

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE BADJI MOKHTAR
FACULTE DE MEDECINE D'ANNABA
DEPARTEMENT DE MEDECINE



THESE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTEUR EN SCIENCES MEDICALES

**L'HORMONOTHERAPIE DE PREMIERE LIGNE DANS LE
CANCER DU SEIN METASTATIQUE RH+/ HER2-
ENTRE RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES**

Présentée par :

**Dr BOUDERSA ASMA
Ep. BOUGHABA**

Maitre Assistante en Oncologie Médicale

Soutenance publique le : 08/02/2024

JURY

<i>Président</i>	Pr. BENAHCENE K.	<i>Constantine</i>
<i>Directeur de thèse</i>	Pr. FILALI T.	<i>Constantine</i>
<i>Co-directeur</i>	Pr. KOUADRI N.	<i>Annaba</i>
<i>Examineurs</i>	Pr. MAHFOUF H.	<i>Alger</i>
	Pr. BOUSSOUF N.	<i>Constantine</i>
	Pr. GUELLATI O.	<i>Annaba</i>

Année 2024

DEDICACES :

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au
concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute
ma gratitude,*

*En premier lieu, je remercie mes parents, **Ahmed et Zahra**, qui ont su croire en moi et qui m'ont apporté toute leurs aides quand j'en ai eu besoin. Ce mémoire leurs est dédié à 1000%. Je vous remercie pour vos efforts qui ont contribué à ce que je suis devenu. Merci d'être grandir dans une famille qui est nourris de valeurs, qui estime le savoir....*

*A mon chère Papa **Ahmed**, le jour où j'ai appris que vous ne vous souvenez pas de votre père « Chahid » qui est passé durant notre guerre révolutionnaire, vous n'avez même pas une photo de son visage., et malgré ça vous étiez capable de nous donner tant d'amour et de tendresse, je me suis fait une promesse de te rendre fier et d'être une belle récompense de Dieu pour toi...*

*A ma perle précieuse **Zahra**, votre générosité, patience, sacrifice, votre douce sourire qui reflète votre bonté intérieure, m'ont beaucoup inspiré d'être une meilleure personne que je suis...*

*A ma belle mère **Khadidja**, merci pour votre amour inconditionné. Votre grand cœur, votre générosité, vos prières ont allumé mon chemin.*

*A mes frères et sœurs : **Bilel, Dalel, Djalel-eddine, Sara**, merci pour vos soutien moral et physique, vous êtes comme des étoiles dans mon ciel : brillants, beaux et spéciaux... A mes neveux **Mohamed-Taha et Adem** je vous aime mes poussins.*

*A l'âme de ma sœurlette **Abir**, vous êtes parti très tôt chère biche, votre perte nous a briser le cœur .mais notre consolation est que tu es allée dans un endroit meilleur. Nous prions au Dieu de nous rassembler avec toi dans ses vastes paradis nchallah.*

Que dieux vous bénisse tous !

*A mon cher époux, **Abdelaziz BOUGHABA,***

Merci de croire en moi, merci d'avoir été toujours là pour moi

Votre soutien, encouragement, vos sacrifices tout au long de mon parcours académique m'ont donné la force à continuer.

Tu es un homme exceptionnel, sincère et fidèle, un père très responsable

Je réalise que si je réussis d'arriver à cette étape, que tu a une grande partie de ce succès, et que tu a tenu tes paroles, merci de tout mon cœur.

*A mes anges, **Lina-Sirine, Aya-Ines, Mohamed-Abderrahmane, et Ahmed-Iyed,***

*Vous êtes mon fierté, mon héritage, mes perles précieuses qui me donnent la force chaque jour. A **Abderrahmane** spécialement, notre combat quotidien m'a empêcher de baisser les bras, m'a appris à se lever après chaque chute, j'inspire de toi la force et l'espoir et je prie tous les jours que tu sois guérisse et remplisse mon cœur de bonheur.*

Que Dieux vous préserve tous !

REMERCIEMENTS :

*Je voudrais dans un premier temps remercier mon directeur de thèse, Monsieur **FILALI Taha**, Professeur, chef service d'oncologie médicale, CAC de Constantine, de m'avoir accompagné tout au long de cette aventure. Son expérience, ses connaissances et son appétence pour le domaine ont très fortement contribué à la réussite de ma thèse.*

Mon ancien médecin chef durant le résidanat, le parrain de centaines des oncologues dans l'Est Algérien, un parcours plein de gloire, un parcours en Or !

Nous avons beaucoup estimé ses qualités humaines, sa sagesse, son soutien inestimable pour son équipe.

Je suis très honorée d'être l'une de vos thésards, merci pour votre confiance en acceptant d'encadrer mon travail,

Que dieux vous bénisse !

*Je remercie, mon Co- encadreur Madame **Kouadri Nassima**, Professeur en oncologie médicale, CAC d'Annaba, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

Ses qualités en tant qu'une amie aimable, généreuse, son humanité, sa force m'a beaucoup aidé à relever les défis.

Merci pour votre soutien inconditionnée dans les moments les plus difficiles !

Vous êtes un exemple à suivre, une bougie qui a allumer et inspirer beaucoup d'entre nous de travailler, de rêver et de réussir...

Que dieux vous préserve chère amie !

A Madame **BENAHCENE Karima**, Professeur d'anapath au CHU de Constantine, merci d'avoir accepté de présider le Jury d'évaluation de mon travail,

Vous m'avez honoré en tant que Professeur chevronnée, compétente dans votre domaine, ainsi que pour vos qualités humaines que j'ai apprécié durant mon externat puisque j'étais l'une des vos étudiants un jour !

Merci pour vos remarques très enrichissantes.

A Mon Professeur **MAHFOUF Hassen**, chef service d'oncologie médicale, Rouïba, Alger.

Merci de nous avoir fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce travail. Votre expérience, compétence ainsi que vos engagements sur le plan scientifique dans le domaine d'oncologie ont contribué à sa promotion. Vous êtes notre exemple.

Professeur **BOUSSOUF Nadir**, chef service d'épidémiologie, CHU de Constantine, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, votre réputation, votre expérience dans votre domaine m'ont beaucoup honoré, et c'est l'occasion de vous témoigner notre profond respect.

Professeur **GUELLATI Ouafa**, chef service de gynécologie, CHU Annaba et notre DPGR à la faculté de médecine d'Annaba.

Merci de nous avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail, vos remarques, votre soutien et conseils ont une grande valeur et c'est l'occasion de vous exprimer ma gratitude.

Que Dieux vous bénisse tous !

*Je remercie mes **collaborateurs** et les structures qui m'ont permis de réaliser cette thèse. D'abord le service d'oncologie médicale d'Annaba, service d'oncologie médicale de Constantine, service d'OM de Guelma, service d'OM de Skikda, service d'anapath CAC d'Annaba, service de radiothérapie CAC Annaba, service de médecine nucléaire CAC Annaba, pour les autorisations fournis pour accéder aux dossiers...*

*Je remercie tous mes **investigateurs** de ce projet qui ont mis en cœur à la prise en charge et au suivi des malades, malgré l'énorme charge de travail:*

Pr Bouguettaya, Dr Ressa, Dr Lekhal, Dr Mokrani, Dr Becheiria,

*Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour leurs aides dans la réalisation de ce mémoire : **Pr Djedi H**, chef service d'oncologie médicale, CAC d'Annaba, ainsi que toute l'équipe OM d'Annaba.*

A Dr Lekhal, Dr Ghassoul, Dr Bensihamdi, Dr Guarri, Dr Hermouche, Dr Fenchouchi, Dr Messioud, Pr Naoun, dr Othmane.

Je vous remercie tous !

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION GENERALE	1
INTERET DE LA QUESTION	4
PREMIER CHAPITRE : CANCER DU SEIN METASTATIQUE	
1. CANCER DU SEIN METASTATIQUE	
1.1. DEFINITION	6
1.2. EPIDEMIOLOGIE	6
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
1.4. L'ALTERATION GENETIQUE ET LES METASTASES.....	8
1.5. SITE DES METASTASES.....	8
1.5.1. Les métastases osseuses	8
1.5.2. Les métastases pulmonaires.....	11
1.5.3. Les métastases hépatiques.....	12
1.5.4. Les métastases cérébrales.....	13
1.5.5. Autres métastases.....	14
1.6. BIOPSIE DES METASTASES.....	15
1.7. BILAN INITIAL ET D'EVALUATION.....	16
1.8. BUT DE LA PRISE EN CHARGE.....	16
1.9. LE PRONOSTIC	17
DEUXIEME CHAPITRE : PARTICULARITE DU CANCER DU SEIN LUMINAL	
2.1. DEFINITION/CLASSIFICATION.....	18
2.2. EPIDEMIOLOGIE.....	18
2.3. PARTICULARITE/HETEROGENEITE.....	19
2.4. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE.....	19
2.4.1. Classification TNM.....	19
2.4.2. Classification pronostique « combinée biologique intrinsèque»	21
2.5. FACTEURS PREDICTIFS DE METASTASES DU CANCER DU SEIN LUMINAL.....	22
TROISIEME CHAPITRE : PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN LUMINAL METASTATIQUE:	
3.1. PARAMETRES QUI INFLUENCENT LE CHOIX THERAPEUTIQUE	23
3.1.1. La crise viscérale.....	24
3.1.2. La maladie oligométastatique.....	25
3.2. HORMONOTHERAPIE OU CHIMIOOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE RH+.....	26
3.3. HORMONOTHERAPIE VERSUS CHIMIOOTHERAPIE CHEZ DES FEMMES MENOPAUSEES AVEC CANCER DU SEIN METASTATIQUE RH+.....	

HER2.....	27
3.4.L'HORMONOTHERAPIE DANS LES CANCERS DU SEIN	28
3.4.1. Principes d'hormonothérapie	28
3.4.2. Types d'hormonothérapie	28
3.4.3. Modalités d'hormonothérapie.....	29
3.4.4. Les molécules d'hormonothérapie.....	29
3.4.5. Les indications.....	31
3.5.HORMONOTHERAPIE DE PREMIERE LIGNE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE LUMINAL.....	32
3.5.1. Chez la femme ménopausée.....	32
3.5.2. Chez la femme non ménopausée.....	33
3.6. PLACE DES ANTI CDK 4/6 DANS LA PEC DES CANCERS DU SEIN METASTATIQUE RH+, HER2.....	34
3.6.1. Physiopath.....	34
3.6.2. Indications.....	34
3.7. L'HORMONOTHERAPIE EN CAS DE CRISE VISCERALE	36
3.7.1. Etude RIGHT CHOICE.....	36
3.7.2. Etude STIC CTC.....	37
3.8. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DE REPONSE A L'HORMONOTHERAPIE	39
3.8.1. Facteurs cliniques.....	39
3.8.2. Les récepteurs hormonaux.....	39
3.8.3. Autres facteurs.....	40
3.9.LA RESISTANCE A L'HORMONOTHERAPIE.....	40
3.9.1. Mécanisme/ physiopathologie.....	40
3.9.2. Types d'hormonorésistance.....	41
3.10. HORMONOTHERAPIE DE DEUXIEME LIGNE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE LUMINAL.....	41
3.10.1 Après un inhibiteur de l'aromatase plus anti CDK 4 /6.....	42
3.10.2. En cas de mutation germinale BRCA.....	44
3.10.3. Maintenir ou non les CDK4/6 après progression.....	44
3.10.4. Les inhibiteurs AKT après les anti CDK4/6.....	45
3.10.5. Anticorps conjugués	46
3.10.6. Les analogues LH-RH.....	47
3.11. LES EFFETS SECONDAIRES DE L'HORMONOTHERAPIE.....	47
3.11.1. Le Tamoxifène.....	48
3.11.2. Les inhibiteurs de l'aromatase.....	48
3.11.3. Le Faslodex.....	49
3.11.4. Les analogues LH-RH.....	49
3.11.5. L'Elacestrant.....	49
3.11.6. Impact de l'hormonothérapie sur la qualité de vie	50
3.11.7. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie.....	50

QUATRIEME CHAPITRE : OPTIONS THERAPEUTIQUES ET SITUATIONS PARTICULIERES	
4.1.PLACE DU TRAITEMENT LOCO-REGIONAL DU PRIMITIF.....	52
4.1.1. Place de la chirurgie mammaire.....	52
4.1.2. Place de la radiothérapie du primitif.....	54
4.2.PLACE DU TRAITEMENT LOCO-REGIONAL DES METASTASES.....	55
4.2.1. Place de la chirurgie des métastases.....	55
4.2.2. Place de la radiothérapie des métastases.....	57
4.3. IMPACT DU COVID 19 SUR LE CANCER DU SEIN.....	59
4.4.SENOLOGIE ET RECOMMANDATIONS GENERALES EN PERIODE DE COVID 19.....	60
DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE NOTRE ETUDE	
1. OBJECTIFS :	64
1.1. L'OBJECTIF PRINCIPAL	64
1.2. LES OBJECTIFS SECONDAIRES	64
2. MATERIELS ET METHODES :	
2.1. Recherche bibliographique.....	65
2.2. Type d'étude	65
2.3. Calcul de l'échantillon.....	65
2.4. Durée de l'étude	66
2.5. Sélection des patients	66
2.5.1. Critères d'inclusion	66
2.5.2. Critères de non inclusion.....	66
2.5.3. Critères d'exclusion	67
2.5.4. Critères de sortie.....	67
2.6. Facteurs étudiés	67
2.7. Considérations éthiques	67
2.8. Déroulement de l'étude.....	68
2.8.1. Avant le début du traitement.....	68
2.8.2. Le traitement.....	70
2.8.2.1. Le protocole d'étude.....	70
2.8.2.2. Les traitements palliatifs	70
2.8.3. Schéma récapitulatif du protocole d'étude.....	71
2.8.4. Evaluation de la réponse.....	72
2.8.5. Evaluation de la tolérance.....	72
2.9. Le suivi.....	72
3. TRAITEMENT DES DONNEES	
3.1. RECEUIL DES DONNEES.....	73

3.2. PLAN D'EXPERTISE DES DONNEES.....	74
3.2.1. Critères de jugement.....	74
3.2.2. Le plan d'expertise.....	74
3.2.2.1. Le plan d'étude descriptive	74
3.2.2.2. Le plan d'étude analytique	74
3.2.3. Analyse Statistique	75
4. RESULTATS :	
4.1. DONNEES D'ADMISSION	76
4.1.1. Population générale	76
4.1.2. Données anamnestiques	76
4.1.2.1. L'âge	76
4.1.2.2. Activités génitales	77
4.1.2.3. Antécédents/comorbidités	78
4.1.2.4. Histoire de la maladie	79
4.1.3. Données cliniques	80
4.1.3.1. Siège du primitif	80
4.1.3.2. Classification TNM	80
4.1.3.3. Site métastatique touché	81
4.1.4. Données histologiques	84
4.1.4.1. Le type histologique	84
4.1.4.2. Le grade SBR.....	85
4.1.5. Données immunohistochimiques	86
4.1.5.1. Récepteurs à l'œstrogène	86
4.1.5.2. Récepteurs à la progestérone	86
4.1.5.3. HER-2	86
4.1.5.4. Ki-67	87
4.1.5.5. Groupes moléculaires	87
4.2. DONNEES THERAPEUTIQUES	90
4.2.1. Les délais de prise en charge.....	90
4.2.2. Déroulement du traitement par hormonothérapie.....	90
4.2.2.1 Protocoles thérapeutiques	90
4.2.2.2 Données anamnestiques et clinico-histologiques selon le type d'HT.....	93
4.2.2.3 Durée de suivie des patientes sou HT de 1 ^{ère} ligne	94
4.2.3. Données de la PFS de 1 ^{ère} ligne d'hormonothérapie.....	94
4.2.3.1 Données de la PFS selon l'âge.....	95
4.2.3.2 Données de la PFS selon le statut hormonal.....	95
4.2.3.3 Données de la PFS selon les ATCDS familiaux.....	96
4.2.3.4 Données de la PFS selon les comorbidités.....	96
4.2.3.5 Données de la PFS selon le T.....	96
4.2.3.6 Données de la PFS selon le N.....	97

4.2.3.7 Données de la PFS selon le type histologique.....	98
4.2.3.8 Données de la PFS selon le grade SBR.....	98
4.2.3.9 Données de la PFS selon les RE.....	98
4.2.3.10 Données de la PFS selon les RP.....	98
4.2.3.11 Données de la PFS selon le Ki67.....	99
4.2.3.12 Données de la PFS selon le groupe moléculaire.....	99
4.2.3.13 Données de la PFS selon le type d'HT de 1 ^{ère} ligne.....	100
4.2.3.14 Données de la PFS selon le type et le site de métastases.....	101
4.2.4 Données de la réponse à 6 mois.....	103
4.2.4.1 Données de la réponse à 6 mois selon le type d'hormonothérapie première	104
4.2.4.2 Données de la PFS selon la réponse à 6 mois.....	105
4.3 DONNEES D'EFFICACITE CLINIQUE.....	106
4.4 DONNEES DE L'EVOLUTION SOUS HT.....	106
4.5 DONNES DE LA TOLERANCE.....	106
4.6 DONNEES DE LA SURVIE DES PATIENTES.....	107
4.7 DONNEES DE L'IMPACT D'HT SUR LA QUALITE DE VIE.....	107
4.8 DONNEES DES PRATICIENS QUI PARTICIPENT AU RECRUTEMENT.....	108
4.9 TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE.....	108
4.10 DONNEES DU GROUPE DE RECIDIVE METASTATIQUE APRES HORMONOTHERAPIE.....	109
4.11 DONNEES DU GROUPE LUMINAL METASTATIQUE AYANT RECU UNE CHIMIOETHERAPIE.....	111
5 DISCUSSION :	
5.1. DONNÉES D'ADMISSION	113
5.1.1. Données anamnestiques.....	113
5.1.1.1. L'âge	114
5.1.1.2. Activités génitales	115
5.1.1.3. Antécédents carcinologiques	115
5.1.1.4. Les comorbidités	116
5.1.1.5. Histoire de la maladie	118
5.1.2. Données cliniques.....	119
5.1.3. Distribution des métastases.....	120
5.1.4. Données histologiques.....	121
5.1.5. Données de l'immunohistochimie.....	122
5.1.5.1. Récepteurs à l'œstrogène	123
5.1.5.2. Récepteurs à la progestérone	123
5.1.5.3. HER-2	123
5.1.5.4. Ki-67	123
5.1.6. Groupes moléculaires.....	124
5.2. DONNEES THERAPEUTIQUES.....	125
5.2.1. Délais de prise en charge.....	125
5.2.2. Déroulement du traitement palliatif.....	125
5.2.3. données de la PFS de l'HT de 1ère ligne	127
5.2.4. facteurs pronostiques qui influencent la PFS de 1 ^{ère} ligne d'hormonothérapie	128

