	Inhibiteur tyrosine kinase (lapatinib)
Activation de voies alternatives	
Inactivation de PTEN	Inhibiteur de mTor (Rad 001) Inhibiteur de PI3K
Mutation de PI3K	
Activation de l'angiogenèse	Inhibiteur de VEGF (bévacizumab)
Interaction avec d'autres récepteurs	
Interaction avec IGF1R	Inhibiteur spécifique (αIR3) Inhibiteur de la dimérisation de Her2 (pertuzumab)
Interaction avec EGFR, Her3	Inhibiteur spécifique (gefitinib, erlotinib) Inhibiteur de la dimérisation de Her2 (pertuzumab)

D'après l'article *: Her2 un modèle de cible thérapeutique* de Marijon et André 2011

3. Résistance au Lapatinib

Nous avons vu précédemment qu'il existait un grand nombre de résistances au trastuzumab. Ainsi de nombreuses stratégies thérapeutiques ont été mises en place pour contrer cela et notamment l'utilisation du lapatinib qui est un inhibiteur de tyrosine kinase. Malgré l'utilisation de lapatinib en association avec chimiothérapies concomitantes il s'avère qu'un certain nombre de résistances qui ont été mises en évidence sont liées à l'administration de lapatinib.

Figure 46: Schéma montrant les différentes voies impliquées



d'après D'Amato et al. 2015 Cancer treatment reviews

3.1. Activation des voies compensatrices

3.1.1. Récepteur de tyrosine kinase

Le récepteur HER3 a un rôle non négligeable puisqu'il reste le récepteur privilégié des HER2 avec la possibilité de moduler celui-ci dans la transformation, la progression de tumeur et aussi dans le contournement par des voies alternatives. Garrett et al. démontrèrent ainsi que le lapatinib est en mesure de pouvoir inhiber HER2 et de plus, il peut intervenir dans la dérégulation de voie PI3K KAT mTOR et FOX03A dépendant du fait de là sur-régulation de HER3. FOX03 est un facteur de transcription qui se trouve régulé par les voies PI3K et qui par sa régulation lui permet d'être impliqué dans le contrôle de certains gènes qui modulent la progression de processus cellulaire. Lorsque le lapatinib

inhibe les récepteurs HER2, une dérégulation de HER3 peut se produire par l'intermédiaire de phosphorylation. (Garrett, Rinehart, Sanch et al. 2011).

3.1.2. Kinases intracellulaires

D'Amato et al. 2015 affirment d'après différentes études que la PI3K AKT mTOR et la famille SRC ont un rôle important dans le contournement des traitements et ce par l'intermédiaire de la phosphorylation de D3 hydroxyl 1 des phosphoinositides. Elster et al. ont trouvé un isoforme dominant d'Alpha/delta et la possibilité d'utiliser un inhibiteur nommé BAY 80 6946. Lorsqu'il est utilisé avec des thérapies ciblées, il pourrait améliorer la sensibilité au lapatinib. Par ailleurs, Hedge et al. 2007 ont retrouvé dans certaines cellules traitées par du lapatinib une activité de l'Akt différente et la présence de facteurs type FOXO3A faiblement exprimé et donc une mort cellulaire moindre.

D'autre part, Brady et al. ont remarqué que des cellules qui étaient insensibles au lapatinib possédaient une activation de la mTOR plus importante, celles-ci se retrouvent renforcées de façon indépendante de la PI3K. Ainsi par cette activité mTOR supplémentaire, l'IAPs (inhibitors of apoptosis) se trouve avec un niveau majoré ainsi que c-IAP-2 qui bloque le cytochrome C oxydase.

Quant aux SRC elles interagissent avec les RTKs et ainsi peuvent exercer leur rôle dans la survie, l'adhésion et l'invasion, lamigration et la régulation cellulaire.

Rexer et al. prouve qu'il existerait une régulation de SFKs (SRC family of kinases) dans les mécanismes de résistances (Rexer et al. 2011) puisque ce sont des protéines adaptatrices avec un rôle importante dans la transmission du message. Par ailleurs selon Xiang et al. le PTK6, autre récepteur non RTK et son hyperexpression induit la suppression des effets du lapatinib et induit l'apoptose par l'expression de Bim (pro-apototic bcl2). En conclusion selon les données deux choses dans les kinases cellulaires permettent d'induire une résistance : l'activée majorée de mTOR avec une modulation de l'apoptose et une activité de la protéine AKT différente.

3.1.3. Activation de kinases multiples

Dans l'analyse des différents complexes de récepteurs kinases il s'avère qu'il existe une réelle hétérogénéité. Moody et al.2015 ont montré notamment que les kinases PRKACA et PIM1 interfèrent avec les traitements par trastuzumab et lapatinib. Selon eux l'inhibition de la kinase PRKACA aurait un rôle dans la modulation des effets anti-apoptotic et que l'association avec une thérapie anti-her2 pourrait améliorer et diminuer la résistance (D'Amato et al. 2015).

3.1.4. Rôle de NRG1 (neuroréguline) et HRG

Les ligands qui se lient au RTK peuvent conférer une résistance particulière aux inhibiteurs de tyrosine kinase. La NRG1 neurorégulines 1 qui interagit normalement avec HER3 ainsi que HRG neureguline peuvent conférer une résistance au lapatinib par le biais d'une dérégulation d'HER3 avec siARN en présence d'une HRG1 (Sato et al. 2013) avec une dérégulation des voies PI3K AKT mTOR. La neureguline 1 intervient dans (HRG) comme ligand pour HER3 elle pourrait conférer une résistance au lapatinib notamment dans la régulation HER3 et sa voie de signalisation.

D'autres voies comme celle des voies des récepteurs aux œstrogènes sont impliquées mais ne seront pas développées ici.

3.2. Mutations de domaines TK de HER2

La mutation qui a été identifiée est de l'ordre de 2 à 5% en moyenne. Selon Trowe et al, la mutation dans des cellules Ba/F3 nécessitant une activité HER2 a été identifiée. Dans leur analyse, 17 acides aminés contenus dans le HER2 étaient incriminés dont 16 acides aminés différents associés à la résistance. Ainsi la découverte de deux régions de mutation que sont HER2 L755S et la T791 étaient très fortement présentes avec un niveau assez haut de mutation dans le cas de résistance et selon Trowe et al. 2008 il s'agirait notamment de la mutation de la zone T7081.

3.3. Amplification de gène

Wetterskog et al. décrivent le rôle de l'amplification de gènes dans le HER2+. Ainsi ils ont identifié leur rôle dans la résistance. Des gènes de type NIBP TRAPPC9 et TP53INP1 sont retrouvés dans le cas ou HER2+ est amplifié. Ainsi ils ont prouvé l'importance du NIBP dans la réponse négative aux traitements (leur correspondance qui est d'environ 11%). Selon les études le lien entre HER2 NIBP et facteurs de transcription NfkB permet l'activation de voies de signalisation par le biais de IKKalpha et Nfkb IKBKB. (Wetterskg et al. 2014) Nous verrons ultérieurement le rôle dans les perspectives de traitement en lien avec les cellules souches cancéreuses.

4. Résistance et inter-variabilité individuelle

4.1. Résistance pléiomorphique – Glycoprotéine et Multidrug resistance

4.1.1. Rôle physiologique de la PgP

La P glycoprotéine est une protéine d'un point structural, qui intervient dans un grand nombre de résistances aux traitements. Elle métabolise les médicaments et protège l'organisme des molécules exogènes dans le but de les éliminer. Mais il existe un polymorphisme de ces protéines avec une réelle variabilité intrinsèque.

Cette protéine appartient à la famille des transporteurs ABC avec un poids moléculaire de 170kDa et codée par le gène MDR1. Elle nécessite la consommation d'ATP pour pouvoir fonctionner. Les PgP font de 120 à 220 kDa mais le plus souvent 170 à 180 kDa. Composée de 1280 acides aminés en deux séquences symétriques. La composition de celle-ci se fait par le biais de 12 régions hydrophobes transmembranaires.

4.1.2. Rôle de la MDR dans les résistances aux chimiothérapies

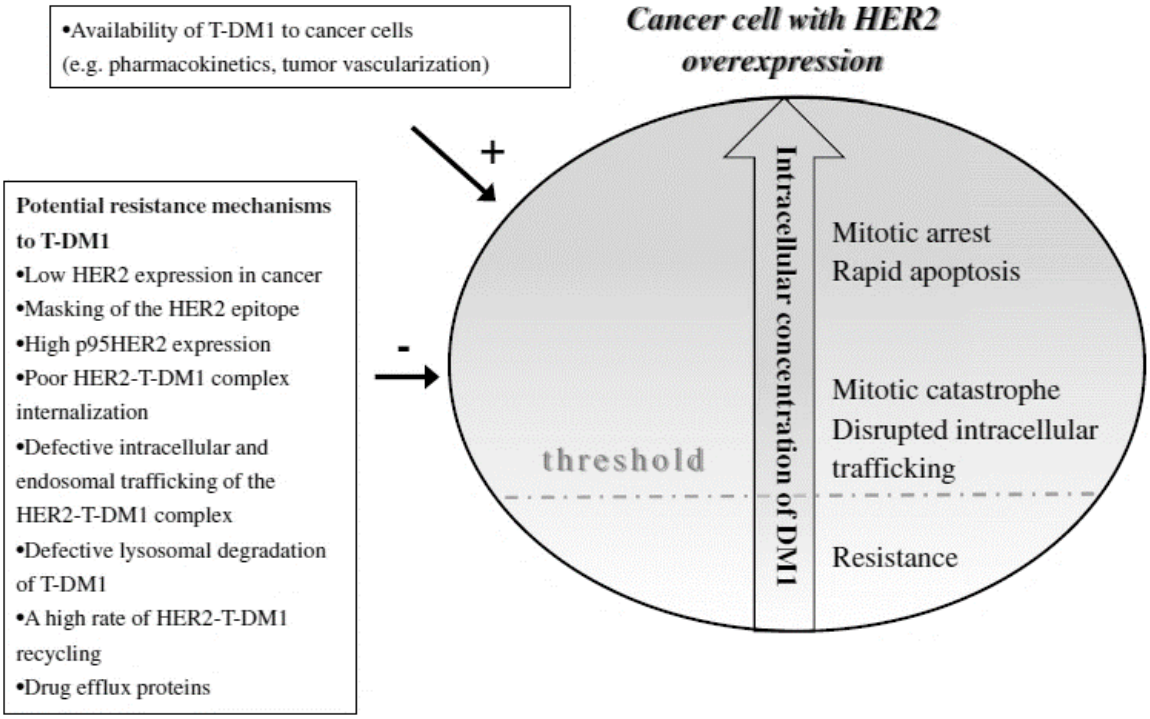
C'est en 1970 que J. Biedler découvre les résistances de cellules tumorales à la daunorubicine et vinblastine (Biedler et Riehm 70) et ainsi nomme sous le nom de multi-drug résistance MDR. Cette résistance est très vite associée à la glycoprotéine P, protéine du groupe transporteur ABC démontré par Juliano et ling 1976.

MDR est codée par des gènes différents et notamment le gène mdr1 qui a une taille de 4 669 pb avec 29 exons et 28 introns. Il permet de coder pour la protéine MDR et l'amplification de celui-ci ou de mdr2 dans d'autres cas décrit par Borst et al. montrèrent l'influence dans l'efflux de médicaments. Ainsi en bloquant la Pgp par l'aspect de caractéristiques physico-chimique lipophile cela empêche l'action d'efflux et de chimiorésistance.

5. Résistance au T-DM1

Verna et al. 2012 ainsi que Wildiers et al. 2013 ont mis en évidence la progression tumorale chez des patientes traitées par du T-DM1. Ainsi l'article de Barok et al. publié dans *le Breast cancer research 2014* recense un certain nombre de facteurs potentiellement impliqués dans la progression tumorale. Les deux figures ci-dessous répertorient l'ensemble des facteurs responsables de l'échec thérapeutique. Ces facteurs ont permis de comprendre quelles cibles potentielles pouvaient être ciblées afin de contrer ces résistances.

Figure 47: Les facteurs influencent la résistance au T-DM1



Factors decreasing intracellular DM1 level	
T-DM1 binding to HER2	Low cancer HER2 expression
	HER2 down-regulation
	Shedding of HER2 ectodomain
	Masking of the trastuzumab binding epitope on HER2 p95HER2 expressio
Intracellular trafficking and lysosomal degradation	Poor HER2-T-DM1complex internalization
	HER2-T-DM1 recycling to plasma membrane
	Failure of HER2 intracellular trafficking
	Inefficient lysosomal degradation of T-DM1
Drug efflux	MDR1 expression
Other factors	
Altered DM1 target	Beta1-tubulin mutation
Autocrine or stromal growth factors	Overexpression of a beta3-tubulin isoform
Modulators of the apoptotic pathway	Microtubule-associated proteins
Activation of cell survival pathways	

HER2, human epidermal growth factor receptor-2; T-DM1, trastuzumab emtansine.

D'après Barok et al. 2014

PARTIE 4 : Utilisation des protocoles anti-HER2 et évaluation de la réponse thérapeutique

1. En situation néo-adjuvante

1.1. Études de trastuzumab monothérapie / association concomitante chimio ou thérapies ciblées.

Depuis quelques années, il est courant d'utiliser des chimiothérapies néo-adjuvantes, qui correspondent à des protocoles à base de cytotoxiques en pré-opératoire. Il existe deux groupes différents de population. D'une part il y a le groupe LABC locally advanced breast cancer chez lequel les femmes doivent subir une chirurgie qui nécessiterait une ablation mammaire et d'autre part, il y a le groupe POBC (Primary Operable Breast cancers). Le but final est d'avoir un meilleur résultat sur la durée de vie et sur la qualité de vie.

1.1.1. Utilisation en néo-adjuvant trastuzumab

a. Etude Buzdar et al. Au MD Anderson Cancer Center

L'étude Buzdar et al. 2007, correspond à des essais randomisés de phase III. Elle consiste à évaluer la prise en charge de 42 femmes pour 4 cycles de paclitaxel suivi de 4 cycles de FEC ou une chimiothérapie identique et pour lesquelles on administre chaque semaine du trastuzumab pour 24 semaines ou aucune administration. HdPTX à dose paclitaxel 225mg/m²/3 semaines, FEC : 500mg/m² de 5FU 75mg/m² d'epirubicine, 500mg/m² de cyclophosphamide toutes les 3 semaines. Les résultats de l'étude ont permis de montrer que le RCH c'est à dire la réponse complète histologique est de 65% chez les patientes ayant reçu le trastuzumab (N=23) contre 25% (N=19) sans trastuzumab. Dans la mise à jour, l'évaluation de la chimiothérapie néo adjuvante a permis de montrer une grande efficacité avec une survie sans maladie à 100% à 3 ans contre 85% sans trastuzumab avec un suivi médian de 16,3 mois. Buzdar et al. ont conclu l'intérêt de la chimiothérapie néo-adjuvante sans ajout majeur de cardiotoxicité à 65% à (p : 0,02).

b. Etude REMAGUS 2 Pierga et al.

Pierga et al. 2010 ont réalisé une étude randomisée chez 120 patientes ayant un cancer de grade 2 ou grade 3. Un groupe recevant Ec avec une dose d'epirubicine 75mg/m² et de cyclophosphamide 750mg/m² toutes les trois semaines pour 4 cycles suivi de docetaxel 100mg/m² à raison de 4 cycles toutes les 3 semaines. Un autre groupe de 120 sur les 340 patientes qui étaient HER2+ en FISH ont reçu du trastuzumab à 8mg/kg en dose de charge puis en dose d'entretien 6mg/kg tous les 21 jours. Ces 340 patientes étaient choisies car elles n'étaient pas en mesure de recevoir un traitement conservateur. Au total il leur a été administré 8 chimiothérapies séquentielles toutes les 3 semaines. Les résultats ont montré que le groupe qui n'était pas HER2 amplifié bénéficiaient d'un pCR (taux de réponse pathologique complète) observé dans 11,5 à 13% des patients traités sans et avec neoadjuvant celecoxib. Le groupe amplifié avaient un pCR de 26% pour une thérapie néo-adjuvante à base trastuzumab contre 19% dans les autres cas, mais l'étude démontre que le taux de conservation était similaire correspondant ainsi à 47%. Enfin la thérapie néo-adjuvante n'a pu montrer la cardiotoxicité.

c. NOAH – Gianni et al. (Protocole CMF qui n'est plus utilisé en France)

L'étude NOAH a évalué le bénéfice chez les femmes recevant soit de la doxorubicine avec du paclitaxel du cyclophosphamide du méthotrexate et le 5FU (CMF) et comparant l'utilisation avec ou sans administration de trastuzumab. Ainsi Gianni et al. démontrèrent que l'utilisation de trastuzumab en situation néo-adjuvante influence la réponse positive. Ainsi 38% de survie contre 19% dans l'autre groupe et une PFS (survie sans progression) de 3ans. L'étude complémentaire de 2007 en phase II selon Arnould et al. concluaient sur des résultats encourageant avec 75% de bonne réponse et ainsi selon ces auteurs le lien précis entre le niveau d'amplification de HER2 et taux de réponses étaient étroitement liés. L'étude a pu déterminer que plus le niveau d'amplification était important plus la réponse positive évaluée par FISH en traitement néo-adjuvant étaient liés mais que malgré toute de nombreux facteurs influaient la réponse. 38% à p=0,001.

d. ABCSG 24 – Steger et al.

L'étude ABCSG 24 par Steger et al. a été réalisée en 2014. Les chercheurs ont choisi de sélectionner des femmes avec un cancer invasif sauf de stade T4d. L'administration a été réalisée sur 6 cycles toutes les 3 semaines de Edoc Epirubicine 75mg/m² avec du docetaxel 75mg/m² toutes les trois semaines et plus ou moins de la capectibine 1000mg /m² deux fois par jour de J1 à J14. Les femmes dont l'analyse montrait une amplification HER2 étaient randomisées à recevoir du trastuzumab 8mg/Kg dose de charge puis 6 mg/kg toutes les 4 semaines ou non. Ainsi les résultats ont montré que le RCH augmentait de 26,5% sans trastuzumab contre 38,6% avec du trastuzumab mais avec une différence non significative (p : 0.21). La pCR elle, est de 23% contre 15,4% à p: 0,027 pour le groupe EDC et non significatif pour le trastuzumab. La conclusion des auteurs montre que l'intégration de capécitabine en néo-adjuvant avec une base de taxane et d'anthracyclines est possible et présente une sécurité et une absence d'augmentation d'effets indésirables.

1.1.2. Utilisation du Pertuzumab en situation néo-adjuvante

a. NeoSphère- Gianni et al

L'étude Neosphère est une étude de phase II, la population concernée dans l'essai avait une tumeur opérable de plus de 2cm, grade II ou III incluant des cancers inflammatoires et localement avancé comparant des patientes traitées par 4 cycles de trastuzumab à dose de charge 8mg/kg puis 6mg/kg en dose d'entretien toutes les 3 semaines avec docetaxel à 75mg/m²puis 100mg et du pertuzumab dosé à 840mg en dose de charge puis 420mg dose d'entretien toutes les 3 semaines avec une comparaison d'un groupe de pertuzumab ou de pertuzumab avec du trastuzumab sans chimiothérapie ou du pertuzumab en combinaison avec du docetaxel. Les résultats de Gianni et al. ont permis de prouver que les patientes ayant une combinaison de pertuzumab le trastuzumab et le docetaxel bénéficiaient de meilleurs résultats, une réponse positive à 45,8% contre 29% pour du trastuzumab avec le docetaxel.

Tableau 13 : Résultats de NEOSPHERE

Réponse pathologique complète	D/ T (n= 107)	D/T/P (n=107)	T/P (n=107)	D/P (n= 96)
N	31	49	18	23
%	29.0	45.8	16.8	24.0
IC95	20.6-38.5	36.1-55.7	10.3-55.7	15.8-33.7

D : Docétaxel

T : Trastuzumab

P : Pertuzumab

Source : Gianni et al.

b. TRYPHAENA, Schneeweiss et al.

Schneeweiss et al. 2013 dans leur étude ont comparé l'administration de 500mg de 5FU avec 100mg d'epirubicine et 500 de cyclophosphamide (FEC100) pour 3 cycles suivi de cure de 75 docetaxel concomitant avec trastuzumab et pertuzumab versus FEC de 3 cycles suivi de docetaxel avec du trastuzumab et du pertuzumab versus 6 cycles docetaxel avec l'administration de trastuzumab et pertuzumab.

1.1.3. Lapatinib

a. GeparQuinto- Untch et al.

L'étude GeparQuinto a comparé l'administration de trastuzumab à 8mg/Kg en dose de charge puis 6mg/kg en dose d'entretien toutes les 3 semaines avec une chimiothérapie versus l'administration dans un autre groupe de lapatinib 1250mg/jour pendant 12 semaines ajouté à de l'épirubicine 90mg/m² et du cyclophosphamide 600mg/m² et suivi par 4 cures de docétaxel 100mg/m² (4EC/4taxotère) avec du trastuzumab versus l'administration de lapatinib. Ainsi dans l'étude réalisée par untch et al. l'efficacité du trastuzumab a été démontrée avec une activité supérieure au lapatinib CR (réponse complète) de 30,3% contre 22,7% avec une observance moins bonne pour le lapatinib.

b. NeoALTTO-Baselga et al.

C'est un essai de comparaison d'efficacité entre une thérapie seule versus l'association de trastuzumab dosé à 4mg/kg en dose de charge puis 2mg/kg par semaine avec du lapatinib à 1500mg par jour versus une combinaison de trastuzumab à dose standard avec du lapatinib à 1000mg et une association paclitaxel 80mg/m². Les résultats de ces essais concluent à 46,8% de réussite pour l'association du trastuzumab et du lapatinib et du paclitaxel contre 20% pour le lapatinib seul et 27,6% pour le trastuzumab seul. On peut donc dire que les combinaisons de ces deux thérapies ciblées ont un réel impact sur la réussite du traitement.

c. Étude NSABP B41 – Robidoux et al.

Il s'agit d'une étude de phase III réalisée en 2013 par l'équipe nord-américaine comparant une administration AC Doxorubicine 60mg/m² et du cyclophosphamide 60mg semaine à raison de 4 cures suivies de 4 cycles wPTX paclitaxel 80mg/m² à J1, J8 et J15 tous les 28 jours avec soit du trastuzumab 4mg/kg puis 2mg/kg ou lapatinib de 750 à 1500mg ou une association de trastuzumab et de lapatinib. Les résultats ont montré que chez les 519 patients, le pCR est concluant sur 93 des 177 patients pour le groupe trastuzumab et 91 des 171 dans la combinaison. Des neutropénies principalement ont été retrouvées ainsi que des diarrhées dans le cas où il y avait le trastuzumab. Le RCH est évalué à 62% à p0,095 pour les patientes bénéficiant de la double association contre 53% pour le lapatinib et 52% trastuzumab seuls. Au total les patientes ont reçu du trastuzumab en adjuvant pour 52 semaines. Robidoux et al. conclu que le groupe trastuzumab contre le groupe lapatinib sont les mêmes en revanche la double association provoque une amélioration (numériquement) mais non significative.

d. Étude CHER-LOB Guarneri et al.

L'étude a été menée par Guarneri et al. en 2013, il s'agit d'un essai randomisé de phase II, évaluant le paclitaxel en hebdomadaire wPTX à 80mg/m² semaine avec 4 cycles de FEC75 ; 50mg 5Fu, 75mg d'epirubicine et du cyclophosphamide à 500mg toutes les

semaines combinés au trastuzumab au lapatinib ou du trastuzumab et du lapatinib. Les patientes étaient randomisées en 3 groupes. 121 patientes ont été classifiées HER2+ après confirmation par IHC et FISH. Les résultats ont montré que le RCH était de 25% (N=36) pour les patientes recevant du trastuzumab, de 26% chez les patientes du groupe ayant le lapatinib (N=39) et 46% pour les patientes ayant pour administration du lapatinib et du trastuzumab à n=46 à p : 0,019. Ainsi ils ont conclu qu'il y avait une augmentation de 80% dans le pCR lorsqu'il y a une association chimiothérapie avec une double thérapie ciblée et donc qu'il y avait une efficacité réelle avec la double association. Mais l'augmentation de toxicités digestives cutanées et hépatiques étaient plus importantes dans le cas d'une association avec du lapatinib.

e. Essai 404601- Carey et al.

C'est un essai randomisé de phase III de 2015, comparant l'association de trastuzumab à 8mg/kg puis 6mg/kg avec wPTX paclitaxel 80mg/m² par semaine contre du lapatinib associé au trastuzumab et wPTX par semaine. Les chercheurs ont accepté des patients stade II à III avec HER2 amplifié et recevant ainsi au total 16 semaines de chimiothérapie. 305 patientes sont randomisées dans un des bras avec du lapatinib qui a été interrompu suite à des résultats inférieurs à l'étude ALTTO adjuvant (Goncalves 2016). Par ailleurs les patientes reçoivent 4 cycles AC puis 1 an de trastuzumab adjuvant. Ainsi Le RCH est de 40% à n=120 pour le trastuzumab contre 51% double association à n=118 à p=0,11 (différence non significative).

Le pCR 56% avec THL (trastuzumab, lapatinib) contre 46% TH (trastuzumab). Ils ont conclu que la double thérapie n'était pas significativement plus haute que le trastuzumab seul. En revanche l'hétérogénéité des tumeurs influent le résultats pCR.

f. Étude EORTC- Bonnefoi et al

C'est une étude phase II randomisée en 2014, avec des patientes de stade IIa à IIIc recevant 6 cycles de chimiothérapie dont 3 cycles de docétaxel suivies par 3 cures de 5FU, d'epirubicine et de cyclophosphamide. Les patientes sont randomisées d'une part en

un groupe recevant du docétaxel 100 avec du trastuzumab à 4mg/kg puis 2mg/kg suivis de FEC100, un groupe DOC100 avec du lapatinib 1000mg par jour suivi de FEC100 puis enfin un groupe avec DOC100 contenant également du lapatinib concomitamment au trastuzumab aux mêmes doses. Les résultats ont montré que sur les 128 patientes, 60% est le taux de RCH pour l'association lapatinib et trastuzumab contre 52% pour le trastuzumab et 36% pour le lapatinib avec les mêmes effets secondaires.

En conclusion l'étude montre un pCR numériquement modeste avec la double association toutefois elle suggère que le docétaxel à la place du paclitaxel ne modifie pas la réduction de toxicité.

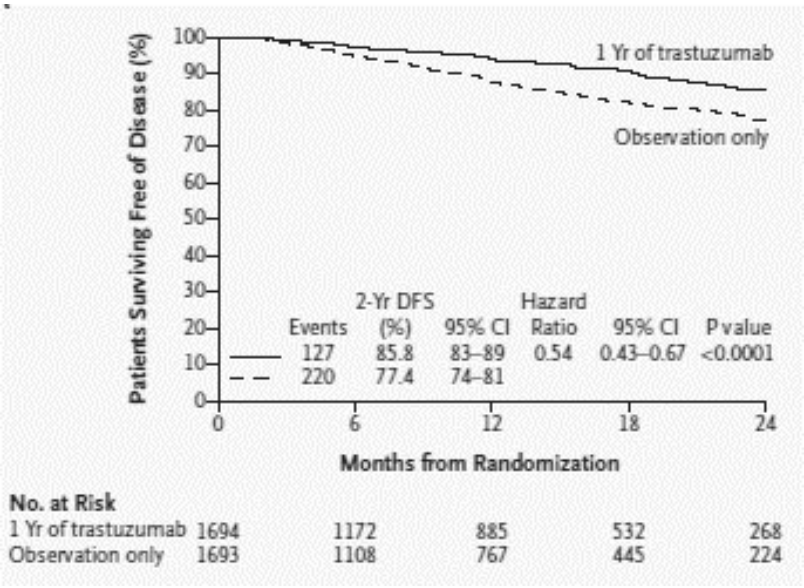
2. En situation Adjuvante

2.1. Trastuzumab

2.1.1. Etude HERA – Piccart Gebhart et al.

HERA est une étude réalisée par Piccart Gebhart MJ et al.2005 qui a comparé l'utilisation du trastuzumab sur 1 an au sein d'un groupe de patientes composé de 1694 femmes randomisées et recevant 2 ans de traitement avec du trastuzumab. 1694 ont reçu 1 an de trastuzumab et 1693 en observation. Une première analyse a été réalisée à un suivi médian de 1 an, 347 étaient observées avec 127 dans le groupe trastuzumab et 220 dans le groupe observation (il s'agissait de récurrence de cancer, cancer controlatéral, mort, second non breast malignant) puis à un suivi de 24 mois. Le DFS de 2 à 3 ans a montré un taux de 77,4% et une OS à 2 ans de 95,1% dans les cas de chimiothérapie (pour un nombre de patientes de 1698) seule contre 1703 patientes ayant du trastuzumab avec un DFS à 85,8% et un OS de 96%. Piccart Gebhart et al. concluent que le trastuzumab améliore la survie notamment après une chimiothérapie.

Figure 48: DFS selon le temps d'administration



D'après J. Piccort-Gebhart 2005

2.1.2. Etude NSABP-31 (NCCTG N9831)

NSABP -3l. Et NCCTG N9831-Etude d'après Romond EH et al. 2005 étude comparative entre l'utilisation d'une chimiothérapie à base de AC (doxorubicine et cyclophosphamide) suivie de paclitaxel. Le NSABP a comparé la doxorubicine et le cyclophosphamide suivi par du paclitaxel toutes les 3 semaines dans le premier groupe avec le même régime plus 52 semaines de trastuzumab qui commence avec la première dose de paclitaxel dans le groupe 2. L'essai N9831 compare trois type de cures ; la doxorubicine et le cyclophosphamide suivi par lepaclitaxel en hebdomadaire pour le groupe A et le même type de cure pour le groupe B suivi de 52 semaines de trastuzumab après le paclitaxel enfin dans le groupe C il s'agissait d'un protocole de cytotoxique identique associé à 52 semaines de trastuzumab concomitamment au paclitaxel.

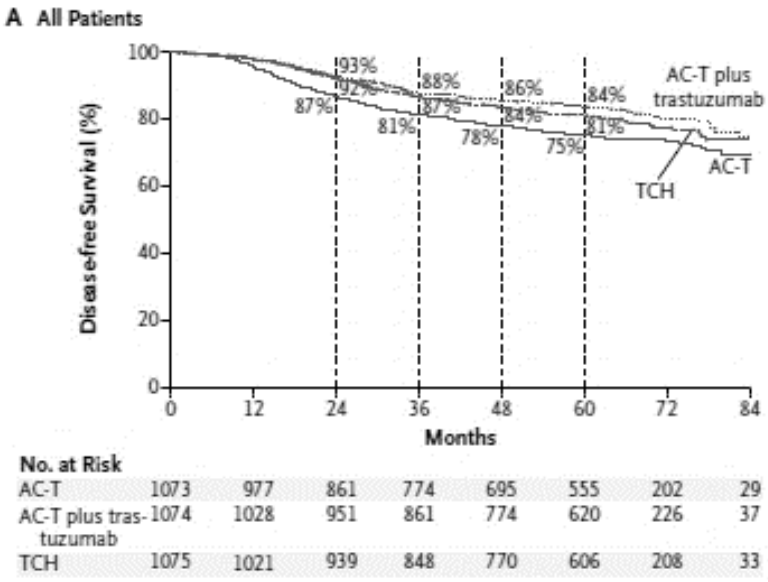
Les résultats ont montré que 394 patientes avaient eu une progression ou étaient décédées parmi lesquelles 133 étaient dans le groupe trastuzumab et 261 dans le groupe contrôle. Ainsi la DFS sur 2 à 3 ans est de75,4% pour B-3l et 91,7% de OS à 2 ans contre 87,1%

N9831 et 94,3% pour OS 2ans. Les auteurs concluent que le trastuzumab avec du paclitaxel après une cure à base de doxorubicine et cyclophosphamide permet d'avoir de meilleurs résultats.

2.1.3. Etude BCIRG 006. Slamon et al.

BCIRG 006- Slamon et al. 2011 est une étude randomisée de 322 femmes HER2+ qui reçoivent de la doxorubicine et du cyclophosphamide suivis par du docétaxel toutes les 3 semaines (AC-T), ou associé au trastuzumab à raison de 52 semaines (AC-T et trastuzumab) et enfin des patientes recevant du docétaxel du carboplatine et 52 semaines de trastuzumab (TCH). Le suivi médian sur 65 mois, montre que le DFS à 5 ans était de 75% chez les patientes qui non pas eu le trastuzumab contre 84% chez des patientes AC-T associé au trastuzumab et 81% pour les patientes TCH. L'OS est estimée pour chaque groupe à 87%, 92% et 91%. Ainsi l'ajout d'un an de thérapie ciblée par trastuzumab améliore à la fois le DFS et OS avec une efficacité similaire pour les différents cytotoxiques concomitants, préfèrent malgré tout le protocole TCH car il induit moins de toxicité (Slamon et al.).

Figure 49: DFS selon la durée d'administration



D'après Slamon et al. 2011

2.1.4. Utilisation de trastuzumab en adjuvant dans les cancers de bas gras T1a/b N0

Slamon et al 1987 et Buzdar et al 2005 avaient montré qu'HER2 était répertorié comme un facteur pronostique mauvais pour la survie et notamment avec un Ki-67 élevé. Black et al.2006 ont montré chez les patientes avec un cancer HER2+ T1a/b avec un risque de rechute modéré étaient similaire à des patientes T1c. Curigliano et al 2009 ont démontré aussi que les patientes T1/b N0 avaient un pronostique pire que des patientes HER2-. Tognela et al 2015 ont montré que sur 128 patientes N0 HER2+ à BC inférieur ou égal à 2cm présentait une DFS et OS médiocres lorsqu'elles ne recevaient pas du trastuzumab en adjuvant (79,2% sans trastuzumab contre DFS 100% avec du trastuzumab).

McArthur et al. 2011 quant à eux affirment qu'il existe une similitude avec les autres études à propos du RFS qui correspondait à 98% contre 92% lorsqu'elles ne reçoivent pas de trastuzumab.

En revanche la majeure partie des essais cliniques BC exclue les patientes de stade T1a/B car elles sont de meilleures pronostiques par rapport à des N1. Tolaney et al. 2013 ont réalisé une étude sur les femmes avec une tumeur de moins de 3cm recevant du paclitaxel à 80mg/m² avec du trastuzumab à 2mg/kg pour 12 semaines suivi de 9 mois de trastuzumab seul à 6mg/kg toutes les 3 semaines avec un suivi de 3,6 ans. Sur cette population avec un DFS de 3ans le taux de réponse était de 98,7% et contre 98,5% dans les HoR + et 99,2% HoR négative.

Les recommandations de NCCN et ASCO préconisent d'utiliser du trastuzumab en adjuvant pour des tumeurs T1b surtout si HoR négative. Pour les T1a N0 HER2 + pas de recommandations et cela doit se faire au cas par cas (Anon 2015)

e. Etude PACS004 : non détaillée.

2.1.5. Etude ALTTO

ALTTO ; Etude qui compare un bras avec du lapatinib avec du trastuzumab dont 52 semaines de trastuzumab contre du trastuzumab suivi de lapatinib sur 12 semaines de trastuzumab et deux bras séparés de trastuzumab sur 52 semaines et du lapatinib. Les anti HER2 peuvent être administrés avec une chimiothérapie (toute chimiothérapie) ou avec

des anthracyclines avec des taxanes. Au total l'étude recense 8381 patientes avec un premier cancer du sein HER2+. Le suivi médian est de 4,5 ans. Ainsi 16% d'amélioration au niveau du DFS étaient observés avec la double association anti HER2. Il y avait 4% d'amélioration avec une thérapie double séquentielle.

2.1.6. Etude PHARE

Selon Joensu et al. 2009 c'est une étude qui compare la durée optimale de la chimiothérapie. Cette étude portée sur 2281 patientes avec HER2+ BC tôt recevant 4 cycles de chimiothérapie avec 6 mois de traitement de trastuzumab, randomisées dans un groupe avec 6 mois de traitement contre 12 mois. Le suivi médian est de 42,5 mois. Le DFS à 2 ans est évalué à un taux de 93,8% et 91,1% dans le groupe 6 mois. Mais cette étude montre que les patientes du groupe sur 6 mois présentaient mois d'effets cardiaques.

3. Étude dans les situations métastatiques

3.1. Baselga et al. Phase II- 2010

C'est une étude sur un essai de phase II concernant l'administration de pertuzumab et de trastuzumab chez les patientes HER2+ métastatiques et dont la progression a été vue malgré la thérapie par du trastuzumab au préalable. Ces patientes avaient reçu de façon hebdomadaire du trastuzumab à 4mg/kg en dose d'attaque et 2mg/kg toutes les semaines ou toutes les 3 semaines 8mg/kg et 6mg/kg en dose d'entretien avec l'administration de pertuzumab toutes les 3 semaines à 840mg puis 420mg toutes les 3 semaines. Elle évalue à la fois la progression et la toxicité. 66 patientes étaient intégrées dans cette phase, le taux de réponse complète est de 24% et le taux de bénéfice clinique était de 50% avec une médiane de survie sans progression de 5,5 mois. L'association montre une sécurité d'emploi avec une bonne tolérance.

3.2. Portera et al. Phase II

Essai de phase 2, en 2008 sur 11 patientes évaluant la sécurité et l'efficacité du trastuzumab en association chez les patientes HER2+ métastatiques ayant eu une progression de la maladie après administration de trastuzumab. Pour cela les patientes ont eu moins de 3 thérapies de trastuzumab avec un FEVG de plus de 55%, et avaient parmi leur protocole du trastuzumab à raison de 8mg/kg ou 6mg/kg associé à 840mg de pertuzumab suivi de 6mg/kg de trastuzumab et 420mg pertuzumab toutes les 3 semaines. Les résultats ont montré que les patientes qui ont bénéficié de 64 cycles de trastuzumab et de pertuzumab avaient un taux de réponse de 18% (taux de réponse objective), 2 patientes ont eu une réponse partielle, 3 une maladie stable et 6 une progression de la maladie. Par ailleurs l'étude démontre l'absence accumulation de toxicité. Portera et al. concluent sur une possible augmentation de bénéfices cliniques.

3.3. Baselga et al. Phase III CLEOPATRA

L'étude de phase III randomisée de Baselga et al. a été réalisée sur 808 patientes HER2 positif métastatique avec une administration d'un placebo avec du trastuzumab plus du docétaxel ou l'association de pertuzumab avec du trastuzumab et du docétaxel comme première ligne de traitement. L'évaluation porte sur la progression de la maladie et les effets toxiques. Les résultats de Baselga et al. 2013 ont montré que la PFS était de 12,4mois dans le groupe contrôle contre 18,5mois pour le groupe qui a reçu du pertuzumab. Ainsi l'étude a démontré l'amélioration d'un ajout supplémentaire de pertuzumab avec du trastuzumab et que par ailleurs la sécurité était la même dans les deux groupes. Ainsi l'utilisation en première ligne de traitement augmente la PFS et n'augmente pas les effets toxiques.

3.4. Dieras et al. Ib/II

Il s’agit d’un essai de phase Ib/II comparant le trastuzumab DM1 avec du pertuzumab sur 67 patientes dont 21 en 1e ligne et 46 en 2e ligne. Le RR (taux de réponse) est de 57% et 35% pour chaque groupe. (Les études sur le TDM1 seront détaillées plus bas).

3.5. Storniolo et al. Phase I

Storniolo et al. ont réalisé des essais de phase I en 2008, étudiant le lapatinib en combinaison avec le trastuzumab. L'évaluation sur 54 patientes recevant des doses par palier de lapatinib à raison de 750mg à 1500mg administrées tous les jours en combinaison au trastuzumab avec une dose de charge de 4mg/kg et 2mg/kg chaque semaine. Cette étude évalue la sécurité, la faisabilité clinique et OTR (régime de tolérance optimal). Ainsi sur ces 54 patientes 27 ont reçu une dose progressive. L'activité clinique a été démontrée avec un taux de réponse (RR) de 15% et une CBR (clinical benefit rate) correspond au taux de bénéfice clinique à 22%.

3.6. Lin et al. Phase II

L'essai de phase II réalisé en 2011 portait sur l'association de trastuzumab avec le lapatinib. Les patientes étaient réparties en 2 cohortes. D'une part la cohorte 1 : 40 patientes dont 36 évaluées reçoivent du trastuzumab et du lapatinib et montre un RR (taux de réponse) à 42% et CBR à 47% contre une cohorte 2 ; 47 patientes dont 40 évaluées avec du trastuzumab avant avait un RR à 25% et CBR à 40%. La conclusion démontre que l'association du lapatinib avec du trastuzumab est un régime actif pour les HER2+ MBC (cancer du sein métastatique : Metastatic breast cancer).

3.7. Salvador et al. Phase II

Essai de phase II de 2013, évaluant l'association de trastuzumab avec le lapatinib sur 296 patientes.

3.8. Blackwell et al. Phase III

C’est une étude de phase III réalisée en 2010 comparant le lapatinib seul ou en combinaison avec le trastuzumab chez des patientes en échec thérapeutique. L’échantillon est de 296 femmes recevant du lapatinib à 1000mg/j, du trastuzumab à 2mg/kg par

semaine avec une dose de charge à 4mg/kg ou du lapatinib seul à 1500mg/j. Elles présentent un cancer métastatique. Les résultats de l'étude ont montré que la combinaison de lapatinib avec du trastuzumab était supérieure au lapatinib seul avec une CBR (complete response) de 24,7% contre 12,4%l'ORR overall response rate est de 10,3% dans la combinaison contre 6,9%. La PFS est de 0,73 (ratio) contre 0,57 Ils concluent que la combinaison améliore la PFS et CBR avec une sécurité d'emploi.

3.8. Baselga et al. 2015 – CLEOPATRA

L'étude CLEOPATRA, étude mis à jour comparant des patientes ayant un cancer du sein métastatique qui n'ont pas reçu de première chimiothérapie ou de thérapie anti-HER2. L'étude compare des patientes recevant du pertuzumab en combinaison contre placebo. Les résultats montrent que la survie globale était de 56,5 mois dans le groupe recevant du pertuzumab en combinaison contre 40,8 mois pour le placebo en combinaison. La survie sans progression est de 0,68 contre 0,58. Ainsi l'équipe conclut que l'ajout de pertuzumab au trastuzumab et au docetaxel comparé au placebo augmente significativement la médiane de survie globale confirmant ainsi les résultats des précédentes études.

4. Utilisation des thérapies ciblées avec d'autres chimiothérapies

4.1. Association de trastuzumab au docétaxel (taxanes)

D'après l'étude HO648g et essai M77001 en première ligne avec le trastuzumab

- H0648g – Slamon et al 2001. L'étude évaluait l'efficacité et la sécurité du trastuzumab chez les patientes MBC HER2+ avec 234 patientes qui ont reçu une chimiothérapie standard contre 235 recevant une chimiothérapie avec du trastuzumab. Les résultats des études ont montré que la progression de la maladie est de 7,4 mois contre 4,6 mois à $p< 0,001$, un taux de réponse évalué à 50% contre 32%. La survie globale est de 25,1 mois contre 20,3 dans l'autre groupe. Ainsi Slamon conclut qu'il y a un réel bénéfice d'une chimiothérapie en 1e ligne avec trastuzumab

- M77001 – Marty et al. 2005 compare en première ligne du trastuzumab avec du docétaxel versus le docétaxel seul chez les patients HER2+ ; les patientes ont reçu 6 cycles de docétaxel 100mg/m² toutes les 3 semaines avec ou sans trastuzumab à 4mg/kg puis 2mg/kg chaque semaine. L'essai a pris 186 patientes. Les résultats ont montré l'association de docétaxel avec du trastuzumab permettait un taux de réponse évalué à 61% contre 34% (à P : 0,002) et une survie de 31,2 mois contre 22,7. L'étude conclut que le trastuzumab concomitant a une efficacité supérieure en première ligne que du docétaxel seul.
- HERTAX essai de phase 2. Hamberg et al. 2011. L'essai comparant 101 patients randomisés. D'une part un groupe recevant une combinaison de trastuzumab avec le docétaxel et d'autre part un groupe avec une thérapie séquentielle d'un simple agent avec du trastuzumab suivi par le docétaxel seul en 1e ligne. Les résultats ont montré une PFS de 9,4 H +D mois contre 9,9 mois pour H ->D pour docétaxel seul avec un taux de PFS évalué à 44% contre 35%. En revanche le taux de réponse (overall response rate) est de 79% contre 53% avec une survie globale de 30,5 mois contre 19,7 mois. L'étude a permis de conclure qu'en première ligne de traitement les patientes MBC avec du docétaxel avaient une PFS similaire à celles recevant la chimiothérapie séquentielle mais que le taux de réponse était bas et la survie n'est pas significativement plus courte.

4.2. Trastuzumab et vinorelbine

- TRAVIOTA - Burstein et al. 2007 : étude de 250 patientes avec 81 patientes évaluable incluant 41 patientes recevant vinorelbine et 40 recevant un taxane. L'étude montre taux de réponse de 51% et 40% pour la vinorelbine du trastuzumab et taxane avec du trastuzumab respectivement. Progression de la maladie de 8,5mois et 6 mois pour vinorelbine et taxane. L'étude conclut que l'association vinorelbine et trastuzumab et taxane avec le trastuzumab étaient actifs en 1e ligne MBC avec un taux de réponse et une efficacité et une tolérance comparable.

- HERNATA – Andersson et al 2011. L'étude compare le docetaxel ou la vinorelbine en 1e ligne de traitement. Les Patientes naïves recevant du docetaxel 100mg/m² à J1 ou la vinorelbine de 30 à 35mg/mg sur J1 et 8 combiné avec le trastuzumab 8mg puis 6mg 1 fois toutes les trois semaines. 143 patientes ont été inclues pour le docetaxel et 141 pour la vinorelbine. Les résultats montrent TTP (Time to progression ; temps de progression) est de 12,4mois contre 15,3mois, survie moyenne de 35,7 contre 38,8mois. L'étude conclut qu'il n'y a pas de supériorité de la vinorelbine mais quelle peut être utilisée en combinaison.

4.3. Anthracyclines

- C'est probablement la chimiothérapie la plus active (Gennari et al. 2008) mais avec des effets indésirables non négligeables comme le cas de la cardiotoxicité. Bowles et al. 2012 ont réalisé une étude sur 12 500 cas avec des cardiomyopathies. Le risque augmente de 4 fois dans la monothérapie avec le trastuzumab contre 7 fois en combinaison avec des anthracyclines. La comparaison a été réalisée chez des patientes naïves. Cortes et al 2009 ont montré que la doxorubicine liposomale diminuait la cardiotoxicité. Dans l'étude de phase II de ECOG 3198 ils ont montré que l'ORR est de 45,7% et la PFS de 10,6mois et OS à 31,8mois. Pour comparer avec la doxorubicine liposomale (wolff et al 2010).

5. Utilisation en première et en deuxième ligne.

<u>Première ligne de traitement.</u>

5.1. Chimiothérapie avec plus ou moins du trastuzumab ou lapatinib

Trois études réalisées par Slamon et al. 2001 comparent une chimiothérapie avec du trastuzumab, l'étude JO17360 de Inoue et al. 2009 sur l'utilisation en mBC de trastuzumab avec du docetaxel et l'étude EGF104535 de Guan et al. 2013 évaluant lapatinib

avec paclitaxel. Les résultats montrent que l'utilisation concomitante d'une thérapie ciblée avec une chimiothérapie avec du docétaxel par exemple modifie la PFS.

5.2. Chimiothérapie avec du lapatinib versus chimiothérapie + trastuzumab

L'essai MA31 de Gelmon et al. 2015 compare le lapatinib à 250mg avec un taxane (paclitaxel 80mg/m² semaine J1 8 et 15) ou du docétaxel puis 24 semaines lapatinib versus trastuzumab avec du taxane. Ainsi l'étude démontre que la PFS dans le groupe avec le lapatinib est de 9.0 mois contre 11,3 mois pour le groupe avec du trastuzumab (p=0,001) ce qui confirme l'efficacité du trastuzumab.

5.3. Chimiothérapie avec du trastuzumab et du pertuzumab

L'étude CLEOPATRA réalisé par Baselga et al. Swain et. 2013

<u>En seconde ligne ;</u>

Plusieurs études comparatives ont été réalisée pour l'utilisation de chimiothérapie en seconde ligne.

- Chimiothérapie avec plus ou moins trastuzumab ou lapatinib
    - Geyer 2006 ; Geyer et al.
    - German breast group 26 breast international group 03-05 study ; Von Minchwitz et al. 2009

- Chimiothérapie et trastuzumab ou chimiothérapie et lapatinib
    - CEREBL ; Pivot et al. 2015

- Lapatinib et trastuzumab
    - EGF104900 study ; Blackwell et al. 2012

- TDM1
    - EMILIA 2012 Verma et al. Lors des différents essais cliniques (la première en 2010) l'utilisation du TDM1 était réalisée à raison 1 cure de 0,3mg/kg à 4,8mg/kg toutes les trois semaines. La mise en évidence par l'essai EMILIA avec des patients à cancer HER2+ localement avancé ou métastasé qui ont été traité au préalable par du trastuzumab et un taxane. L'étude réalisée comparant le TDM1 versus le lapatinib + la capécitabine. La PFS survie sans progression est de 9,6 mois contre 6,4 mois avec une médiane de suivi de 13 mois.

    - TH3RESA ; Krop et al. 2014 ; C'est une étude de phase III randomisée sur 602 patientes avec deux bras ; un contenant du TDM1 à 3,6mg/kg contre TPC : capécitabine et le trastuzumab avec la capécitabine. L'étude montre sur 6,2 mois de PFS médian contre 3,3 mois pour le TPC.

<u>L'utilisation du TDM1, quel apport dans la thérapeutique ?</u>

- TH3RESA et EMILIA : voir ci-dessus.

- MARIANNE : Essai de phase III randomisée en trois bras ; d'une part l'administration de TDM1 avec du Pertuzumab ou TDM1 contre placebo versus une combinaison de trastuzumab avec des taxanes (Docetaxel ou paclitaxel) chez des patientes HER2+ en progression ou localement avancé recevant du TDM1 toutes les 3 semaines. L'étude est réalisée chez 1095 femmes. La PFS s'élève chez les femmes recevant TH (trastuzumab) 13,7 mois contre TDM1 seul 14,1 et 15,2 mois chez les patientes recevant du TDM1 avec du pertuzumab.

- <u>Etude en cours (D'après Martinez et al. 2016)</u>

    - STELA : étude de phase I non randomisée, chez des femmes MBC en 3e ligne de traitement avec de l'Abraxane à J1 de chaque cycle et du TDM1 un jour toutes les 3 semaines concomitamment avec du lapatinib tous les

jours. L'essai est réalisé sur 18 patientes. L'essai évalue la tolérance et la sécurité des produits.

- B022572 : Essai de phase Ib/II non randomisé, évaluant l'administration de T-DM1 avec du docetaxel et du pertuzumab sur 150 patientes. Le TDM1 est administré avec le docetaxel à J1 toutes les 3 semaines pour 6 cures de chimiothérapie. L'essai évalue la sécurité et les doses toxiques.

- BO25430 ; essai de phase II sur 2000 femmes. Il évalue le TDM1 seul contre du pertuzumab avec ou non du paclitaxel chez des patientes prétraitées par TDM1 recevant toutes les 3 semaines. L'étude évalue la sécurité du TDM1.
- BO22857 ; étude de phase II comparant le TDM1 en adjuvant ou en néo adjuvant après l'administration d'anthracyclines chez des patientes (153 au total). Le TDM1 est administré à 3,6mg/kg toutes les 3 semaines pour 17 cycles. L'étude évalue la sécurité et ORR (objective response rate).

- TEAI ; étude de phase II néo adjuvant comparant l'efficacité en néo adjuvant du TDM1 avec lapatinib suivi de l'Abraxane versus trastuzumab avec lapatinib suivi de paclitaxel TDM1 3 ,6mg/kg toutes les 3 semaines

- KAITLIN ; III randomisée comparant le trastuzumab 8mg/kg suivi de 6mg/kg et le paclitaxel 840mg suivi de 420mg et un taxane vs TDM1 3,6mg + pertuzumab. Chez des patientes recevant un traitement adjuvant stage précoce. L'étude évalue la PFS.
- KATHERINE ; phase III randomisée évaluant l'administration de TDM1 contre du trastuzumab avec 3,6mg/kg ou trastuzumab à 6mg/kg en intraveineux toutes les 3 semaines pour 14 cycles. Puis ajout de la radiothérapie et ou une hormonothérapie sur un total de 1484 personnes afin d'évaluer la PFS.

- KRISTINE ; phase III néo-adjuvant randomisée de TDM1 avec du Pertuzumab vs du docetaxel avec le carboplatine plus du trastuzumab et du pertuzumab. Les patientes recevant néo adjuvant 6 cycles toutes les 3 semaines dans la cohorte A ont un schéma ; docetaxel + carboplatine + trastuzumab + pertuzumab. Cohorte B reçoivent ; TDM1 + pertuzumab suivi d'une chirurgie et auront par la suite un traitement adjuvant. en Adjuvant la cohorte A reçoit du T+P et cohorte B ; TDM1 + pertuzumab. L'étude évalue sur 432 patientes le pCR.

2. Évaluation des protocoles internationaux et européen.

Différentes recommandations ont été établies au niveau européen et au niveau international. Nous utiliserons les recommandations de Nice saint Paul, Saint Gallen et NCCN.

Comparaison de Nice Saint paul, Saint Gallen, et NCCN.

- Concernant les recommandations de Saint Gallen 2015,

Pour les cancers ER-/HER2+ dans le cas T1a node négative pas de traitement proposé, si T1 b,c sans ganglions ils proposent une chimiothérapie avec du trastuzumab, une chimiothérapie à base du paclitaxel et 12 mois de trastuzumab sans anthracycline. Dans le cas de cancer de haut grade, il sera proposé des anthracyclines ; les taxanes avec le trastuzumab sera continué pendant 12 mois. En revanche si les anthracyclines sont mal tolérées il y a possibilité d'utiliser une TCH (taxotère carboplatine et trastuzumab). Par ailleurs il y a une proposition d'une association de chimiothérapie cytotoxique avec des taxane et des anthracyclines. Dans ce cas le trastuzumab sera administré de préférence concomitamment à la chimiothérapie.