5.3. DONNEES D'EFFICACITE CLINIQUE.....	130
5.3.1. Données du taux de réponse objective selon RECIST1.1	131
5.4. DONNEES DE LA TOLERANCE.....	131
5.5. DONNEES DE LA SURVIE DES PATIENTES.....	132
5.6. DONNEES DE L'IMPACT DE L'HT SUR LA QUALITE DE VIE.....	133
5.7. DONNEES DES PRATICIENS QUI PARTICIPENT AU RECRUTEMEN.....	134
5.8. TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE THERAPEUTIQUE.....	135
5.9. DONNEES DE COMPARAISON ENTRE LES GROUPES HORMONO NAIF ET RECIDIVE APRES HORMONOTHERAPIE.....	136
5.10. DONNEES DE COMPARAISON ENTRE LE GROUPE SOUS HT DE 1ère LIGNE ET LE GROUPE AYANT RECU UNE CHIMIOETHERAPIE.....	138
5.11. LES LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	141
6 CONCLUSION DE L'ETUDE :	143
7 ENTRE RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES :	
7.1. ENJEUX DANS LA PEC DU CANCER DU SEIN LUMINAL METASTATIQUE.	145
7.1.1. L'insuffisance et l'inefficacité du circuit de parcours de soin	145
7.1.2. Non disponibilité de thérapies innovantes	145
7.1.3. Absence de plateforme solide de biologie moléculaire	146
7.1.4. Fluctuation dans la disponibilité/switch des traitements en cours	146
7.1.5. Absence des moyens de surveillance adéquats	146
7.1.6. absence des unités de médecine palliative et SAD.....	147
7.2. IMPACT DU COVID 19 SUR LE DEROULEMENT DE L'ETUDE	147
7.2.1. Impact sur le recrutement	147
7.2.2. Impact sur le traitement	147
7.2.3. Impact sur l'évaluation et le suivi	148
8 PERSPECTIVES :	
8.1. LA NUMERISATION DES DOSSIERS	149
8.2. DISCUSSION EN RCP/ LA CONSULTATION INTERDISCIPLINAIRE.....	149
8.3. SOINS A DOMICILE (SAD).....	150
8.4. CREATION D'UNITES DE MEDECINE PALLIATIVE AUX HOPITAUX.....	150
8.5. CREATION D'UNE PLATEFORME DE BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	150
8.6. PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTES.....	151
8.7. LA FORMATION MEDICALE CONTINUE (FMC).....	151
8.8. LA TELEMEDECINE.....	152
8.9. ESSAIS CLINIQUES.....	152
9 CONCLUSION GENERALE:	153

Liste des Abréviations:

A

ABC: Advanced breast cancer

AI: Aromatases inhibiteurs

AMM: Autorisation de mise au marché

ANNS: Agence Nationale de Numérisation de la Santé

AO: Anti oestrogène

ARID2: AT-rich interaction domain 2

ARNm: Acide ribonucléique messenger

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASTRO: American Society for Radiotherapy and Oncology

ATRX: Régulateur transcriptionnel ATRX

AURKA: Aurora Kinase A

AVC: Accident vasculaire cerebral

B

BCLM: Breast cancer liver metastasis

BRCA: Gene Breast Cancer

C

CCND1: La cycline D1

CDK: Cyclin -dependent kinase

COVID 19: Coronavirus Disease 2019

CT: Chimiothérapie

CTC: Circulated tumor cells

D

DMO: Densitométrie osseuse

E

ESME: Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique

ESMO: European Society of Medical Oncology,

ESR1: Recepteur Alpha de l'oestrogène

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology

F

FAS : Faslodex

FMC: Formation médicale continue

G

GPA: *Graded prognostic Assesement*

H

HER2: Human Epidermal Growth Factor-2

HT: Hormonothérapie

K

Ki67: abbréviation de la ville de Kiel en Allemagne où eut lieu la découverte de cette protéine, un marqueur de prolifération tumorale

L

LHRH: *Luteinizing hormone-releasing hormone* (hormone de libération de la lutéinostimuline)

M

MBC: Metastatic breast cancer

Mib-1 (Ki67): Marqueur de prolifération

O

OR: Réponse objective

OS: Overall Survival

P

PAM 50: Prediction Analysis of Microarray 50

PBC: Primitive breast cancer

PD: progression

PFS: Progression Free Survival

PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase

R

RANKL: Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

RC: Réponse complète

RCP: réunion de concertation pluridisciplinaire

RE: Récepteurs à l'œstrogène

RH+ : Récepteurs hormonaux positifs

RICTOR: RPTOR (RPTOR Independent Companion of MTOR Complex 2)

RP : Récepteurs au progestérone

RP : Réponse partielle

RT : Radiothérapie

S

SAD : Soins à domicile

SD: Stabilité

SERD: Selective Estrogen Receptor degradation

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulators

SMARCA4: SWI/SNF, associé à la matrice, régulateur de chromatine dépendant de l'actine, sous-famille A, membre 4

SOC: Security Operation Center

SRE: Skeletal-related events

T

TAM: Tamoxifène

TC: Thérapie ciblée

TIL: Les lymphocytes infiltrant les tumeurs

TP53: Tumor protein 53

TSC2: Tuberous Sclerosis Complex 2

TTP: Temps jusqu' a progression

Z

ZEB1: Zinc finger E-box binding homoeobox 1

ZNF 217: Zinc finger protein 217

Liste des tableaux :

P

Tableau 1. Classification TNM: l'AJCC (<i>American Joint Commission of Cancer</i>), 2017.....	20
Tableau 2. Types d'hormonothérapie.....	30
Tableau 3. Répartition en fonction de l'âge.....	76
Tableau 4. Antécédents des patientes.....	78
Tableau 5. Répartition selon la localisation du primitif.....	80
Tableau 6. Répartition selon le T de la tumeur primitive.....	80
Tableau 7. Répartition selon le N de la tumeur primitive.....	81
Tableau 8. Répartition selon le site métastatique.....	81
Tableau 9. Répartition selon le type et le siège des métastases.....	83
Tableau 10. Répartition selon le nombre des métastases.....	84
Tableau 11. Données histologiques.....	84
Tableau 12. Données du grade SBR.....	85
Tableau 13. Données immuno-histochimiques.....	86
Tableau 14. Données des groupes moléculaires.....	87
Tableau 15. Données d'admission selon le groupe moléculaire.....	88
Tableau 16. Délai entre le diagnostic et le traitement	90
Tableau 17. Types d'hormonothérapie de première ligne par molécule.....	91
Tableau 18. Types d'analogues LH-RH.....	91
Tableau 19. Types d'hormonothérapie de première ligne par classe thérapeutique.....	92
Tableau 20. Données anamnestiques et clinico-histologiques selon le type d'HT.....	93
Tableau 21. Durée de suivie des malades sous hormonothérapie de première ligne.....	94
Tableau 22. PFS de l'hormonothérapie de première ligne	94
Tableau 23. Médiane de PFS selon le statut hormonal.....	95
Tableau 24. Médiane de PFS selon les ATCDS familiaux.....	96
Tableau 25. Médiane de PFS selon les comorbidités associées.....	96
Tableau 26 a. Médiane de PFS selon le T.....	97
Tableau 26 b. Données de la PFS selon le T.....	97
Tableau 27. Médiane de PFS selon le N.....	97

Tableau 28. Médiane de PFS selon le type histologique.....	98
Tableau 29. Médiane de PFS selon le grade SBR.....	98
Tableau 30. Données de la PFS selon le Ki-67.....	99
Tableau 31. Médiane de PFS selon le groupe moléculaire.....	99
Tableau 32. Médiane de PFS selon le type d'hormonothérapie de première ligne.....	100
Tableau 33.a. PFS selon le type et le site des métastases.....	101
Tableau 33.b. PFS en fonction du nombre de métastases.....	102
Tableau 34. Taux de réponse à six mois.....	103
Tableau 35. RO selon les types d'hormonothérapie.....	104
Tableau 36. PFS selon le taux de réponse objective.....	105
Tableau 37. L'évolution sous hormonothérapie : réponse finale.....	106
Tableau 38. Devenir des patientes.....	107
Tableau 39. Données de survie globale.....	107
Tableau 40. Données anamnestiques, clinico-histologiques et thérapeutiques du groupe hormono récidive métastatique.....	110
Tableau 41. Données anamnestiques, clinico-histologiques et thérapeutiques du groupe ayant reçu une chimiothérapie de première ligne.....	112
Tableau 42. Comparaison des données anamnestiques.....	118
Tableau 43. Comparaison des données cliniques.....	119
Tableau 44. Distribution selon les sites et le nombre de métastases.....	121
Tableau 45. Comparaison des données histologiques.....	122
Tableau 46. Comparaison des données immuno-histochimique.....	122
Tableau 47. Groupes moléculaires dans les différentes séries.....	125
Tableau 48. Comparaison selon le type d'hormonothérapie de première ligne.....	126
Tableau 49. La PFS selon les différentes études.....	127
Tableau 50. La PFS selon les différents types d'hormonothérapie.....	130
Tableau 51. Comparaison entre le groupe hormono-naïve et récidive.....	136
Tableau 52. Comparaison entre le groupe hormono-naïve et chimiothérapie.....	139

Liste des Figures :		P
Figure 1.	Incidence mondiale du cancer du sein chez la femme.....	1
Figure 2.	Incidence du cancer du sein chez la femme en Algérie 2020	2
Figure 3.	Drainage lymphatique du sein	7
Figure 4.	Métastase sternale	9
Figure 5.	Métastases vertébrales	9
Figure 6.	Métastase osseuse au niveau du col du fémur droit	10
Figure 7.	Métastases pulmonaires	11
Figure 8.	Métastases hépatiques	12
Figure 9.	Métastases cérébrales	13
Figure 10.	Métastases ovariennes d'un cancer du sein	14
Figure 11.	Mécanisme d'action des récepteurs CDK	34
Figure 12.	Radiothérapie stéréotaxique sur une métastase pulmonaire	57
Figure 13.	Radiothérapie stéréotaxique sur une métastase cérébrale	57
Figure 14.	Radiothérapie stéréotaxique sur une vertèbre lombaire	58
Figure 15.	Interaction entre le COVID 19 et le cancer	59
Figure 16.	Schéma récapitulatif du protocole d'étude	71
Figure 17.	Répartition selon l'âge	77
Figure 18.	Répartition selon le statut hormonal	77
Figure 19.	Circonstances de découverte	79
Figure 20.	Répartition selon le site métastatique	82
Figure 21.	Répartition selon le grade SBR	85
Figure 22.	Répartition selon les groupes moléculaires	87
Figure 23.	Répartition selon le type d'hormonothérapie	91
Figure 24.	Répartition selon les classes thérapeutiques	92
Figure 25.	Courbe de PFS sous HT de 1ère ligne du groupe hormono-naive	95
Figure 26.	PFS selon le groupe moléculaire	100
Figure 27.	PFS selon le type d'hormonothérapie	101
Figure 28.	PFS selon la présence ou non de métastases viscérales	102

Figure 29.	PFS selon le type de métastases	103
Figure 30.	Réponse à 6 mois	104
Figure 31.	PFS selon le taux de réponse objective à 6 mois	105
Figure 32.	Courbe de PFS de l'HT de 1 ^{ère} ligne dans le groupe récidive après HT	109
Figure 33.	Courbe de PFS de la CT de 1 ^{ère} ligne dans le groupe luminal sous CT	111

PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION ET INTERET DE LA QUESTION

INTRODUCTION :

Le cancer du sein est considéré comme un véritable fléau qui impacte la vie des femmes. Il constitue le premier cancer féminin et la première cause de mortalité à l'échelle mondiale, respectivement 2261419 (24,5 %) et 684996 (15,5%) ⁽¹⁾.

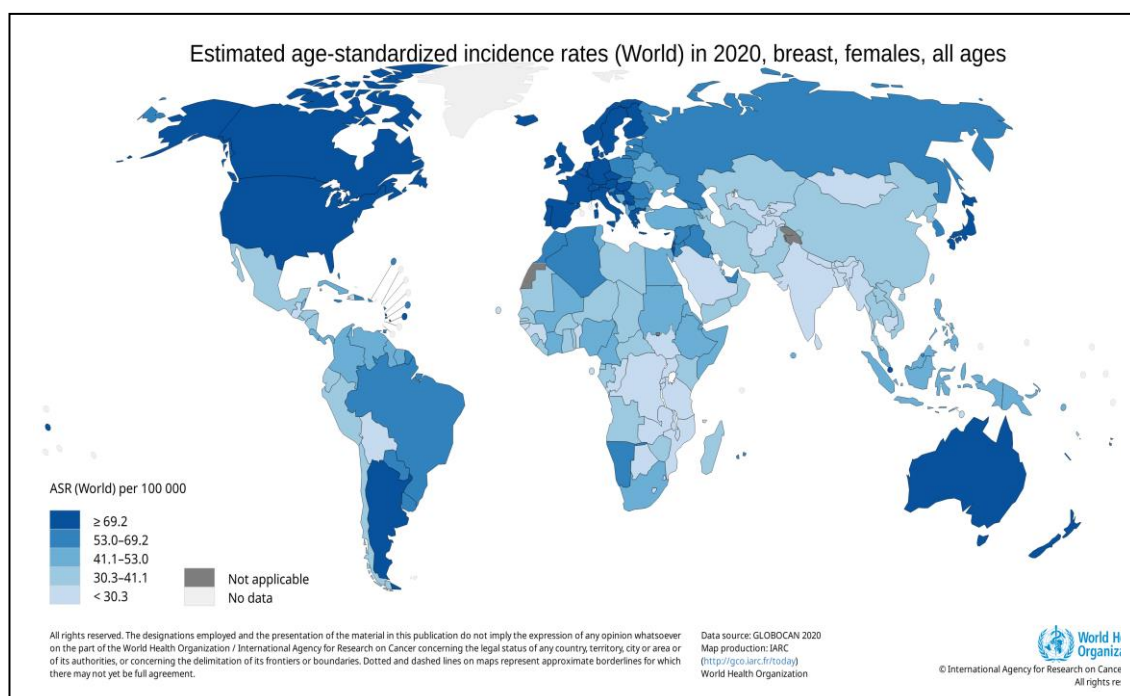


Figure 1. Incidence mondiale du cancer du sein chez la femme ⁽¹⁾

En Algérie, il occupe le premier rang de tous les cancers, il représente le premier cancer féminin et la première cause de mortalité chez la femme, respectivement : 12 536 (21.5%), 12 536 (40.3%), 4 116 (12.5%) ⁽¹⁾. L'incidence brute est d'environ 69,2 dépassant ainsi nettement la moyenne mondiale ⁽²⁾. Plus de 14000 nouveaux cas enregistrés annuellement. La transition socio-économique et l'occidentalisation du mode de vie des Algériens, surtout alimentaire, représentent les principaux facteurs de cette inflation de prévalence.

Malgré les progrès en matière de dépistage et de diagnostic précoce, la forme métastatique représente un pourcentage remarquable, qui fait la sévérité de la maladie et la complexité de sa prise en charge. Entre les formes d'emblée métastatiques et les formes récidivantes métastatiques le pourcentage dépasse les 30% de tous les cancers mammaires ⁽³⁾, d'où sa qualification comme une maladie d'emblée généralisée.

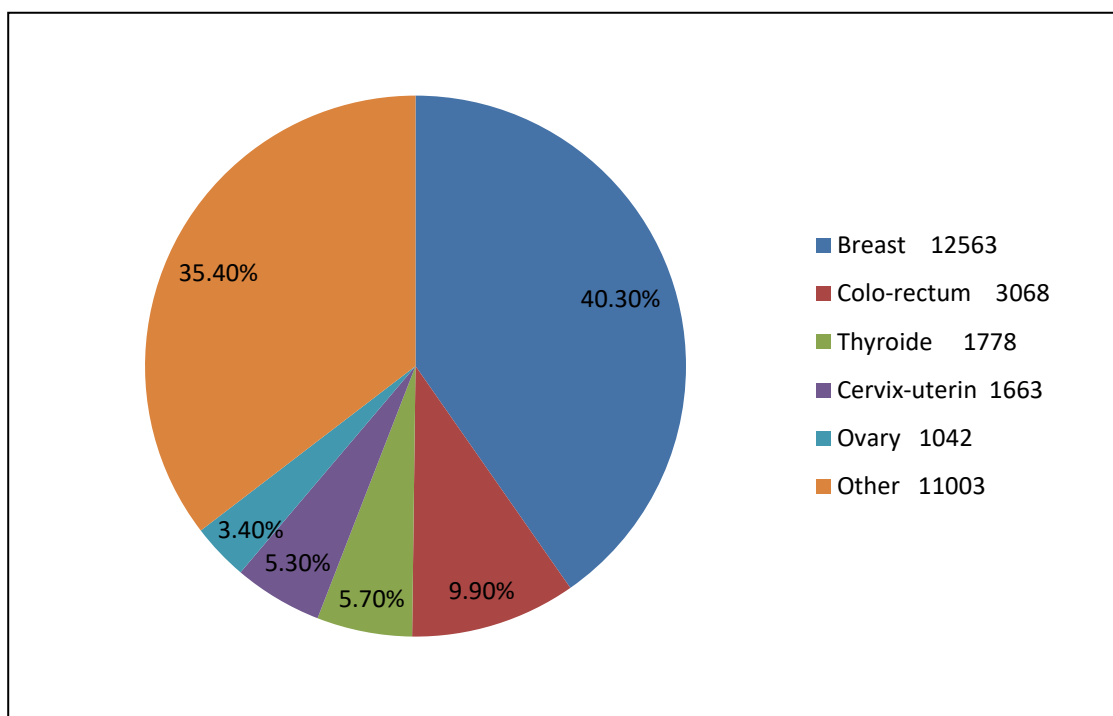


Figure 2. Incidence du cancer du sein chez la femme en Algérie 2020 ⁽¹⁾

Le cancer du sein métastatique reste pour la majorité des cas une maladie incurable avec une médiane de survie globale de l'ordre de deux ans ⁽⁴⁾. Néanmoins, le pronostic varie beaucoup en fonction de la présentation et des sous-types génomiques. De plus, les nouveaux progrès thérapeutiques ont nettement amélioré la survie.

Parmi les armes thérapeutiques utilisées, l'hormonothérapie, qui occupe actuellement une place importante dans la prise en charge des cancers du sein métastatiques avec récepteurs hormonaux positifs. Les différentes molécules ont prouvé une efficacité remarquable avec un meilleur profil de tolérance par rapport à la chimiothérapie.

Dans les recommandations actuelles des sociétés savantes, notamment l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*), et l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), l'hormonothérapie est devenue depuis plusieurs années le standard thérapeutique. D'abord en monothérapie, jusqu'à l'arrivée récente des inhibiteurs CDK 4/6 (A *Cyclin-dependent kinases*) qui ont bouleversé les indications thérapeutiques, avec une amélioration considérable de la PFS (*Progression Free Survival*) et de l'OS (*Overall Survival*) en faveur de l'association hormonothérapie-inhibiteurs CDK 4/6 ⁽⁵⁾.

Malgré les résultats prometteurs de l'hormonothérapie, sa prescription en première intention est restée limitée en pratique, cela est dû essentiellement aux habitudes des oncologues et au manque de recul par rapport à la chimiothérapie ⁽⁶⁾.

En 2019, sur toutes les patientes prises en charge au service d'oncologie médicale d'Annaba, le cancer luminal métastatique représente la forme la plus fréquente, mais seulement 15% sont traitées par hormonothérapie de 1^{ère} ligne, dont la majorité ce sont des formes récidivantes plutôt que métastatiques de NOVO. Motif pour lequel nous avons choisi ce thème.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de l'hormonothérapie dans la prise en charge des femmes atteintes du cancer luminal métastatique, RH+ (récepteurs hormonaux positives), HER2 – (Human epidermal growth factor receptor 2) par mesure de la médiane de la SSP (survie sans progression).

Puis dans un deuxième temps, évaluer le taux de réponse objective, la tolérance ainsi que l'impact de cette hormonothérapie sur la qualité de vie des patientes.

INTERET DE LA QUESTION:

Récemment encore, la chimiothérapie était considérée comme la base du traitement de la majorité des cancers du sein métastatique, associée ou non aux thérapies ciblées, quel que soit le sous type histologique ⁽⁷⁾. La place de l'hormonothérapie en première ligne métastatique était limitée pour certaines patientes âgées, avec des métastases non viscérales.