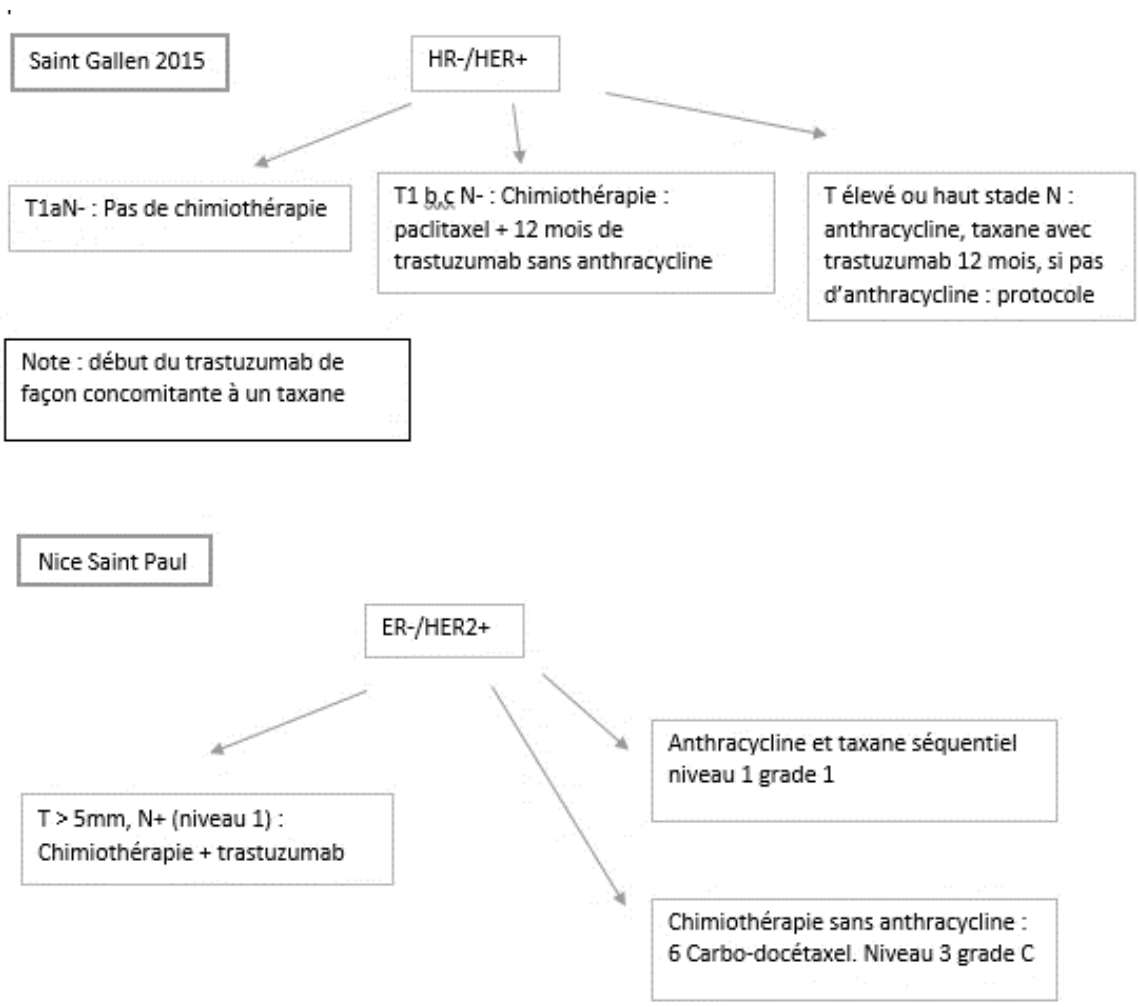
Quels critères en faveur d'une chimiothérapie ? Selon Saint Gallen les critères suivant un cancer de grade 3, un Ki élevé, un taux RH faible, un statut HER2+, un statut triple négatif, une tumeur supérieure à 3N+, et un score génomique haut sont des critères qui doivent permettre d'administrer une chimiothérapie.

Deuxièmement il existe des recommandations établies par Nice Saint paul ;

Ils proposent une chimiothérapie + du trastuzumab si la taille de la tumeur est supérieure à 5mm et s'il y a une atteinte de ganglions (N+ niveau 1). L'association d'anthracycline et de taxane se fait en séquentiel niveau 1 grade A et la chimiothérapie sans anthracyclines option 6 carboplatine docetaxel pour le niveau 3 de grade C. Les facteurs de risque et le décès sont pris en compte.

Selon C. Cuvier 2015, Nice Saint Paul propose une approche selon le phénotype RH, le statut HER2 et facteurs de risque de récidive et de décès

Figure 50: Récapitulatif des protocoles



NCCN

Pour les chimiothérapies adjuvantes il sera préféré selon le NCNN 2016 de suivre deux protocoles possibles. Les approches dépendent de la sensibilité à l'hormonothérapie et au trastuzumab, les facteurs de risque et la récidive et le décès sont pris en compte.

- AC suivi par T (Doxorubicine / cyclophosphamide suivi par le paclitaxel) + du trastuzumab avec plus ou moins du pertuzumab
- TCH :(docetaxel + carboplatine / trastuzumab) avec plus ou moins du pertuzumab

Les conditions selon le NCCN sont de réaliser la chimiothérapie chez des patientes HER2+ avec des ganglions axillaires. Le trastuzumab peut être incorporé dans la thérapie adjuvante (catégorie 1). Le trastuzumab devrait être considéré pour les patientes avec un statut HER2+, n'ayant pas de ganglion (node tumors) supérieur ou égal à 1 cm (catégorie 1). Le traitement par trastuzumab devrait être donné simultanément avec du paclitaxel dans un protocole AC suivi par le paclitaxel et devrait être administré pour un an de traitement. Enfin une cure à base de pertuzumab peut être administrée chez les patientes ayant une tumeur de taille supérieure ou égale à T2 ou supérieure ou égale à N1, HER2+ dans le cas de stade précoce en préopératoire. Celles qui n'ont pas reçu de cure à base de pertuzumab peuvent la recevoir en adjuvant.

L'association de chimiothérapie selon NCCN :

Avec le trastuzumab ; une association AC puis du paclitaxel et de trastuzumab concomitamment. L'utilisation d'un protocole TCH est envisageable. Par ailleurs il existe d'autres possibilités ; du docetaxel avec du trastuzumab puis FEC/ AC puis TH ou TxCT ou enfin une chimiothérapie puis trastuzumab.

Figure 51: Recommandations du NCCN 2015/2016

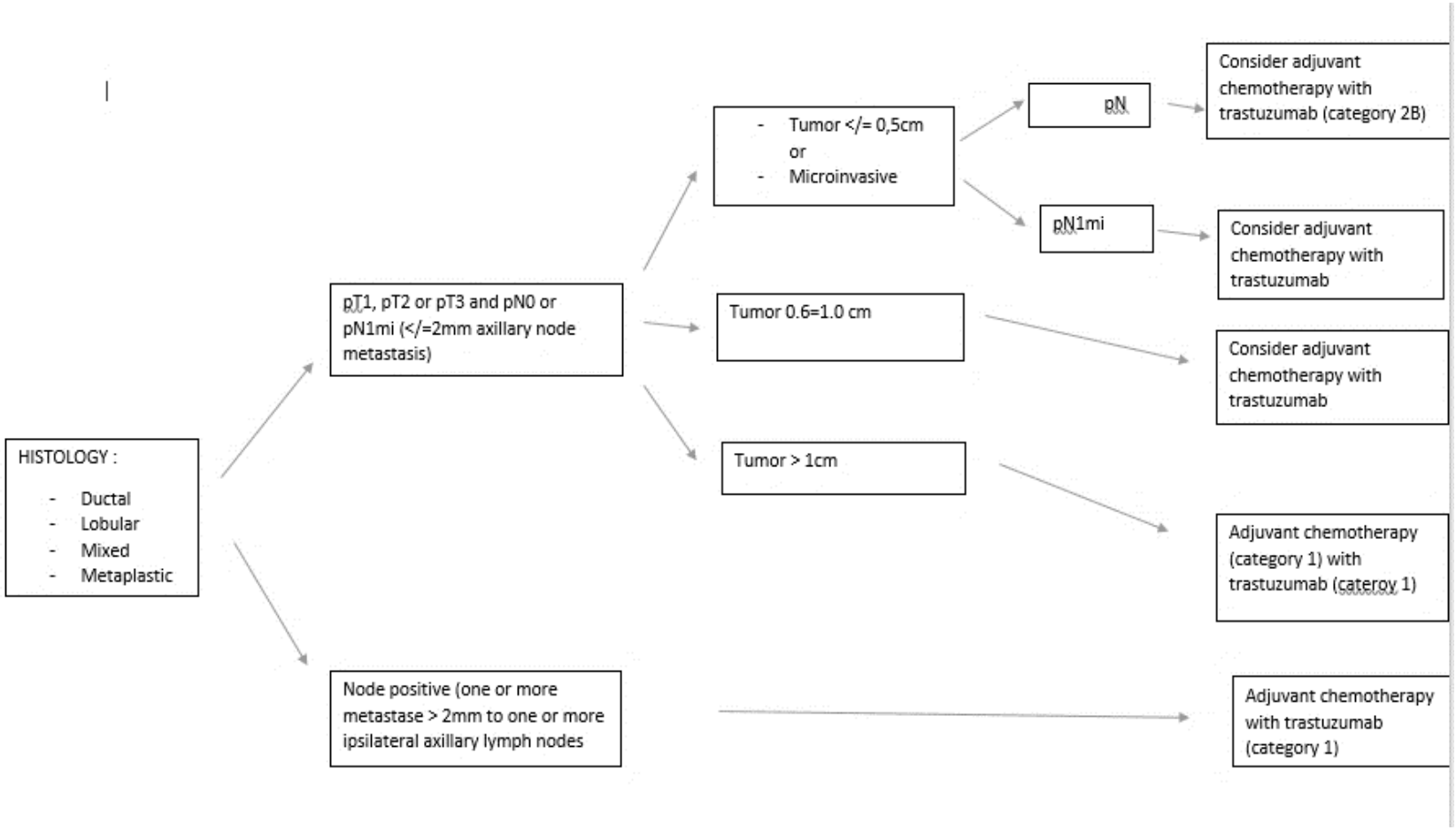
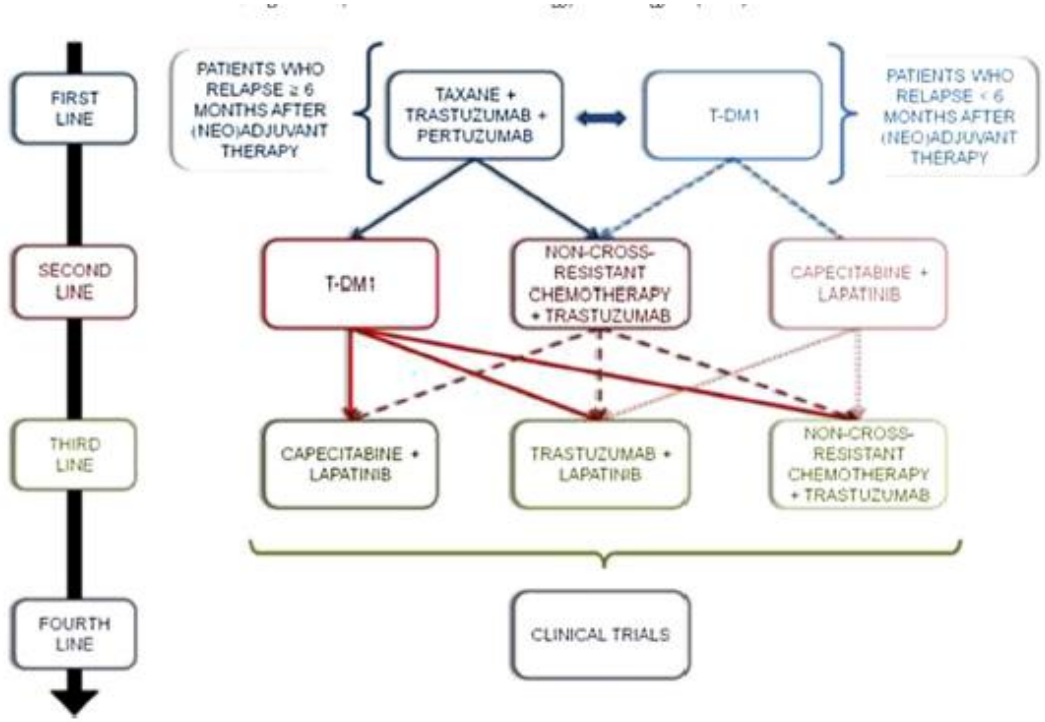


Figure 52: Comparatif traitement entre le NCCN (international) et ESMO (European society for medical oncology) 2015

	NCCN	ESMO
	Chemotherapy (adjuvant setting)	
HR-positive/HER2-positive disease	Endocrine therapy only in T1aN0M0 disease; endocrine therapy alone or endocrine therapy plus adjuvant chemotherapy plus trastuzumab in T1apN1miM0 or T1bN0M0 disease; with endocrine therapy plus chemotherapy plus trastuzumab disease in patients with T1-3N0M0 or T1-3NanyM0 disease.	Chemotherapy plus trastuzumab even in patients with T1aN0M0 disease.
HR-positive/HER2-negative disease	-Chemotherapy indicated in node-positive tumors and tumors >0.5 cm with high recurrence score. -Chemotherapy may be considered in tumors ≤0.5 cm and pT1mi and in tumors >0.5 cm with intermediate recurrence score. OncoTypeDx test should be considered in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative disease, and if not performed then the decision is based upon classic prognostic/predictive features.	Chemotherapy indicated in high-risk steroid receptor positive tumors or luminal-A like tumors with extensive local disease
HR-negative/HER2-positive disease	Chemotherapy plus trastuzumab should be considered for tumors T1apN1miM0 disease and for T1bN0M0 disease.	Chemotherapy plus trastuzumab even in patients with T1aN0M0 disease.
Preferred regimens	*HER2-negative*: Dose-dense AC – Paditaxel q2w Dose-dense AC – Paditaxel weekly TC *HER2-positive*: AC – paclitaxel + trastuzumab (+/– pertuzumab) TCH +/– pertuzumab	Anthracycline-based chemotherapy recommended. Addition of taxanes to adjuvant anthracycline-based chemotherapy improves outcome independently of age, nodal status, tumor size, grading, steroid receptor expression. Dose dense schedules should be considered in highly proliferating tumors
Neo-adjuvant setting		
HER2 targeted therapy	Patients with HER2-positive disease should receive trastuzumab plus chemotherapy in the neodjuvant setting. Pertuzumab can be administered additionally in tumours ≥ T2 or node-positive tumours. Pertuzumab can be administered additionally in tumours ≥ T2 or node-positive tumours. If pertuzumab was not administered in the neoadjuvvant setting pertuzumab may be given as additional adjuvant therapy	For HER2-positive disease, concurrent taxane and anti-HER2 therapy is recommended since it increases the rate of pathological complete response. Anthracycline-based chemotherapy should be incorporated in the treatment regimen. No mention for the use of pertuzumab in the neo-adjuvant setting.
Chemotherapy (metastatic setting)		
Indications of chemotherapy	-Steroid receptor negative disease, -Endocrine refractory steroid receptor positive disease -Steroid receptor positive disease with visceral crisis	-Rapidly progressive disease -Proven endocrine resistance
Preferred agents for HER2-negative disease	Doxorubicine, pegylated-liposomale doxorubicine, paclitaxel, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, eribuline	In patients pre-treated (in the adjuvant or metastatic setting) with an anthracycline and a taxane, capecitabine, vinorelbine or eribulin are the preferred choices. Additional choices include gemcitabine, platinum agents, taxanes, and liposomal anthracyclines.
Role of combination chemotherapy	There is no compelling evidence that combination chemotherapy is superior to single-agent treatment	-Rapid clinical progression -Life threatening visceral metastases -Need for rapid symptom and/or disease control

D'après Discrepancies between ESMO and NCCN breast cancer guidelines an appraisal – Zagouri 2014

Figure 53: Proposition d'un algorithme dans la prise en charge des cancers



D'après Puglisi et al. 2016

Puglisi et al. propose un algorithme dans le choix des thérapeutiques selon les dernières études réalisées

PARTIE 4 : Perspectives thérapeutiques et non thérapeutiques

1. Essai avec l'afatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase en association à la vinorelbine

Un essai d'afatinib (BIBW 2992) avec l'association de vinorelbine contre du trastuzumab chez des patientes HER2+ métastatique avec une progression suite à une précédente thérapie trastuzumab. Il s'agit de l'essai LUX BREAST1 qui est un essai en phase III, randomisé avec l'administration d'Afatinib concomitant à la vinorelbine versus une association de trastuzumab avec vinorelbine dans une population de patientes qui sur-expriment HER2 en situation métastatique et qui ont eu soit une progression suite à un prétraitement antérieur à base de trastuzumab d'après Harbeck et al. 2016. L'étude compare chez les patientes ayant reçu une posologie d'afatinib à 40mg/j + vinorelbine 25mg/m2 par semaine contre l'administration de trastuzumab avec une dose de charge de 4mg/kg puis 2mg/kg. Les résultats montrent que le suivi médian est de 9 mois. Toutefois, il n'y a pas d'amélioration de la progression free survival PFS évaluée à 5,5 pour le groupe recevant de l'afatinib contre 5,6 dans l'autre groupe avec des effets indésirables de grade 3 assimilés à une haute neutropénie et une leucopénie. Leur conclusion montre que la thérapie trastuzumab reste la plus adaptée en 1e ligne.

Figure 54: Comparaison de la DFS entre l'administration d'Afatinib versus Trastuzumab

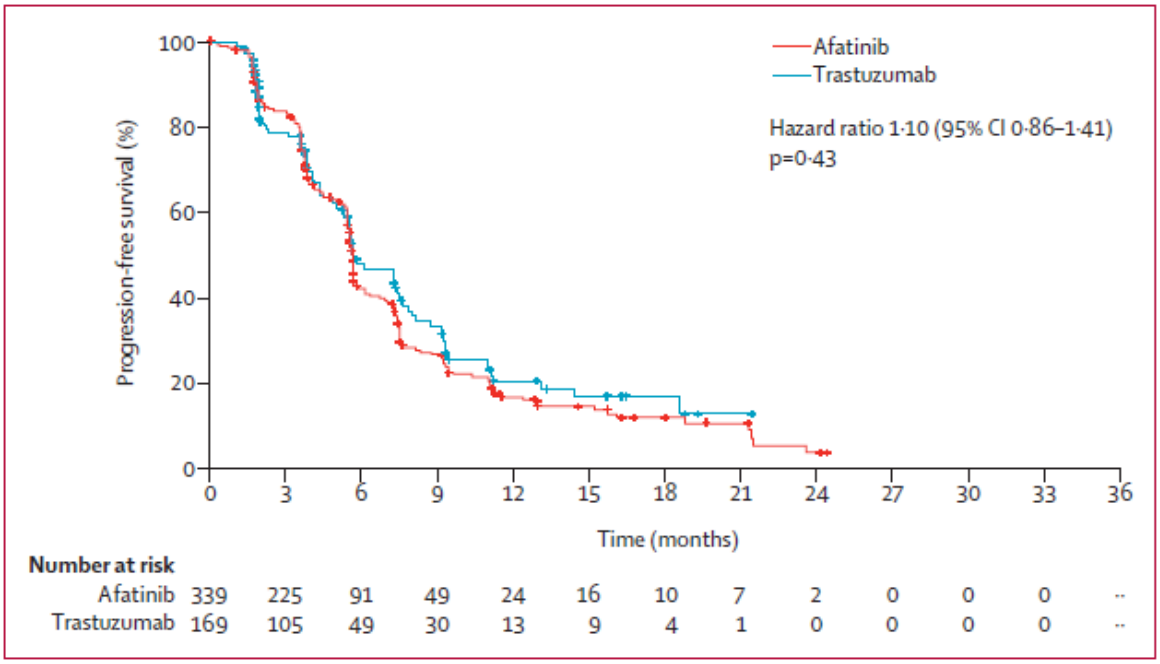
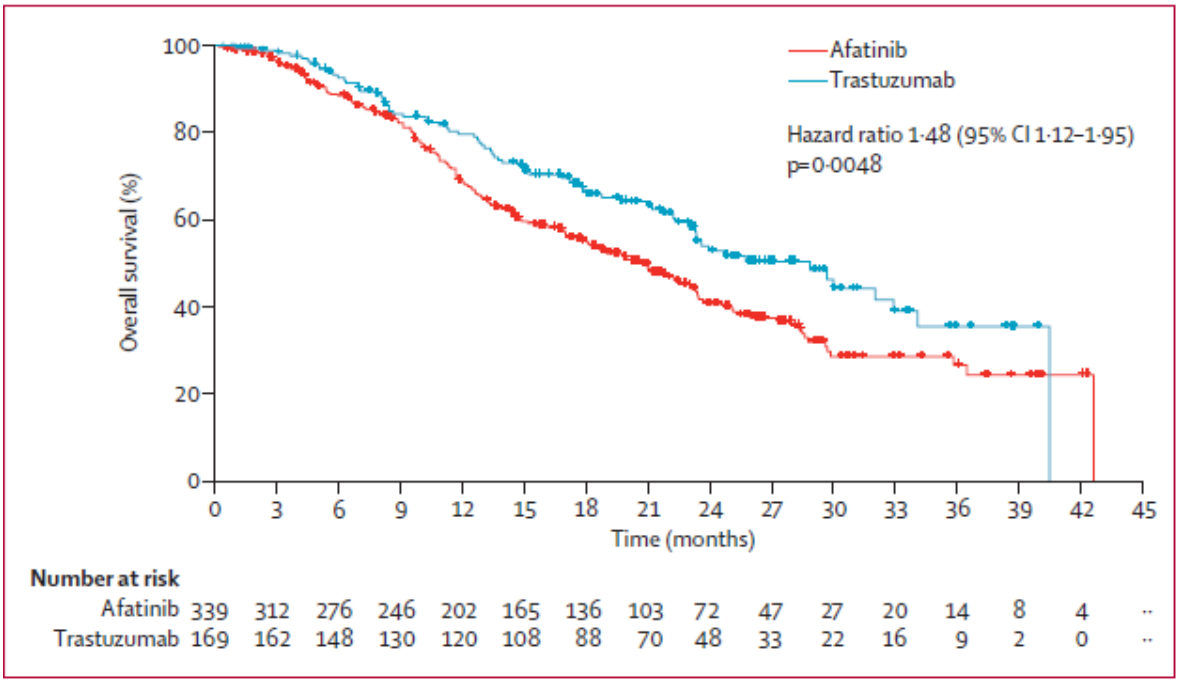


Figure 55: Survie globale : différence entre l'Afatinib et le trastuzumab



D'après Harbeck et al. 2016

2. Le bévacizumab

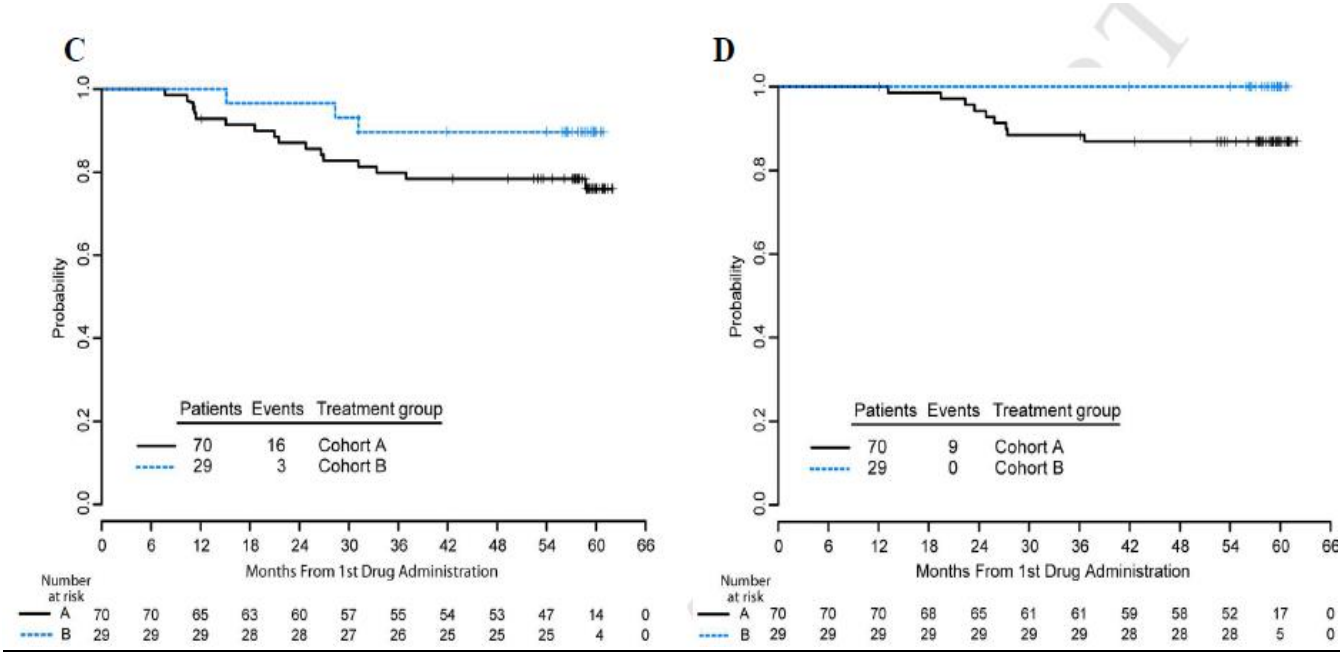
L’utilisation de l'epirubicine en association avec du cyclophosphamide suivi par du docétaxel avec du trastuzumab et du bévacizumab en néo-adjuvant a été réalisée dans l'essai de phase II du NSABP paru le 20 juillet 2016. (Smith et al.) Le but est de comparer une administration de bévacizumab dans le cas de LABC ou de PS3BC comparant ainsi des patients recevant 3 semaines de traitement avec 4 cycles de EC à 90/600mg/m² suivi de 4 cycles de docétaxel à 100mg/m². La dose de trastuzumab plus du bévacizumab est de 15mg/kg pendant 1 an. Ainsi selon les résultats le suivi médian est de 59,2mois. La pCR dans les LABC est de 46%. La combinaison de trastuzumab avec le bévacizumab a été montré au cours des essais de phase de phase I. Au cours des essais la combinaison avait démontré une réponse clinique objective de 48% et une médiane de progression de 7,1 mois et une survie globale (OS) de 43,8 mois. Le NSABp a pour objectif d'évaluer l'efficacité lorsqu'il y a une association dans des thérapies néo-adjuvante et adjuvante comportant du bévacizumab avec une chimiothérapie concomitante d'anthracycline, de cyclophosphamide suivi de docétaxel et du trastuzumab. La pCR correspond à la pathologic complete response.

Ainsi l'étude montre que l'ajout de thérapie ciblée (le bévacizumab) avec une autre chimiothérapie n’augmente pas de cardiotoxicité (incidence évaluée à 4%). le pathological clinical response en néo-adjuvant pour les cancer du sein est de 46% pour LABC. A cinq ans la survie sans rechute (RFS) et la survie globale sont notable elles sont de 76% et 86,9% chacune. Ce qui est intéressant, d'après leur conclusion, dans cette association c'est la forte RFS et OS dans les populations à haut risque même si la pCR (réponse pathologique complète) est comparable à d'autres protocoles de chimiothérapie avec du trastuzumab.