De nombreuses études ont été lancées ces dernières années ayant pour but de **démontrer l'efficacité et la tolérance de l'hormonothérapie**, de **sélectionner** et mieux définir les groupes de patientes qui bénéficient le plus de cette hormonothérapie.

Malgré que les dernières recommandations ont bien défini les indications de l'hormonothérapie ⁽⁸⁾, mais en pratique, on n'a pas encore un recul suffisant de patientes métastatiques sous cette thérapie, et l'attitude de les mettre systématiquement sous hormonothérapie n'est pas encore bien adoptée par la majorité des oncologues ⁽⁶⁾, motif pour lequel nous avons choisi ce thème.

Ce projet nous permet de **faire le point sur l'hormonothérapie** en première ligne métastatique, chez des patientes Algériennes atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et participer ainsi au changement d'attitudes, pour élargir l'utilisation de l'hormonothérapie selon les recommandations internationales.

La comparaison des résultats de cette étude avec les données de la littérature va nous permettre de ressortir certains **facteurs pronostiques et prédictifs** de réponse, particuliers à nos malades et nous aidera à **personnaliser** la prescription des différentes armes thérapeutiques.

Cette hormonothérapie souvent ambulatoire à un impact socio-économique. Elle permet de réduire le coût d'hospitalisation, surtout que les différentes molécules sont sous forme de comprimés ou d'injections intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (S/C). En plus, l'hormonothérapie permet de prévenir l'épuisement de l'équipe paramédical et évite l'encombrement des hôpitaux avec libération de plus de lits. Sans oublier que toutes les molécules d'hormonothérapie sont remboursables par la sécurité sociale. Donc, cette hormonothérapie assure une véritable économie de santé ⁽⁹⁾.

L'hormonothérapie est connue pour son meilleur profil de tolérance avec moins d'effets secondaires par rapport à la chimiothérapie ⁽¹⁰⁾.

Elle a un impact psychologique sur les patientes qui reçoivent leurs traitements chez elles dans un environnement familial, et offre la possibilité de l'insertion professionnelle dans certaines situations contrairement à la chimiothérapie ⁽¹⁰⁾. Quant à l'impact de l'hormonothérapie sur la qualité de vie, surtout physique, et malgré les controverses, elle semble avoir un effet moins délétère par rapport à la chimiothérapie ⁽¹¹⁾.

Notre travail se constitue de deux parties : la première portera sur la revue bibliographique qui sera détaillée en quatre chapitres. D'abord on parlera du cancer du sein métastatique de façon général, dans un but d'expliquer sa physiopathologie et le contexte de sa survenue. Puis nous préciserons la particularité du cancer du sein luminal, dans un deuxième chapitre, vu que c'est le type histologique qui fait l'objet de notre étude, et afin de ressortir certains facteurs prédictifs et pronostiques.

Dans un troisième chapitre nous détaillerons les différentes thérapeutiques selon les recommandations internationales ainsi que les essais cliniques en cours qui s'intéressent à la question. Enfin, nous parlerons de quelques options thérapeutiques notamment le traitement locorégional qui a bouleversé le pronostic de la maladie métastatique.

Nous clôturons par la description de certaines situations particulières « La pandémie COVID19 (Coronavirus Disease 2019) », vu la nature de la thématique choisie « l'hormonothérapie dans le cancer du sein luminal métastatique, entre recommandations et pratiques ». Si on voit l'année de début du recrutement (2020), nous constatons directement que notre étude est effectuée en plein pandémie Covid, cette dernière a nettement influencé nos attitudes thérapeutiques et notre pratique quotidienne, ce qui justifie notre discussion sur le sujet.

La deuxième partie est consacrée à la pratique. Elle comportera les résultats de notre étude ainsi qu'une discussion détaillée selon les différentes données cliniques-histologiques et thérapeutiques. Nous compléterons par un chapitre qui montra la divergence entre les recommandations et la pratique dans la prise en charge des cancers lumineux métastatiques, avant de proposer certaines solutions dans le chapitre perspectives. Enfin, nous clôturons notre recherche par une conclusion générale.

**PREMIER CHAPITRE :
CANCER DU SEIN METASTATIQUE**

1. CANCER DU SEIN METASTATIQUE :

1.1. DEFINITION:

Le cancer du sein est une maladie générale d'emblée. Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques un pourcentage considérable métastase. On parle alors du cancer avancé, métastatique ou de stade IV lorsque le cancer se propage à distance du site primitif réalisant ainsi des métastases, ses dernières peuvent être synchrones c'est-à-dire elles sont présentes lors du diagnostic de la tumeur primitive, et cela signifie que le cancer n'a pas été détecté à un stade localisé, on peut parler alors de métastases de NOVO. Ou elles peuvent être métachrones, en cas de récurrence métastatique après intervalle libre ⁽¹²⁾.

1.2. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer du sein constitue un véritable problème de santé publique dans notre pays, avec plus de 14.000 nouveaux cas diagnostiqués annuellement ⁽¹³⁾.

12 à 25 % des patientes traitées pour un cancer du sein localisé récidivent sous formes métastatique, et jusqu'à 15% sont d'emblée métastatiques.

Selon une étude portant sur le profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein chez la femme Sud-Algérienne entre 2015-2019, effectuée par Dr Bouaziz H, et qui a été publiée en 2021, l'incidence des formes métastatiques représentent 20,8% des cas ⁽¹⁴⁾.

A Annaba, en 2021, les nouveaux cas métastatiques représentent 19,5 % selon le registre du service.

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le cancer du sein se propage initialement au niveau local, d'abord vers les structures adjacentes : la paroi thoracique, à l'aisselle et aux creux sus-claviculaire, et par la suite à la peau.

La voie lymphatique constitue le principal moyen de la dissémination, qui commence par l'envahissement des ganglions de drainage situés d'abord au niveau du creux axillaire homolatéral, puis à d'autres sites : en sous et sus claviculaire, et mammaire interne.

La voie sanguine aussi est l'un des chemins de la maladie métastatique par migration des cellules tumorales, à travers les vaisseaux sanguins puis la colonisation à distance ⁽¹⁵⁾.

La dissémination métastatique repose sur une cascade d'événements qui aboutit à la colonisation des cellules cancéreuses à distance du site primitif. Ce processus est complexe.

C'est grâce à deux phénomènes intrinsèques qui sont la diversité génétique cellulaire au sein de la même tumeur d'une part, et à la plasticité de ces cellules liée aux signaux provenant du microenvironnement d'autre part, que la tumeur se développe et se propage à distance. La capacité de motilité, de survie et d'adaptation au stress et aux nouveaux environnements est assurée suite au phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse, et au processus de trans-différentiation ⁽¹⁶⁾.

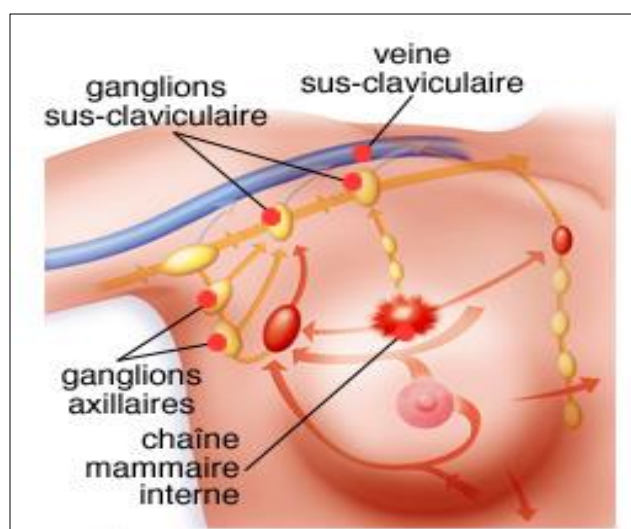


Figure 3. Drainage lymphatique du sein ⁽⁶⁾.

1.4. L'ALTERATION GENETIQUE ET LES METASTASES :

De nombreuses études ont démontré la fréquence élevée des altérations génétiques au cours du cancer du sein métastatique MBC (Metastatic Breast Cancer) comparativement au cancer du sein primitif PBC (Primitive Breast Cancer), et ceci est dû essentiellement à l'hétérogénéité et aux récurrences surtout tardives.

Une méta-analyse a porté sur l'étude des mutations de 261 gènes y compris les conducteurs de cancers métastatiques, chez 4268 patientes métastatiques, et 5217 non métastatiques, afin d'identifier les altérations génétiques particulièrement enrichies en cas de métastases.

Onze gènes étaient plus fréquemment altérés provenant de différents sites métastatiques, dont quatre (SMARCA4, ATRX, TSC2, AURKA) ont été nouvellement identifiés.

Concernant l'organotropisme du cancer du sein, et selon les sites métastatiques : La mutation ARID2 a été enrichie en cas de MBC de novo et en post traitement, naïf d'hormonothérapie, par rapport à ceux des échantillons PBC naïf de traitement.

Les associations ESR1 (Estrogen receptor alpha) avec les métastases hépatiques, et de RICTOR avec les métastases osseuses étaient significatives quel que soit le sous type.

Le TP53 (tumor protein 53) est enrichi dans les métastases ganglionnaires et appauvri dans les métastases hépatiques contrairement aux mutations ESR (17).

1.5. SITE DES METASTASES:

1.5.1. Les métastases osseuses :

Elles représentent le site privilégié en cas de cancer du sein, classé parmi les tumeurs ostéophyles par excellence. Après plusieurs étapes appelées la cascade métastatique, les cellules tumorales extravasées du site primitif vont migrer et se greffer dans la moelle osseuse, en présence de certaines protéines récepteurs comme les Chimiokines et le RANKL (Receptor activator of nuclear factor-Kb ligand) (18).

Souvent ses métastases sont ostéolytiques par excès de destruction de l'os suite à l'activation des ostéoclastes, rarement condensantes ou mixtes.

Ses métastases sont généralement symptomatiques, parfois elles nécessitent d'emblée le recours aux opioïdes majeurs ou à l'immobilisation.

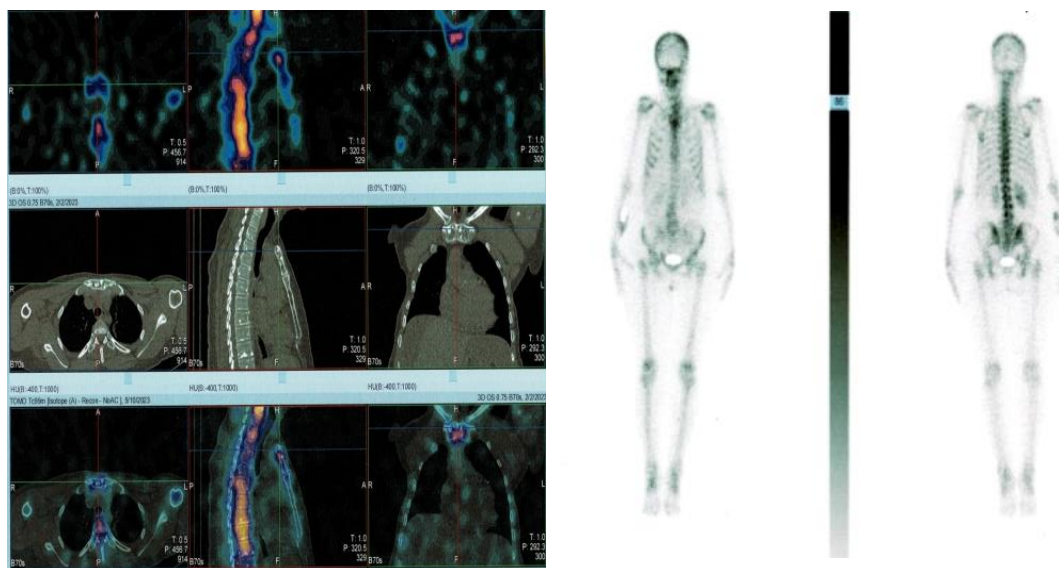


Figure 4. Métastase sternale

La survenue des événements osseux SRE (*skeletal-related events*) qui représentent des complications osseuses telles que l'hypercalcémie, l'envahissement médullaire et les fractures pathologiques ainsi que la nécessité des séances de radiothérapie ou de la chirurgie, constituent des éléments pronostics majeurs qui influencent non seulement la qualité de vie des patientes, mais aussi ont un impact direct sur la survie globale.

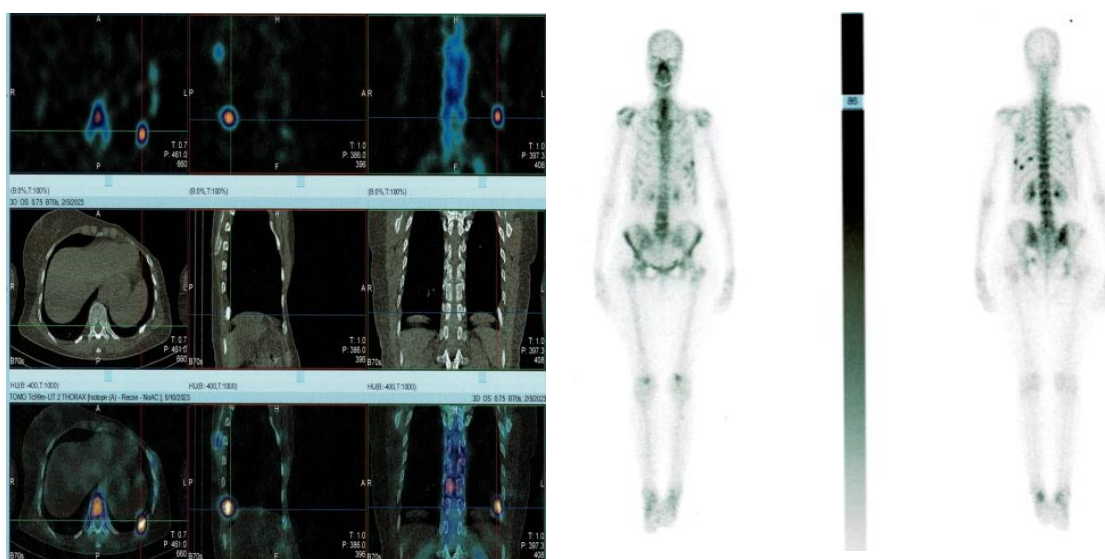


Figure 5. Métastases vertébrales

De nombreuses hypothèses et études ayant pour objectifs de chercher les mécanismes de propagation osseuse des tumeurs solides de façon général et mammaires particulièrement, la plus récente publiée en 2022, par une équipe de l'université de Genève (UNIGE) en collaboration avec des chercheurs de l'ETH Zurich, qui ont pu identifier une protéine, le ZEB1 (Zinc finger E-box-binding homebox 1) exprimée par certaines cellules cancéreuses dont leur présence est corrélée à une affinité élevée et à une migration sélective vers le tissu osseux (19).

Cette étude peut être le point de départ de l'innovation d'autres thérapies ciblées afin de prévenir la survenue de ses métastases (20).

Une autre étude a montré le rôle de l'oncogène ZNF 217 (Zinc finger protein 217) dans le développement des métastases osseuses et la dérégulation de l'expression du gène lié au remodelage osseux au cours du cancer du sein : un taux élevé de l'ARNm de ZNF 217 a été corrélé à un risque significativement important de développer des métastases osseuses (21).

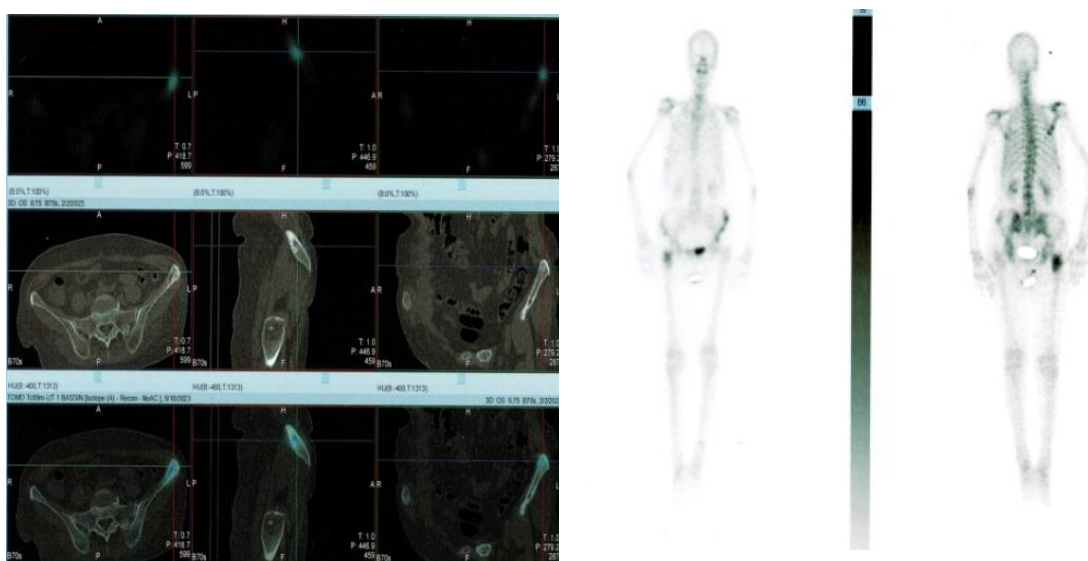


Figure 6. Métabolisme osseux au niveau du col du fémur droit

En matière de diagnostic, une étude Canadienne multicentrique, publiée en Décembre 2022, a comparé les performances diagnostiques du TC –méthylène diphosphonate (99TC-MDP) single photon émission CT (SPECT) versus le F-sodium fluoride (18F-NaF) PET-CT, les résultats étaient en faveur de ce dernier dans l'identification avec plus de précision des métastases osseuses du cancer du sein (22).

1.5.2. Les métastases pulmonaires :

Elles occupent la deuxième place des métastases d'origine mammaires avec un pourcentage de 20 à 35% selon les différentes séries ⁽²³⁾. Ce cancer peut se propager à n'importe quel endroit du poumon, avec six présentations cliniques : images nodulaires, lymphangite carcinomateuses, adénopathies médiastinales, métastase bronchique, embolie alvéolaire, et cancer métastatique bronchiolo-alvéolaire ⁽²⁴⁾.



Figure 7. Métastases pulmonaires

Une étude récente a apporté une explication qui fait que les cellules cancéreuses secondaires du tissu mou pulmonaire d'origine mammaire résistent à la régénération. Lorsque la cellule se propage aux organes qui possèdent un microenvironnement mou, comme le poumon, elle change et elle devient résistante à certaines cytotoxiques, et peut augmenter leur défense antioxydant et peut même rester à l'état quiescent pendant des années. Parmi les mécanismes responsables de ce phénomène, l'activation des processus comme la production des médiateurs chimiques et la fission mitochondriale, à leurs tours activent l'NRF2, un facteur de transcription, qui exprime l'anti oxydant, et par conséquent le développement d'une résistance à certains médicaments de multiplication ⁽²⁵⁾.

1.5.3. Les métastases hépatiques :

Les métastases hépatiques dans le cancer du sein sont fréquentes, et il existe plusieurs études ayant pour objectif d'expliquer le mécanisme de leurs survenues. La dernière a été publiée en février 2023 par Jinzhu Han qui parle du rôle de l'ARNnc lié à la glycolyse TMEM105 qui est augmenté au sein de la cellule tumorale.

Le TMEM105 est un inducteur d'invasion cellulaire et des métastases hépatiques d'origine mammaire (BCLM : *breast cancer liver metastasis*), par le biais de la régulation de LDHA qui agit comme une éponge de miARN, induisant BCLM. L'expression élevée de TMEM 105 associé à cette glycolyse est remarquée au sein des tissus métastatiques.

L'analyse de la survie a montré l'existence d'une corrélation inverse entre le taux élevé de TMEM105 et la survie. Donc le TMEM105 est l'une des cibles rationnelles pour les thérapeutiques des patientes BCLM ⁽²⁶⁾.

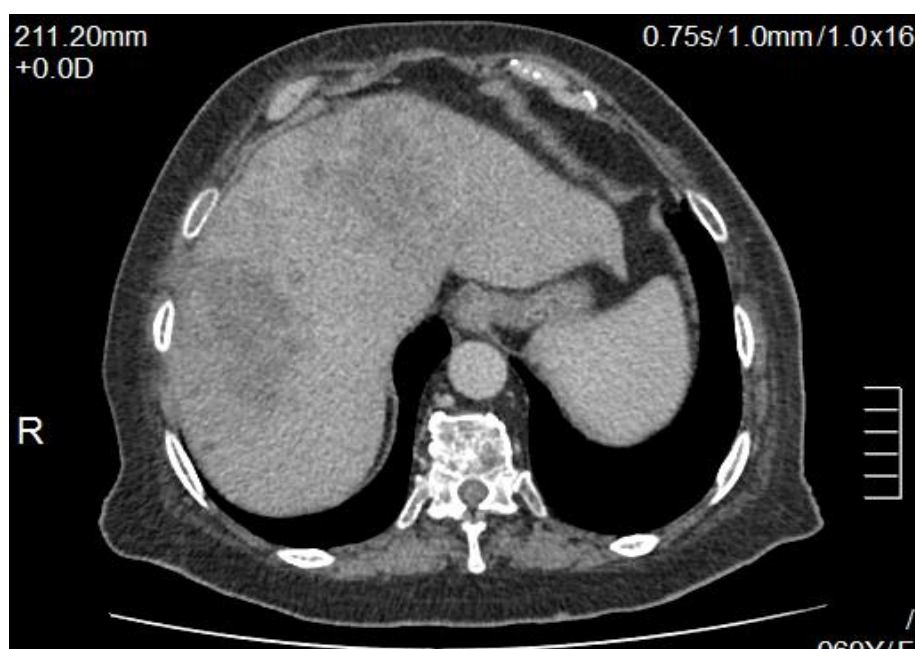


Figure 8. Métastases hépatiques

1.5.4. Les métastases cérébrales :

Elles doivent être recherchées systématiquement si signes d'appel. Elles sont fréquentes avec certains sous types moléculaires notamment le groupe HER2 positif et le triple négatif connus comme des tumeurs de mauvais pronostic.

Ces métastases cérébrales menacent directement ou par le biais des complications, la vie des patientes, dont l'hypertension intracrânienne compliquée de syndrome d'engagement représente l'exemple type.



Figure 9. Métastases cérébrales

L'évaluation pronostique graduée ou GPA (*graded prognostic Assesment*) est un nouveau score pronostic basé sur des facteurs clinico-histopathologiques, utilisé pour les patientes métastatiques au niveau cérébral (27-28).

Cinq facteurs pronostiques ont été adoptés : certains liés au statut des patientes : l'âge et l'état général (indice de Karnofsky). D'autres liés à la tumeur : l'existence d'autres métastases extra crâniennes, le nombre de métastases cérébrales, et enfin le sous type moléculaire (29).

De nombreuses études sont publiées, ayant comme objectifs de comprendre les mécanismes à l'échelle moléculaire, qui peuvent expliquer la survenu des métastases cérébrales. Des résultats récents ont révélé l'existence de complexes interactions entre la cellule métastatique et son microenvironnement cérébral, incluant les cellules stromales, les

cellules immunitaires et la matrice extracellulaire. Cette interaction est à l'origine d'une activation de certaines voies de signalisation liées aux métastases ⁽³⁰⁻³¹⁾.

Les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) semblent être aussi un facteur prédictif de développement des métastases cérébrales ⁽³²⁾. Ce paramètre était positif dans plus de 90% en présence de ses dernières selon une étude rétrospective ⁽³³⁾.

Les Astrocytes à leurs tours connues comme à la fois des tueurs et des promoteurs des tumeurs, grâce à la variété de leurs sous types qui possèdent des fonctions distinctes ⁽³⁴⁾.

1.5.5. Autres métastases :

Le cancer du sein peut toucher d'autres sites métastatiques qui sont relativement rares voir exceptionnels, et qu'ils ne sont pas à chercher systématiquement. Parmi ses métastases on cite les localisations gynécologiques, ORL, urologiques etc.

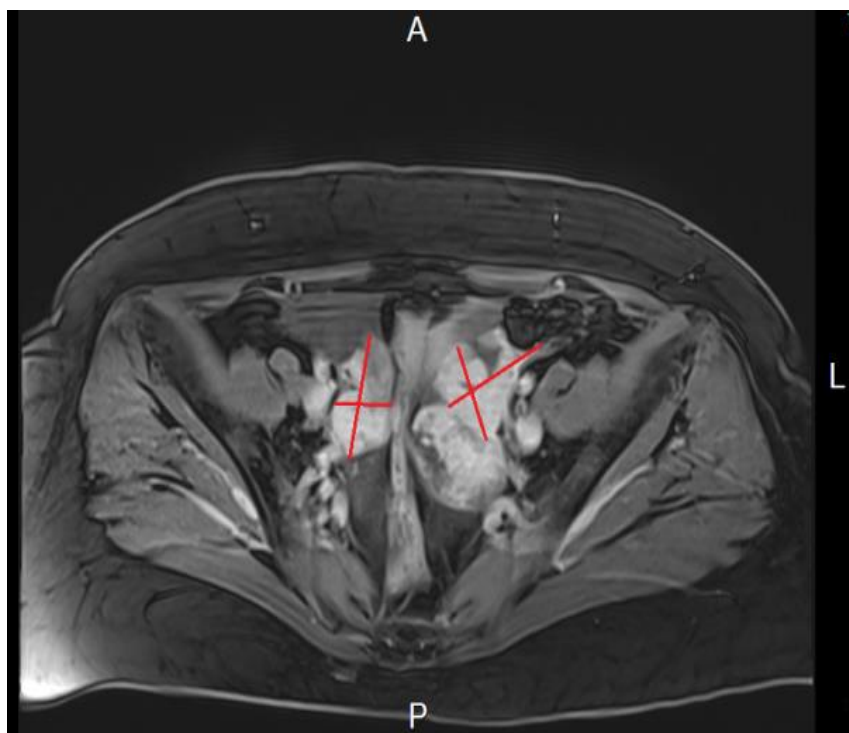


Figure 10. Métastases ovariennes d'un cancer du sein

1.6. BIOPSIE DES METASTASES:

Conséquence des progrès en biologie moléculaire, il a été observé dans la pratique que la tumeur peut changer de phénotype entre le primitif et les métastases, et cela peut être expliqué par l'hétérogénéité tumorale et les altérations fréquentes des biomarqueurs, constatées en cas de métastases ⁽³⁵⁾.

Cette modification de profil biologique et de sous type moléculaire est associée directement au pronostic. Une étude portant sur 111 patientes qui ont bénéficié d'une rebiopsie, plusieurs paramètres ont été analysés (prolifération, apoptose, HER2, RE, invasion tumorale, réponse immune et angiogenèse) ainsi que (Ras, MAPK, PTEN, AKT-mTOR, PI3KCA, IGF1, Src, Myc, E2F3, and β -catenin) et enfin l'analyse de sous-type en utilisant PAM50. Les résultats de cette étude a démontré une réduction significative de la survie des récidives, liée au défaut d'expression des différents paramètres et biomarqueurs sus cités, idem pour les sous types Basal-like et Her2-positif par rapport au type luminal. D'où la nécessité de rebiopsier les récidives locales ou métastatiques pour éventuel changement conséquent de la stratégie thérapeutique ⁽³⁶⁾.

En effet, la biopsie de la maladie métastatique doit être la règle à chaque fois qu'elle est possible, voir même indispensable si la rechute métastatique est tardive ou si on est devant une lésion unique, en cas d'évolution imprévisible faisant suspecter un changement de profil, en cas de nouveaux biomarqueurs à évaluer ou même s'il existe un essai clinique lié à la question ⁽³⁷⁾.

Le site de biopsie doit privilégier les zones superficielles par abord percutané simple, si non une biopsie profonde pulmonaire ou hépatique en deuxième intention sera proposée, Quant aux métastases osseuses, en raison de l'incompatibilité avec le profilage moléculaire et les difficultés d'interprétation de l'immunohistochimie sur les tissus osseux, elles doivent être proposées en dernière intention ⁽³⁷⁾. La biopsie des métastases permet aussi de chercher la mutation germinale BRCA pour les tumeurs HER2 négatif.

1.7. BILAN INITIAL ET D'ÉVALUATION :

Un bilan d'extension complet incluant minimum une TDM-TAP plus une scintigraphie osseuse en l'absence de PET-scan est obligatoire. D'autres tels que l'imagerie cérébrales sont demandés si signes d'appels. En cas de métastases osseuses un complément de radiographie des os long, une TDM ou IRM rachidienne et du bassin ainsi qu'un bilan biologique complet incluant la calcémie et la vitamine D, avec une mise en état de la cavité buccale seront demandés avant de commencer le Denosumab ou les Biphosphonates.

Le bilan demandé en cours du traitement afin d'évaluer la réponse thérapeutique s'effectue tous les deux à quatre mois sous hormonothérapie ou tous les deux à quatre cycle si la malade est sous chimiothérapie. En cas de maladie lentement évolutive tel que les métastases osseuses, l'évaluation peut être retardée à six mois.

Le dosage du marqueur tumoral CA15.3 est demandé en complément du bilan radiologique, mais n'a de valeur que s'il est positif, il sert au suivi des patientes sous traitement, et en cas d'élévation isolée, il n'est pas recommandé de changer le traitement ⁽³⁷⁾.

1.8. BUT DE LA PRISE EN CHARGE:

La prise en charge du cancer du sein métastatique est pluridisciplinaire, car la maladie métastatique est complexe et elle nécessite souvent une discussion pour chercher la meilleure option possible. C'est un véritable traitement personnalisé et continue dans un environnement de parcours de soins globale.

Le but du traitement à ce stade est principalement : le control de la maladie métastatique tout en assurant une meilleure qualité de vie avec moins de complications liées à l'évolution, et si possible une prolongation de l'espérance de vie.

Dans certains cas de cancers oligo-métastatiques qui sont potentiellement susceptibles d'une bonne réponse thérapeutique, notamment avec les nouvelles techniques de radiothérapie stéréotaxique, la rémission complète peut être espérée et fixée dès le début comme un but de la prise en charge.

L'éducation thérapeutiques des patientes et les éclaircissements fournis concernant ces objectifs semblent nécessaires avant la mise en route d'un traitement. Cette communication permet d'assurer une meilleure compréhension et adhésion aux soins, dans une atmosphère d'espoir réaliste.

1.9. LE PRONOSTIC :

Le pronostic des cancers mammaires métastatiques reste variable selon l'étendu, le siège, le nombre, la biologie des métastases, le retentissement fonctionnel et organique sur l'organe hôte, le terrain, ainsi que la réponse au traitement.

Ses dernières décennies, conséquence de la révolution et des progrès thérapeutiques, il a été constaté une prolongation de la survie médiane, celle-ci est passée de 10 mois dans les années quatre-vingt-dix à plus de deux à trois ans aujourd'hui, avec une extrême d'une dizaine d'années pour certaines. Cette amélioration a permis de qualifier le cancer du sein comme une maladie chronique qui nécessite un suivi particulier et durable ⁽³⁸⁾.

Le pronostic est moins bon pour les malades Algériennes, à cause de non disponibilité de la majorité des thérapies innovantes, et l'inaccessibilité aux techniques de stéréotaxie et de chirurgie conventionnelle.

**DEUXIEME CHAPITRE
PARTICULARITE DU CANCER DU SEIN LUMINAL**

2. CANCER DU SEIN LUMINAL METASTATIQUE :

2.1. DEFINITION / CLASSIFICATION :

Le cancer du sein luminal prend son nom des gènes codants pour les protéines cellulaires de l'épithélium qui tapisse la lumière des canaux galactophores ou des lobules du sein. Il se définit par l'expression des récepteurs ostrogéniques, et de gène associé à la voie du récepteur ostrogénique ⁽³⁹⁾.

Leur profil protéique se caractérise par :

- L'expression des cytokératines CK8+, CK18+et CK19+ ;
- La particularité de ses formes histologiques : lobulaire, canalaire, mucineux ;
- Le pourcentage du marqueur Mib-1 ou le KI67 détermine les deux sous types, luminal A et B.

Ces tumeurs sont liées à une mutation du gène P53 dans plus de 10% des cas. Elles représentent un sous type moléculaire ayant comme caractéristiques la positivité des récepteurs hormonaux détectés par une étude immunohistochimique, sur une biopsie ou sur une pièce opératoire ⁽³⁹⁾.

On dit qu'un cancer est de type Luminal A, quand les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et/ou à la progestérone sont positifs, associé à l'absence de l'expression du gène HER2, un index de prolifération le KI67 < 20 % et un faible taux de mutation P53. Donc ce sont des tumeurs de bas grade.

Tandis que le cancer de type Luminal B a les mêmes caractéristiques que le type A en ce qui concerne les récepteurs hormonaux, par contre l'HER2 peut être positif par surexpression du gène HER2, le KI67 est élevé, ce qui rend ses tumeurs de haut grade ⁽³⁹⁾.

2.2. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer du sein luminal est dominant avec un pourcentage de 70% à 80% ⁽⁴⁰⁾. Le cancer luminal métastatique est moins fréquent par rapport à d'autres sous types connus comme agressifs tel que le groupe HER2 positif et le triple négatif, il représente à peu près 15% de tous les cas.

2.3. PARTICULARITE / HETEROGENEITE:

Le sous type luminal est un groupe très hétérogène, que ce soit en matière d'aspect clinico-histologique ou moléculaire intrinsèque et génétique ⁽⁴⁰⁾. Ces données ont été fondées l'an 2000, par Pérou & al qui a appliqué une technique d'analyse par clustering hiérarchique sur 65 échantillons, et a montré que les cancers du sein pouvaient être classés selon leurs profils d'expression génique en sous-groupes moléculaires ⁽⁴¹⁾.

2.4. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE :

2.4.1. Classification TNM : (AJCC (*American Joint Commission of Cancer*), 2017.)

La classification TNM, 8^{ème} édition représente la dernière version de la classification anatomique du cancer du sein, qui a été mise en ligne en 2018 ⁽⁴²⁾. Cette classification garde toute sa place parmi la communauté scientifique comme un langage universel et commun. Cependant elle demeure insuffisante devant l'hétérogénéité tumorale d'où le lancement de nombreuses recherches basées sur la biologie moléculaire ayant comme but d'identifier d'autres facteurs pronostiques, afin de ressortir d'autres classifications plus précises qui suivent ces nouvelles exigences ⁽⁴²⁾.

Tableau 1. Classification TNM, l'AJCC 2017, 8ème édition

Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire in situ. Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire in situ est considéré comme une lésion "bénigne" et est donc exclue de la classification p TNM.
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T1mic	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension.
T1a	0,1 cm < T ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension.
T1b	0,5 cm < T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
T1c	1 cm < T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).
T4a	Extension à la paroi thoracique. Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.
T4b	Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein. Il est précisé que l'atteinte cutanée uniquement visible microscopiquement, en l'absence d'ulcération ou de "peau d'orange" clinique, ne doit pas être classé comme T4b mais la tumeur doit être classée seulement en fonction de sa taille.
T4c	A la fois 4a et 4b.
T4d	Carcinome inflammatoire. Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux ou à d'autres structures.
N2b	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou MI.
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s).
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires.
N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s).
MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

2.4.2. Classification pronostique combinée « biologique intrinsèque» :

En dehors de la classification TNM et les différents stades qui sont basés sur des critères purement anatomiques, et malgré sa grande valeur pronostique et thérapeutique, largement utilisée comme un langage universel, cette classification a prouvé sa limite devant l'hétérogénéité tumorale, parallèlement au développement des techniques de biologie moléculaire qui rend la décision thérapeutique plus personnalisée.

Une nouvelle classification pronostique est devenue une obligation et elle est fondée sur des caractéristiques dites biologiques intrinsèques : le grade histologique de la tumeur ainsi que son phénotype et ses signatures moléculaires (Oncotype DX, Mammaprint, Endo Predict, Breast cancer index, PAM50) ⁽⁴³⁾.

Bien que ses tests ne soient pas disponibles partout, leur intégration dans une nouvelle stadification pronostique combinée semble nécessaire.

Donc la classification TNM de la tumeur, le grade, le pourcentage des récepteurs hormonaux, et le statut HER ainsi que les signatures moléculaires reformulent un nouveau stade pronostique combiné. Ces multiples paramètres permettent de ressortir plusieurs possibilités qui peuvent impacter le pronostic et même les décisions thérapeutiques.

Dans le cancer du sein type luminal RH+, HER2-, une tumeur inférieure ou égale à 5cm N0M0 quelque soit son grade, quel que soit son statut RP, avec signature moléculaire multigène de bas risque, est classée en stade IA ce qui est l'équivalent d'une tumeur T1a/b N0M0 avec un niveau de preuve différent selon la qualité du test ⁽⁴³⁾.

L'Oncotype DX est le seul test multigénique évalué prospectivement à travers un essai clinique TAILORx qui a été intégré dans le système de stadification.

Une tumeur T0-2 N2, de grade 1, RE+, RP+ et HER2- est rétrogradée en stade IIA à la place de IIIA dans la classification TNM anatomique.

Quant à l'index de prolifération Ki67, il n'a pas été retenu dans le stade pronostique combiné à cause du défaut de fiabilité et de reproductibilité ⁽⁴³⁾.

2.5. FACTEURS PREDICTIFS DE METASTASES DU CANCER DU SEIN LUMINAL :

La survenue des métastases chez les patientes atteintes de cancer du sein type luminal est relativement rare comparativement au groupe HER2 + ou triple négatif.

En plus des données prédictives de la biologie moléculaire, quelques paramètres identifiés récemment servent pour la surveillance du microenvironnement immunitaire afin de prédire le pronostic ainsi que l'effet thérapeutique sur le cancer. On parle ici des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), dont l'étude de leurs densités est corrélée positivement au site de récurrence métastatique. Plus la densité du TIL est élevée plus la survenue des métastases à distance est fréquente de façon significative pour les cancers RH+ qui ne reçoivent pas de chimiothérapie.

Cependant les TIL ont quelques limites, et donc ne pourraient être utilisés comme facteurs prédictifs indépendants ⁽⁴⁴⁾.

**TROISIEME CHAPITRE
PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN LUMINAL
METASTATIQUE**

3. PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN LUMINAL METASTATIQUE :

3.1. PARAMETRES QUI INFLUENCENT LE CHOIX THERAPEUTIQUE:

Le type luminal se caractérise par la présence de plusieurs paramètres qui influencent le choix thérapeutique, surtout en cas de métastases :

Ces paramètres sont liés aux profils de la patiente métastatique incluant l'âge, le statut hormonal - si elle est ménopausée ou non -, des critères génétiques et pharmaco-génomiques et ici on parle de l'hérédité et de certaines mutations corrélées à une prédisposition ou à une augmentation du risque de développer un cancer, sans négliger bien sûr les préférences des patientes et l'impact des toxicités des molécules utilisées sur leurs qualité de vie.

La nature de la maladie métastatique surtout la présence de crise viscérale est un critère décisif majeur, ainsi que l'intervalle libre entre la rémission et la rechute ou la progression sous traitement, le nombre et le site des métastases. Sans oublier les traitements antérieurs et les doses toxiques.