Cohorte A : Néo-adjuvante femme de stade IIIa IIIb IIIc, et cohorte B : pN2 ou pN3

Deux autres études ont été réalisées pour le bévacizumab. D'une part le BETH qui est un essai de phase III randomisé d'une thérapie adjuvante chez des patientes à haut risque comparant ainsi une chimiothérapie avec du trastuzumab et une chimiothérapie avec du trastuzumab et bévacizumab. Et enfin l'essai AVEREL est une étude cette fois ci comparant l'effet en première ligne de traitement avec du bévacizumab qui est administré avec du trastuzumab et du docetaxel en comparaison sans bévacizumab.

Figure 56: Recurrence free survival en C et Overall survival en D



D'après Smith et al. 2016

3. Les inhibiteurs de mTOR : Everolimus

Loi et al. 2013 ont démontré qu'environ 39% des patients qui présentaient un cancer du sein HER2+ avaient une mutation de la PIK3CA. Dans les essais de phase 3 BOLERO1 comparant l'association d'everolimus en combinaison au trastuzumab et au paclitaxel comme 1e ligne de traitement pouvait permettre de contourner les résistances liées au trastuzumab. D'autres combinaisons ont été proposées le BYL 719 avec le T-DM1, le XL147.

Par ailleurs il y a eu d'autres études menées sur l'intérêt de l'Everolimus. En effet celui-ci est capable d'inhiber la voie de la PI3K/AKT/mTOR et ainsi d'empêcher la survie cellulaire et sa progression. Un ensemble d'études ont été menées. BOLERO-3 (André et al. 2014) de phase 3 randomisée a été menée sur 569 patientes recevant du trastuzumab et de la vinorelbine. Celles-ci avaient eu une résistance au trastuzumab et un traitement à base de taxane. L'étude avait montré en que le suivi médian était de 20 mois avec une survie sans progression médiane de 7 mois avec l'everolimus contre 5,78 mois avec le placebo. Selon Andre et al. 2014, l'ajout d'everolimus au trastuzumab avec la vinorelbine augmente la survie sans progression et s'avère être une réelle alternative.

4. Inhibiteurs de l'HSP 90

Le représentant de la classe des HSP90 est la tanespimycine qui permet de diminuer l'activité de HER2 et ainsi empêchant une signalisation cellulaire. L'utilisation de tanespimycine a démontré qu'il y avait des résultats intéressants chez les patientes réfractaires au trastuzumab, ce qui a permis de développer un autre inhibiteur qui a fait l'objet d'étude en 2007 (Alvespimycine). Modi et al. 2011 ont montré que des cellules réfractaires au trastuzumab avaient une sensibilité à l'inhibition de l'HSP90. L'équipe de Modi et al. 2013 ont donc réalisé une étude sur l'utilisation de retaspimycine HCL en combinaison avec le trastuzumab dans des cancers HER2+ avancés à une dose de 300mg/m² hebdomadaire avec 6mg/kg de trastuzumab toutes les 3 semaines. Ainsi les résultats ont montré une stabilité de la maladie chez 62% des patientes. Dans la première étude de 2011 Modi montrait que la OR (réponse globale) était de 22% avec une pCR de 59% et une PFS médiane de 6 mois, et une OS médiane de 17 mois. Par ailleurs Jhaveri et al. 2014 ont montré que l'utilisation de Ganetespib à 200mg/m² aux jours 1, 8 et 15 sur 28 jours de cycle avait des bénéfices (taux de bénéfices cliniques à 60%) avec l'utilisation concomitante du trastuzumab et du paclitaxel.

Enfin pour finir, une étude de phase 1B/2 sur inhibiteur de HSP90 nommé AUY922 en association avec du trastuzumab chez des patientes HER2+ métastatiques a été publié en 2016 (Kong et al. 2016). L'étude a pour but de comparer l'injection AUY922 de façon hebdomadaire avec des doses progressives en association à du trastuzumab à 2mg/kg par semaine pour l'étude de phase 1B suivi par une phase 2 qui suit le même protocole à dose recommandée. L'étude évalue la dose maximale tolérée et la dose recommandée ainsi que l'évaluation de l'activité anti-tumorale. 45 patientes ont eu l'administration de ce protocole. Avec une dose évaluée à 70mg/m² le taux de réponse globale est de 22%, 48% des patientes présentaient une stabilité de la maladie. Selon leur conclusion, ces résultates permettent de réaliser le bénéfice de l'association d'un inhibiteur de l'HSP90 avec du trastuzumab. Les résultats sont similaires avec ceux ayant eu de la tanespimycine. La médiane de survie sans progression et la survie globale sont de 3,94 mois et 12,65 mois respectivement.

Les auteurs affirment qu'il y a lors d'une combinaison AUY922 à 70mg/m² et du trastuzumab avec une thérapie classique, celle-ci était bien tolérée et active sur les patientes en échec thérapeutique mais justifie une expérimentation à plus grande échelle.

5. Le Neratinib

Le neratinib est un inhibiteur de tyrosine kinase, il fait suite au lapatinib et à l'afatinib. Comme nous avons vu précédemment le Lapatinib a fait ses preuves dans les différents essais réalisés pour montrer son efficacité dans les traitements HER2+ et ainsi pouvant se révéler comme une alternative aux traitements chez les patientes qui présentent une résistance au trastuzumab.

Le neratinib est donc un inhibiteur irréversible de récepteurs HER2 ciblant les récepteurs HER1, HER2 et HER4 et qui induit une diminution de phosphorylation des récepteurs avec une baisse de la transduction du signal. Il cible plus particulièrement la partie intracellulaire du récepteur à l'inverse du trastuzumab. C'est pourquoi selon les études celui-ci peut être considéré comme une alternative du fait de son mécanisme d'action différent.

Dans le cas du cancer du sein métastatique ; des essais de phase I (Wong KK et al. 2006) ont démontré que la dose maximale tolérée est de 240mg/kg avec comme effets indésirables principaux des troubles gastro-intestinaux, de la fatigue. Au cours des études il a été administré de façon concomitante au paclitaxel et au trastuzumab selon l'essai phase I de NSABP FB8 avec une dose max de 200mg. D'autre part un essai de phase 2 a été réalisé chez des patients traités soit avec une thérapie à base de trastuzumab ou sans administration de celui-ci. Ainsi les résultats démontrent que le taux de réponse objective est de 24% pour les patientes avec un précédent traitement au trastuzumab contre 56% (Burstein et al. 2010) et une survie sans progression médiane de 22,3 et 39,6 semaines respectivement.

Dans les essais de nératinib avec la vinorelbine, le choix se portait sur des patientes HER2+ métastatiques pré-traitées par une thérapie anti-HER2. La dose max est de 240mg avec une activité anti tumeur de 8% pour lapatinib et 41% sans prétraitement lapatinib. La survie sans progression est évaluée à 48 semaines contre 22,7 pour un prétraitement.

Une autre étude de phase II concernant l'association de nératinib avec du paclitaxel à 240mg + 80mg/m² à J1,8,15 respectivement montre une ORR de 73% avec 7% de réponse complète (CR) et 9% présentaient une stabilité à 24 semaines (Chow et al. 2013)

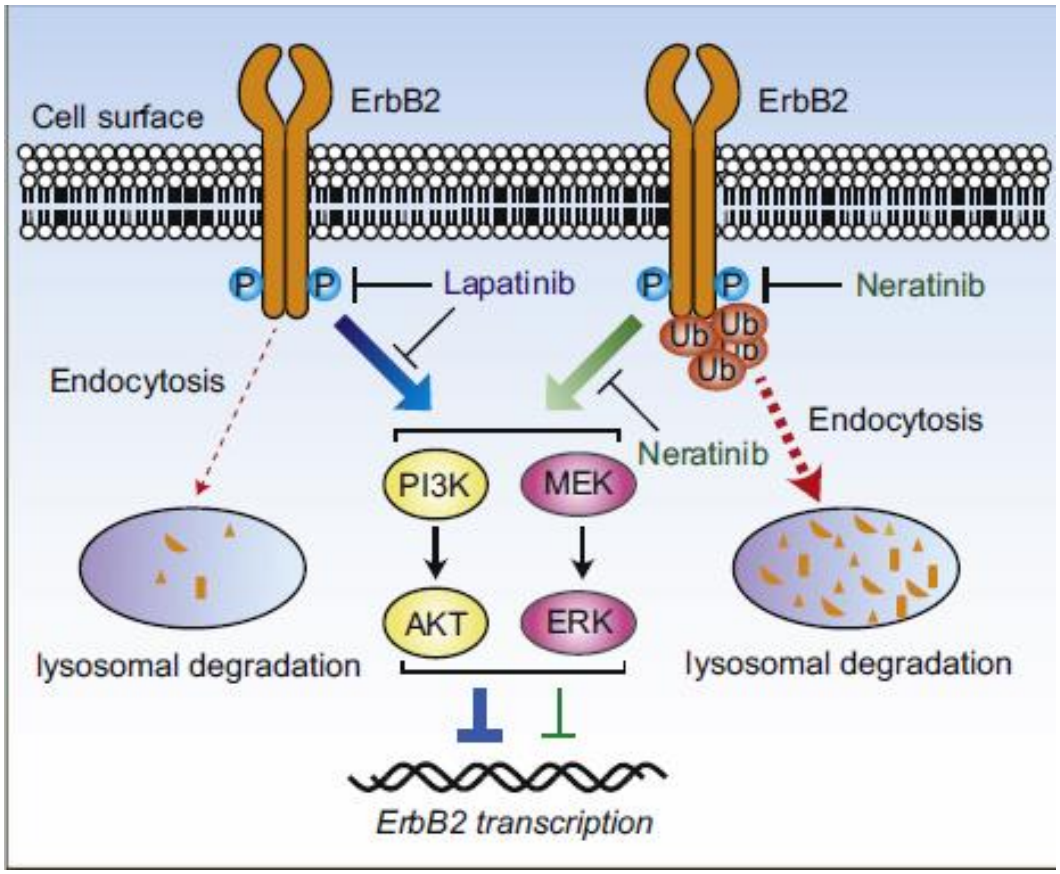
Enfin une dernière étude de phase I et II pour évaluer des associations avec la capécitabine à 1500mg/m² a été réalisée ; une ORR de 64% contre 57% chez les patients recevant la capécitabine fut démontrée. La survie sans progression médiane est évaluée à 40,3 semaines pour les

patientes n’ayant pas eu une précédente chimiothérapie à base de lapatinib contre 35,9 chez celles qui en avaient bénéficié (Saura et al. 2014).

Quelle utilisation après le trastuzumab ? Chan et al.2016 ont réalisé une étude de phase 3, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 12 mois de neratinib après le trastuzumab en adjuvant pour un stade précoce de statut HER2+ sur 280 femmes. La survie sans récidive : Disease free survival DFS est évaluée à 2 ans 70 cas de progressions pour les femmes sous neratinib versus 109 placebo. Le taux de DFS est de 93,9% dans le groupe nératinib contre 91,6% placebo. Quelle différence entre le lapatinib et le neratinib ? Selon Zhang et al. 2016 ils ont étudié l'hyperexpression sur des cellules amplifiées type SKBR2, AU565 et HCC1954. Ils ont traité ces cellules par du lapatinib d'une part et du neratinib d'autre part à raison de 500nM. Ils ont démontré que le niveau d'expression était sensiblement différent entre l'induction d'un traitement par lapatinib et nératinib. Le premier augmente l'abondance d'erbB2 tandis que le second la diminue. Toutefois le niveau d'expression de l'ARNm d'erbB2 est similaire.

Quelle est la possibilité d’induire une endocytose et une régulation par l'ubiquitine après l'administration de nératinib ? Toujours après avoir traité les cellules SKBR3 et AU565, les résultats suggèrent que le traitement par le nératinib induit l'endocytose d'erbB2. En effet l'ubiquitine qui joue un rôle dans l'endocytose a été étudiée, et notamment l'ubiquitylation d'erbb2 après l’administration du lapatinib et du neratinib (Clague et al. 2012). Ainsi l'administration de neratinib induit une endocytose et une dégradation puisqu'il était en mesure de réguler négativement POH1 de la sous unité 26s du protéasome (celui-ci régule l'ubiquitylation). Ainsi le blocage de protéasome augmente l'ubiquitylation d'erbB2 (Liu et al. 2009). D'autre part, la protéine HSP90 chaperonne permet au récepteur ErbB2 d'être stable au niveau de cellule. Selon McDonough et al. 2016 cette stabilité est en lien avec des liaisons particulières et la dissociation de HSP90 en recrutant à la fois HSP70 et CHIP ce qui induit ainsi l'ubiquitylation.

Figure 57: Régulation de l'expression d'ErbB2 par le lapatinib et neratinib



d'après Zhang et al. 2016

Tableau 14: Récapitulatif essais sur le Nératinib

NCT00445458	I/II	A Phase 1/2 Study of HKI-272 (Neratinib) in Combination With Paclitaxel (Taxol) in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer	115	Active not recruiting
NCT00777101	II	Study Evaluating Neratinib Versus Lapatinib Plus Capecitabine for ErbB2 Positive Advanced Breast Cancer	233	Active not recruiting
NCT02236000	I/II	A Dose-Escalation Study Evaluating the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With Neratinib in Women With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer	63	Recruiting
NCT00878709	III	Study Evaluating the Effects of Neratinib After Adjuvant Trastuzumab in Women With Early Stage Breast Cancer	2840	Active not recruiting
NCT00398567	I/II	A Phase 1/2 Study of HKI-272 (Neratinib) in Combination With Trastuzumab (Herceptin) in Subjects With Advanced Breast Cancer	45	Active not recruiting
NCT01008150	II	Phase II Randomized Trial Evaluating Neoadjuvant Therapy With Neratinib and/or Trastuzumab Followed by Postoperative Trastuzumab in Women With Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer	141	Active not recruiting
NCT01423123	I	Combination of Weekly Paclitaxel With Neratinib and Trastuzumab in Women With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer	21	Completed
NCT00915018	II	Study Evaluating Neratinib Plus Paclitaxel VS Trastuzumab Plus Paclitaxel in ErbB-2 Positive Advanced Breast Cancer	480	Active not recruiting
NCT01111825	I/II	Temsirolimus Plus Neratinib for Patients With Metastatic HER2-Amplified or Triple Negative Breast Cancer	65	Active not recruiting
NCT00741260	I/II	Study Evaluating the Combination of Neratinib and Capecitabine in Solid Tumors and Breast Cancer	105	Active not recruiting
NCT00706030	I/II	Study Evaluating Neratinib (HKI-272) in Combination With Vinorelbine in Subjects With Solid Tumors and Metastatic Breast Cancer	92	Active not recruiting
NCT00300781	II	Study Evaluating HKI-272 (Neratinib) in Subjects With Advanced Breast Cancer	137	Active not recruiting
NCT01494662	II	HKI-272 for HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases	105	Recruiting
NCT01670877	II	Neratinib +/- Fulvestrant in Metastatic HER2 Non-amplified But HER2 Mutant Breast Cancer	70	Recruiting
NCT01808573	III	A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting	600	Recruiting
NCT02400476	II	A Study Looking the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients With Early-Stage HER2+ Breast Cancer Treated With Neratinib and Loperamide	70	Recruiting
NCT01042379	II	I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer	1200	Recruiting
NCT00146172	I	Study Evaluating HKI-272 in Tumors	72	Completed
NCT01953926	II	An Open-label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR Gene Amplification	192	Recruiting

S. Rakesh Tiwari, Mishra, Abraham. 2016

Blocage de cyclin dependent kinsae inhibitors (CDKI)

Les CDK 4/6 comme nous l'avons vu au cours du chapitre 2 interviennent pour former un complexe avec les cyclines de type D1 et la pRB (protéine du rétinoblastome). Elles permettent d'intervenir dans l'inactivation de la pRB au niveau de la phase G1 à S.

La FDA a approuvé l'utilisation d'un inhibiteur de CDK 4/6 nommé le palbociclib dans les combinaisons avec le letrozole pour les cancers ER+/HER2- avancés et métastatiques. L'utilisation dans le cancer du sein HER2+ en association avec le trastuzumab a permis de montrer une amélioration de l'inhibition des cellules HER2+. Un essai de phase II (Mayer EL 2015) est

en cours d'utilisation pour évaluer l'efficacité et la sécurité de palbociclib et de trastuzumab avec ou sans letrozole dans les MBC (cancers métastatiques) recevant une chimiothérapie antérieure avec du trastuzumab.

6. Essai clinique I-SPY2

C'est un essai de phase II dont les premières publications des résultats sont parues en juillet 2016. Les patientes sont réparties dans plusieurs cohortes avec différents agents à évaluer en situation néo-adjuvante afin de connaitre la réponse pathologique complète chez des patientes atteintes de cancer de haut risque (stade II à III) et qui sont choisies avec différents sous types au niveau des gènes. Les premiers résultats permettent de continuer l'étude en phase 3. Dans la classification les chercheurs ont répertorié selon 8 sous types de marqueurs basés sur HER2, récepteur hormonaux et 70 gènes. Le protocole a été évalué à partir de 10 signatures de gènes.

1e cohorte : utilisation de Veliparib et carboplatine chez les cancers du seins triple négative

2e cohorte : Neratinib pour les patientes de statut HER2+ : l'essai est réalisé par Park et al. et publié dans *the New england journal of medicine* 2016. Les patientes ont toutes reçu du paclitaxel avec du trastuzumab suivi de doxorubicine et de cyclophosphamide. Le Neratinib quant à lui a été administré à une dose de 240mg/jour pour les 12 semaines en plus de la chimiothérapie et cela comparé à un groupe contrôle. En tout 115 patientes ont eu l'administration de neratinib contre 78 recevant le traitement de contrôle qui est composé pour 56 patientes de paclitaxel seul et chez 22 patientes à la fois du trastuzumab et du paclitaxel. Ainsi les résultats ont montré que la pCR est de 56% dans le groupe recevant le neratinib contre 33% dans l'autre groupe. La probabilité de réussite en phase III est évaluée à 79%/

Concernant l'essai de I-SPY2 phase III à propos du T-DM1 associé au pertuzumab, a été réalisé sur 248 patientes HER2+ avec une tumeur supérieure à 2,5cm. Elles ont été randomisées dans un groupe recevant du paclitaxel avec du trastuzumab, dans un groupe recevant T-DM1 et pertuzumab et dans un autre, expérimental pour 12 semaines de thérapies néo-adjuvantes.

La réponse pathologique complète présentait un taux de réussite à 52% pour le bras expérimental et 22% dans le bras de contrôle (Chez tous les patientes). En revanche dans le sous type HR- / HER2+ la pCR est évaluée à 64% contre 33%.

7. Immune checkpoint inhibitors

Les antigènes de la tumeur sont reconnus par des lymphocytes T. Le système immunitaire est capable d'activer des molécules comme le checkpoint. Les molécules checkpoint induisent une cytotoxicité T avec CTLA4 pour lymphocyte associated protein 4 et le PD1 : programmed death 1 qui expriment TILs : tumor infiltrating lymphocytes. L'expression de ceux-ci est associée à un mauvais pronostique.

L'inhibition de PD1 a montré des résultats encourageant contre des tumeurs HER2+ dans les combinaisons avec du trastuzumab. (Lavaud et al. 2014)

De plus Muller et al. ont démontré que le TDM1 permettait la promotion du système immunitaire. La combinaison TDM1 avec anti CTLA4 et PD1 provoquait une attaque immunitaire. (Muller et al. 2015)

PD1 agit sur l'autoimmunité et sur l'activation de cellules T à la périphérie. CTLA4 induit une dérégulation des cellules T helper ainsi que la régulation de cellules T immuno suppresseurs. Ainsi en ciblant l'immunité par des modulateurs checkpoint la réponse immunitaire peut faciliter un traitement de cancer. L'anti CTLA4 est appelé Ipilimumab (Kyi et al. 2014)

Le CTLA 4 est un co-inhibiteur qui se lie au même ligand que CD28 mais avec une haute affinité. L'activation de CTLA4 arrête la réponse immune bloquant le CD28 et sa signalisation. Le ligand de PD1 est nommé le PDL1 (B7H1) et PDL2 (B7CD). Ainsi l'expression de PD L1 peut être induit sur les cellules tumorales et ainsi l'interaction entre PD1+ des cellules T et les cellules tumorales exprimant PDL1 est possible comme un mécanisme pour échapper au contrôle de la réponse immune. PDL1 par ailleurs peut être utilisé comme un biomarqueur d'efficacité de traitement par le trastuzumab et le lapatinib dans les cancers diagnostiqués tôt.

8. Utilisation en Neoadjuvant Ixabepilone en association avec la carboplatine et le trastuzumab dans les cancers HER2+ opérable – Essai de phase II de institut de recherche de Sarah Cannon 2015

La réponse complète (pCR) à une chimiothérapie néo adjuvante est d'environ 50% (Yardley et al. 2015). L'étude évalue la sécurité et l'efficacité de trastuzumab, ixabepilone et carboplatine en traitement adjuvant. Le taux de pCR est de 52% ce qui est similaire à une chimiothérapie associant taxane et trastuzumab. Avec des effets indésirables de grade 3 et 4. Ils ont utilisé des femmes HER2+ de stade T1-T3 N0-N2 M0, avec une FEVG normale et recevant du trastuzumab 6mg/kg et une dose de charge 8mg/kg et de l'ixabepilone à 40mg/m² et de la carboplatine un jour toutes les 3 semaines. Au total 6 cycles. Après chirurgie toutes les 3 semaines du trastuzumab pendant un an ainsi qu'une radiation. Les résultats ont montré que 58 étaient éligible 52 soit 90% ont subi une chirurgie et une pCR observée chez 27 patientes. Elle conclut que la combinaison de ixabepilone carboplatine et trastuzumab est possible et est active. Bien que le taux de la pCR est de 52% il y a de fortes neutropénies.

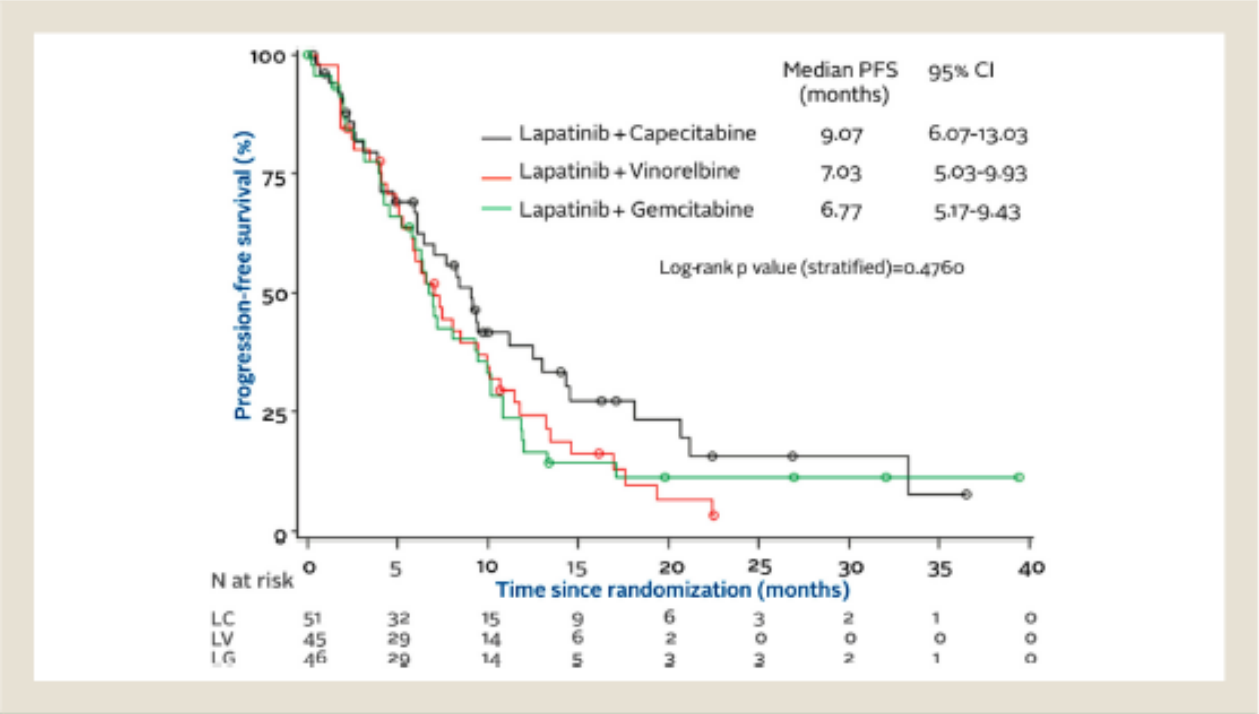
9. Utilisation du Lapatinib combiné avec capécitabine et la vinorelbine ou la gemcitabine chez des patientes HER2+ métastatique après l'utilisation taxane Gomez et al. 2015.

Gomez montre l'efficacité et la sécurité avec l'utilisation associée de vinorelbine et la gemcitabine et la capécitabine.

Dans leur conclusion on retrouve différents résultats avec une réponse globale (ORR) de 49% pour la capécitabine contre 55% pour la vinorelbine et 41% pour la gemcitabine. L'utilisation combinée est intéressante dans les cas de résistances au trastuzumab ainsi la survie sans progression est de 9 mois pour une association de Lapatinib avec la capécitabine contre 7 mois dans les 2 autres possibilités. La médiane de survie globale est de 19,6mois pour l'association lapatinib et capécitabine contre 15,6 dans les autres cas.

En conclusion l'étude montre que le lapatinib avec la vinorelbine et l'association lapatinib avec la gemcitabine semble être des combinaisons efficaces sur HER2+ métastatique après l'utilisation de taxane.

Figure 58: Comparatif entre les différentes associations



Abbreviations: CI — confidence interval; LC — lapatinib and capecitabine; LG — lapatinib and gemcitabine; LV — lapatinib and vinorelbine

D'après Gomez et al. 2015

10. Les biosimilaires du trastuzumab

Essai HERITAGE Hope S. Rugo et al. 2016 de phase 3 randomisé sur des HER2 mBC traités avec du trastuzumab ou Myl 14010 (un biosimilaire). 500 patientes ont eu le Myl14010 ou le trastuzumab avec du docetaxel ou du paclitaxel pour 8 cycles. À la 24e semaine l'étude montre que la réponse est de 69,6% pour Myl14010 comparé avec 64% pour trastuzumab. La sécurité se trouve être la même et les effets indésirables sont identique. L'étude conclue que le Myl 14010 a une activité et sécurité d'emploi identique.

11. Apports des cellules souches cancéreuses dans les thérapies anti-HER2 Selon Shah et Osipo 2016

Tout d'abord, le rôle des CXCL8 est d'intervenir dans la régulation immunitaire contre le cancer et de modifier le microenvironnement pour faciliter la tumorigenèse. Tous les cancers selon Zuccari et al 2012 expriment CXCR1 et CXR2. CXCL8 intervient dans la croissance de récepteur sur la surface des cellules cancéreuses. Zuccari et al 2012 ainsi que Lin et al. 2004 ont retrouvé dans des cellules exprimant HER2 des CXCL8 qui induisent l'activité de CSCs (Cancer Stem like cells) appelées cellules souches par transactivation HER2 (Singh et al. 2013). CXCL8 coopère avec le VEGF pour la néo-vascularisation des tumeurs. Le stress du reticulum endoplasmic et la privation de glucose peut déréguler VEGF Marjon et al 2004 qui induit une dysrégulation de CXCL8

Ainsi des études ont été réalisées sur l'impact des cellules souches cancéreuses et sur le rôle pronostique, avec une résistance aux traitements.