L'hétérogénéité biologique spécialement avec la détection des différentes mutations, la meilleure compréhension des mécanismes de résistances à l'hormonothérapie : ESR1 mutation, PI3K mutation, AKT/ m-TOR, HER activation...etc.), sont devenues l'objet de nombreuses recherches de développement des thérapies ciblées qui visent à contrôler et à décoder les différentes voies de signalisations, connues comme des modérateurs de l'hormonorésistance.

Plusieurs armes thérapeutiques ont prouvé leurs efficacités dans le cancer du sein métastatique type luminal, surtout les traitements systémiques tel que l'hormonothérapie, thérapies ciblées et la chimiothérapie. Dans certaines situations particulières on fait recours aux traitements locorégionaux tel que la radiothérapie et la chirurgie.

Le traitement non spécifique a sa part dans l'arsenal thérapeutique notamment les agents ciblant l'os et d'autres traitements symptomatiques pour gérer les toxicités et les effets secondaires des médicaments utilisés. La prise en charge des cancers du sein métastatique type luminal nécessite donc une approche pluridisciplinaire et multimodale.

L'indication de ses différentes armes n'a été codifiée que ces dernières années où l'hormonothérapie a occupé le premier rang à la place de la chimiothérapie.

Au début, ce bouleversement de balance a constitué un véritable challenge pour les praticiens qui restaient réticents par rapport à la prescription de l'hormonothérapie devant une maladie métastatique évolutive, bien que cette dernière ait révolutionné radicalement les recommandations thérapeutiques, avec beaucoup de preuve de supériorité et de tolérance à travers des études à grande échelle,

La plupart de ses armes sont prescrites en ambulatoire avec un coût nettement inférieur par rapport à la chimiothérapie, et ceci est la conséquence d'une régression des jours d'hospitalisation liées aux complications graves de chimiothérapie tel que la neutropénie fébrile, à la moindre occupation des lits, tout en économisant le consommable, mais aussi à la prévention de l'épuisement du personnel et du Burnout.

3.1.1. La crise viscérale :

3.1.1.1. Définition :

La présence de métastases viscérales, même multiples, n'est pas forcément synonyme d'une crise viscérale. Cette confusion est le piège qui pousse certains praticiens à prescrire par excès la chimiothérapie. Cette sur prescription des cytotoxiques altère inutilement la qualité de vie des patientes avec une efficacité égale voir même inférieure par rapport à l'hormonothérapie, en raison de complications liées à ces toxicités.

La crise viscérale par définition est un dysfonctionnement organique grave, évalué par la présence de symptômes cliniques, de perturbations biologiques et/ou d'une progression rapide de la maladie ⁽³⁷⁾.

- Dans le cas de métastases hépatiques par exemple, pour parler de crise viscérale il faut que le taux de Bilirubine augmente rapidement avec un chiffre qui dépasse le 1.5 fois les normes et qui signale une défaillance hépatique sévère cytolisante, en dehors de toute obstruction ou un syndrome de Gilbert ;
- Dans le cas de métastases pulmonaires c'est l'augmentation de la dyspnée au repos non soulagée par un drainage de l'épanchement pleural qui la définit ;
- Dans le cas de métastases osseuses, la crise est déclarée si installation de douleurs invalidantes de façon rapide, non soulagées par les antalgiques de pallier 3 ou en cas de signes d'envahissement médullaire sévère et rapide.

3.1.1.2. Pronostic :

La majorité des études ont démontré que la présence de crise viscérale en cas de cancer du sein métastatique est corrélée à une diminution significative de la survie de ces patientes ⁽³⁸⁾.

3.1.2. La maladie oligométastatique :

La maladie oligométastatique constitue une entité biologique intermédiaire entre les cancers localisés et les tumeurs poly métastatiques. Il se caractérise par un nombre limité de métastases avec une croissance lente. Ce profil est lié aux altérations des mécanismes biologiques de diffusion métastatique, elle correspond à une étape transitoire avant la dissémination systémique.

Les malades peuvent bénéficier d'un traitement ablatif. De ce fait une amélioration de la survie voir même une guérison peut être obtenue. Cependant, une sélection basée sur des critères clinico-biologique et radiologique est nécessaire afin d'individualiser les patientes éligibles au traitement curatif ⁽⁴⁵⁾.

Il n'existe pas une définition standard de la maladie oligométastatique. Une collaboration entre les sociétés savantes ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) –ASTRO (*American Society for Radiotherapy and Oncology*) ayant pour but de décrire un consensus sur les oligométastases ⁽⁴⁰⁾, a abouti à la définition actuelle qui consiste en l'atteinte de moins de trois organes, d'un nombre inférieur à 5 métastases par organe ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Les nouveaux progrès en matière de radiologie tel que le PET scan et l'IRM, ainsi que les techniques de radiothérapie stéréotaxique ont permis de mieux stratifier et prendre en charge ces métastases ⁽⁴⁹⁾.

3.2. HORMONOTHERAPIE OU CHIMIOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE RH+ :

La prise en charge du cancer du sein luminal métastatique est multimodale. Dans certaines situations les malades peuvent être éligibles au contrôle local, et un groupe de patientes montrent une nette amélioration de la survie.

Cependant, le choix entre les différentes armes thérapeutiques ainsi que leurs indications n'était pas très claire, spécialement en ce qui concerne la prescription de l'hormonothérapie ou de la chimiothérapie.

Avant l'essai RIGHT CHOICE, aucune étude récente comparative entre l'hormonothérapie et la chimiothérapie dans le traitement des cancers du sein métastatiques RH+ n'a été faite.

Auparavant, les deux armes ont montré des résultats comparables concernant la survie globale selon une revue Cochrane qui a analysé sept études, avec une légère supériorité de la chimiothérapie sur le taux de réponse mais pas sur la tolérance qui était nettement en faveur de l'hormonothérapie ⁽⁵⁰⁾. Aucun groupe de patientes pouvant bénéficier d'un traitement par rapport à l'autre n'a été identifié, bien qu'il y ait eu peu d'informations pour répondre à cette question. Cependant dans les études de données réelles, la chimiothérapie en première ligne métastatique a gardé longtemps une place importante même pour les patientes sans crise viscérale ⁽⁵¹⁾.

Actuellement, les recommandations récentes ont permis de mieux codifier les indications :

La chimiothérapie proposée habituellement en cas de crise viscérale imminente ou une hormonorésistance primaire.

Un schéma en monothérapie séquentiel est préféré à l'association, et les drogues utilisées en priorité sont les Anthracyclines et les Taxanes, si elles n'ont pas été utilisées antérieurement, mais il y a aussi la Capécitabine, la Navelbine, l'Erubiline et autres selon la tolérance et le profil de toxicité.

Il n'y a pas d'intérêt d'associer les deux armes thérapeutiques chimiothérapie et hormonothérapie.

3.3. HORMONOTHERAPIE VERSUS CHIMIOOTHERAPIE CHEZ DES FEMMES MENOPAUSEES AVEC CANCER DU SEIN METASTATIQUE RH+ HER2- :

Selon les recommandations internationales, pour les patientes avec un cancer du sein RH+ HER2- métastatique, le traitement standard en première et/ou en deuxième ligne, en dehors de la crise viscérale, devrait être une hormonothérapie (HT), associée avec les anti CDK4/6. Cependant, dans la pratique quotidienne, la chimiothérapie (CT) est prescrite régulièrement.

Une revue « network méta-analyse », avait pour objectif de comparer les différentes possibilités thérapeutiques (hormonothérapie HT, combinaison hormonothérapie et thérapie ciblée HT/TC ou bien une chimiothérapie CT) en première et en deuxième ligne versus l'Anastrozole et le Létrozole associé au Palbociclib.

Le choix de ses 2 comparateurs est basé sur le fait que l'Anastrozole était l'hormonothérapie la plus utilisée comme bras de contrôle dans les essais cliniques analysés, et Létrozole/ Palbociclib, la première combinaison utilisée avec un anti-CDK 4/6.

Pour cette analyse, 140 essais ont été retenus, avec plus de 50000 patientes évaluées dont l'objectif principal était la survie sans progression (PFS) et la réponse objective (OR).

En termes de PFS, tous les schémas de CT et HT/TC font mieux que l'Anastrozole seul ; en revanche, aucun traitement n'est supérieur au Létrozole /Palbociclib. Par rapport à la réponse objective, tous les traitements sont supérieurs à l'Anastrozole, par contre, le seul traitement ayant montré un meilleur résultat est la combinaison Paclitaxel hebdomadaire associé au Bevacizumab.

Cette analyse confirme que le traitement standard devrait consister en une HT associée à un anti CDK 4/6 en première ou en deuxième ligne ⁽⁵²⁾.

3.4. L'HORMONOTHERAPIE DANS LES CANCERS DU SEIN:

3.4.1. Principes de l'hormonothérapie :

La majorité des cancers du sein sont hormonosensibles, où les cellules cancéreuses expriment à leurs surfaces des récepteurs pour l'œstrogène (RE) et la progestérone (RP). Ces hormones naturelles agissent comme des facteurs de croissance pour ces tumeurs dites hormonodépendantes.

L'hormonothérapie, contrairement à ce que le nom implique, est un traitement anti hormones ayant comme concept d'empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses ⁽⁵³⁾.

L'œstrogène vient des ovaires après stimulation hypophysaire par le biais de la FSH et LH, lui-même est sous commande de l'hypothalamus par le LH-RH.

Chez la femme ménopausée, les ovaires ne sont plus fonctionnels, cependant, les œstrogènes sont obtenues de l'aromatase de l'androgène qui existe dans les surrénales, le tissu adipeux et les muscles grâce à une enzyme « l'aromatase ».

3.4.2. Types d'hormonothérapie :

On distingue deux types d'hormonothérapie :

- Médicamenteuses systémiques qui agissent sur toutes les cellules hormonosensibles, dont leurs effets sont réversibles ;
- Non médicamenteuses à action locale et radicale sur l'usine des œstrogènes par le biais de la chirurgie (ovariectomie) ou de la radiothérapie (castration radicale) ⁽⁵³⁾.

Pour que les hormones stimulent la croissance tumorale il faut qu'elles soient fixées par des récepteurs situés à la surface de la cellule cancéreuse induisant sa multiplication et sa prolifération. Ces récepteurs sont détectés par une étude immuno-histochimique sur les cellules cancéreuses des tumeurs primitives ou des métastases.

3.4.3. Modalités d'hormonothérapie :

L'hormonosensibilité est indispensable avant la prescription d'une hormonothérapie, dont les bénéfices attendus dépendent par ailleurs du stade du cancer, ainsi que le statut hormonal des patientes.

On parle de l'hormonothérapie adjuvante si elle est prescrite généralement après un traitement chirurgical dans un but de réduire le risque de récurrence locale ou métastatique pour une durée minimum de 5 ans ⁽⁵³⁾.

Quant à l'hormonothérapie néoadjuvante elle est proposée avant la chirurgie afin de réduire la taille en cas de tumeur volumineuse ou inflammatoire ou d'avoir un traitement conservateur, avec un maximum de contrôle de la maladie micro métastatique.

L'hormonothérapie en phase métastatique est utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres molécules dont l'objectif est de contrôler ou stabiliser l'évolution de la maladie, d'améliorer la qualité de vie et si possible, d'augmenter la survie ⁽⁵³⁾.

3.4.4. Les molécules d'hormonothérapie :

Il existe trois types de médicaments, administrables par voie orale, intramusculaire ou en sous-cutanée.

On distingue :

Les anti-œstrogènes qui agissent : par compétition avec l'œstrogène en se fixant sur ses récepteurs, qu'on appelle la famille des SERM de l'anglais « *Selective Estrogen Receptor Modulators* » dont le Tamoxifène et le Torémifène représentent les deux molécules connues pour cette indication. Elles sont prescrites sous forme de comprimés.

Ou en abîmant les récepteurs et c'est le cas des SERD de l'anglais « *Selective Estrogen Receptor Degradation* ». La molécule s'appelle le Faslodex, administrée par injection intramusculaire. L'Elacestrant est une nouvelle molécule qui vient d'être utilisée

Pour les deux classes, il y a de nouvelles molécules innovantes qui ont prouvé leurs efficacités à travers des études de phase III, qu'ils sont en attente de validation.

Les anti-aromatases ou inhibiteurs de l'aromatase ayant comme action d'inhiber l'enzyme d'aromatase des androgènes en œstrogène au niveau des surrénales, les graisses et les muscles empêchant ainsi la fabrication des œstrogènes chez la femme ménopausée.

Les anti-aromatases de troisième génération les plus utilisés sont le Létrozole, l'Anastrozole et l'Exémestane. Ces trois médicaments sont disponibles sous forme de comprimés à raison d'une seule prise par jour.

Les analogues de la LH-RH qui ont un effet central en supprimant la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée.

Tableau 2. Types d'hormonothérapie :

Les anti œstrogènes SERM	Dosage	posologie
Tamoxifène (Nolvadex)	20mg	1 cp/J
Torémifène (Fareston)	60 mg	1 cp/J

Les anti œstrogènes SERD	Dosage	posologie
FASLODEX(Fulvestrant)	250mg	500 mg/28J en IM
RAD1901 (Elacestrant)	345 mg	1 cp/J PO

Les anti-aromatases	Dosage	Posologie
Letrozole (Femara)	2,5 mg	1 cp /J
Anastrozole (Arimidex)	1 mg	1cp /J
Exemestane (Aromasine)	25 mg	1cp /J

Les analogues LH-RH	Dosage	Posologie
Goserelin (Zoladex)	3,6 mg	1 inj/28 J en S/C
Triptoréline (Decapeptyl)	3,75 mg	1 inj /28 J en IM
Liproréline (Enantone)	3,75 mg	1 inj/28J en S/C ou IM

3.4.5. Les indications :

3.4.5.1. En situation adjuvante / néoadjuvante :

Le statut hormonal représente le critère principal de choix entre les différents types d'hormonothérapie. En situation adjuvante, chez la femme non ménopausée, les anti-œstrogènes sont le plus souvent proposés en premier pour une durée minimale de 5 ans;

Les agonistes de la LH-RH sont envisageables au cas par cas, sur une durée de 3 à 5 ans ;

Chez la femme ménopausée, les anti-aromatases passent en premier pour une durée de 5 ans ou en schéma séquentiel pendant 2 ans, suivis par un traitement à base du Tamoxifène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale au minimum).

Les anti-œstrogènes peuvent être proposés pendant 2 à 3 ans, suivis d'un inhibiteur de l'aromatase pour un total de 5 ans de thérapie hormonale ou seuls, pendant 5 ans ⁽⁵³⁾.

L'adjuvant étendu est une option qui a prouvé sa place dans certains cas chez des cancers classés de haut risque de récurrence, chez des patientes bien sélectionnées.

L'hormonothérapie peut être indiquée en situation néoadjuvante, auparavant réservée aux patientes âgées, fragiles, inéligibles à la chimiothérapie. Cependant suite à la publication d'essais de phase III, l'hormonothérapie a montré une efficacité égale par rapport à la chimiothérapie, et les antiaromatases ont prouvé leurs supériorités par rapport au Tamoxifène, chez des patientes en post ménopause avec un cancer du sein exprimant fortement les récepteurs hormonaux, avec un HER négatif en vue d'une chirurgie conservatrice, pour une durée de 4 à 6 mois.

L'évaluation de la réponse peut se faire par le Ki67 en cours du traitement ou par le score PEPI sur la pièce opératoire ⁽⁵⁴⁾.

3.4.5.2. En situation métastatique :

Ce point sera détaillé dans la partie qui suit.

3.5. HORMONOTHERAPIE DE PREMIERE LIGNE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE LUMINAL

3.5.1. Chez la femme ménopausée :

Actuellement l'**hormonothérapie** associée à un **inhibiteur CDK4/6** est devenue le standard thérapeutique en première ligne ⁽⁴⁵⁾. Auparavant, les **inhibiteurs de l'aromatase** ont représenté la première ligne thérapeutique préférentielle pour les femmes ménopausées ⁽⁵⁶⁾, après qu'ils ont prouvé leur supériorité au Tamoxifène ⁽⁵⁷⁾. Ces anti-aromatases ont aussi une indication en deuxième ligne après les résultats positifs en comparaison à l'Acétate de megestrol ⁽⁵⁸⁾.

Une première étude **TARGET** a comparé l'**Anastrozole** au Tamoxifène. Il y avait 353 patientes incluses aux Etats-Unis et Canada et 668 en Europe. Dans l'étude Américaine, le temps jusqu'à progression de la maladie (TTP) est significativement plus long avec l'inhibiteur de l'aromatase (11 mois vs 5,6 mois). Dans l'analyse combinée, une différence non significative du TTP existe en faveur de l'Anastrozole. Il n'a pas été démontré un gain en survie dans cette étude, ce qui permet de parler d'équivalence d'efficacité entre les deux produits ⁽⁵⁹⁾.

Une analyse rétrospective de l'étude TARGET a permis de voir que 57% des patientes progressant sous Anastrozole bénéficient d'un traitement par Tamoxifène et 43% des patientes progressant sous Tamoxifène ont bénéficié de façon similaire de l'Anastrozole prescrit par la suite ⁽⁵⁹⁾.

La deuxième étude randomisée a comparé le **Létrozole** au Tamoxifène chez 916 patientes. Ici les résultats sont plus clairs avec un TTP significativement plus long avec le Létrozole (9,4 vs 6,0 mois). Il existe aussi un avantage de survie pour l'inhibiteur (34 vs 30 mois) et un bénéfice lorsque les paramètres de qualité de vie sont examinés ⁽⁶⁰⁾.

Les résultats de l'étude comparant l'**Exémestane** au Tamoxifène chez 371 femmes ont montré une amélioration précoce significative du temps de progression de la tumeur par rapport au Tamoxifène, et il est considéré comme un traitement de première intention au stade métastatique ⁽⁶¹⁾.

Puis l'avènement du **Faslodex** a permis de renforcer l'arsenal thérapeutique, et d'améliorer les résultats.

Ce SERD a montré au début son efficacité en deuxième ligne à la dose de 250 mg, par la suite cette même molécule a été testée à la dose de 500 mg versus un anti aromatasé dans l'essai clinique **CONFIRM**, avec une médiane de survie globale de 26.4 mois (HR 0.81; 95% CI, 0.69 à 0.96, p=0.02) ;

Suite à ce résultat, le Fulvestrant 500 mg est devenu un nouveau standard en deuxième ligne thérapeutique, dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein métastatique positif aux récepteurs hormonaux ⁽⁶²⁾.

Après les résultats positifs du Faslodex en deuxième ligne, un essai de phase II, nommé **FIRST**, dans lequel le Fulvestrant 500 mg a été testé en première ligne métastatique, a prouvé son efficacité en comparaison avec l'Anastrozole ⁽⁶³⁾.

Par la suite, dans un essai de phase III « **FALCON** », le Faslodex a apporté un bénéfice en survie sans progression de 2.8 mois (HR 0.797, 95% CI 0.637–0.999, p=0.0486) versus l'Anastrozole ⁽⁶⁴⁾, chez des patientes hormononaïves, faisant de lui un autre standard en première ligne métastatique.

Après la meilleure compréhension des voies de signalisation et de stimulation de la prolifération tumorale, ainsi que les mécanismes d'hormonorésistance, d'autres molécules sont arrivées : les inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6) qui ont modifié les standards thérapeutiques.

3.5.2. Chez la femme non ménopausée :

Les patientes en pré-ménopause doivent être traitées de la même façon que les femmes ménopausées, mais en doit ajouter une suppression ovarienne chimique par agonistes LH-RH, ou chirurgicale ⁽⁶⁵⁾.

Le traitement standard consiste en l'association du Tamoxifène ou un anti aromatasé plus un agoniste de LH-RH, +/-anti CDK4/6, selon l'AMM de chaque produit (étude Paloma 2, Paloma3, Monaleesa 3, Monaleesa 7, Monarch 3, Monarch2).

La formulation mensuelle des agonistes de la LH-RH est la seule ayant l'AMM dans cette indication ⁽⁶⁵⁾.

3.6. PLACE DES ANTI CDK 4/6 DANS LA PEC DES CANCERS DU SEIN METASTATIQUE RH+, HER2- :

3.6.1. Physiopathologie :

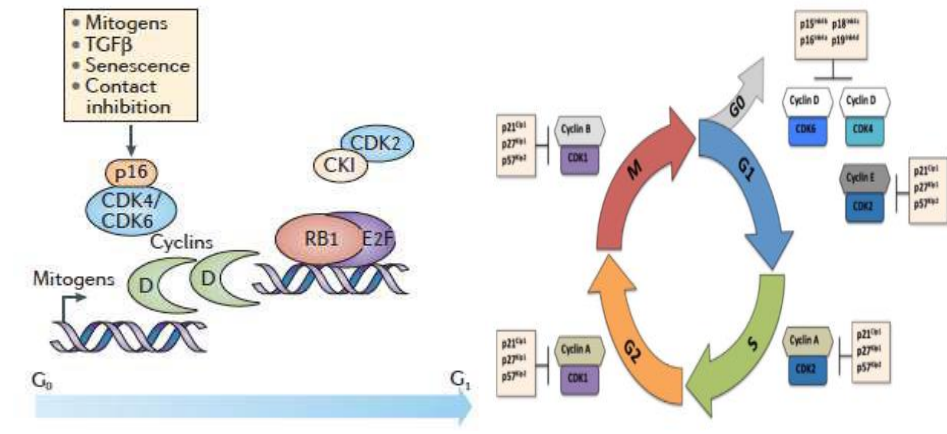


Figure 11. Mécanisme d'action des récepteurs CDK⁽⁶⁶⁾

La croissance des cancers du sein RH+ dépend de la cycline D1 qui est une protéine cyto-nucléaire synthétisée au cours de la phase G1 et elle constitue une cible directe du récepteur à l'œstrogène.

Les CDK 4/6 sont des protéines de régulation cellulaire, qui sont des contrôleurs de vitesse de division et de multiplication, et elles sont considérées comme des cibles thérapeutiques.

La cycline D1 s'assemble avec les CDK4/6 entraînant l'activation de la phase G1-S et l'entrée dans le cycle cellulaire et par conséquent la multiplication et la prolifération tumorale.

3.6.2. Indications :

Les dysfonctionnements de la voie cycline D- kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4/6 contribuent à la résistance à l'hormonothérapie.

Des développements cliniques récents avec des inhibiteurs sélectifs de CDK 4/6 ont renouvelé l'intérêt porté aux agents ciblant le cycle cellulaire après des résultats modestes avec des pan-inhibiteurs.

Actuellement, 3 inhibiteurs sélectifs de CDK 4/6 administrés par voie orale – le Palbociclib, le Ribociclib et l'Abémaciclib – ont démontré d'abord une activité en préclinique dans des modèles de cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH+).

Puis ces 3 agents sont étudiés en clinique, essentiellement en association avec une hormonothérapie.

Le Palbociclib, l'un de ces médicaments, a été testé dans l'essai de phase II PALOMA-1 et a permis l'augmentation de la survie sans progression de 10 mois en association avec le Létrozole en première ligne thérapeutique ⁽⁶⁷⁾. Une approbation anticipée a été donnée au Palbociclib, début 2015, suite à cette étude.

Récemment, 2 études de phase III randomisées ont montré que l'association du Palbociclib à une hormonothérapie (Létrozole ou Fulvestrant) améliorerait de façon très significative la survie sans progression dans les cancers du sein RH+ métastatiques, avec un profil de tolérance satisfaisant

Les résultats de l'essai de phase III PALOMA-2 confirment l'amélioration de la survie sans progression apportée par l'association Létrozole-Palbociclib (24.8 mois) en première ligne métastatique en comparaison au Létrozole seul (14.5 mois) avec un HR de 0.58 25 (95% CI, 0.46 - 0.72) ⁽⁶⁸⁾.

Un autre essai de phase III, PALOMA-3, apporte des résultats similaires avec une médiane de survie sans progression de 9.5 mois dans le bras Fulvestrant associé au Palbociclib comparé au bras Fulvestrant plus placebo (HR 0.46; 95% CI, 0.36 to 0.59, $p < 0.0001$) en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie; confirmant ainsi l'impact des inhibiteurs de CDK4/6 ⁽⁶⁹⁾.

L'association d'une hormonothérapie et du Palbociclib devient donc le nouveau standard thérapeutique en première et deuxième ligne métastatique pour les patientes RH+ HER2-.

Un autre inhibiteur de CDK4/6, le Ribociclib a été testé en première ligne thérapeutique. En effet, dans l'essai de phase III, MONALEESA-2, la combinaison Ribociclib -Létrozole augmente la survie sans progression de manière significative par rapport au Létrozole seul, avec un HR à 0.56 (95% CI, 0.43 to 0.72; $P = 3.29 \times 10^{-6}$), pour les patientes présentant un cancer du sein RH+, HER2- métastatique n'ayant pas reçu auparavant un traitement en première ligne thérapeutique ⁽⁷⁰⁾.

Un troisième inhibiteur de CDK4/6, l'Abémaciclib qui apporte lui aussi des résultats positifs dans l'essai MONARCH III, avec une amélioration de la survie sans progression en

association avec un anti-aromatase (Létrozole ou Anastrozole en première ligne métastatique (HR=0.54; 95% CI, 0.41 to 0.72; P = .000021) et dans l'essai MONARCH II, en association avec le Fulvestrant, avec une amélioration de la survie sans progression (16.4 versus 9.3 mois; HR=0.55, 95% CI 0.45-0.68) ⁽⁷¹⁾.

En matière de survie globale, les études de première ligne sont revenues positives avec le Ribociclib et l'Abémaciclib, mais pas avec le Palbociclib. Mais récemment avec la publication des études de la vraie vie, notamment la « P- reality X », le Palbociclib a montré des résultats positifs ⁽⁷²⁾.

Enfin un dernier inhibiteur de CDK 4/6, le Dalpiciclib qui a été testé en association avec l'Anastrozole ou le Létrozole à travers une étude de phase III « Dawna-2 » versus une hormonothérapie associée à un placebo. Les résultats ont été publiés durant le congrès de ESMO 2022, et qui ont montré un gain en PFS avec une médiane de 12,4 mois en faveur de ce nouveau CDK 4/6 inhibiteur, mais le profil de tolérance sera probablement un frein à son utilisation en pratique ⁽⁷³⁾.

3.7. L'HORMONOTHERAPIE EN CAS DE CRISE VISCERALE :

Bien que la chimiothérapie a gardé sa place en cas de crise viscérale ou une hormonorésistance dans la prise en charge du cancer du sein luminal métastatique, selon les recommandations de l'ABC 2020, une méta-analyse effectuée en fin d'année 2020 englobant tous les essais cliniques de première et de deuxième ligne utilisant les inhibiteurs CD4/6, a pu déterminer que l'association d'hormonothérapie plus les CDK4/6 inhibiteurs sont aussi efficace que la chimiothérapie en cas d'hormonorésistance.

Dans la version 2021 des recommandations, pour poser l'indication de chimiothérapie, il faut la présence d'une crise viscérale avec un dysfonctionnement d'organes imminent. (ABC 2021) Pour les autres cas, les inhibiteurs CDK4/6 plus hormonothérapie ont constitué l'option de choix.

Des études récentes ont été lancées ayant comme objectifs de prouver l'efficacité de l'hormonothérapie en situation de crise viscérale.

3.7.1. Etude RIGHT CHOICE :

Une étude vient d'être publiée : « Right choice » qui est conduite chez des femmes pré et péri-ménopausées présentant un cancer du sein avancé luminal RH+, HER2 – qui

présentent selon les investigateurs une maladie agressive, pas forcément une crise viscérale, ça peut être des métastases viscérales symptomatiques, des métastases rapidement progressives ou un dysfonctionnement d'organe imminent, mais aussi ça peut être des métastases non viscérales très symptomatiques tel que les métastases osseuses étendues ou hyperalgiques.

Dans cette étude 222 patientes ont été incluses randomisées entre recevoir le Ribociclib associé au Létrozole ou Anastrozole avec castration par Goseréline ou une bi-chimiothérapie associant Docetaxel/Capécitabine, Paclitaxel/Gemcitabine ou Capécitabine/Vinorelbine. Il y'avait deux premières évaluations chaque six semaines puis chaque huit semaines jusqu'à trente-deux semaines puis chaque douze semaines. L'objectif principal était la PFS avec un nombre d'objectifs secondaires (74).

Ce qui est remarquable dans cette étude c'est que la majorité des femmes sont âgées de plus de quarante ans, avec un taux de récepteurs à l'œstrogène plus de 50 % et une positivité des récepteurs à la progestérone, donc une population particulièrement hormonosensible, un cancer métastatique dans plus des deux tiers des cas avec de nombreuses métastases viscérales hépatiques ou pulmonaires dans presque 80%, 50 à 55% avait une crise viscérale selon la définition du praticien.

Le résultat en termes de PFS était spectaculaire en faveur de l'association Ribociclib – hormonothérapie par rapport à la chimiothérapie (24 mois vs 12,4 mois) avec un HR (0,54) et un p très significatif.

Au total l'étude Right choice est la seule étude prospective comparative qui a montré une supériorité de l'hormonothérapie plus le Ribociclib par rapport à la bi-chimiothérapie chez les patientes pré ménopausées avec un cancer du sein métastatique luminal agressif.

3.7.2. Etude STIC CTC (ADN CIRCULANT) :

Une autre étude « STIC CTC » a proposé d'utiliser le CTC count (circulating tumor cells) ou l'ADN circulant (biopsie liquide) qui est déjà considéré comme un facteur pronostique, parce que les patientes qui ont un CTC élevé ont un plus mauvais pronostic.

De ce fait cette étude se base sur le testing du CTC comme facteur décisif entre l'hormonothérapie et la chimiothérapie, en première ligne métastatique. Sont incluses les

patientes pré et post ménopausées candidates à une première ligne thérapeutique pour un cancer du sein avancé luminal (75).

À l'inclusion toutes les patientes ont été vues par un investigateur pour décider s'il s'agit cliniquement d'une tumeur à haut risque ou à faible risque, après quoi le statut CTC a été aussi précisé High (élevé) ou Low (faible) pour toutes les patientes.

Ensuite les patientes ont été randomisées en deux groupes : le groupe standard dans lequel le traitement a été choisi en fonction de l'évaluation clinique de l'investigateur et un deuxième groupe expérimental dans lequel le traitement est choisi en fonction du CTC Count. Plus de 750 patientes ont été incluses, dont l'objectif principal était la survie sans progression pour prouver la non infériorité du CTC Count par rapport aux paramètres cliniques.

L'analyse finale a rapporté des données de mise à jour de la PFS mais aussi des données de la survie globale avec un suivi médian de 57 mois. Dans les caractéristiques des patientes, il y'avait dans le groupe clinique low plus de tumeurs avec métastases osseuses uniquement, et il y'avait plus d'hormonorésistance dans le groupe clinique high. Et on voit dans les deux groupes que les $\frac{3}{4}$ des patientes sont considérées comme clinique low (75).

Après l'évaluation du CTC dans les deux groupes, dans le bras standard les patientes clinique low ont reçu une hormonothérapie par contre les patientes clinique high ont reçu une chimiothérapie. Dans le groupe expérimental, les CTC low ont reçu une hormonothérapie, et les CTC high ont reçu une chimiothérapie, en se basant sur les données du CTC, il y'avait plus de 10% de surprescription de chimiothérapie,

En comparant les deux attitudes, on remarque qu'il y a 60% de concordance entre l'évaluation clinique et l'évaluation par CTC, donc il nous reste 40% de discordance et dans ce cas le traitement était différent dans les deux bras.

Quant aux résultats pour la population globale on remarque que si on compare le bras expérimental CTC au bras standard qui est le choix en fonction des critères cliniques, le pronostic en terme de PFS et en survie globale est comparable, donc l'attitude CTC n'est pas inférieure à l'attitude clinique et de ce fait l'objectif principal est atteint.

Cependant, si on s'intéresse aux sous-groupes, pour le groupe concordant entre la clinique et le CTC, on remarque qu'il n'ya pas de différence en terme de PFS ni de survie globale.

Par contre, pour le groupe discordant clinique low / CTC high on peut conclure que donner la chimiothérapie pour ce groupe on se basant sur les données du CTC malgré que c'est un groupe low cliniquement permet d'améliorer significativement la PFS et la survie globale. Concernant le deuxième groupe discordant clinique high / CTC low, donner de l'hormonothérapie on se basant sur les données du CTC permet d'obtenir pratiquement les mêmes résultats en termes de PFS et de survie globale avec un meilleur profil de tolérance.

En conclusion, cette étude STIC CTC a montré l'intérêt du CTC dans le choix thérapeutique entre hormonothérapie et chimiothérapie dans le cancer du sein luminal métastatique, et a permis de changer la proposition thérapeutique dans environ 40% des cas, mais aussi a permis d'améliorer la PFS et la survie globale chez le premier groupe discordant avec un CTC high et a permis d'obtenir les mêmes résultats thérapeutiques avec de l'hormonothérapie chez des patientes classées CTC low /clinique high.

Les limites de cette étude c'est qu'elle a été réalisée avant l'ère des inhibiteurs CDK4/6, et on se pose la question si ce paramètre est toujours valable ⁽⁷⁵⁾.

3.8. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DE REPONSE A L'HORMONOTHERAPIE :

3.8.1. Facteurs cliniques :

Les facteurs cliniques sont peu pertinents pour déterminer l'hormonosensibilité d'une tumeur. Dans les formes métastatiques, un intervalle libre long entre le traitement initial et la rechute est un marqueur d'une hormonosensibilité. Les tumeurs RE- rechutent plus précocement ⁽⁷⁶⁾. Et plus l'intervalle libre est long, plus la proportion de tumeurs RE+ augmente.

3.8.2. Les récepteurs hormonaux :

Les Récepteurs ostrogéniques ont été reliés à l'efficacité de l'hormonothérapie dans les cancers métastasés depuis les années 70 ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Avant leur utilisation, on estimait que 30 % des tumeurs répondaient à l'hormonothérapie. Les RE ont permis de sélectionner des populations dont le taux de réponse est supérieur à 60 %.

Dans le cancer du sein métastatique, la réponse à l'hormonothérapie est corrélée à l'intensité du marquage, et à l'expression en pourcentage de cellules marquées ⁽⁸⁰⁾, ces deux paramètres ont été regroupés par Allred & al, sous forme d'un score ⁽⁸¹⁾. L'utilisation du

score d'Allred permet de mieux distinguer les tumeurs hormonosensibles et les tumeurs non hormonosensibles ⁽⁸⁷⁾.

La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité. Néanmoins, un tiers des tumeurs dites hormonosensibles ne répondent pas au traitement hormonal ⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾. En l'absence de récepteurs hormonaux, il n'y a pas d'indication d'un traitement hormonal ⁽⁸⁷⁾.

La présence des deux récepteurs (RE et RP) s'accompagne souvent d'une hormonosensibilité forte. Une présence dissociée ou des taux faibles (<50 %) sont des marqueurs d'une hormonosensibilité relative.

3.8.3. Les autres facteurs d'hormonosensibilité :

La surexpression d'HER2 s'accompagne d'une baisse relative de la sensibilité à l'hormonothérapie ⁽⁸⁵⁾, en particulier du Tamoxifène (TAM). Cependant, cet effet est insuffisant pour considérer la surexpression d'HER2 comme un facteur prédictif de résistance à l'hormonothérapie.

3.9. LA RESISTANCE A L'HORMONOTHERAPIE :

3.9.1. Mécanisme / physiopathologie :

Les recommandations internationales actuelles suggèrent que l'hormonothérapie devrait être la première ligne thérapeutique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2-, même en cas d'atteinte viscérale. Les exceptions étant la présence d'une « crise viscérale », engagent le pronostic vital à court terme, nécessitant une prise en charge « agressive » ainsi que les résistances à l'hormonothérapie. Le choix de cette première ligne thérapeutique doit aussi prendre en compte les comorbidités de la patiente ainsi que ces préférences, l'exposition et la réponse aux traitements antérieurs.

L'émergence d'une résistance primaire ou secondaire à l'hormonothérapie est un problème majeur dans la prise en charge des cancers type luminal. Cette résistance trouve plusieurs fondements comme par exemple l'apparition des mutations activatrices du gène qui code pour les récepteurs à l'œstrogène ESR1, raison pour laquelle ces cancers peuvent répondre mieux à la thérapie qui cible les ER, tel que les SERD ⁽⁸⁷⁾.

Les mutations de la voie PI3K peuvent être la source de cette hormonorésistance. En effet, la voie PI3K est une voie intracellulaire qui permet l'interaction de différents

récepteurs tyrosine kinases oncogéniques avec d'autres molécules elles-mêmes oncogéniques favorisant la prolifération tumorale. Elle représente la voie la plus fréquemment mutée dans le cancer du sein, les mutations ou les amplifications pouvant affecter l'ensemble de ces composants.

Une deuxième explication à cette hormonorésistance est la dérégulation du cycle cellulaire. Le cycle mitotique est un processus hautement contrôlé impliquant l'activation séquentielle de différents complexes de cycline-CDK. De nombreuses aberrations moléculaires concernant les kinases dépendantes des cyclines et leurs cyclines correspondantes, ont été identifiées. Par exemple, l'amplification de CCND1 et donc la surexpression de la cycline D1 a été retrouvée dans près de 50 % des cancers du sein ⁽⁸⁸⁾.

3.9.2. Types d'hormonoresistance :

3.9.2.1. L'hormonorésistance primaire :

Elle se définit par une rechute dans les deux premières années d'une hormonothérapie adjuvante ;

Ou une progression dans les six premiers mois d'une hormonothérapie de première ligne métastatique ⁽⁸⁹⁾.

3.9.2.2. L'hormonorésistance secondaire :

En situation adjuvante, on parle d'hormonorésistance secondaire lorsque la rechute survient sous traitement mais plus de deux ans après la mise en route de l'hormonothérapie, ou dans les douze mois après l'arrêt de celle-ci ;

En situation métastatique, quand la progression survient plus de six mois après la mise en route d'une hormonothérapie ⁽⁸⁹⁾.

3.10. HORMONOTHERAPIE DE DEUXIEME LIGNE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE LUMINAL

La progression clinique, radiologique ou l'apparition de nouvelles lésions métastatiques chez une patiente sous traitement hormonal de première ligne suggèrent un échec thérapeutique.

Dans ce cas la proposition d'une deuxième ligne d'hormonothérapie ou le passage à la chimiothérapie dépend de plusieurs critères notamment la durée de l'hormonothérapie et la

nature et l'agressivité de la progression mais aussi les traitements antérieurs et leurs profils d'effets secondaires.

La séquence optimale dans cette situation n'est pas clairement définie, vu qu'il y a plusieurs combinaisons thérapeutiques qui ont prouvé leurs efficacités en deuxième ligne ⁽⁹⁰⁾.