Nous avons vu qu'il existait plusieurs mécanismes différents de résistances : par le trastuzumab et le lapatinib. Toutefois l'hypothèse des cellules souches qui contiennent des propriétés particulaires appelées CSCs cancers stem cells ou tumor initiating cells TICs. Elles ont un rôle non négligeable dans la résistance à la radiation et chimiothérapie et dans la rechute. Elles interviennent dans la tumorigenèse permettant l'auto renouvellement et ainsi de former des masses (Franck et al. 2010)

Quels marqueurs proposés pour identifier les CSCs ? L'expression de CD44 (haut niveau et un bas niveau de CD24 ainsi que l'expression de l'ALDH utilisés In vivo) a été fortement retrouvée. Liu et al. suggèrent que l'ALDH est le meilleur marqueur.

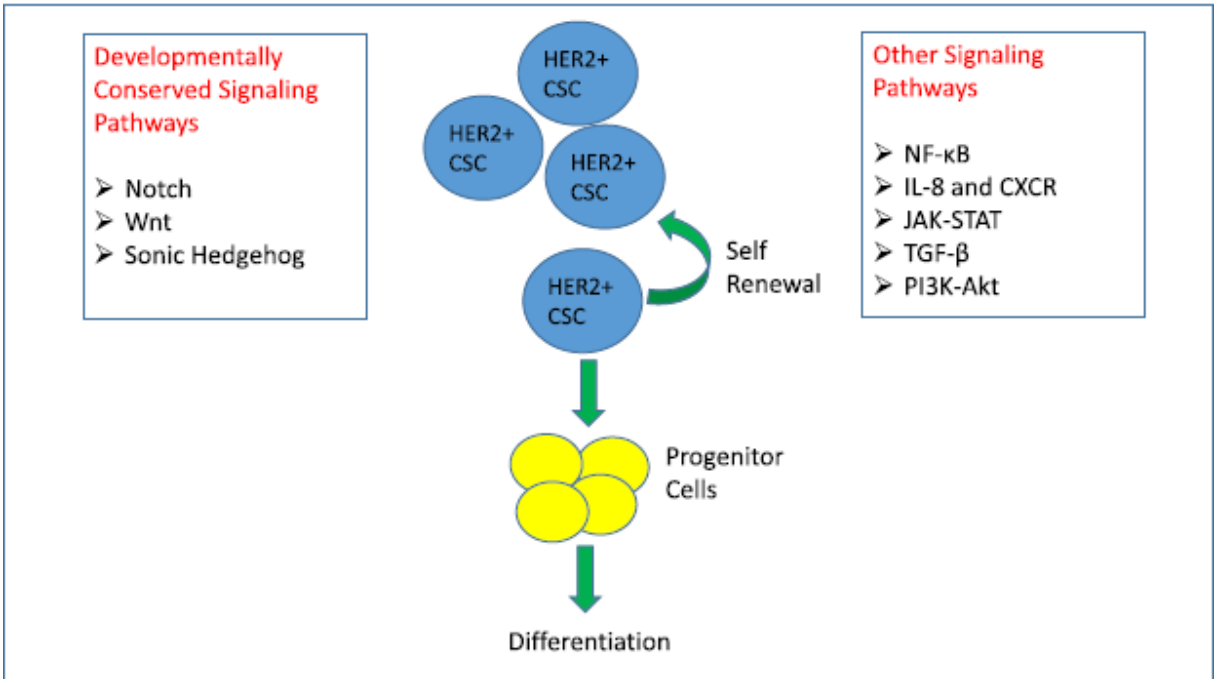
Figure 59: Différences entre les cellules CSC HER+ et les cellules non HER2+

Parameter	HER2+ CSC	Non-HER2+ CSC
HER2 overexpression	Observed	Not observed
Subtypes	Lumial A, Luminal B and HER2+	All subtypes
Anti-HER2 agents	Effective for treatment	Not effective for treatment
Phenotype	High ALDH activity, mammosphere formation, invasiveness and tumorigenesis, as compared to Non-HER2+ CSC. Higher self-renewal and replicative potential.	Low ALDH activity, mammosphere formation, invasiveness and tumorigenesis, as compared to HER2+ CSC. Lower self-renewal and replicative potential, as compared to HER2+ CSC.
Genotype	Increased regulation of genes related to stem cells and progenitor cell control. Increased expression of genes related to S/G2/M transition. Reduced expression of genes involved in differentiation and immune response.	Decreased regulation of genes related to stem cells and progenitor cell control, decreased expression of genes related to S/G2/M transition. Increased expression of genes involved in differentiation and immune response, as compared to HER2+ CSC.

Shah et Osipo 2016

Ce tableau nous montre les caractéristiques des CSC des cellules HER2. Ainsi les auteurs montrent qu'il y a un niveau élevé de l'activité de l'ALDH avec une augmentation de la régulation des gènes des cellules souches et l'augmentation de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire.

Figure 60: Les différentes voies de signalisation des CSC



Shah et Osipo 2016

C'est une représentation des voies de signalisation des CSC ainsi que la formation des cellules HER2. Les CSC utilisent un nombre de voies de signalisation différentes : d'une part nous retrouvons la signalisation Notch. Ainsi il existe 4 récepteurs de Notch et 5 ligands Notch (jagged 1, jagged 2, DLL1, DLL3, DLL4). L'ubiquitylation intervient dans le fonctionnement de ces ligands. Osipo et al. ont démontré la corrélation entre HER2 et la signalisation cellulaire car l'activation de Notch1 et son activation provoque une inhibition de HER2 ce qui induit une résistance au trastuzumab. Selon Osipo et al. 2008, la double inhibition de HER2 et Notch par les siRNA ou GSI (gamma secretase inhibitor) pourrait empêcher cette inhibition. Magnifico et al. ont confirmé que le niveau HER2 est contrôle par cette voie de signalisation et que son inhibition (GSI ou siRNA) pouvait augmenter l'efficacité des traitement (Magnifico et al. 2009)

Concernant la signalisation Wnt, il s'agirait d'une déstabilisation de GSK3b, PP2A, CK1alpha et APC. HER2 interagit avec Wnt, AKT et ERK kinases qui peuvent ainsi phosphoryler et inhiber la GSK3b qui permet la translocation de la β-catenine nucléaire ainsi que la transcription des cibles de Wnt. La résistance du trastuzumab et la dérégulation de la signalisation du ligand Wnt3 sont fortement corrélées. Selon Wu et al. 2012, l'augmentation du niveau de Wnt3 est la

conséquence d'une activation de la signalisation Wnt/β catenine. L'inhibition de Wnt3 permettrait de restaurer la sensibilité du trastuzumab. La cible PKF118-310 interviendrait sur l'inhibition de wnt3.

NfKb est un facteur de transcription qui est activé par de nombreux stimuli (cytokines, ROS, UV...) et ainsi ils activent les IKK inhibitor of IkB kinase complex. Lorsqu'il n'y a pas de stimulation, IrkB est séquestré dans le cytosol. HER2 active la signalisation du NfkB et IKKa qui sont associés au phénotype d'invasion dans le cancer HER2+. L'inhibition de CSC peut être liée à la réduction de l'expression de Nanog et Sox2 qui sont des régulateurs.

Les autres voies de signalisations des cellules souches cancéreuses ne seront pas développées.

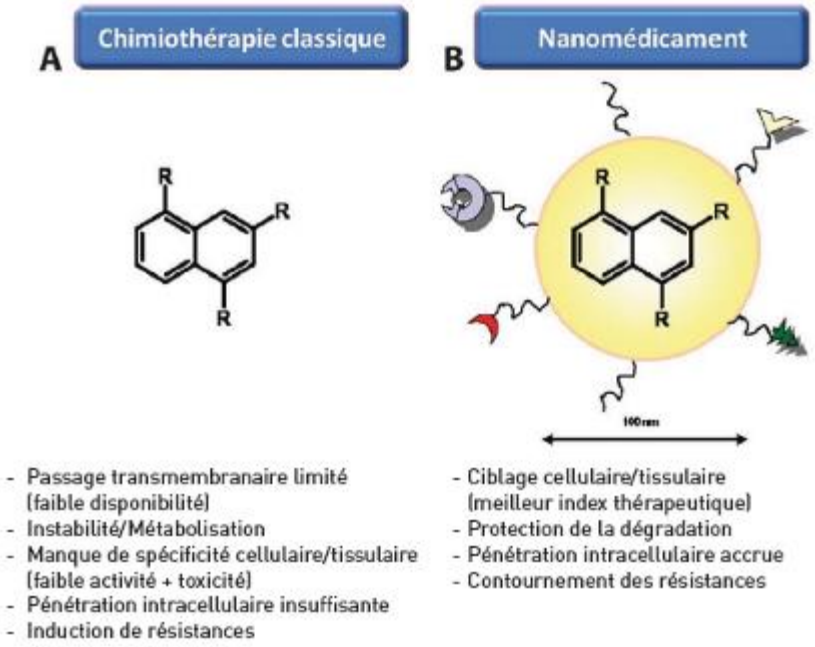
12. BOLERO : association de l'everolimus avec le trastuzumab et paclitaxel en première ligne de traitement, phase 3 randomisée. D'après Sara A hurvitz.

L'étude utilise l'everolimus un inhibiteur de mTOR à 10mg par jour contre placebo et chaque semaine trastuzumab à 4mg puis 3mg/kg et 4 cycle de paclitaxel à 80mg/m² à J11 8 et 15 toutes les 3 semaines. Les résultats ont démontré qu'entre 2009 et 2012 719 patientes ont reçu l'everolimus ou un placebo, avec un suivi de 41,3mois, la PFS était de 14,95mois avec everolimus contre 14,49mois avec le placebo. Dans la population HR négative la PFS est de 20,27 contre 13,08mois. L'article conclue que malgré une PFS non significativement différente en général la prolongation de 7,2 mois était notée dans les HR négatives.

13. Développement de cible à base d'oligonucléotide

Les nanoparticules permettent de protéger les principes actifs de la dégradation et d 'améliorer le ciblage (P. Couvreur date?)

Figure 61: Différence chimiothérapie classique et nanoparticules



d'après l'article Patrick Couvreur

Les oligonucléotides sont des acides nucléiques dont le rôle a été démontré par Burnett et al. 2012 dans la régulation de l'expression de gène avec la fonction cellulaire. Les siARNS sont composés d'environ 19 à 25 nucléotide qui sont incorporés dans un complexe de protéine nommé RISC (RNA induced silencing complex) au niveau de l'internalisation cellulaire et ont un brin sens et anti-sens. Le brin antisens permet de guider le complexe RISC vers une cible complémentaire d'ARNm et induira un clivage de l'ARNm.

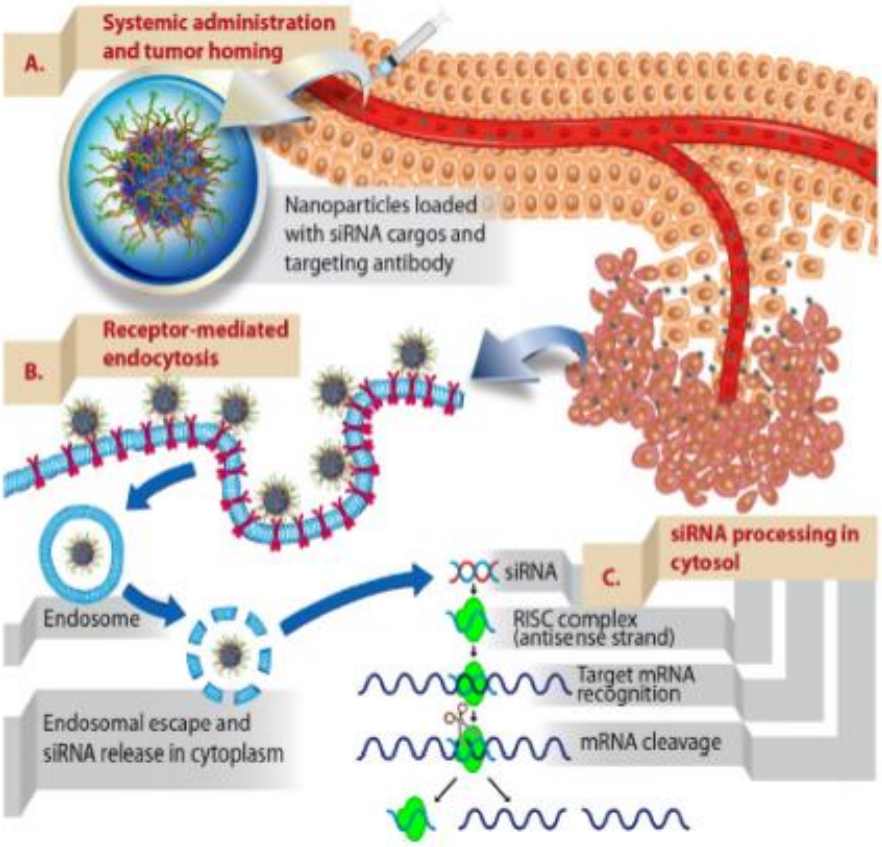
Les miARNs eux, sont induit dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression de gène pouvant intervenir dans la régulation cellulaire et l'homéostasie (Dong H et al. 2013) Ainsi selon Zhang B et al. 2007 les mi ARN peuvent être impliqués dans la promotion de cancer et la régulation.

Quelle utilité dans les cancers du sein HER2+

Inoue et al 2011 ont exploré les stratégies basées sur l'ARNi utilized polymalic acid conjugated avec un antisens HER2 et du trastuzumab. Deux études réalisées sur le siPLK1 (siRNA contre polo like kinase 1 (PLK1)) révèlent la possibilité d'être utile dans les thérapies HER2. PLK1 intervient dans la promotion et la division cellulaire et son expression est corrélée à un compor-tant agressif dans de multiple tumeur (Degenhardt Y et al. 2010)

Yao et al 2012 ont réalisé un complexe siPLK1 avec un peptide de fusion contenant scFv HER2 pour cibler les siARN. De même que Dou et al. 2014 utilisant une stratégie similaire mais utilise un PEG PLA de nanoparticules conjuguées avec le scFv HER2. Ainsi la formation de nanoparticules permettrait par la matrice de polymère d'être invisible pour la P-gp et ainsi ne peut réaliser son système d'efflux (Trepo et al.)

Figure 62: Mode d'action des nanoparticules



D'après Ngamcherdtrakul et al. 2016

Le schéma explique le mode d'action de siARNs. Premièrement il y a une nanoparticule injectée appelée Mesoporous sillica, nanoparticles surface qui interagit avec des polymères et est associée à un anticorps développé comme un siARN transporteur qui a besoin d'être capable de protéger le siARN dans la dégradation sanguine et prolonge l'activité dans le sang. L'accumulation au sein de la tumeur est faite par un effet EPR (Enhanced permeability and retention effect) dont le principe est d'augmenter la perméabilité de façon à faciliter la pénétration dans le tissu cancéreux par l'intermédiaire d'une pénétration par diffusion. La tumeur sera ciblée et

il y aura un effet d'accumulation. Dans un second temps il y a une endocytose des nanoparticules. Lorsque l'endosome est formé, le siARN s'échappe de l'endosome pour réaliser son fonctionnement puis pourra former un complexe nommé RISC et cliver l'ARNmessager.

14. l'importance des facteurs prédictifs à la réponse au traitement par chimiothérapie

Huw et al. ont montré le PIK3CA qui code pour la PI3K comporte dans des tumeurs de type HER2+ une amplification de l'allèle muté et ainsi pouvant modifier le niveau de signalisation de cette voie qui est impliquée dans la survie cellulaire d'une tumeur.

Dans des essais de phase 1 afin d'évaluer le niveau de mutation de PIK3CA, le taux de PIK3CA muté a été évalué à 30% selon Janku et al.

L'identification de biomarqueurs de progression tumorale d'après l'article de Seungyoon Nam et al. 2015 a été démontrée. C'est une étude qui montre toutes les voies qui peuvent être impliquées dans la régulation et la résistance au trastuzumab. Ils ont étudié les différentes voies et ont montré notamment que les MAPK, WNT, la cascades des TGFb sont impliquées. Par ailleurs en étudiant les gènes spécifiques et la surexpression, les gènes ATF4 CHEK2 ENAH ICOSLG et RAD51 ont été validés

Figure 63: Liste de l'étude de 32 gènes qui sont associés dans la résistance. The genes in italic were filtered out to further experimental validation due to quality control

ARHGEF12	11q23.3	Rho guanine nucleotide exchange factor; interacts with IGF1R
ATF4	22q13.1	Activating transcription factor; regulates glucose homeostasis
CCL22	*17q11.2*	*Monocyte chemotactic protein; role in inflammation*
CHEK2	22q12.1	Checkpoint kinase-2; blocks cell cycling upon DNA damage
CTNNA1	5q31.2	Cadherin-interacting protein (possible role in cell differentiation)
CYCS	7p15.3	Mitochondrial heme protein electron carrier; participates in apoptosis
EGF	4q25	Epidermal growth factor
EGLN2	19q13.2	Prolyl hydroxylase of hypoxia inducing factor-1
ENAH	1q42.12	Actin-associated protein; cytoskeleton remodeling
EPAS1	2p21-p16	Hypoxia-inducible transcription factor
FARP2	2p37.3	Guanine nucleotide exchange factor; cytoskeleton remodeling
FES	*15q26.1*	*Feline sarcoma oncogene; tyrosine kinase*
FRAT1	*10q24.1*	*Inhibitor of GSK3 (likely oncogene)*
ICOSLG (ICOSL)	21q22.3	Inducible T-cell co-stimulator ligand
JAM3	*11q25*	*Cell-cell adhesion; mediator of angiogenesis*
JUP	17q21	Junction Plakoglobin; binds cadherins; complexes to adherens junctions
LIMK2	22q12.2	LIM kinase-2; inhibits actin depolymerization; possible cytoskeleton reordering
MAPK10	*4q22.1*	*Mitogen-activated protein kinase-10; growth signaling*
MAPKAPK5	12q24.13	MAPK-activated protein kinase 5; HSP27 kinase (tumor suppressor)
MMP9	*20q11.2*	*Degradation of extracellular matrix; cleavage of cell surface proteins*
NFATC4	*14q11.2*	*Nuclear factor of activated T cells (T-cell stimulator)*
PER2	2q37.3	Period-2; component of the circadian core oscillator
PTPRF	1p32	Protein tyrosine phosphatase
RAD51	15q15.1	DNA repair protein; interacts with BRCA1 and BRCA2
RPS6KA5	14q31	Ribosomal Protein S6 Kinase-5; phosphorylates histones; role in inflammation
SMAD1	4q31	Transducer and transcriptional modulator of multiple signaling pathways
STAT3	17q21.31	Signal Transducer and Activator of Transcription 3; growth factor response
TIAM1	21q22.11	Guanine nucleotide exchange factor; modulates Rac1
TICAM1 (TRIF)	19p13.3	Toll-like receptor adaptor molecule 1; signal transducer
TJP2	9q13-q21	Tight Junction Protein-2; assembler and component of tight junction barrier
TPM1	15q22.1	Tropomyosin 1; involved in the contraction of striated and smooth muscles
VAMP4	1q24-q25	Vesicle-Associated Membrane Protein-4; role in exocytosis and secretion

D'après Seungyoon Nam 2015

Conclusion :

Le cancer du sein dans son ensemble est un réel enjeu de santé publique. Cancer le plus fréquemment diagnostiqué il est à l'origine de recherches très actives. Le cancer du sein HER 2 positif plus particulièrement, reste à ce jour un cas d'étude. En effet nous avons vu que malgré sa faible représentation parmi l'ensemble des cancers du sein (15 à 20%) il reste difficile à éradiquer. D'une part du fait de sa forte prolifération mitotique et d'autre part du fait de ses voies compensatrices lors de l'administration des diverses chimiothérapies.

Nous avons pu mesurer la complexité de ce type de cancer mais aussi la complexité de prise en charge. Néanmoins malgré ces nombreux échecs thérapeutiques et les réponses imparfaites des nouveaux traitements mis sur le marché, l'ère de la génétique fait progresser rapidement la recherche. A l'heure actuelle la tumeur HER2 amplifiée n'est plus considérée comme unique mais comme une tumeur très fortement hétérogène c'est-à-dire qu'en fonction de chaque individu la tumeur possède ses propres caractéristiques moléculaires.

La meilleure compréhension de la physiologie de la tumeur permet une modulation de la prise en charge. En effet les recherches actuelles ne considèrent plus le blocage du récepteur ou l'action qui en découle comme l'unique moyen d'augmenter la survie. Elles s'intéressent aux différents mécanismes compensatoires que la tumeur met en place, c'est le cas par exemple des modifications de la voie de la PI3K-AKT-mTOR qui est une cible privilégiée pour contourner les résistances. De même l'intérêt porté sur l'origine – la cancérogénèse - avec le cas des cellules souches cancéreuses, une cible qui semble être intéressante.

Les présentations dans les divers congrès permettent d'envisager réellement de nouvelles perspectives thérapeutiques. L'ESMO 2016 par exemple, met en avant des thérapeutiques qui ne pouvaient être envisagées il y a une dizaine d'année, il s'agit par exemple de l'inhibiteur de CDK4/6 nommé Ribociclib qui a montré son efficacité chez les femmes atteintes de cancer HR+/HER2-.

Toutefois, cette hyper-technicité ne doit pas faire oublier l'aspect humaniste de cette discipline, en gardant les patientes au cœur du parcours de soins.

Table des illustrations et des tableaux

Figure 1 : Photographie comparative des deux mammographes.....25
Figure 2 : représentation des variantes génétiques prédisposant au cancer du sein. 29
Figure 3: Taux de participation au dépistage du cancer sein en 2013 (INCa) 30
Figure 4 : Schéma anatomique du sein.....34
Figure 5 : Schéma d'une coupe histologique.....35
Figure 6 : Représentation d'une coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant 43
Figure 7 : Représentation d'une coupe histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant 44
Figure 8 : comparatif de tumeurs luminal A et B.....49
Figure 9: Algorithme décisionnel selon la classification du sous type de cancer 67
Figure 10 : Progression de l'épithélium d'un stade normal aux métastases 74
Figure 11: Structure du gène – D'après le NCBI (GHR/NIH).....75
Figure 12 : Caractéristique de l'amplification d'un gène.....77
Figure 13: : Structure générale des récepteurs HER 79
Figure 14: Etat des récepteurs HER2 HER3, configuration ouverte et fermée.....81
Figure 15: Caractéristiques du récepteur HER2.....82
Figure 16 : Fonctionnement d'un récepteur HER 83
Figure 17: Activation d'un récepteur tyrosine kinase. D'après Cremoux 2012.....85
Figure 18 : Sites de phosphorylation HER2.....87
Figure 19: Sites fonctionnels de HER2 87
Figure 20 : Molecular Mechanism of PTPN18 regulated HER2 ubiquination 90
Figure 21: Les différentes voies de signalisation 91
Figure 22: Voie de signalisation PI3K 92
Figure 23: Conséquence activation de mTOR sur le cycle cellulaire 93
Figure 24: Signalisation cellulaire ; voie des MAPK.....94
Figure 25: HER2 en immunohistochimie.....97
Figure 26: HER2 en FISH.....99
Figure 27: Représentation des modifications génétiques sur les 5605 cas 101
Figure 28: Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 103
Figure 29: Recommandations ASCO 2014 sur la prise en charge.....105
Figure 30: Voies impliquées dans le TGF.....108
Figure 31: Structure d'une IgG avec les portions Fab, Fc et boucles CDR.....111
Figure 32: Transduction du message et actions potentielles de HER2 114

Figure 33: Injection du trastuzumab en sous cutanée – L. Moreau 2014.....121
Figure 34: Différences entre le trastuzumab et le pertuzumab.....123
Figure 35: Structure du T-DM1 126
Figure 36: Mécanisme d'action du trastuzumab emtansine.....127
Figure 37: Comparaison trastuzumab et association emtansine.....128
Figure 38: Mécanisme d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase 132
Figure 39: Activation de neuroréguline en réponse au stress oxydant.....136
Figure 40: Interaction entre les anthracyclines avec le trastuzumab.....137
Figure 41: Modèle théorique de dormance 140
Figure 42: Schéma montrant les principaux mécanismes de résistance.....141
Figure 43: Rôle de la PTEN avec IL6 et pSTAT3 143
Figure 44: Structure du gène PIK3CA 144
Figure 45: Interaction entre CDCP1 et HER2 et leur rôle dans la tumorigenèse et la résistance Trastuzumab 148
Figure 46: Schéma montrant les différentes voies impliquées.....150
Figure 47: Les facteurs influencent la résistance au T-DM1 155
Figure 48: DFS selon le temps d'administration.....163
Figure 49: DFS selon la durée d'administration 164
Figure 50: Récapitulatif des protocoles.....177
Figure 51: Recommandations du NCCN 2015/2016 179
Figure 52: Comparatif traitement entre le NCCN (international) et ESMO (European society for medical oncology) 2015 180
Figure 53: Proposition d'un algorithme dans la prise en charge des cancers 181
Figure 54: Comparaison de la DFS entre l'administration d'Afatinib versus Trastuzumab 183
Figure 55: Survie globale : différence entre l'Afatinib et le trastuzumab.....183
Figure 56: Recurrence free survival en C et Overall survival en D 185
Figure 57: Régulation de l'expression d'ErbB2 par le lapatinib et neratinib.....189
Figure 58: Comparatif entre les différentes associations 194
Figure 59: Différences entre les cellules CSC HER+ et les cellules non HER2+ 196
Figure 60: Les différentes voies de signalisation des CSC 197
Figure 61: Différence chimiothérapie classique et nanoparticules 199
Figure 62: Mode d'action des nanoparticules.....200

Figure 63: Liste de l'étude de 32 gènes qui sont associés dans la résistance. The genes in italic were filtered out to further experimental validation due to quality control 202

Tableau 1: Incidence et mortalité en 2015 d'après l'INCa.....24
Tableau 2 : récapitulatif de grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson.....46
Tableau 3 : Synthèse des types moléculaires 46
Tableau 4 : Classification de Chevallier 58
Tableau 5: Classification de Sataloff, Réponse histopathologique 59
Tableau 6: Classification de Sataloff. Réponse histopathologique ganglionnaire 59
Tableau 7: Classification selon le NSABP.....60
Tableau 8 : Classification des critères pronostiques 68
Tableau 9: effets indésirables (EMA) 117
Tableau 10: Détail du gain en euros avec l'utilisation de la voie sous-cutanée en 2012122
Tableau 11: Autres effets indésirables liés à l'emtansine (Toxicité n= 884).....130
Tableau 12: Tableau résumant les mécanismes de résistance ainsi que les contournements possibles 149
Tableau 13 : Résultats de NEOSPHERE 159
Tableau 14: Récapitulatif essais sur le Nératinib 190

Glossaire

AC : doxorubicine, cyclophosphamide

ACR : American college of radiology

ADCC : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

BRCA1 : Breast Cancer 1

CA 15-3 : Antigène Tumoral 15-3

CBR : Clinical benefit rate

CCI : Cancer Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CDCP1 : CUB Domain Containing Protein 1

CDK : Cyclin dependent kinase

CGH : Hybridation Génomique Comparative sur micro réseau d'ADN

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CMI : Chaîne Mammaire Interne

CR : Réponse Complète

CSC : Cellules Souches Cancéreuses

DFS : Survie sans Récidive

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : European Union agency

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

ETS1 : E26 Transformation specific 1

FAK : Focal Adhesion Kinase

FEC : 5-FU, épirubicine, cyclophosphamide

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule gauche

FISH : Fluorescence in situ hybridization

GAS : Ganglion Sentinelle Axillaire

GEFPICS : Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques

TGFb : Transforming Growth Factor

GTP : Guanosine Triphosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

BIRADS : Breast Imaging Reporting and data system de l'American college of Radiology

HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor

HSF1 : Heat shock factor 1

HSP90 : heat shock protein 90

HSR : homogeneously staining regions

HTA : Hypertension Artérielle

IGF : Insulin-Like Growth Factor 1

IHC : Immunohistochimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

INVS : Institut national de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LABC : locally advanced breast cancer
POBC : primary operable breast cancers

LDH : Lactate Deshydrogenase

LH : Lymphome Hodgkinien

MAPK : mitogen-activated protein kinase

mBC : Metastatic Breast Cancer

MDR : Multi Drug Resistance

NCCN : Evidence Based Cancer Guidelines

OMS : Organisation Mondiale de la santé

ORR : Taux de Réponses objectives

OS : Survie Globale

OTR : Régime de Tolérance Optimal

pCR : Réponse pathologique complète

PFS : Survie sans progression

PTPN18 : Protein Tyrosin Phosphatase on receptor 18

RCH : Taux de Réponse complète histologique

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RECIST : Response evaluation citeria in solid tumor

RFS : Récurrence free survival

RH : Récepteurs hormonaux

RR : Taux de réduction d'un risque

RTK : Récepteur Tyrosine Kinase

SBR : Scarff Bloom et Richardson

SHC1 : Src Homology 2 Domain Containing

SNP : Single Nucleotide polymorphism

SRC1 : Steroid Receptor Coactivator 1

STAT3 : Signal transducer and activator of Transcription 3

TAC : Taxotère Doxorubicine Cyclophosphamide

TDM : Tomodensitométrie

TEP SCAN : Tomographie par Emission de Positons

TK : Tyrosine Kinase

TNM : Taille Node Métastase

TTP : Temps Jusqu'à Progression

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

Bibliographie

Agelaki, Sofia, Antonia Kalykaki, Harris Markomanolaki, Maria A. Papadaki, Galatea Kallergi, Dora Hatzidaki, Kostas Kalbakis, Dimitrios Mavroudis, and Vassilis Georgoulias. 2015. "Efficacy of Lapatinib in Therapy-Resistant HER2-Positive Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer." Edited by Xiaoan Liu. *PLOS ONE* 10 (6): e0123683. doi:10.1371/journal.pone.0123683.