3.10.1. Après un inhibiteur de l'aromatase (AI) plus inhibiteur de CDK4/6

3.10.1.1. PIK3CA sauvage :

ESR1 de type sauvage :

Pour les tumeurs de type sauvage (non muté) pour le PIK3CA et l'ESR1, en progression après un anti aromatase plus un inhibiteur CDK4/6, le Fulvestrant est recommandé que ce soit en monothérapie (89) ou en association avec l'Everolimus. Ce dernier est proposé après un AI non stéroïdien seul sans CDK4/6 inhibiteur préalable, suite aux résultats de l'essai phase II PrE0102, qui a montré l'efficacité de l'association Faslodex /Everolimus avec un dédoublement de la PFS (10,3 mois vs 5,1 mois, HR 0,61, IC 95%) par rapport au Fulvestrant seul ⁽⁹¹⁾.

L'Exémestane plus Everolimus est une autre option sans SERD, qui a prouvé son efficacité à travers l'étude Bolero2, qui a inclus 724 patientes ayant progressé sous Anastrozole, dont les résultats étaient en faveur de la combinaison en matière de PFS (7 mois vs 3 mois) et le taux de réponse objective mais pas en survie globale (OS) ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

Une autre étude avec l'inhibiteur de m-TOR l'Everolimus en association avec le Tamoxifène chez des patientes ménopausées prétraitées par un AI ,dont les résultats étaient positifs en matière de temps jusqu'à progression et de risque de décès dans le bras Tamoxifène associé à l'Everolimus versus Tamoxifène seul ⁽⁹⁴⁾.

Concernant l'association du Fulvestrant avec un inhibiteur CDK4/6 après progression sous ce dernier en association avec un AI, elle n'est pas encore justifiée suite aux résultats négatifs en matière de la SSP avec le Palbociclib plus Fulvestrant versus le Fulvestrant en monothérapie ⁽⁹⁵⁾.

ESR1 de type muté :

En présence de mutation ESR1, les SERD semblent une option efficace comparativement aux AI,

L'Elacestrant est un nouveau SERD oral qui a prouvé son efficacité, en deuxième ligne ou plus, après des résultats positifs en terme de PFS, en cas de mutation ESR1 par rapport à la norme de soins (SOC) hormonothérapie, le Fulvestrant ou l'AI.

Dans l'essai clinique **EMERALD**, l'Elacestrant a été comparé au Fulvestrant ou l'AI. Après deux lignes d'hormonothérapie, et jusqu'à une ligne de chimiothérapie dans le contexte métastatique et en cas de progression lors d'une ligne d'anti CDK4/6 ⁽⁹⁶⁾.

A 12 mois, le bras Elacestrant avait une meilleure SSP par rapport au groupe SOC et ceux qui ont reçu spécifiquement le Fulvestrant (22 vs 9 et 10 %). Le groupe ESR1 muté semble le plus bénéficiaire, et les long répondeuses à l'hormonothérapie aussi vu leurs hormonosensibilité ⁽⁹⁷⁾.

Une mise à jour de cette étude EMERALD a été présentée au San Antonio 2023, concernant l'impact de la durée des anti CDK4/6 antérieurs sur la médiane de PFS sous Elacestrant : plus longue est la durée sous anti CDK4/6, plus importante est la réponse sous Elacestrant en termes de PFS ⁽⁹⁷⁾.

Un deuxième SERD testé est le Camizestrant à deux dosages, comparé au Fulvestrant à travers l'étude **SERENA 2**, qui est une étude de phase II menée chez des patientes métastatiques ayant progressé sous hormonothérapie, les patientes post ménopausées étaient randomisées entre le Camizestrant 75 mg ou 150 mg et le Fulvestrant. L'objectif primaire était la PFS. On a noté la présence de 60% de métastases viscérales, 35% de mutation ESR1, et 50% des patientes étaient pré-exposées aux anti CDK4/6 ⁽⁹⁸⁾.

Le Camizestrant aux deux dosages a montré son supériorité au Fulvestrant de manière significative. Sur les critères de stratification, les patientes pré-exposées aux anti CDK4/6 avaient une médiane de PFS supérieure avec Camizestrant par rapport au Fulvestrant. Les mêmes résultats en cas de métastases viscérales et enfin pour la population ESR1 le Camizestrant est largement supérieur au Fulvestrant.

L'essai clinique **PADA1** démontre qu'en cas d'apparition de mutation ESR1 chez une patiente sous AI associé à un anti CDK4/6, le passage au Fulvestrant à la place de l'AI avant même la progression clinique améliore la SSP, quoi qu'il est encore immature de l'appliquer en pratique clinique ⁽⁹⁹⁾.

3.10.1.2. PIK3CA muté :

Quarante pourcent (40%) des cancers du sein métastatiques de type luminal présentent une mutation de la voie PIK3CA qui rentre dans la survie, l'angiogenèse et la croissance tumorale ⁽¹⁰⁰⁾.

Fulvestrant plus Alpelisib en deuxième ligne chez les femmes avec un cancer du sein avancé ou métastatique RH+, HER2- ayant déjà reçu une hormonothérapie à base d'AI et qui présentent une mutation PIK3CA. L'Alpelisib est spécifique à l'isoforme alfa de la PI3K. En cas de mutation ESR1 coexistante, l'Elaestrant semble être la meilleure option.

Une étude phase III, **SOLAR** qui a inclus 572 patientes ménopausées préalablement traitées par un AI, a donné des résultats positifs en faveur de l'association, en ce qui concerne la PFS, en comparaison avec le Fulvestrant (11 vs 5,7 mois, HR 0,65, IC 95%, 0,50-0,85) ⁽¹⁰¹⁾.

Autres inhibiteurs PI3KCA en association avec le Fulvestrant ont été testés : le Taselisib dans l'étude Sandpiper, et le Buparlisib dans l'étude Belle 3. Ces molécules suggèrent une légère amélioration de la PFS en cas d'hormonorésistance au profit de toxicité importante ⁽¹⁰²⁾.

3.10.2. En cas de mutation germinale BRCA :

Des mutations germinales BRCA1 et 2 ont été identifiées dans 5% des cancers du sein métastatiques. En cas de mutation détectée, le recours aux anti-PARP (poly-ADP-ribose polymérase) est la règle ⁽¹⁰³⁾.

Deux études avec deux molécules testées en deuxième ligne : l'**Olaparib** dans l'étude **Olympia**, comparé à une chimiothérapie après progression, et dont le résultat était positif en termes de PFS dans le bras Olaparib ⁽¹⁰⁴⁾.

La deuxième molécule est le **Talazoparib**, à travers l'étude **EMBRACA** qui a donné des résultats positifs aussi ⁽¹⁰⁵⁾.

3.10.3. Maintenir ou non les anti-CDK4/6 après progression :

Concernant les études de deuxième ligne et au-delà, la question principale à laquelle on doit répondre c'est est ce qu'on maintient ou non les CDK4/6 après progression.

La première étude qui s'est intéressé au sujet est l'étude **PACE** avec le Palbociclib, c'est un essai clinique de phase II randomisé, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

métastatique luminal après progression sous inhibiteurs CDK4/6 et hormonothérapie, un maximum de deux lignes d'hormonothérapie sans Fulvestrant et une seule ligne de chimiothérapie. Un critère nécessaire au recrutement était que le délai jusqu'à progression sous CDK4/6 inhibiteur dépasse les 6 mois, donc des tumeurs hormonosensibles. La majorité des femmes sont en post ménopause, métastatiques de novo dans 40% des cas avec des métastases viscérales dans 60% des cas. Le Palbociclib a représenté l'anti CDK4/6 le plus utilisé en première ligne aussi (80%) ⁽¹⁰⁶⁾.

Dans cette étude, il y a trois bras de recrutement : dans le premier, les patientes ont reçu le Fulvestrant, dans le deuxième, le Fulvestrant plus le Palbociclib et enfin l'association Fulvestrant, Palbociclib plus l'**Avelumab**. Ce dernier est une immunothérapie anti PD-L1, un anticorps monoclonal IgG1 humain.

L'objectif primaire était la comparaison de la PFS entre les deux premiers bras (sans Avelumab), parmi les objectifs secondaires la PFS entre le troisième bras qui contient l'Avelumab versus le Fulvestrant seul. Cette étude est revenue négative pour son objectif primaire (la PFS), c'est-à-dire il n'y a pas d'intérêt de maintenir le CDK4/6 après progression, cependant la tri-thérapie a montré une légère supériorité non significative par rapport au Fulvestrant seul. Les résultats sont aussi négatifs en termes de survie globale ⁽¹⁰⁶⁾.

Quant au statut mutationnel, il y'avait 50% de mutation ESR1 et 35% de mutation PIK3CA qui ne sont pas bien balancées entre les différents groupes, ce qui a influencé les résultats en faveur de l'association Palbociclib-Fulvestrant en cas de mutations par rapport au Fulvestrant seul.

Les résultats relativement positifs avec l'Avelumab ouvre la porte à d'autres essais cliniques de phase trois en utilisant l'immunothérapie ⁽¹⁰⁶⁾.

3.10.4. Les inhibiteurs AKT après anti CDK4/6 :

Le **Capivasertib** est un inhibiteur de la voie AKT qui a été déjà testé dans l'étude de phase II « **FAKTION** » ayant montré que l'ajout du Capivasertib au Fulvestrant permet d'améliorer la PFS et l'OS chez les patientes ménopausées résistantes aux AI et le bénéfice était plus prononcé si la voie AKT est altérée, mais la limite de cette étude est qu'aucune patiente n'a pris d'inhibiteur CDK4/6 ⁽¹⁰⁷⁾.

La deuxième étude de phase III « **CAPitello** » qui a été présentée lors du San Antonio 2023, et qui a testé l'utilité d'ajouter le Capivasertib au Fulvestrant chez des patientes résistantes aux AI, ayant déjà reçu au moins deux lignes d'hormonothérapie, dont un inhibiteur CDK4/6 dans plus de 50% des cas. 40% des patientes avaient une mutation PI3KCA, majoritairement post ménopausées, avec des métastases viscérales dans $\frac{3}{4}$ des cas. Et qui avaient une hormonorésistance secondaire plutôt que primaire ⁽¹⁰⁸⁾.

Les résultats en termes de PFS dans la population globale étaient statistiquement significatifs en faveur du Capivasertib avec un beau HR, ce bénéfice a été noté aussi dans la population AKT altéré (7,3 vs 3,1 de médiane de PFS).

Dans l'analyse des sous-groupes il y a deux informations intéressantes, l'ajout du Capivasertib marche aussi bien en présence ou en absence de métastases hépatiques, et chez des patientes pré-exposées ou non aux inhibiteurs CDK4/6.

La toxicité principale était les diarrhées mais souvent de grade 1, plus au moins les nausées et le rush cutané ⁽¹⁰⁹⁾.

3.10.5. Anticorps conjugués :

Le Sacituzumab Govitecan : cette molécule est un anticorps conjugué anti Trop-2 indiqué après un traitement antérieur par une hormonothérapie, un inhibiteur CDK4/6 et un minimum de deux lignes de chimiothérapie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein luminal métastatique.

Dans l'étude de phase III, **TROPICS-2**, 543 patientes ont été suivies, dont l'objectif principal était la PFS qui est revenue positif en faveur du Sacituzumab govitecan versus une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur ⁽¹¹⁰⁾.

Trastuzumab Deruxtecan : pour les tumeurs dites HER2 low (score 1 et 2) sans amplification, testé chez des patientes métastatiques ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie même en cas de résistance à l'hormonothérapie, à travers l'étude de phase III, **DESTINY-Breast 04**. La médiane de PFS était de 10,1 mois versus 5,4 mois en faveur de cette molécule ⁽¹¹¹⁾.

3.10.6. Les analogues LH-RH :

La ménopause est évoquée chez la femme de moins de 60 ans devant les situations suivantes :

- ✓ Des antécédents d'ovariectomie bilatérale
- ✓ Absence de menstruations depuis au moins plus de 12 mois soit :
 - En l'absence d'un traitement par chimiothérapie, anti œstrogène ou un analogue LH-RH
 - En cours du traitement par chimiothérapie, ou anti œstrogène dont le taux sérique de l'œstradiol se situe dans l'intervalle de la post ménopause ⁽¹¹²⁾.

Toute femme qui ne remplit pas ces critères est considérée comme pré ménopausée, et dans ce cas la castration ovarienne est nécessaire.

Pour les femmes pré ménopausées, la suppression ovarienne est la règle pour supprimer l'effet de l'œstrogène, notamment avec les anti aromatases qui possèdent un potentiel de stimulation ovarienne, et ne bloquent que la voix périphérique.

Cette suppression ovarienne permet aux femmes pré ménopausées de bénéficier des thérapies ciblées qui sont testées en post ménopause tel que les anti CDK4/6 ou l'Everolimus. Il suffit d'assurer la castration et l'approche thérapeutique devient la même quelque soit le statut hormonal de la femme ⁽¹¹³⁻¹¹⁴⁾.

3.11. LES EFFETS SECONDAIRES DE L'HORMONOTHERAPIE:

L'œstrogène est une hormone sécrétée naturellement par les ovaires dont le rôle consiste à la formation, le maintient et le bon fonctionnement des organes génitaux et la glande mammaire.

C'est l'hormone de la fécondation et de la gestation, elle est responsable de la survenue des caractères sexuels secondaires chez la femme et la lactation.

C'est une hormone qui permet le maintient de la trophicité vaginale et l'évitement de la sécheresse des muqueuses vaginales,

Elle permet aussi la fixation du calcium sur l'os et améliore le fonctionnement articulaire, en plus elle a un effet bénéfique sur les vaisseaux car elle diminue le risque d'athérosclérose, les AVC (accident vasculaire cérébral) et les infarctus du myocarde.

Certaines études ont montré que les œstrogènes ont un effet positif sur les fonctions cognitives. (115) L'œstrogène a une action agoniste et/ou antagoniste selon les organes cibles, par conséquent ils peuvent favoriser la croissance de certains cancers (cancer du sein), ou peuvent être utilisés comme un traitement pour d'autres (116).

Dans le cancer du sein, l'œstrogène agit comme un facteur de croissance pour les cellules tumorales. L'hormonothérapie consiste à bloquer les effets de ces hormones sur les tumeurs, cette action antihormone n'est pas dénuée d'effets secondaires. Nous citerons quelques effets secondaires selon les différentes molécules d'hormonothérapie :

3.11.1. Le Tamoxifène :

- Les bouffées de chaleur liées au blocage des hormones constituent le symptôme le plus fréquent ;
- Arrêt ou perturbation des règles ;
- Saute d'humeur qui peut aller jusqu'à la dépression ;
- Prise de poids par l'augmentation de la résistance à la perte du poids, et par l'accélération de la ménopause qui entraîne une diminution du métabolisme lipidique ;
- Libido en berne, avec sécheresse des muqueuses vaginales, saignement gynécologique...
- Risque thromboembolique par augmentation de la formation des caillots sanguins dans les vaisseaux, grâce à son effet agoniste ;
- Un cancer de la muqueuse de l'utérus, et des polypes ;
- Par contre il a un effet positif sur la prévention de l'ostéoporose car l'œstrogène est un régulateur négatif de l'ostéolyse, et c'est un agoniste sur l'os (117-118) ;
- Le Tamoxifène est contre-indiqué pendant la grossesse, donc il faut avoir un bon moyen de contraception pendant le traitement (moyen mécanique plutôt que hormonal : préservatif ou stérilet).

3.11.2. Les inhibiteurs de l'aromatase :

- La fatigue qui peut impacté la qualité de vie, et l'activité physique reste le moyen le plus efficace pour diminuer son retentissement ;
- Les bouffées de chaleur ;
- Une saute d'humeur ;

- La sécheresse vaginale ;
- Libido en berne ;
- Des douleurs articulaires et musculaires, c'est la raison la plus fréquente qui provoque l'arrêt du traitement, elles sont induites par la déprivation oestrogénique ;
- Une légère chute des cheveux ;
- Risque accru d'ostéoporose et de fractures pathologiques. Il a été constaté que les marqueurs de remodelage osseux sont augmentés sous anti aromatasés et de ce fait il y a une diminution de la densité osseuse ^(117, 119).

3.11.3. Faslodex :

- Effets secondaires très fréquents : (plus de 10 % des cas) : une douleur et/ou une inflammation au site d'injection, des nausées, une faiblesse, une fatigue, des douleurs articulaires ou musculaires,
Une éruption cutanée, voir des réactions allergiques (y compris gonflement du visage ou d'une autre partie du corps), perturbations des enzymes hépatiques (augmentation des transaminases) ;
- Effets secondaires fréquents (1 à 10 % des cas) : des maux de tête, des troubles du transit surtout les diarrhées, des vomissements, une perte d'appétit, des infections urinaires, des saignements vaginaux, un mal de dos, un accident thromboembolique, augmentation de la bilirubine, une baisse des plaquettes ;
- Peu fréquents (0,1 à 1 % des cas) : des pertes vaginales, un bleus et saignement au site d'injection, hépatite, une candidose vaginale ⁽¹²⁰⁾.

3.11.4. Les analogues de la LHRH :

- Une Fatigue ;
- Des Bouffées de chaleur ;
- Une Prise de poids ;
- Une Saute d'humeur ;
- Une Libido en berne ⁽¹¹⁷⁾.

3.11.5. L'Elacestrant :

- Les Nausées ;
- La fatigue ;

- Le manque d'appétit ;
- Les arthralgies ⁽¹²¹⁾.

3.11.6. Impact de l'hormonothérapie sur la qualité de vie :

Bien que l'hormonothérapie est mieux tolérée que la chimiothérapie en cours du traitement, car cette dernière est responsable de réactions aiguës qui menacent directement son déroulement, et peuvent provoquer le report voir l'arrêt des cures, néanmoins, cet effet est souvent transitoire et réversible.

En revanche, il a été constaté que l'hormonothérapie a un impact négatif et délétère sur la qualité de vie des patientes à long terme surtout en post ménopause, selon l'étude **CANTO** portée sur 4262 femmes, menée par l'institut Gustave Roussy et dirigée par le professeur Fabrice André. Le critère de jugement principal était le score récapitulatif C30 de la qualité de vie, et l'analyse a intéressé les patientes après 2 ans de diagnostic ⁽¹²²⁾.

La même étude n'a pas montré une différence entre les thérapeutiques sur la qualité de vie chez les patientes en pré ménopause.

Par contre une autre étude prospective Hollandaise portant sur 273 patientes âgées de plus de 70 ans, et qui est considérée comme la plus grande cohorte sur le sujet, dont son objectif était d'étudier l'impact de l'hormonothérapie sur l'activité cognitive. Les résultats étaient rassurants, et ils n'ont pas montré une détérioration cognitive sur 2 ans de suivi. Reste l'attente de l'évolution à 5 voir à 10 ans vu que l'hormonothérapie est prescrite pour une durée minimale de 5 ans ⁽¹²³⁾.

3.11.7. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie :

L'hormonothérapie n'est pas dénuée d'effets indésirables qui peuvent apparaître en quelques jours (effets précoces), ou après des mois suite à ce traitement (effet tardif). Certains symptômes peuvent disparaître spontanément en quelques semaines, en revanche quelques signes persistent et risquent d'être permanents et irréversibles.

Plusieurs paramètres tel que le type d'hormonothérapie, la dose, l'association avec d'autres médicament et enfin l'état général des patientes peuvent influencer la survenue de ces effets ainsi que leurs intensités.

Certains effets secondaires peuvent être atténués par la prise de ses médicaments avec les repas ou au coucher le soir ⁽¹²⁴⁾.

Un essai international a montré que l'acupuncture améliore significativement les bouffées de chaleur chez les femmes sous hormonothérapie adjuvante suite à un cancer du sein luminal, avec une approche méthodologique différente du contrôle versus placebo ⁽¹²⁵⁾.