Ahmad, Anis, Uzma Bano, Murtaza Gondal, and Amna Khan. 2009. "Her-2/neu Gene Overexpression in Breast Carcinoma and Its Association with Clinicopathological Characteristics of the Disease." *J Coll Physicians Surg Pak* 19: 297–9.

Alajati, Abdullah, Ilaria Guccini, Sandra Pinton, Ramon Garcia-Escudero, Tiziano Bernasocchi, Manuela Sarti, Erica Montani, et al. 2015. "Interaction of CDCP1 with HER2 Enhances HER2-Driven Tumorigenesis and Promotes Trastuzumab Resistance in Breast Cancer." *Cell Reports* 11 (4): 564–76. doi:10.1016/j.celrep.2015.03.044.

Aller, Pierre. 2004. "ETUDE DU DOMAINE TRANSMEMBRANAIRE DE RECEPTEUR TYROSINE KINASE DANS UN ENVIRONNEMENT MEMBRANAIRE. ASPECTS STRUCTURAUX ET MECANISTIQUES EXPLORES PAR DYNAMIQUE MOLECULAIRE." Université d'Orléans. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00009393/.

Anastasi, Sergio, Gianluca Sala, Chen Huiping, Elisabetta Caprini, Giandomenico Russo, Stefano Iacovelli, Fabiana Lucini, Sigurdur Ingvarsson, and Oreste Segatto. 2005. "Loss of RALT/MIG-6 Expression in ERBB2-Amplified Breast Carcinomas Enhances ErbB-2 Oncogenic Potency and Favors Resistance to Herceptin." *Oncogene* 24 (28): 4540–48. doi:10.1038/sj.onc.1208658.

Anne-Laure. 2010. "Classification Histologique et Pathologie Moléculaire." *INSERM*.

Antoine, M., M.-F. Teilhac, B. Poulet, and J. Cros. 2010. "De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse." *Médecine Nucléaire* 34 (1): 14–22. doi:10.1016/j.mednuc.2009.11.003.

Arnould, L., P. Arveux, J. Couturier, M. Gelly-Marty, C. Loustalot, F. Ettore, C. Sagan, et al. 2007. "Pathologic Complete Response to Trastuzumab-Based Neoadjuvant Therapy Is Related to the Level of HER-2 Amplification." *Clinical Cancer Research* 13 (21): 6404–9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3022.

Arora, S., and E. A. Golemis. 2015. "A New Strategy to ERADicate HER2-Positive Breast Tumors?" *Science Signaling* 8 (378): fs11-fs11. doi:10.1126/scisignal.aac4746.

Baldini, Capucine, Boris Duchemann, Antoine Hollebecque, Émilie Routier, Andreea Varga, Anas Gazzah, Rastio Bahleda, Benjamin Besse, Jean-Charles Soria, and Christophe Massard. 2012. "Mise Au Point Sur L'inhibition de La Voie Ras-MAPK: Les Inhibiteurs de Mek." *Bulletin Du Cancer* 99 (9): 865–874.

Ban, M., J. Viculin, S. Tomic, V. Capkun, A. Strikic, B. Petric Mise, I. Utrobicic, and E. Vrdoljak.

2016. “Retrospective Analysis of Efficacy of Trastuzumab in Adjuvant Treatment of HER 2 Positive Early Breast Cancer – Single Institution Experience.” *Neoplasma* 63 (5): 761–67. doi:10.4149/neo_2016_513.

Barok, Mark, Heikki Joensuu, and Jorma Isola. 2014. “Trastuzumab Emtansine : Mechanisms of Action and Drug Resistance.” *Breast Cancer Research* 16 (2): 209.

Bartsch, R, A Berghoff, U Pluschnig, Z Bago-Horvath, P Dubsky, A Rottenfusser, C DeVries, et al. 2012. “Impact of Anti-HER2 Therapy on Overall Survival in HER2-Overexpressing Breast Cancer Patients with Brain Metastases.” *British Journal of Cancer* 106 (1): 25–31. doi:10.1038/bjc.2011.531.

Baselga, J., K. A. Gelmon, S. Verma, A. Wardley, P. Conte, D. Miles, G. Bianchi, et al. 2010. “Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy.” *Journal of Clinical Oncology* 28 (7): 1138–44. doi:10.1200/JCO.2009.24.2024.

Baselga, José, Javier Cortés, Sung-Bae Kim, Seock-Ah Im, Roberto Hegg, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, et al. 2012. “Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer.” *New England Journal of Medicine* 366 (2): 109–119.

Baselga, José, and Sandra M. Swain. 2010. “CLEOPATRA: A Phase III Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.” *Clinical Breast Cancer* 10 (6): 489–91. doi:10.3816/CBC.2010.n.065.

Bellet, Dominique, and Virginie Dangles-Marie. 2005. “Anticorps Humanisés En Thérapeutique.” *M/S: Médecine Sciences* 21 (12): 1054–1062.

Belmondo, Laure, and et al. 2012. “Perspectives Des Thérapies Ciblées Dans Le Cancer Du Sein Métastatique.” *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique* 67 (6): 491–503.

Bender, Brendan, Douglas D. Leipold, Keyang Xu, Ben-Quan Shen, Jay Tibbitts, and Lena E. Friberg. 2014. “A Mechanistic Pharmacokinetic Model Elucidating the Disposition of Trastuzumab Emtansine (T-DM1), an Antibody–Drug Conjugate (ADC) for Treatment of Metastatic Breast Cancer.” *The AAPS Journal* 16 (5): 994–1008. doi:10.1208/s12248-014-9618-3.

Bensouda, Y., N. Ismaili, N. Ahbeddou, K. El Hassani, M. Chenna, Y. Sbitti, S. Boutayeb, and H. Errihani. 2011. “[Predictive Factors of Response to Anthracyclines Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer].” *Gynecologie, Obstetrique & Fertilite* 39 (2): 81–86.

Berman, A., B. Teig, M. Duracinsky, M. Gayet, M.-F. Bellin, C. Guettier, H. Fernandez, and A. Nazac. 2016. “Diagnostic en un jour des lésions du sein : évaluation médicale et psychologique de la prise en charge – étude EVADIASEIN.” *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 45 (1): 21–28. doi:10.1016/j.jgyn.2015.01.003.

Berment, Hélène, Ibtissem Nekka, Maeva Fischer, Floriza Ferreira, Marina Mohallem, Jean-Marc

Guinebretière, and Pascal Cherel. 2015. “Prise en charge du cancer du sein : quel prélèvement pour quel traitement ?” *Imagerie de la Femme* 25 (3): 182–88. doi:10.1016/j.femme.2015.06.004.

Beurel, Eleonore, Steven F. Grieco, and Richard S. Jope. 2015. “Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3): Regulation, Actions, and Diseases.” *Pharmacology & Therapeutics* 148 (April): 114–31. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.11.016.

Bianchini, G., L. Pusztai, T. Pienkowski, Y.-H. Im, G. V. Bianchi, L.-M. Tseng, M.-C. Liu, et al. 2015. “Immune Modulation of Pathologic Complete Response after Neoadjuvant HER2-Directed Therapies in the NeoSphere Trial.” *Annals of Oncology*, September, mdv395. doi:10.1093/annonc/mdv395.

bidard, F.C, and Jean-Yves Pierga. 2012. “Pertuzumab : Une Nouvelle Option Thérapeutique Dans Le Traitement Des Cancers Du Sein HER2+,” La Lettre du cancérologue, 21 (10).

Blackwell, Kimberly L., Harold J. Burstein, Anna Maria Storniolo, Hope S. Rugo, George Sledge, Gursel Aktan, Catherine Ellis, et al. 2012. “Overall Survival Benefit with Lapatinib in Combination with Trastuzumab for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–positive Metastatic Breast Cancer: Final Results from the EGF104900 Study.” *Journal of Clinical Oncology* 30 (21): 2585–2592.

Blay, Jean-Yves. 2010. *Les Cibles Membranaires de La Cellule Tumorale*. Thérapie Ciblée Des Cancers. John libbey eurotext.

Boisserie-Lacroix, M., B. Bullier, G. Hurtevent-Labrot, S. Ferron, N. Lippa, and G. Mac Grogan. 2014. “Correlation between Imaging and Prognostic Factors: Molecular Classification of Breast Cancers.” *Diagnostic and Interventional Imaging* 95 (2): 227–33. doi:10.1016/j.diii.2013.12.013.

Bonnefoi, H., W. Jacot, M. Saghatchian, C. Moldovan, L. Venat-Bouvet, K. Zaman, E. Matos, et al. 2015. “Neoadjuvant Treatment with Docetaxel plus Lapatinib, Trastuzumab, or Both Followed by an Anthracycline-Based Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer: Results of the Randomised Phase II EORTC 10054 Study.” *Annals of Oncology* 26 (2): 325–32. doi:10.1093/annonc/mdu551.

Bonnet, Clément, Guillaume Beinse, Luc Cabel, Delphine Cochereau, Pernelle Lavaud, Pauline Rochefort, Emeline Tabouret, et al. 2016. “ESMO ECCO 2015 : les temps forts de l’immunothérapie et des thérapies ciblées.” *Bulletin du Cancer* 103 (6): 594–603. doi:10.1016/j.bulcan.2016.04.001.

Bottex-Gauthier, C, S Pollet, A Favier, and D.R Vidal. 2002. “Les Facteurs de Transcription Rel/NF-κB : Rôle Complexe Dans Les Régulations Cellulaires,” Pathol Biol, .

bourdeaut, F, and g Schleiermacher. 2014. “Hyperexpression, Mutation, Amplification... de Quoi Parle-T-On?” Elssevier masson.

Bouzid, K, N Bedairia, and M Marty. 2012. “Anticorps Monoclonaux Thérapeutiques En Cancérologie.” *Elsevier Masson* Pathologie Biologie (60): 223–28.

Brady, Samuel W, Jian Zhang, Ming-Horng Tsai, and Dihua Yu. 2015. “PI3K-Independent mTOR Activation Promotes Lapatinib Resistance and IAP Expression That Can Be Effectively Reversed by mTOR and Hsp90 Inhibition.” *Cancer Biology & Therapy* 16 (3): 402–11. doi:10.1080/15384047.2014.1002693.

Brotelle, Thibault, and Jacques-Olivier Bay. 2016. “La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie.” *Bulletin du Cancer* 103 (1): 18–29. doi:10.1016/j.bulcan.2015.09.011.

Brown, N. E., R. Jeselsohn, T. Bihani, M. G. Hu, P. Foltopoulou, C. Kuperwasser, and P. W. Hinds. 2012. “Cyclin D1 Activity Regulates Autophagy and Senescence in the Mammary Epithelium.” *Cancer Research* 72 (24): 6477–89. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-4139.

Browne, Brigid C., Alex J. Eustace, Susan Kennedy, Neil A. O’Brien, Kasper Pedersen, Martina S. J. McDermott, Annemarie Larkin, et al. 2012. “Evaluation of IGF1R and Phosphorylated IGF1R as Targets in HER2-Positive Breast Cancer Cell Lines and Tumours.” *Breast Cancer Research and Treatment* 136 (3): 717–27. doi:10.1007/s10549-012-2260-9.

Buzdar, A. U., V. Valero, N. K. Ibrahim, D. Francis, K. R. Broglio, R. L. Theriault, L. Pusztai, et al. 2007. “Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel Followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen.” *Clinical Cancer Research* 13 (1): 228–33. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1345.

Buzdar, Aman U. 2007. “Preoperative Chemotherapy Treatment of Breast cancer—A Review.” *Cancer* 110 (11): 2394–2407. doi:10.1002/cncr.23083.

Cabarrot, E. 2000. “Histoire Naturelle Des Cancers Du Sein,” Gynécologie, , no. 865-NaN-10.

Cadoo, Karen A., Patrick G. Morris, Elizabeth P. Cowell, Sujata Patil, Clifford A. Hudis, and Heather L. McArthur. 2016. “Adjuvant Chemotherapy and Trastuzumab Is Safe and Effective in Older Women With Small, Node-Negative, HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer.” *Clinical Breast Cancer*, August. doi:10.1016/j.clbc.2016.07.013.

Cai, Yanhui, Yujing Xi, Zhongyuan Cao, Geng Xiang, Qingrong Ni, Rui Zhang, Jing Chang, et al. 2016. “Dual Targeting and Enhanced Cytotoxicity to HER2-Overexpressing Tumors by Immunoapoptotin-Armored Mesenchymal Stem Cells.” *Cancer Letters* 381 (1): 104–12. doi:10.1016/j.canlet.2016.07.027.

Campbell, Marcia R., Hui Zhang, Shabnam Ziaee, Ana Ruiz-Saenz, Nathaniel Gulizia, Julie Oeffinger, Dhara N. Amin, Deepika Ahuja, Mark M. Moasser, and Catherine C. Park. 2016.

"Effective Treatment of HER2-Amplified Breast Cancer by Targeting HER3 and β1 Integrin." *Breast Cancer Research and Treatment* 155 (3): 431–40. doi:10.1007/s10549-016-3698-y.

Campone, Mario, Jean-Sébastien Frenel, Fabrice André, Thomas Bachelot, and Philippe Juin. 2012. "Échappement Tumoral Aux Inhibiteurs de HER2: Théorie de La Sédimentation." *Bulletin Du Cancer* 99 (6): 665–672.

Cao, Zhong-Wei, Qian Zeng, Hai-Jiang Pei, Li-Dong Ren, Hai-Zhen Bai, and Ri-Na Na. 2016. "HSP90 Expression and Its Association with Wighteone Metabolite Response in HER2-positive Breast Cancer Cells." *Oncology Letters*, April. doi:10.3892/ol.2016.4488.

Carey, L. A., D. A. Berry, C. T. Cirrincione, W. T. Barry, B. N. Pitcher, L. N. Harris, D. W. Ollila, et al. 2016. "Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib." *Journal of Clinical Oncology* 34 (6): 542–49. doi:10.1200/JCO.2015.62.1268.

Castel, Marion, Fabien Despas, Anouchka Modesto, Céline Gales, Benjamin Honton, Michel Galinier, Jean-Michel Senard, and Atul Pathak. 2013. "Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies." *La Presse Médicale* 42 (1): 26–39. doi:10.1016/j.lpm.2012.04.014.

Chen, Albert C., Ilenia Migliaccio, Mothaffar Rimawi, Sara Lopez-Tarruella, Chad J. Creighton, Suleiman Massarweh, Catherine Huang, et al. 2012. "Upregulation of mucin4 in ER-positive/HER2-Overexpressing Breast Cancer Xenografts with Acquired Resistance to Endocrine and HER2-Targeted Therapies." *Breast Cancer Research and Treatment* 134 (2): 583–93. doi:10.1007/s10549-012-2082-9.

Chia, Stephen K., and et al. 2015. "Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for HER2 Positive Disease." *American Society of Clinical Oncology*.

Coates, Alan S., and et al. 2015. "The 14St. Gallen International Breast Cancer Conference." *Oxfor University Press on Behalf of the European Society for Medical Oncology*, Annals of Oncology Advance access edition.

Coates, Alan S., Eric P. Winer, Aron Goldhirsch, Richard D. Gelber, Michael Gnant, M. Piccart-Gebhart, Beat Thürlimann, et al. 2015. "Tailoring Therapies—improving the Management of Early Breast Cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015." *Annals of Oncology*, mdv221.

Colditz, Graham A., Bernard A. Rosner, Frank E. Speizer, Nurses' Health Study Research Group, and others. 1996. "Risk Factors for Breast Cancer according to Family History of Breast Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 88 (6): 365–371.

Copie-Bergman, Christiane. 2011. "Principes et Application Des Techniques D'hybridation In Situ Fluorescente FISH En Anatomie-Pathologie." UPEC INSERM U955 Créteil.

Coussy, F., Doutriaux-Dumoulin, and et al. 2014. *CancéroGuide*. Margauxorange.

Coussy, F., Luis Teixeira, and et al. 2014. "Nouveautés Sur Les Thérapies Ciblées Dans Le Cancer Du Sein." *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, Elsevier Masson, , no. 42: 787–94.

Coutte, Laetitia, Chantal Dreyer, and et al. 2012. "Rôle de La Voie PI3K-AKT-mTOR Dans Le Cancer et Les Thérapeutiques Antitumorales." *Bulletin Du Cancer*, John Libbey Eurotext, 99 (2): 173–80.

Couturier, J., A. Vincent-Salomon, M.-C. Mathieu, A. Valent, and A. Bernheim. 2008. "Diagnostic de l'amplification du gène HER2 dans les cancers du sein." *Pathologie Biologie* 56 (6): 375–79. doi:10.1016/j.patbio.2008.03.009.

Cremoux, P. de. 2010. "Maruqueurs Pronostiques et Prédictifs de Réponse Aux Traitements Des Cancers Du Sein." *Bulletin Du Cancer*, John Libbey Eurotext, 97 (11).

Cremoux, P. de, and J. Robert. n.d. "Signalisation Cellulaire et Cancer : Caractérisation de Cibles Thérapeutiques." *2012*, Pathologie Biologie, .

Cresti, Nicola, Joanne Lee, Emma Rourke, Despina Televantou, David Jamieson, Mark Verrill, and Alan V. Boddy. 2016. "Genetic Variants in the HER2 Gene: Influence on HER2 Overexpression and Loss of Heterozygosity in Breast Cancer." *European Journal of Cancer* 55 (March): 27–37. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.066.

Cubbon, Richard M., and Alexander R. Lyon. 2016. "Cardio-Oncology: Concepts and Practice." *Indian Heart Journal* 68 (April): S77–85. doi:10.1016/j.ihj.2016.01.022.

D'Amato, Valentina, Lucia Raimondo, Luigi Formisano, Mario Giuliano, Sabino De Placido, Roberta Rosa, and Roberto Bianco. 2015. "Mechanisms of Lapatinib Resistance in HER2-Driven Breast Cancer." *Cancer Treatment Reviews* 41 (10): 877–83. doi:10.1016/j.ctrv.2015.08.001.

Dang, C., N. Iyengar, F. Datko, G. D'Andrea, M. Theodoulou, M. Dickler, S. Goldfarb, et al. 2015. "Phase II Study of Paclitaxel Given Once per Week Along With Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 33 (5): 442–47. doi:10.1200/JCO.2014.57.1745.

Daraï, E, M Espié, Joseph Gligorov, F Lecuru, and et al. 2014. "Référentiel Cancers Du Sein 2014." Brochure référentiel. AP-HP.

Debska-Szmich, Sylwia, and et al. 2015. "Prognostic Value of HER3, PTEN and P-HER2 Expression in Patients with HER2 Positive Breast Cancer." *Postepy Hig Med Dosw* 69: 586–97.

Demicheli, Romano. 2001. "Tumour Dormancy: Findings and Hypotheses from Clinical Research on Breast Cancer." *Seminars in Cancer Biology* 11 (4): 297–306. doi:10.1006/scbi.2001.0385.

Denduluri, N., M. R. Somerfield, A. Eisen, J. N. Holloway, A. Hurria, T. A. King, G. H. Lyman, et

al. 2016. “Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline.” *Journal of Clinical Oncology* 34 (20): 2416–27. doi:10.1200/JCO.2016.67.0182.

Diallo, Alghassimou, and Claude Prigent. 2011. “Les Sérine/thréonine Kinases Contrôlant La Progression Du Cycle Cellulaire Comme Cibles Thérapeutiques.” *Bulletin Du Cancer* 98 (11): 1335–1345.

Dias, A., W. Claudino, R. Sinha, C.A. Perez, and D. Jain. 2016. “Human Epidermal Growth Factor Antagonists and cardiotoxicity—A Short Review of the Problem and Preventative Measures.” *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 104 (August): 42–51. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.04.015.

Ding, Hui, Pallavi R. Gangalum, Anna Galstyan, Irving Fox, Rameshwar Patil, Paul Hubbard, Ramachandran Murali, Julia Y. Ljubimova, and Eggehard Holler. 2016. “HER2-Positive Breast Cancer Targeting and Treatment by a Peptide-Conjugated Mini Nanodrug.” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, August. doi:10.1016/j.nano.2016.07.013.

Dowsett, M., M. Procter, W. McCaskill-Stevens, E. de Azambuja, U. Dafni, J. Rueschoff, B. Jordan, et al. 2009. “Disease-Free Survival According to Degree of HER2 Amplification for Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy With or Without 1 Year of Trastuzumab: The HERA Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 27 (18): 2962–69. doi:10.1200/JCO.2008.19.7939.

EMA. 2015. “RCP Trastuzumab.”

———. 2016. “Résumé Des Caractéristiques Du Produits - Perjeta.”

Erickson, Hans K., Peter U. Park, Wayne C. Widdison, Yelena V. Kovtun, Lisa M. Garrett, Karen Hoffman, Robert J. Lutz, Victor S. Goldmacher, and Walter A. Blättler. 2006. “Antibody-Maytansinoid Conjugates Are Activated in Targeted Cancer Cells by Lysosomal Degradation and Linker-Dependent Intracellular Processing.” *Cancer Research* 66 (8): 4426–4433.

Fang, L, Z Barekati, B Zhang, Z Liu, and Xy Zhong. 2011. “Targeted Therapy in Breast Cancer: What’s New?” *Swiss Medical Weekly*, June. doi:10.4414/smw.2011.13231.

Farabaugh, Susan M., David N. Boone, and Adrian V. Lee. 2015. “Role of IGF1R in Breast Cancer Subtypes, Stemness, and Lineage Differentiation.” *Frontiers in Endocrinology* 6 (April). doi:10.3389/fendo.2015.00059.

F. Rimawi, and et al. 2015. “Resistance to Anti-HER2 Therapies in Breast Cancer.” *American Society of Clinical Oncology*, Educational Book, .

Fentiman, Ian S., Alain Fourquet, and Gabriel N. Hortobagyi. 2006. “Male Breast Cancer.” *The Lancet* 367 (9510): 595–604.

Ferrari, Anthony, Anne Vincent-Salomon, Xavier Pivot, Anne-Sophie Sertier, Emilie Thomas, Laurie Tonon, Sandrine Boyault, et al. 2016. “A Whole-Genome Sequence and Transcriptome Perspective on HER2-Positive Breast Cancers.” *Nature Communications* 7 (July): 12222. doi:10.1038/ncomms12222.

Fitzpatrick-Lewis, Donna, Nicole Hodgson, Donna Ciliska, Leslea Peirson, Mary Gauld, Yan Yun Liu, Marcello Tonelli, et al. 2011. “Breast Cancer Screening.” *Calgary: Canadian Task Force on Preventive Health Care*. http://pmi.salta.gov.ar/CampanaI2013/Contenidos/salud_sexual/4.%20Prevenci%C3%B3n%20de%20c%C3%A1ncer%20c%C3%A9rvico-uterino%20y%20de%20mama%5C2.%20Prevenci%C3%B3n%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%5CTamizaje%20de%20c%C3%A1ncer%20de%20mama.pdf.

Franchet, Camille, Raphaëlle Duprez-Paumier, and Magali Lacroix-Triki. 2015. “Cancer Du Sein Luminal et Apport Des Classifications Intrinsèques Moléculaires: Comment Identifier Les Tumeurs Luminales A et B En 2015?” *Bulletin Du Cancer* 102 (6): S34–S46.

Gajria, Devika, and Sarat Chandarlapaty. 2011. “HER2-Amplified Breast Cancer: Mechanisms of Trastuzumab Resistance and Novel Targeted Therapies.” *Expert Review of Anticancer Therapy* 11 (2): 263–75. doi:10.1586/era.10.226.

Gianni, L., and et al. 2016. “5-Year Analysis of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with Locally Advanced, Infl Ammatory, or Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Trial.” *Lancet Oncol* 17: 791–800.

Gligorov, Joseph. 2012. “Polymorphismes et Traitements Néoadjuvants Des Cancers Du Sein: Efficacité Du Docétaxel et Polymorphisme d’ABCB1/MDR1.” Université Pierre et Marie Curie-Paris VI. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00829467/.

Gligorov, Joseph, M Hery, and et al. 2013. “5es Recommandations Francophones Pour La Pratique Clinique (RPC) « Cancers Du Sein » / Nice − Saint-Paul-de-Vence 2013.”

Goel, Shom, and Eric P. Winer. 2015. “HER2-Targeted Combinations in Advanced HER2-Positive Breast Cancer: A Paradigm Shift from a Dogma of the Cytotoxic Era.” *Oncology* 29 (11): 797–797.

Gómez, Henry L., Silvia Neciosup, Célia Tosello, Max Mano, José Bines, Gustavo Ismael, Patrícia X. Santi, et al. 2016. “A Phase II Randomized Study of Lapatinib Combined With Capecitabine, Vinorelbine, or Gemcitabine in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Progression After a Taxane (Latin American Cooperative Oncology Group 0801 Study).” *Clinical Breast Cancer* 16 (1): 38–44. doi:10.1016/j.clbc.2015.10.005.

Gonçalves, Anthony. 2012. “Combinaisons de Thérapies Anti-HER2 : Deux Balles Pour Une Même Cible!” Bulletin cancer.

———. 2016. “Chimiothérapie Néo-Adjuvante Des Cancers Du Sein HER2-Positifs et Triple-Négatifs.” *Bulletin Du Cancer* 103 (6): S76–S89.

Guan, Z., B. Xu, M. L. DeSilvio, Z. Shen, W. Arpornwirat, Z. Tong, V. Lorvidhaya, et al. 2013. “Randomized Trial of Lapatinib Versus Placebo Added to Paclitaxel in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer.” *Journal of Clinical Oncology* 31 (16): 1947–53. doi:10.1200/JCO.2011.40.5241.

Guarneri, V., A. Frassoldati, A. Bottini, K. Cagossi, G. Bisagni, S. Sarti, A. Ravaioli, et al. 2012. “Preoperative Chemotherapy Plus Trastuzumab, Lapatinib, or Both in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: Results of the Randomized Phase II CHER-LOB Study.” *Journal of Clinical Oncology* 30 (16): 1989–95. doi:10.1200/JCO.2011.39.0823.

Guerin, Mathilde, Renaud Sabatier, and Anthony Gonçalves. 2015. “Autorisation de mise sur le marché du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs.” *Bulletin du Cancer* 102 (4): 390–97. doi:10.1016/j.bulcan.2015.02.007.

Guiu, S., B. Coudert, L. Favier, L. Arnould, and P. Fumoleau. 2010. “Thérapeutiques Dans Le Cancer Du Sein Métastatique HER2-Positif: Présent et Futur.” *Bulletin Du Cancer* 97 (3): 365–383.

Guiu, S, M Gauthier, B Coudert, F Bonnetain, L Favier, S Ladoire, H Tixier, et al. 2010. “Pathological Complete Response and Survival according to the Level of HER-2 Amplification after Trastuzumab-Based Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer.” *British Journal of Cancer* 103 (9): 1335–42. doi:10.1038/sj.bjc.6605939.

Hanton, G., and P. P. Pastoret. 1984. “LA REACTION DE CYTOTOXICITEAMEDIATION CELLULAIRE DEPENDANTE DES ANTICORPS (ADCC).” In *Annales de Recherches Vétérinaires*, 15:443–454. https://hal.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/901526/filename/hal-00901526.pdf.

Harbeck, Nadia, Matthias W. Beckmann, Achim Rody, Andreas Schneeweiss, Volkmar Müller, Tanja Fehm, Norbert Marschner, et al. 2013. “HER2 Dimerization Inhibitor Pertuzumab - Mode of Action and Clinical Data in Breast Cancer.” *Breast Care* 8 (1): 49–55. doi:10.1159/000346837.

Harbeck, Nadia, Chiun-Sheng Huang, Sara Hurvitz, Dah-Cherng Yeh, Zhimin Shao, Seock-Ah Im, Kyung Hae Jung, et al. 2016. “Afatinib plus Vinorelbine versus Trastuzumab plus Vinorelbine in Patients with HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer Who Had Progressed on One Previous Trastuzumab Treatment (LUX-Breast 1): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial.” *The Lancet Oncology* 17 (3): 357–366.

Hardy-Bessard, Anne-Claire, Rémy Delva, Xavier Pivot, Marc Espié, Florence Dalenc, Marie-Aude

Coulon Sfairi, Alain Monnier, et al. 2012. “Tolérance et Efficacité Du Bévacizumab En Association Aux Taxanes En Première Ligne Dans Le Cancer Du Sein Métastatique: Étude ATHENA-France.” *Bulletin Du Cancer* 99 (6): 609–618.

Harlé, Alexandre, Maëva Lion, Nicolas Lozano, and Jean-Louis Merlin. 2013. “Signification Clinique, Diagnostique et Intérêt Théranostique Des Mutations Du Gène PIK3CA Dans Le Cancer Du Sein.” *Bulletin Du Cancer* 100 (10): 947–954.

HAS. Réunion Commission de la transparence. 2016. “Trastuzumab.”

Hendrickson, W. A., and K. B. Ward. 1975. “Atomic Models for the Polypeptide Backbones of Myohemerythrin and Hemerythrin.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66 (4): 1349–56.

Hernández-Blanquisett, Abraham, Diego Touya, Kathrin Strasser-Weippl, Rossana Ruiz, Jessica St. Louis, and Paul Goss. 2016. “Current and Emerging Therapies of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.” *The Breast* 29 (October): 170–77. doi:10.1016/j.breast.2016.07.026.

Holla, Sadhana N., Veena Nayak, K. Laxminarayan Bairy, Amruta Tripathy, and Shreedhar Holla. 2016. “HER-2 GENE, RECEPTORS AND DRUG TARGET: A SYSTEMATIC REVIEW.” *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 8 (4): 4–9.

Hubert, Pierre, and sandrine Faivre. n.d. *Ciblage Des Récepteurs Erb-B/HER*. L’innovation Thérapeutique En Cancérologie.

Hudis, Clifford A. 2007. “Trastuzumab—mechanism of Action and Use in Clinical Practice.” *New England Journal of Medicine* 357 (1): 39–51.

Hurvitz, Sara A., Fabrice Andre, Zefei Jiang, Zhimin Shao, Max S. Mano, Silvia P. Neciosup, Ling-Min Tseng, et al. 2015. “Combination of Everolimus with Trastuzumab plus Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer (BOLERO-1): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Multicentre Trial.” *The Lancet Oncology* 16 (7): 816–829.

INCa, Assurance maladie, and Ministère de la santé. 2015. “Cancer Du Sein : Quelles Modalités de Dépistage, Pour Quelles Femmes ?”

Inconnu. n.d. “Science.pdf.”

Ismaili, Nabil, Rhizlane Belbaraka, Abdelhamid Elomrani, Mouna Khouchani, and Ali Tahri. 2013. “Progrès récents dans les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif.” *La Presse Médicale* 42 (11): 1461–68. doi:10.1016/j.lpm.2013.01.066.

Ismaili, Nabil, Sanaa Elmajjaoui, Ali Tahri, Noureddine Benjaafar, Hassan Errihani, and Rhizlane Belbaraka. 2013. “Le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein.” *La Presse Médicale* 42 (7–8): 1069–80. doi:10.1016/j.lpm.2013.01.054.

Jackisch, C. 2006. “HER-2-Positive Metastatic Breast Cancer: Optimizing Trastuzumab-Based Therapy.” *The Oncologist* 11 (suppl_1): 34–41. doi:10.1634/theoncologist.11-90001-34.

Jackisch, Christian, Roberto Hegg, Daniil Stroyakovskiy, Jin-Seok Ahn, Bohuslav Melichar, Shin-Cheh Chen, Sung-Bae Kim, et al. 2016. “HannaH Phase III Randomised Study: Association of Total Pathological Complete Response with Event-Free Survival in HER2-Positive Early Breast Cancer Treated with Neoadjuvant–adjuvant Trastuzumab after 2 Years of Treatment-Free Follow-Up.” *European Journal of Cancer* 62 (July): 62–75. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.087.

Jiang, Bing-Hua, and Ling-Zhi Liu. 2009. “Chapter 2 PI3K/PTEN Signaling in Angiogenesis and Tumorigenesis.” In *Advances in Cancer Research*, 102:19–65. Elsevier. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X09020028.

Johnston, S., J. Pippen, X. Pivot, M. Lichinitser, S. Sadeghi, V. Dieras, H. L. Gomez, et al. 2009. “Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer.” *Journal of Clinical Oncology* 27 (33): 5538–46. doi:10.1200/JCO.2009.23.3734.

Khurshid, Rukhshan, and al. 2014. “Phosphorylation Sites of HER2/c-erbB-2: Role in Cell Growth and in Disease.” *ABP Biochimica Polonica* Vol. 61 (No 4/2014 699–703).

Killelea, Brigid K., Anees B. Chagpar, Nina R. Horowitz, and Donald R. Lannin. 2016. “Characteristics and Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer: 43,485 Cases from the National Cancer Database Treated in 2010 and 2011.” *The American Journal of Surgery*, July. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.05.018.

Komguem, L., P. Guilbert, M. Doublier, and F. Guillemin. 2016. “Étude de réponse histologique du cancer du sein HER2+ après chimiothérapie néoadjuvante associant taxane et trastuzumab.” *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 44 (7–8): 396–402. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.06.007.

Kong, Anthony, and et al. 2016. “Phase 1B/2 Study of the HSP90 Inhibitor AUY922 plus Trastuzumab in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patients Who Have Progressed on Trastuzumab-Based Regimen.” *Oncotarget* 7 (25).

Kumar, Nagi B., Gary H. Lyman, Kathy Allen, Charles E. Cox, and David V. Schapira. 1995. “Timing of Weight Gain and Breast Cancer Risk.” *CANCER-PHILADELPHIA-* 76: 243–243.

Kümler, Iben, Malgorzata K. Tuxen, and Dorte Lisbet Nielsen. 2014. “A Systematic Review of Dual Targeting in HER2-Positive Breast Cancer.” *Cancer Treatment Reviews* 40 (2): 259–70. doi:10.1016/j.ctrv.2013.09.002.

“Lapatinib Pgp.pdf.” n.d.

Law, Jennifer H., Golareh Habibi, Kaiji Hu, Hamid Masoudi, Michelle YC Wang, Anna L. Stratford, Eugene Park, et al. 2008. “Phosphorylated Insulin-like Growth Factor-I/insulin Receptor Is Present in All Breast Cancer Subtypes and Is Related to Poor Survival.” *Cancer Research* 68 (24): 10238–10246.

Le Cancer Du Sein. 2007. Vol. 1. Oncologie Pratique. Springer.

Le Tourneau, C, X Paoletti, N Servant, I Bièche, D Gentien, T Rio Frio, A Vincent-Salomon, et al. 2014. “Randomised Proof-of-Concept Phase II Trial Comparing Targeted Therapy Based on Tumour Molecular Profiling vs Conventional Therapy in Patients with Refractory Cancer: Results of the Feasibility Part of the SHIVA Trial.” *British Journal of Cancer* 111 (1): 17–24. doi:10.1038/bjc.2014.211.

Le Tourneau, Christophe, Maud Kamal, Apostolia-Maria Tsimberidou, Philippe Bedard, Gaëlle Pierron, Céline Callens, Etienne Rouleau, et al. 2016. “Treatment Algorithms Based on Tumor Molecular Profiling: The Essence of Precision Medicine Trials.” *Journal of the National Cancer Institute* 108 (4): djv362. doi:10.1093/jnci/djv362.

Lebret, T., and A. Méjean. 2008. “Physiopathologie de La Métastase : Du Primitif Au Secondaire.” *Progrès En Urologie*, Elsevier Masson, , no. Suppl 7.: 147–55.

Lecomte, Thierry, and et al. 2012. “Les Anticorps Monoclonaux Thérapeutiques : Une Classe Majeure En Pathologie Digestive.” *John Libbey Eurotext* Hepato Gastro (19): 85–93.

Leone, Nathalie, Nicolas Voirin, Laurent Roche, Florence Binder-Foucard, Anne-Sophie Woronoff, Patricia Delafosse, Laurent Remontet, Nadine Bossard, and Zoé Uhry. 2015. “Rapport Technique.” http://www.chu-besancon.fr/registretumeursdoubs/rapport_projection_incidence_mortalite_cancer_france_2015.pdf.

Li, X., L. Shen, J. Zhang, J. Su, L. Shen, X. Liu, H. Han, W. Han, and L. Yao. 2007. “Degradation of HER2 by Cbl-Based Chimeric Ubiquitin Ligases.” *Cancer Research* 67 (18): 8716–24. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3731.

Lieutenant, Vincent, Émilie Toulza, Martine Pommier, and Barbara Lortal-Canguilhem. 2015. “Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique.” *Bulletin du Cancer* 102 (3): 270–76. doi:10.1016/j.bulcan.2015.01.007.

Liu, Dan, Ming Shi, Chenyang Duan, Hongyu Chen, Yabin Hu, Zhengyan Yang, Huijun Duan, and Ning Guo. 2013. “Downregulation of Erbin in Her2-Overexpressing Breast Cancer Cells Promotes Cell Migration and Induces Trastuzumab Resistance.” *Molecular Immunology* 56 (1–2): 104–12. doi:10.1016/j.molimm.2013.04.007.

Liu, Qian, Anping Li, Yijun Tian, Jennifer D. Wu, Yu Liu, Tengfei Li, Yuan Chen, Xinwei Han, and Kongming Wu. 2016. “The CXCL8-CXCR1/2 Pathways in Cancer.” *Cytokine & Growth Factor Reviews* 31 (October): 61–71. doi:10.1016/j.cytogfr.2016.08.002.

Liu, Sijia, Miriam de Boeck, Hans van Dam, and Peter ten Dijke. 2016. “Regulation of the TGF-β Pathway by Deubiquitinases in Cancer.” *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 76 (July): 135–45. doi:10.1016/j.biocel.2016.05.001.

Liu, Xiangdong, Yan Zheng, Chuanwu Qiao, Fei Qv, Jingnan Wang, Butong Ding, Yuping Sun, and Yunshan Wang. 2015. “Expression of SATB1 and HER2 in Breast Cancer and the Correlations with Clinicopathologic Characteristics.” *Diagnostic Pathology* 10 (1).

doi:10.1186/s13000-015-0282-4.

Loibl, S., G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Paepke, A. Lehmann, M. Rezai, D. M. Zahm, et al. 2014. “PIK3CA Mutations Are Associated With Lower Rates of Pathologic Complete Response to Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Therapy in Primary HER2-Overexpressing Breast Cancer.” *Journal of Clinical Oncology* 32 (29): 3212–20. doi:10.1200/JCO.2014.55.7876.

Lokody, Isabel. 2016. “2016 ASCO Annual Meeting.” *The Lancet Oncology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451630225X.

López-Morales, Carlos A., Mariana P. Miranda-Hernández, L. Carmina Juárez-Bayardo, Nancy D. Ramírez-Ibáñez, Alexis J. Romero-Díaz, Nelly Piña-Lara, Víctor R. Campos-García, Néstor O. Pérez, Luis F. Flores-Ortiz, and Emilio Medina-Rivero. 2015. “Physicochemical and Biological Characterization of a Biosimilar Trastuzumab.” *BioMed Research International* 2015: 1–10. doi:10.1155/2015/427235.

MacGrogan, Gaëtan, Marie-Christine Mathieu, Bruno Poulet, Frédérique Penault-Llorca, Anne Vincent-Salomon, Pascal Roger, Isabelle Treilleux, et al. 2014. “Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l’évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein : mise à jour 2014.” *Annales de Pathologie* 34 (5): 366–72. doi:10.1016/j.annpat.2014.08.017.

Magné, N., and et al. 2010. “Mécanismes de Résistance Aux Thérapeutiques Moléculaires Ciblées Dans Le Cancer Du Sein : Constats et Perspectives.” *Bulletin Du Cancer*, John Libbey Eurotext, 97 (3).

Mailliez, Audrey, and Philippe Vennin. 2010. “Chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein : objectifs, protocoles, évaluation, impacts.” *Imagerie de la Femme* 20 (1): 33–37. doi:10.1016/j.femme.2010.01.002.

Maisonnette, Yolande, and Jean loup Sautière. 2009. “Le Cancer Du Sein.”

Marijon, Hélène, and Fabrice André. 2011. “Her2: Un Modèle de Cible Thérapeutique.” *Bulletin Du Cancer* 98 (9): 1011–1017.

Marmot, M G, D G Altman, D A Cameron, J A Dewar, S G Thompson, and M Wilcox. 2013. “The Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: An Independent Review.” *British Journal of Cancer* 108 (11): 2205–40. doi:10.1038/bjc.2013.177.

Martin-Castillo, Begoña, Eugeni Lopez-Bonet, Maria Buxó, Joan Dorca, Francesc Tuca-Rodríguez, Miguel Alonso Ruano, Ramon Colomer, and Javier A. Menendez. 2015. “Cytokeratin 5/6 Fingerprinting in HER2-Positive Tumors Identifies a Poor Prognosis and Trastuzumab-Resistant Basal-HER2 Subtype of Breast Cancer.” *Oncotarget* 6 (9): 7104.

Martínez, María Teresa, José Alejandro Pérez-Fidalgo, Paloma Martín-Martorell, Juan Miguel Cejalvo, Vanesa Pons, Begoña Bermejo, Miguel Martín, Joan Albanell, and Ana Lluch. 2016.

"Treatment of HER2 Positive Advanced Breast Cancer with T-DM1: A Review of the Literature." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 97 (January): 96–106. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.08.011.

"MDR Cancer.pdf." n.d.

Mendes, Diogo, Carlos Alves, Noémia Afonso, Fátima Cardoso, José Luís Passos-Coelho, Luís Costa, Sofia Andrade, and Francisco Batel-Marques. 2015. "The Benefit of HER2-Targeted Therapies on Overall Survival of Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer – a Systematic Review." *Breast Cancer Research* 17 (1). doi:10.1186/s13058-015-0648-2.

Mériaux, E., M. Colombié, and S. Houdebine. 2014. "Prise en charge du cancer du sein, avancées et perspectives." *Médecine Nucléaire* 38 (5): 299–302. doi:10.1016/j.mednuc.2014.07.007.

Merlin, Jean-Louis. 2008. "Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase En Oncologie." *La Lettre Du Pharmacologue* 22 (2): 51–62.

Méry, Benoîte, Chloé Rancoule, Jean-Baptiste Guy, Sophie Espenel, Anne-Sophie Wozny, Stéphanie Simonet, Alexis Vallard, et al. 2016. "Cellules souches tumorales : aspects radiothérapeutiques et ciblage thérapeutique." *Bulletin du Cancer* 103 (1): 48–54. doi:10.1016/j.bulcan.2015.10.018.

Mier, P. D., and J. J. van den Hurk. 1975. "Lysosomal Hydrolases of the Epidermis. I. Glycosidases." *The British Journal of Dermatology* 93 (1): 1–10.

Miller, K. D., V. Dieras, N. Harbeck, F. Andre, R. L. Mahtani, L. Gianni, K. S. Albain, et al. 2014. "Phase IIa Trial of Trastuzumab Emtansine With Pertuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Locally Advanced, or Metastatic Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 32 (14): 1437–44. doi:10.1200/JCO.2013.52.6590.

Moasser, M M. 2007. "The Oncogene HER2: Its Signaling and Transforming Functions and Its Role in Human Cancer Pathogenesis." *Oncogene* 26 (45): 6469–87. doi:10.1038/sj.onc.1210477.

Moatter, Tariq, Muniba Aban, Waseem Iqbal, Iqbal Azam, Afshan Pervaiz, Farjad Siddiqui, Farzana Murad, and Shahid Pervez. 2011. "Status of HER2 Amplification, Polysomy 17 and Histopathological Features of 425 Pakistani Breast Cancer Patients." *Asian Pac J Cancer Prev* 12 (11): 3069–3073.

Molina, Miguel A., Rosana Sáez, Elizabeth E. Ramsey, María-José Garcia-Barchino, Federico Rojo, Adam J. Evans, Joan Albanell, et al. 2002. "NH2-Terminal Truncated HER-2 Protein but Not Full-Length Receptor Is Associated with Nodal Metastasis in Human Breast Cancer." *Clinical Cancer Research* 8 (2): 347–353.

Moore, K. M., G. J. Thomas, S. W. Duffy, J. Warwick, R. Gabe, P. Chou, I. O. Ellis, et al. 2014. "Therapeutic Targeting of Integrin v 6 in Breast Cancer." *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 106 (8): dju169-dju169. doi:10.1093/jnci/dju169.

Moreau, Lionel. 2014. "Le Cancer Du Sein HER2+, Nouvelles Modalités de Traitement Par Voie

Sous-Cutanée." Pôle Santé République, Clermont-Fd.

Moussard, christian. 2003. *Biochimie Moléculaire - Biochimie Des Communications Cellulaires*. 311 vols. Licence Maitrise Doctorat. De Boeck.

Mustacchi, G., L. Biganzoli, P. Pronzato, F. Montemurro, M. Dambrosio, M. Minelli, L. Molteni, and L. Scaltriti. 2015. "HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Changing Scenario." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 95 (1): 78–87. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.02.002.

Myers, Eddie, Arnold DK Hill, Gabrielle Kelly, Enda W. McDermott, Niall J. O'Higgins, Yvonne Buggy, and Leonie S. Young. 2005. "Associations and Interactions between Ets-1 and Ets-2 and Coregulatory Proteins, SRC-1, AIB1, and NCoR in Breast Cancer." *Clinical Cancer Research* 11 (6): 2111–2122.

Nagata, Yoichi, Keng-Hsueh Lan, Xiaoyan Zhou, Ming Tan, Francisco J. Esteva, Aysegul A. Sahin, Kristine S. Klos, et al. 2004. "PTEN Activation Contributes to Tumor Inhibition by Trastuzumab, and Loss of PTEN Predicts Trastuzumab Resistance in Patients." *Cancer Cell* 6 (2): 117–127.

NCCN. 2015. *NCCN Clinical Pratice Guidelines in Oncology - Breast Cancer*.

Nerich, Virginie, Elsa Curtit, Fernando Bazan, Philippe Montcuquet, Cristian Villanueva, Loïc Chaigneau, Laurent Cals, et al. 2014. "Évaluation Économique de L'utilisation En Routine Du Test Oncotype DX® Dans La Prise En Charge Des Cancers Du Sein En Franche-Comté." *Bulletin Du Cancer* 101 (7): 681–689.

Ngamcherdtrakul, Worapol, David J. Castro, Shenda Gu, Jingga Morry, Moataz Reda, Joe W. Gray, and Wassana Yantasee. 2016. "Current Development of Targeted Oligonucleotide-Based Cancer Therapies: Perspective on HER2-Positive Breast Cancer Treatment." *Cancer Treatment Reviews* 45 (April): 19–29. doi:10.1016/j.ctrv.2016.02.005.

Nielsen, Dorte L., Iben Kümler, Jesper A.E. Palshof, and Michael Andersson. 2013. "Efficacy of HER2-Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer. Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors." *The Breast* 22 (1): 1–12. doi:10.1016/j.breast.2012.09.008.

Novitskiy, Sergey V., Elizabeth Forrester, Michael W. Pickup, Agnieszka E. Gorska, Anna Chytil, Mary Aakre, Dina Polosukhina, et al. 2014. "Attenuated Transforming Growth Factor Beta Signaling Promotes Metastasis in a Model of HER2 Mammary Carcinogenesis." *Breast Cancer Research* 16 (5): 1.

O'Brien, N. A., K. McDonald, L. Tong, E. von Euw, O. Kalous, D. Conklin, S. A. Hurvitz, et al. 2014. "Targeting PI3K/mTOR Overcomes Resistance to HER2-Targeted Therapy Independent of Feedback Activation of AKT." *Clinical Cancer Research* 20 (13): 3507–20. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2769.

oger, A.-S, M Boukerrou, B Cutuli, and et al. 2015. "Le Cancer Du Sein Chez L'homme : Approche

Épidémiologique, Diagnostique, et Thérapeutique : Étude Multicentrique Rétrospective À Propos de 95 Cas," Par Elsevier Masson, Gynécologie Obstétrique et fertilité (43): 7.

Oliveira, Sarah Franco Vieira de, Monica Ganzinelli, Rosaria Chilà, Leandro Serino, Marcos Euzébio Maciel, Cícero de Andrade Urban, Rubens Silveira de Lima, et al. 2016. "Characterization of MTAP Gene Expression in Breast Cancer Patients and Cell Lines." Edited by Khalid Sossey-Alaoui. *PLOS ONE* 11 (1): e0145647. doi:10.1371/journal.pone.0145647.

Olson, E. M., M. Abdel-Rasoul, J. Maly, C. S. Wu, N. U. Lin, and C. L. Shapiro. 2013. "Incidence and Risk of Central Nervous System Metastases as Site of First Recurrence in Patients with HER2-Positive Breast Cancer Treated with Adjuvant Trastuzumab." *Annals of Oncology* 24 (6): 1526–33. doi:10.1093/annonc/mdt036.

Paci, E., and on behalf of EUROSCREEN Working Group. 2012. "Summary of the Evidence of Breast Cancer Service Screening Outcomes in Europe and First Estimate of the Benefit and Harm Balance Sheet." *Journal of Medical Screening* 19 (Supplement 1): 5–13. doi:10.1258/jms.2012.012077.

Paillard, Marie-Justine, Elsa Curtit, Erion Dobi, Laura Mansi, Fernando Bazan, Cristian Villanueva, Loïc Chaigneau, et al. 2015. "Efficacité, tolérance et coût de l'éribuline chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique." *Bulletin du Cancer* 102 (9): 737–48. doi:10.1016/j.bulcan.2015.03.021.

Paintaud, Gilles, Marine Diviné, and Philippe Lechat. 2012. "Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme." *Thérapie* 67 (4): 319–27. doi:10.2515/therapie/2012043.

Partridge, A. H., R. B. Rumble, L. A. Carey, S. E. Come, N. E. Davidson, A. Di Leo, J. Gralow, et al. 2014. "Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (or Unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." *Journal of Clinical Oncology* 32 (29): 3307–29. doi:10.1200/JCO.2014.56.7479.

Penault-Llorca, F. 2003. *Cancer Du Sein et HER2*. J.Libbey Eurotext.

Penault-Llorca, F, A Vincent-Salomon, and et al. 2014. "Mise À Jour 2014 Des Recommandations Du GEFPICS Pour L'évaluation Du Statut HER2 Dans Les Cancers Du Sein En France." *Annales de Pathologie*, Elsevier Masson, , no. 34: 352–65.

Pestalozzi, B. C. 2006. "Identifying Breast Cancer Patients at Risk for Central Nervous System (CNS) Metastases in Trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG)." *Annals of Oncology* 17 (6): 935–44. doi:10.1093/annonc/mdl064.

"phosphositePlus." n.d.

Piccart-Gebhart, Martine J., Marion Procter, Brian Leyland-Jones, Aron Goldhirsch, Michael Untch, Ian Smith, Luca Gianni, et al. 2005. "Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-

Positive Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 353 (16): 1659–1672.

Poon, Kirsten Achilles, Kelly Flagella, Joseph Beyer, Jay Tibbitts, Surinder Kaur, Ola Saad, Joo-Hee Yi, Sandhya Girish, Noel Dybdal, and Theresa Reynolds. 2013. "Preclinical Safety Profile of Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Mechanism of Action of Its Cytotoxic Component Retained with Improved Tolerability." *Toxicology and Applied Pharmacology* 273 (2): 298–313. doi:10.1016/j.taap.2013.09.003.

Portera, C. C., J. M. Walshe, D. R. Rosing, N. Denduluri, A. W. Berman, U. Vatas, M. Velarde, et al. 2008. "Cardiac Toxicity and Efficacy of Trastuzumab Combined with Pertuzumab in Patients with Trastuzumab-Insensitive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer." *Clinical Cancer Research* 14 (9): 2710–16. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4636.

Potier, Agathe, Stéphane Ederhy, Yann Ancedy, Arnaud Etienney, Laurie Soulat-Dufour, Marion Chauvet, Antoine Hollebecque, et al. 2016. "Stratégie de dépistage précoce de la toxicité cardiaque secondaire aux anthracyclines et thérapies moléculaires ciblées." *Bulletin du Cancer* 103 (7–8): 667–73. doi:10.1016/j.bulcan.2016.05.004.

Puglisi, Fabio, Caterina Fontanella, Vito Amoroso, Giulia Valeria Bianchi, Giancarlo Bisagni, Cristina Falci, Andrea Fontana, et al. 2016. "Current Challenges in HER2-Positive Breast Cancer." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 98 (February): 211–21. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.10.016.

Racinet, C., P. Ouellet, F. Charles, and T. Daboval. 2016. "Neonatal Metabolic Acidosis at Birth: In Search of a Reliable Marker." *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 44 (6): 357–62. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.04.005.

Ramshorst, Mette S. van, Erik van Werkhoven, Aafke H. Honkoop, Vincent O. Dezentjé, Irma M. Oving, Ingrid A. Mandjes, Inge Kemper, et al. 2016. "Toxicity of Dual HER2-Blockade with Pertuzumab Added to Anthracycline versus Non-Anthracycline Containing Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment in HER2-Positive Breast Cancer: The TRAIN-2 Study." *The Breast* 29 (October): 153–59. doi:10.1016/j.breast.2016.07.017.

Raymond, Eric. 2009. *Le Concept de Cible En Cancérologie*. Thérapie Ciblée Des Cancers. John libbey eurotext.

"Refces_k_du_sein_vf.pdf." 2015. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. HAS, Haute Autorité de Santé.

"referentiels_adjuvants_2013.pdf." n.d.

Rey, J-p, S Fournier, C Duc, and et al. 2006. "Analyse de L'expression de L'oncogène HER2 Dans Les Cancers Du Sein." *ICHV et CONSILIA*.

Riedinger, Jean-Marc, Vincent Goussot, Isabelle Desmoulins, Véronique Lorgis, Charles Coutant, Françoise Beltjens, Sarab Lizard, and Pierre Fumoleau. 2016. "ACE et diagnostic précoce

de récidive dans les différents sous-types moléculaires de cancer du sein : comparaison au CA 15-3." *Bulletin du Cancer* 103 (5): 434–43. doi:10.1016/j.bulcan.2016.02.003.

Robert, D, and B Vian. 2013. *Eléments de Biologie Cellulaire*. 4e ed. Biosciences et Techniques. DOIN.

Robert, J. 2011a. "Les Itk.pdf." *Bulletin Du Cancer*, no. 98: 1321–34.

———. 2011b. "Réversion de La Multridug Resistance Des Cancers. Espoirs et Déception." *IN-SERM*, Bull. Acad. Vét, 164 (3).

Rochette, Luc, Charles Guenancia, Aurélie Gudjoncik, Olivier Hachet, Marianne Zeller, Yves Cottin, and Catherine Vergely. 2015. "Anthracyclines/trastuzumab: New Aspects of Cardiotoxicity and Molecular Mechanisms." *Trends in Pharmacological Sciences* 36 (6): 326–48. doi:10.1016/j.tips.2015.03.005.

Romond, Edward H., Edith A. Perez, John Bryant, Vera J. Suman, Charles E. Geyer Jr, Nancy E. Davidson, Elizabeth Tan-Chiu, et al. 2005. "Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 353 (16): 1673–1684.

Roskoski, Robert. 2014. "ErbB/HER Protein-Tyrosine Kinases: Structures and Small Molecule Inhibitors." *Pharmacological Research* 87 (September): 42–59. doi:10.1016/j.phrs.2014.06.001.

Ross, J. S., K. Wang, C. E. Sheehan, A. B. Boguniewicz, G. Otto, S. R. Downing, J. Sun, et al. 2013. "Relapsed Classic E-Cadherin (CDH1)-Mutated Invasive Lobular Breast Cancer Shows a High Frequency of HER2 (ERBB2) Gene Mutations." *Clinical Cancer Research* 19 (10): 2668–76. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0295.

Ross, Jeffrey S., Laurie M. Gay, Kai Wang, Siraj M. Ali, Saranya Chumsri, Julia A. Elvin, Ron Bose, et al. 2016. "Nonamplification *ERBB2* Genomic Alterations in 5605 Cases of Recurrent and Metastatic Breast Cancer: An Emerging Opportunity for Anti-HER2 Targeted Therapies: ERBB2 Short Variants in Breast Cancer." *Cancer* 122 (17): 2654–62. doi:10.1002/cncr.30102.

Rossi, Marta, Greta Carioli, Martina Bonifazi, Alberto Zambelli, Matteo Franchi, Lorenzo Moja, Antonella Zambon, et al. 2016. "Trastuzumab for HER2+ Metastatic Breast Cancer in Clinical Practice: Cardiotoxicity and Overall Survival." *European Journal of Cancer* 52 (January): 41–49. doi:10.1016/j.ejca.2015.09.012.

Rugo, Hope S., and A. Jo Chien. 2016. "HER2-Positive Breast Cancer: Is More Treatment Better?" *The Lancet Oncology* 17 (3): 268–270.

Scaltriti, M., F. Rojo, A. Ocana, J. Anido, M. Guzman, J. Cortes, S. Di Cosimo, et al. 2007. "Expression of p95HER2, a Truncated Form of the HER2 Receptor, and Response to Anti-HER2 Therapies in Breast Cancer." *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 99 (8): 628–38. doi:10.1093/jnci/djk134.

SCHINDELE, Aline. 2016. “UNIVERSITE HENRI POINCARE–NANCY.” Accessed October 3. http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_SCHINDELE_ALINE.pdf.

Schlageter, Marie-hélène. 2015. “Marqueurs Tumoraux Seriques Dans KS actualise1.” Powerpoint, Hôpital Saint louis, March 20.

Schneeweiss, A., S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, R. Hegg, C. Tausch, et al. 2013. “Pertuzumab plus Trastuzumab in Combination with Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing and Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: A Randomized Phase II Cardiac Safety Study (TRYPHAENA).” *Annals of Oncology* 24 (9): 2278–84. doi:10.1093/annonc/mdt182.

Schulz, R, F Streller, A H Scheel, J Rüschoff, M-C Reinert, M Dobbelstein, N D Marchenko, and U M Moll. 2014. “HER2/ErbB2 Activates HSF1 and Thereby Controls HSP90 Clients Including MIF in HER2-Overexpressing Breast Cancer.” *Cell Death and Disease* 5 (1): e980. doi:10.1038/cddis.2013.508.

Schwab, Richard B., Maria Koehler, Siraj M. Ali, and Brion W. Murray. 2016. “Genomic Profiling and Treatment of HER2+, ER+, PgR+ ‘triple Positive’ Breast Cancer: A Case Report and Literature Review.” *Cancer Treatment and Research Communications* 9: 27–31. doi:10.1016/j.ctarc.2016.06.008.

Senkus, Elżbieta, and Aleksandra Łacko. 2016. “Over-Treatment in Metastatic Breast Cancer.” *The Breast*, July. doi:10.1016/j.breast.2016.06.024.

Seol, Hyesil, and et al. 2012. “Intratumoral Heterogeneity of HER2 Gene Amplification in Breast Cancer : Ist Clinicopathological Significance.” *Modern Pathology*, no. 25: 938–48.

Serrano, C., J. Cortes, L. De Mattos-Arruda, M. Bellet, P. Gomez, C. Saura, J. Perez, et al. 2012. “Trastuzumab-Related Cardiotoxicity in the Elderly: A Role for Cardiovascular Risk Factors.” *Annals of Oncology* 23 (4): 897–902. doi:10.1093/annonc/mdr348.

Shah, Deep, and Clodia Osipo. 2016. “Cancer Stem Cells and HER2 Positive Breast Cancer: The Story so Far.” *Genes & Diseases* 3 (2): 114–23. doi:10.1016/j.gendis.2016.02.002.

Shlien, Adam, Keiran Raine, Fabio Fuligni, Roland Arnold, Serena Nik-Zainal, Serge Dronov, Lira Mamanova, et al. 2016. “Direct Transcriptional Consequences of Somatic Mutation in Breast Cancer.” *Cell Reports* 16 (7): 2032–46. doi:10.1016/j.celrep.2016.07.028.

Signalisation Cellulaire et Cancer. 2010. Springer Verlag France. Oncologie Pratique. Robert.

Sivagnanam, Kamesh, Zia U. Rahman, and Timir Paul. 2016. “Cardiomyopathy Associated With Targeted Therapy for Breast Cancer.” *The American Journal of the Medical Sciences* 351 (2): 194–199.

Slamon, Dennis, Wolfgang Eiermann, Nicholas Robert, Tadeusz Pienkowski, Miguel Martin, Michael Press, John Mackey, et al. 2011. “Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer.” *New England Journal of Medicine* 365 (14): 1273–1283.

Slegel, Peter, and et al. 2003. “Transforming Growth Factor B Signaling Impaires Neu-Induced Mammary Tumorigenesis While Promting Pulmonry Metastasis.” *PNAS* 100 (14): 8430–35.

Smith, John W., Marc E. Buyse, Priya Rastogi, Charles E. Geyer, Samuel A. Jacobs, Erica J. Patocskai, André Robidoux, et al. 2016. “Epirubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel With Trastuzumab and Bevacizumab as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer or as Adjuvant Therapy for HER2-Positive Pathologic Stage III Breast Cancer: A Phase II Trial of the NSABP Foundation Research Group, FB-5.” *Clinical Breast Cancer*, July. doi:10.1016/j.clbc.2016.07.008.

Smith, Tim AD, Su M. Phyu, and Emmanuel U. Akabuogu. 2016. “Effects of Administered Cardioprotective Drugs on Treatment Response of Breast Cancer Cells.” *Anticancer Research* 36 (1): 87–93.

Smith II, JW, and et al. 2016. “Epirubicin plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel plus Trastuzumab and Bevacizumab as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer or as Adjuvant Therapy for HER2-Positive Pathologic Stage III Breast Cancer: A Phase II Trial of the NSABP Foundation Research Group, FB-5.” *Clinical Breast Cancer*.

Sonnenblick, Amir, Sylvain Brohée, Debora Fumagalli, Delphine Vincent, David Venet, Michail Ignatiadis, Roberto Salgado, et al. 2015. “Constitutive Phosphorylated STAT3-Associated Gene Signature Is Predictive for Trastuzumab Resistance in Primary HER2-Positive Breast Cancer.” *BMC Medicine* 13 (1). doi:10.1186/s12916-015-0416-2.

Spielmann, M., M. Riofrio, and L. Zelek. 2000. “Facteurs Pronostiques Du Cancer Du Sein et Facteurs Prédictifs de La Réponse Au Traitement.” *La Lettre Du Cancérologue*, 29–35.

Storniolo, A. M., M. D. Pegram, B. Overmoyer, P. Silverman, N. W. Peacock, S. F. Jones, J. Loftiss, et al. 2008. “Phase I Dose Escalation and Pharmacokinetic Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With Advanced ErbB2-Positive Breast Cancer.” *Journal of Clinical Oncology* 26 (20): 3317–23. doi:10.1200/JCO.2007.13.5202.

Sun, Zijia, Yaqin Shi, Yan Shen, Lulu Cao, Wenwen Zhang, and Xiaoxiang Guan. 2015. “Analysis of Different HER-2 Mutations in Breast Cancer Progression and Drug Resistance.” *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 19 (12): 2691–2701. doi:10.1111/jcmm.12662.

Swain, Sandra M., José Baselga, Sung-Bae Kim, Jungsil Ro, Vladimir Semiglazov, Mario Campone, Eva Ciruelos, et al. 2015. “Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.” *New England Journal of Medicine* 372 (8): 724–34. doi:10.1056/NEJMoa1413513.

Szepetowski, Pierre, D. Perucca-Lostanlen, and P. Gaudray. 1991. “Amplification, Proto-Oncogènes et Cancers Humains.” http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/4272.

Tang, Yuan, Yue Wang, Mohammad F. Kiani, and Bin Wang. 2016. “Classification, Treatment Strategy, and Associated Drug Resistance in Breast Cancer.” *Clinical Breast Cancer*, May. doi:10.1016/j.clbc.2016.05.012.

Teicher, Beverly A. 2015. “What Can We Learn about Antibody-Drug Conjugates from the T-DM1 Experience?” In . American Society of Clinical Oncology. http://meetinglibrary.asco.org/content/11500117-156.

Teixeira, Luis. 2015. “Principaux Médicaments Utilisés En Chimiothérapie Du Cancer Du Sein. Thérapies Ciblées.” Powerpoint, université Paris Diderot.

Thonnon, Cyrielle, Christelle Faure, Nicolas Chopin, Frédéric Beurrier, Christophe Ho Quoc, Olivier Tredan, and Nicolas Carrabin. 2015. “Intérêt du bilan d’extension dans le cancer du sein avant chimiothérapie adjuvante.” *Bulletin du Cancer* 102 (5): 411–16. doi:10.1016/j.bulcan.2015.02.018.

Tiwari, Shruti Rakesh, Prasun Mishra, and Jame Abraham. 2016. “Neratinib, A Novel HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor.” *Clinical Breast Cancer*, May. doi:10.1016/j.clbc.2016.05.016.

Tonyali, Onder, Ugur Coskun, Sinemis Yuksel, Mevlude Inanc, Oznur Bal, Tulay Akman, Dogan Yazilitas, et al. 2016. “Risk Factors for Brain Metastasis as a First Site of Disease Recurrence in Patients with HER2 Positive Early Stage Breast Cancer Treated with Adjuvant Trastuzumab.” *The Breast* 25 (February): 22–26. doi:10.1016/j.breast.2015.11.006.

Tortora, G. 2011. “Mechanisms of Resistance to HER2 Target Therapy.” *JNCI Monographs* 2011 (43): 95–98. doi:10.1093/jncimonographs/lgr026.

“Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonneterre J. What Do Clinicians Do with the Results of the Systematic Staging Imaging at the Time of the Breast Cancer Diagnosis? Gynecol Obstet Fertil 2014;42(5):325–30.” n.d.

Ulas, Arife, Tugba Kos, Nilufer Avci, Erdem Cubukcu, Omer Fatih Olmez, Nilufer Bulut, and Mustafa Degirmenci. 2015. “Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Clinicopathological Features, Efficacy, and Factors Affecting Survival.” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16 (4): 1643–49. doi:10.7314/APJCP.2015.16.4.1643.

Uncu, Dogan, Ibrahim Vedat Bayoglu, Ulku Yalcintas Arslan, Mehmet Kucukoner, Mehmet Artac, Dogan Koca, Arzu Oguz, et al. 2015. “Trastuzumab-Based Retreatment after Lapatinib in Heavily Pretreated HER2 Positive Metastatic Breast Cancer: An Anatolian Society of Medical Oncology Study.” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16 (9): 4127–31. doi:10.7314/APJCP.2015.16.9.4127.

“uPA/PAI-1, Oncotype DWtm, MammaPrint : Valeurs Pronostique et Prédictive Pour Une Utilité

Clinique Dans La Prise En Charge Du Cancer Du Sein." 2013. Etat Des Lieux et Des Connaissances. Institut national du cancer,société française de sénolgie et de pathologie mammaire.

Uppal, H., E. Doudement, K. Mahapatra, W. C. Darbonne, D. Bumbaca, B.-Q. Shen, X. Du, et al. 2015. "Potential Mechanisms for Thrombocytopenia Development with Trastuzumab Emtansine (T-DM1)." *Clinical Cancer Research* 21 (1): 123–33. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2093.

Valero, V., J. Forbes, M. D. Pegram, T. Pienkowski, W. Eiermann, G. von Minckwitz, H. Roche, et al. 2011. "Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens." *Journal of Clinical Oncology* 29 (2): 149–56. doi:10.1200/JCO.2010.28.6450.

Varga, Zsuzsanna, and Aurelia Noske. 2015. "Impact of Modified 2013 ASCO/CAP Guidelines on HER2 Testing in Breast Cancer. One Year Experience." Edited by Paul J van Diest. *PLOS ONE* 10 (10): e0140652. doi:10.1371/journal.pone.0140652.

Vasconcelos, Ines, Afsana Hussainzada, Stefan Berger, Ellen Fietze, Jörg Linke, Friederike Siedentopf, and Winfried Schoenegg. 2016. "The St. Gallen Surrogate Classification for Breast Cancer Subtypes Successfully Predicts Tumor Presenting Features, Nodal Involvement, Recurrence Patterns and Disease Free Survival." *The Breast* 29 (October): 181–85. doi:10.1016/j.breast.2016.07.016.

Vaz-Luis, Ines, Rebecca A. Ottesen, Melissa E. Hughes, P. Kelly Marcom, Beverly Moy, Hope S. Rugo, Richard L. Theriault, et al. 2012. "Impact of Hormone Receptor Status on Patterns of Recurrence and Clinical Outcomes among Patients with Human Epidermal Growth Factor-2-Positive Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network: A Prospective Cohort Study." *Breast Cancer Research* 14 (5): 1.

Viallard, J. F., F. Lacombe, F. Belloc, J. L. Pellegrin, and J. Reiffers. 2001. "Mécanismes Moléculaires Contrôlant Le Cycle Cellulaire: Aspects Fondamentaux et Implications En Cancérologie." *Cancer/Radiothérapie* 5 (2): 109–129.

Viassolo, Valeria, Aurélie Ayme, and Pierre O. Chappuis. 2016. "Cancer du sein : risque génétique." *Imagerie de la Femme* 26 (2): 95–104. doi:10.1016/j.femme.2016.04.009.

Vicario, Rocio, Vicente Peg, Beatriz Morancho, Mariano Zacarias-Fluck, Junjie Zhang, Águeda Martínez-Barriocanal, Alexandra Navarro Jiménez, et al. 2015. "Patterns of HER2 Gene Amplification and Response to Anti-HER2 Therapies." Edited by Anna Sapino. *PLOS ONE* 10 (6): e0129876. doi:10.1371/journal.pone.0129876.

Vignot, S., and et al. 2015. “Thérapies Moléculaires Ciblées.” *EMC- Traité de Médecine Akos*, Elsevier Masson, 10 (4).

Vincent-Salomon, A. 2012a. “Carcinomes Infiltrants : Facteurs Pronostiques et Prédictifs Pour La Prise de Décisions Thérapeutiques En 2012.” Powerpoint, INSERM U830.

———. 2012b. “HER2 et Cancers Du Sein,” Onco-théranostic, 1 (2).

Vu, Thuy, and Francois X. Claret. 2012. “Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer.” *Frontiers in Oncology* 2. doi:10.3389/fonc.2012.00062.

Vu, Thuy, Mark X. Sliwkowski, and Francois X. Claret. 2014. “Personalized Drug Combinations to Overcome Trastuzumab Resistance in HER2-Positive Breast Cancer.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1846 (2): 353–65. doi:10.1016/j.bbcan.2014.07.007.

Wahid, Mohd, Raju K. Mandal, Sajad A. Dar, Arshad Jawed, Mohtashim Lohani, Mohammad Y. Areeshi, Naseem Akhter, and Shafiul Haque. 2016. “Therapeutic Potential and Critical Analysis of Trastuzumab and Bevacizumab in Combination with Different Chemotherapeutic Agents against Metastatic Breast/colorectal Cancer Affecting Various Endpoints.” *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 104 (August): 124–30. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.06.009.

Wang, Hong-Mei, Yun-Fei Xu, Shang-Lei Ning, Du-Xiao Yang, Yi Li, Yu-Jie Du, Fan Yang, et al. 2014. “The Catalytic Region and PEST Domain of PTPN18 Distinctly Regulate the HER2 Phosphorylation and Ubiquitination Barcodes.” *Cell Research* 24 (9): 1067–1090.

Wang, X.Z., Q. Liu, J.J. Sun, W.S. Zuo, D.W. Hu, S.G. Ma, D.B. Mu, and Z.Y. Yu. 2015. “Correlation between p53 and Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Breast Cancer Classification.” *Genetics and Molecular Research* 14 (2): 4282–90. doi:10.4238/2015.April.28.10.

Wei, Chang-Yuan, Qi-Xing Tan, Xiao Zhu, Qing-Hong Qin, Fei-Bai Zhu, Qin-Guo Mo, and Wei-Ping Yang. 2015. “Expression of CDKN1A/p21 and TGFBR2 in Breast Cancer and Their Prognostic Significance.” *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8 (11): 14619.

Wilks, Sharon T. 2015. “Potential of Overcoming Resistance to HER2-Targeted Therapies through the PI3K/Akt/mTOR Pathway.” *The Breast* 24 (5): 548–55. doi:10.1016/j.breast.2015.06.002.

Wolowiec, Dariusz, and Martine Ffrench. 1996. “Kinases Dépendantes Des Cyclines: Rôle Biologique et Implications Dans La Pathologie Humaine.” http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/707.

Workman, H. C., C. Sweeney, and K. L. Carraway. 2009. “The Membrane Mucin Muc4 Inhibits

Apoptosis Induced by Multiple Insults via ErbB2-Dependent and ErbB2-Independent Mechanisms." *Cancer Research* 69 (7): 2845–52. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2089.

Wynne, Chris, Vernon Harvey, Christian Schwabe, Devonie Waaka, Christine McIntyre, and Beate Bittner. 2013. "Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer: The Journal of Clinical Pharmacology." *The Journal of Clinical Pharmacology* 53 (2): 192–201. doi:10.1177/0091270012436560.

Xu, Xiao-Yin, Wen-Qian Wang, Lei Zhang, Yi-Ming Li, Miao Tang, Nan Jiang, Shou-Liang Cai, Liang Wei, Feng Jin, and Bo Chen. 2012. "Clinical Implications of p57 ^{KIP2} Expression in Breast Cancer." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13 (10): 5033–36. doi:10.7314/APJCP.2012.13.10.5033.

Yang, Sherry X., Eric Polley, and Stanley Lipkowitz. 2016. "New Insights on PI3K/AKT Pathway Alterations and Clinical Outcomes in Breast Cancer." *Cancer Treatment Reviews* 45 (April): 87–96. doi:10.1016/j.ctrv.2016.03.004.

Yardley, Denise A., John D. Zubkus, Janice F. Eakle, Rebecca G. Bechhold, Lindsey Finney, Davey Daniel, Brooke Daniel, and John D. Hainsworth. 2015. "Neoadjuvant Ixabepilone/Carboplatin/Trastuzumab in HER2-Positive Operable Breast Cancer: A Phase II Trial of the Sarah Cannon Research Institute." *Clinical Breast Cancer* 15 (4): 251–58. doi:10.1016/j.clbc.2014.09.007.

Yerushalmi, Rinat, Karen A. Gelmon, Samuel Leung, Dongxia Gao, Maggie Cheang, Michael Pollak, Gulisa Turashvili, Blakes C. Gilks, and Hagen Kennecke. 2012. "Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-1R) in Breast Cancer Subtypes." *Breast Cancer Research and Treatment* 132 (1): 131–42. doi:10.1007/s10549-011-1529-8.

Young, Christian D., Carlos L. Arteaga, and Rebecca S. Cook. 2015. "Dual Inhibition of Type I and Type III PI3 Kinases Increases Tumor Cell Apoptosis in HER2+ Breast Cancers." *Breast Cancer Research* 17 (1). doi:10.1186/s13058-015-0656-2.

Zagouri, Flora, Evangelos Bournakis, Konstantinos Koutsoukos, and Christos A. Papadimitriou. 2012. "Heat Shock Protein 90 (Hsp90) Expression and Breast Cancer." *Pharmaceuticals* 5 (12): 1008–20. doi:10.3390/ph5091008.

Zagouri, Flora, Paraskevi Liakou, Rupert Bartsch, Fedro A. Peccatori, Alexandra Tsigginou, Constantine Dimitrakakis, George C. Zografos, Meletios-Athanassios Dimopoulos, and H.A. Azim. 2015. "Discrepancies between ESMO and NCCN Breast Cancer Guidelines: An Appraisal." *The Breast* 24 (4): 513–23. doi:10.1016/j.breast.2015.02.031.

Zardavas, Dimitrios, Tamer M. Fouad, and Martine Piccart. 2015. "Optimal Adjuvant Treatment for Patients with HER2-Positive Breast Cancer in 2015." *The Breast* 24 (November): S143–48. doi:10.1016/j.breast.2015.07.034.

Zarzynska, Joanna Magdalena. 2014. “Two Faces of TGF-Beta1 in Breast Cancer.” *Mediators of Inflammation* 2014: 1–16. doi:10.1155/2014/141747.

zemmouri, Y, D. De croze, A Vincent-Salomon, Roman Rouzier, and C Bonneau. 2016. “Caractérisation Moléculaire Des Cancers Du Sein En Pratique Clinique.” *2016*, Par Elsevier Masson, Gynécologie Obstétrique fertilité: 8.

Zhao, Weijiang. 2013. “Neuregulin-1 (Nrg1): An Emerging Regulator of Prolactin (PRL) Secretion.” In *Prolactin*, edited by Gyrgy M. Nagy. InTech. http://www.intechopen.com/books/prolactin/neuregulin-1-nrg1-an-emerging-regulator-of-prolactin-prl-secretion.

Zheng, Ya-Bing, Yang Yu, Bo Chen, Jin-Lin Hu, Tian Jing, and Xi-Ping Zhang. 2016. “Inhibitor Response to HER2 G776 ^{YVMA} In-Frame Insertion in HER2-Positive Breast Cancer.” *Cancer Investigation* 34 (3): 123–29. doi:10.3109/07357907.2015.1118113.

n.d.

UNIVERSITÉ DE ROUEN

UNIVERSITE de ROUEN
Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



METAYER Romain

Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux.

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 238 p.

RESUME

Le cancer du sein est le cancer le plus représentatif chez la femme. Il est à l'origine d'un nombre de décès important dans la population et d'un nombre de découverte toujours élevé. Le cancer du sein HER2 est un sous-type de cancer dont la fréquence est évaluée de 15 à 20%. Il peut être issu d'une amplification génique, de mutation ou d'une hyperexpression. Majoritairement, l'aboutissement clinique est lié à l'amplification du proto-oncogène c-erbB2. Ce dernier est responsable d'une augmentation de l'activité des récepteurs HER2 et de l'activité signalétique. Ainsi les voies de la PI3K-AKT-mTOR et MAPK-RAS sont à l'origine d'une prolifération cellulaire importante et d'une défaillance des systèmes intracellulaires conduisant au carcinome mammaire.

Le trastuzumab (HERCEPTIN) est le premier traitement à avoir obtenu l'AMM dans le cancer du sein HER2 amplifié. Son efficacité en monothérapie est évaluée à 30%. Les mécanismes compensatoires à l'origine de résistance et la résistance intrinsèque ont conduit les scientifiques à considérer différemment cet anticorps monoclonal et à trouver de nouvelles thérapies. Malgré les nombreux progrès et la place importante de nouveaux anticorps monoclonaux comme le pertuzumab (PERJETA) et l'introduction d'un inhibiteur de tyrosine kinase nommé lapatinib (TYVERB), les recherches ne cessent de continuer du fait de l'imperfection de ces diverses molécules. Les publications de ces dernières années tendent à démontrer qu'un espoir pour toutes ces patientes atteintes de cancer réfractaire est encore possible.

MOTS CLES : Cancer du sein – Amplification – HER2– Anticorps monoclonaux– Inhibiteur de tyrosine kinase- Voies de signalisation- Résistance thérapeutique.

JURY

Président : Pr VARIN Rémi, PU-PH

Membres : Dr DAOUPHARS Mikaël, Pharmacien hospitalier

Dr LEHEURTEUR Marianne, Oncologue

Dr MALLETER Marine, MCU

DATE DE SOUTENANCE : 23 novembre 2016