L'activité physique régulière à sa part dans l'amélioration de certains symptômes notamment la fatigue, la prise du poids, mais aussi elle limite le phénomène de l'ostéoporose et les arthralgies ⁽¹²⁶⁾.

Un autre article publié en 2023 basé sur la littérature, parle de l'impact de l'activité physique adaptée (APA) sur les douleurs articulaires induites par l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein. Ainsi une diminution des douleurs articulaires, une amélioration de la qualité de vie et de l'asthénie ont été remarqués suite à la pratique de l'APA ⁽¹²⁷⁾.

Concernant l'alimentation et son rôle dans la prévention des effets secondaires de l'hormonothérapie, plusieurs études ont montré l'inutilité des régimes amaigrissants pour limiter la prise du poids, et peuvent même être dangereux car ils peuvent être responsables de la dénutrition, elle-même source de complications néfastes sur le traitement. En contre partie, le jeûne pourrait augmenter l'efficacité de certaines thérapeutiques anti cancer, et de gérer mieux les effets secondaires, cependant ces études ont été effectuées sur les souris de laboratoire, et n'ont pas été appliquées à grande échelle sur l'être humain ⁽¹²⁸⁾.

Le recours aux médicaments pour gérer certains effets secondaires est parfois utile par exemple : le Switch entre les différentes classes, les antidépresseurs, la Gabapentine, ⁽¹²⁹⁾. L'Acétaminophène (Talenol, Astatol) peut atténuer les arthralgies induites par l'hormonothérapie ⁽¹³⁰⁾.

En effet la conception d'un programme d'éducation thérapeutique des patientes sous hormonothérapie semble être nécessaire afin que ses dernières comprennent mieux leurs traitements ainsi que ses effets secondaires, savent les gérer, dans un but d'encourager l'adhérence au traitement et de préserver une bonne qualité de vie ⁽¹³¹⁾.

**QUATRIEME CHAPITRE :
OPTIONS THERAPEUTIQUES ET SITUATIONS PARTICULIERES**

4. OPTIONS THERAPEUTIQUES ET SITUATIONS PARTICULIERES :

4.1. PLACE DU TRAITEMENT LOCO-REGIONAL DU PRIMITIF

4.1.1. Place de la chirurgie mammaire :

Le cancer du sein métastatique est considéré comme incurable dans la majorité des cas, ce qui fait que le traitement est basé essentiellement sur les thérapies systémiques palliatives ⁽¹³²⁾.

Le traitement local du primitif était réservé uniquement pour certaines formes inflammatoires comme une chirurgie de propreté afin de contrôler les complications locales surtout hémorragiques, inflammatoires ou infectieuses.

Plusieurs études ayant comme objectif d'évaluer les effets de la chirurgie du sein chez les patientes atteintes d'un cancer métastatique. Mais ces études ont présenté des limitations méthodologiques, et des biais de sélection.

Une analyse Cochrane de deux essais contrôlés randomisés incluant 624 patientes, portant sur les avantages et les inconvénients potentiels de la chirurgie du sein, en phase métastatique, a été lancée en 2016, en comparant les résultats en matière de survie globale et de la qualité de vie comme deux critères de jugement principaux ,ainsi que la PFS, la survie spécifique au cancer et la toxicité locale comme des critères secondaires. Il y'avait deux groupes : le premier a reçu un traitement systémique versus un deuxième qui a reçu le traitement combiné systémique plus chirurgie mammaire.

Les résultats ont montré qu'il n'y a pas de certitude que la chirurgie du sein améliore la survie globale car la qualité des preuves était très mauvaise (HR 0,83, IC à 95 % de 0,53 à 1,31). Les deux études n'ont pas pris en considération la qualité de vie. Le seul bénéfice observé est l'amélioration de la PFS local versus la PFS à distance qui s'est aggravé, sans différence significative sur la mortalité. La survie spécifique au cancer n'est pas étudiée.

A l'issue de ces deux études, ils n'ont pas pu ressortir les bénéfices et les risques de la chirurgie mammaire en situation métastatique ⁽¹³³⁾.

Une autre étude Chinoise ayant porté sur 177 patientes atteintes de cancer de novo stade IV, étalée sur une période de 11 ans, dont les résultats ont été publiés en 2020, a objectivé que la chirurgie d'emblée peut diminuer les symptômes locaux, et par

conséquence elle améliore la qualité de vie tout en réduisant la survenue des symptômes liés aux complications de la progression tumorale ou aux récurrences ⁽¹³⁴⁾.

Néanmoins, la chirurgie du cancer mammaire primitif en cas de stade IV d'emblée reste un sujet de débat. Selon une étude Américaine ayant porté sur 24,015 femmes avec comme objectif l'évaluation du traitement chirurgical et son association avec la survie globale chez des patientes avec un cancer du sein métastatique, les résultats ont montré que quelque soit avant ou après un traitement systémique, la chirurgie peut améliorer la survie globale par rapport au traitement systémique seul ⁽¹³⁵⁾.

Dans les recommandations de l'ESMO 2021, la chirurgie de la tumeur primitive doit être discutée en RCP, car elle ne doit pas être systématique.

Chez les patientes asymptomatique sur le sein, les études récentes ont montré l'absence de bénéfice en survie globale pour ce groupe et donc la chirurgie n'est pas systématiquement recommandée. Cependant chez les patientes qui présentent des symptômes locaux liés à la tumeur primitive ou aux métastases, le recours aux traitements locaux doit être évalué.

Les patientes éligibles au traitement chirurgical sont celles qui sont jeunes < 55 ans, atteintes d'une maladie oligométastatique, présentent une tumeur avec métastases uniquement osseuses, RH positif, Her2 négatif, après une bonne réponse au traitement systémique ⁽¹³⁶⁾.

Dans les recommandations de l'NCCN 2023, le comité d'experts insiste sur le besoin de plus de données à travers le lancement d'autres essais cliniques randomisés qui étudieront les bénéfices et les risques du traitement locorégional des cancers métastatiques, à condition qu'ils soient de qualité et qu'ils permettent d'éliminer les biais de sélection. L'incorporation des patients dans la décision thérapeutique doit être encouragée ⁽¹³⁷⁾.

4.1.2. Place de la radiothérapie du primitif :

La plupart des études rétrospectives qui parlent de la radiothérapie du primitif en cas de maladie métastatique n'étaient pas spécifiques à la radiothérapie mais plutôt au traitement locorégional incluant essentiellement la chirurgie avec ou sans irradiation. Ces études aussi présentent beaucoup de biais de sélections liées à l'hétérogénéité des populations étudiées.

La radiothérapie peut être proposée dès que le traitement locorégional est évoqué, dans ses indications habituelles, dont le schéma hypo fractionné est privilégié chez ce groupe de patientes qui présentent une faible médiane de survie. Ce schéma permet un bon contrôle local avec un profil de toxicité acceptable ⁽¹³⁸⁾.

Dans certaines situations où la chirurgie est contre indiquée, elle peut être exclusive.

L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires chez une malade métastatique est encore un sujet de débat, certains pensent qu'elle ne semble pas une bonne indication surtout lorsqu'on considère les morbidités qu'elle engendre, mais si on analyse la série de l'institut Gustave Roussie, 71% des patientes ont reçu une irradiation axillaire ; 76% en sus claviculaire.

Plusieurs études ont été faites sur le sujet, mais jusqu'à ce jour il n'y a pas de recommandation pour la radiothérapie du primitif en cas de cancer mammaire métastatique synchrone.

Cependant, elle semble être une bonne option dans le cadre d'un traitement locorégional après une réponse au traitement systémique, chez un groupe bien sélectionné de patientes jeunes, atteintes de cancers de type luminal non HER2, avec une maladie oligométastatique non viscérale. Le sous-groupe triple négatif est exclu de cette option qui ne s'avère pas un bon candidat au contrôle local.

Les perspectives futures consistent à identifier mieux la population qui bénéficie le plus de cette option en utilisant l'ADN circulant ou la biologie moléculaire afin de rechercher d'autres facteurs pronostiques et prédictifs qui permettent une sélection fondée de ce groupe éligible au contrôle local.

Les essais prospectifs en cours pourraient montrer la place et les modalités de l'irradiation ⁽¹³⁹⁾.

4.2. PLACE DU TRAITEMENT LOCO-REGIONAL DES METASTASES :

4.2.1. Place de la chirurgie des métastases :

De nombreuses études ont montré l'influence de la chirurgie des métastases sur la survie globale des patientes et sur leurs qualités de vie.

4.2.1.1. Métastases hépatiques :

Concernant les métastases hépatiques, une étude comparative de l'évolution des malades qui ont reçu un traitement systémique exclusif versus celles qui ont subi une hépatectomie associée a montré que la survie à 5 ans était meilleure dans le bras chirurgie (56% vs 40%; $p=0,018$).

Après hépatectomie, il existe d'autres facteurs indépendants de mauvais pronostic sur la survie globale, notamment le nombre et la taille des métastases ainsi que le sous type histologique. On analysant les sous-groupes, les types luminal B et l'Her2 sont les plus bénéficiaires avec une médiane de survie de 75 et 81 mois respectivement, par rapport au type luminal A et le basal like (17 et 53 mois), avec un $p<0,001$.

La PFS médiane était de 60 mois pour le groupe HER2+, comparativement à d'autres sous types : 17 mois pour le luminal A, 16 mois pour le luminal B, et 5 mois pour le basal-like ($p<0,001$). Cependant on doit bien sélectionner les patientes qui bénéficient le plus de cette chirurgie ⁽¹⁴⁰⁾, et elle doit se faire dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire ⁽¹⁴¹⁾.

4.2.1.2. Métastases osseuses:

Quant aux métastases osseuses, la chirurgie est souvent indiquée à titre palliatif. Les paramètres de décision de l'opérabilité dépend essentiellement de la nature du cancer primitif, ainsi que de son avancement au stade IV (foyer unique ou multiple, métastases viscérales associées ou non, l'endroit des métastases osseuses...), sans oublier l'état général des patientes.

Les métastases rachidiennes sont plus alarmantes vue la grande possibilité d'atteinte neurologique liée à la compression médullaire, qui est considérée comme une véritable urgence thérapeutique. Le score de Tokuhashi ou score ISBM (*International Society of Bone Metastasis*) basé sur la notion d'envahissement vertébral et le niveau d'atteinte rachidienne, est utilisé pour discuter l'opérabilité de ces métastases, ainsi 4 classes ont été distinguées ⁽¹⁴²⁾ :

- La classe 1 regroupe les foyers uniques dont le traitement carcinologique agressif doit être tenté ;
- La classe 2 représente les métastases neurologiques, cette atteinte peut être partielle ou totale et elle constitue l'extrême urgence thérapeutique vue la nature vasculaire de la compression (un délai maximum de 6 h avant l'installation définitive du déficit) ;
- La classe 3 est majoritaire, elle englobe les métastases qui présentent un risque mécanique ou neurologique ;
- La classe 4 regroupe les métastases non chirurgicales.

Une étude Française bicentrique a inclus 234 patientes opérées d'une métastase osseuse squelettique ou des ceintures dont l'objectif est d'évaluer la survie, la fonction, l'effet iatrogène ainsi que l'accès au traitement carcinologique. Le cancer du sein avait la meilleure espérance de vie avec une médiane de 23 mois. Les patientes au score de Tokuhashi le plus élevé avaient les meilleures taux de survie, un contrôle des douleurs est assuré dans 88% des cas, et enfin les métastases osseuses uniques semblaient les plus éligibles au traitement carcinologique ⁽¹⁴³⁾.

La chirurgie des fractures osseuses pathologiques permet une mobilisation rapide. Elle consiste à la pose d'une prothèse, d'un clou centromédullaire ou d'une cimentoplastie selon la localisation et la nature de cette fracture. La chirurgie de consolidation préventive en cas de risque fracturaire inéluctable peut être proposée à visé décompressive et antalgique sur les vaisseaux ou pour prévenir les fractures ⁽¹⁴⁴⁾.

4.2.1.3. Métastases cérébrales :

Dans certaines situations, le recours à l'intervention neurochirurgicale semble une option raisonnable en cas de métastases cérébrales surtout lorsque elles sont uniques ou oligométastatique, à condition que ces lésions soient accessibles sans risque vital ni fonctionnel, pour des cancers systémiquement contrôlés, chez un patient en bon état général ⁽¹⁴⁵⁾.

4.2.2. Place de la radiothérapie des métastases :

Un essai clinique de phase II appelé **SABR-COMET** a porté sur des patientes atteintes du cancer du sein en rechute oligométastatique, ayant comme objectifs l'évaluation de la survie globale chez des patientes qui ont bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique sur les métastases versus un traitement systémique exclusif ⁽¹⁴⁶⁾.

Cette radiothérapie stéréotaxique consiste à délivrer le maximum de la dose au sein de la tumeur de façon plus ciblée, sur une période plus courte que l'ancienne méthode (1 à 3 semaines). Donc cette technique permet de traiter plus de malades avec plus de précision et moins de toxicité liée à l'atteinte des organes critiques.

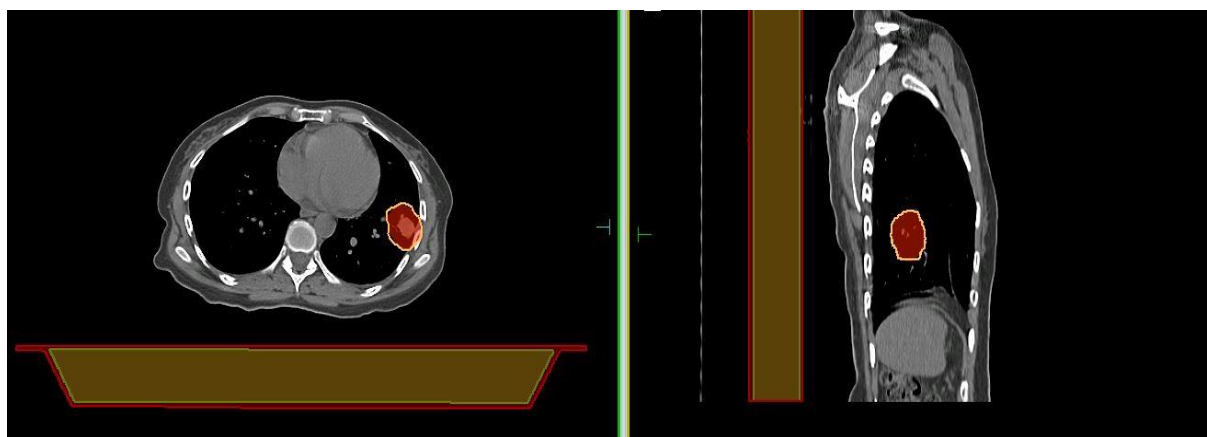


Figure 12. Radiothérapie stéréotaxique sur une métastase pulmonaire

Les résultats ont montré un gain significatif en survie globale avec une médiane de suivi de 51 mois, la survie globale à 5 ans était de 17,7 % après un traitement systémique exclusif versus 42,3 % avec une radiothérapie stéréotaxique ($p = 0,006$) ⁽¹⁴⁷⁾.

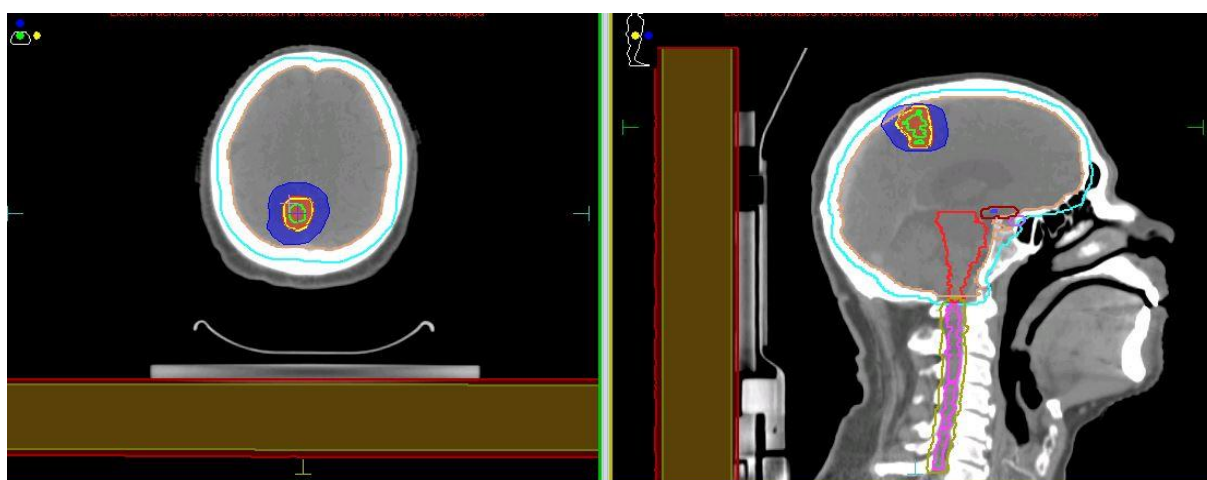


Figure 13. Radiothérapie stéréotaxique sur une métastase cérébrale

En effet, de nouvelles techniques de la radiochirurgie ou de radiothérapie stéréotaxique ont permis d'optimiser les chances de traitement carcinologique avec un minimum de séquelles neurologiques. Cependant, la population était hétérogène ce qui n'a pas permis de conclure sur l'intérêt d'une irradiation des métastases.

Néanmoins, pour le cancer du sein oligométastatique de novo, l'association d'un traitement maximaliste (un traitement ablatif des métastases et un traitement local du primitif) pourrait être une stratégie intéressante

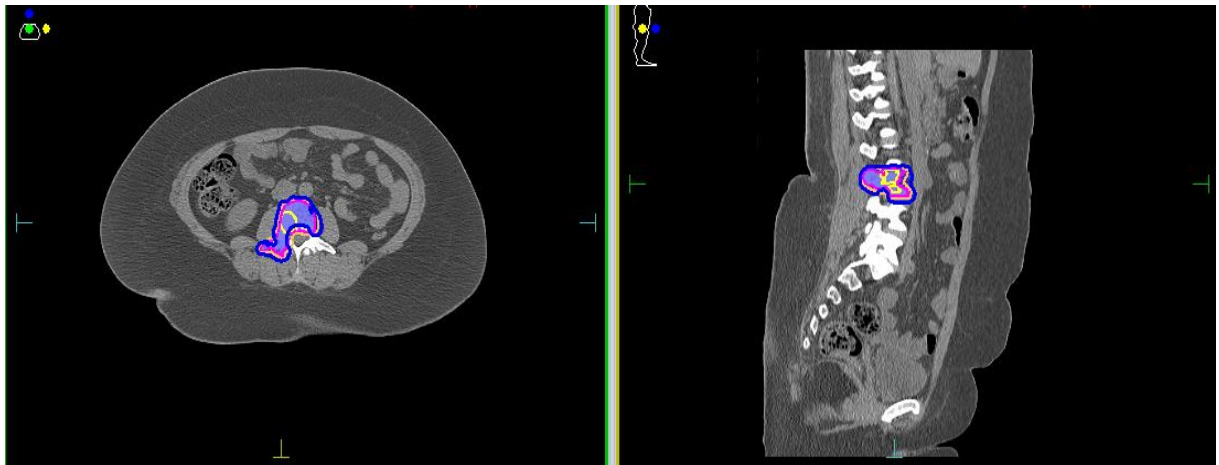


Figure 14. Radiothérapie stéréotaxique sur une vertèbre lombaire

4.3. IMPACT DU COVID19 SUR LE CANCER DU SEIN:

Plusieurs études rétrospectives ont démontré une aggravation ainsi qu'une surmortalité chez les patients cancéreux atteints de COVID 19 ⁽¹⁴⁸⁾, particulièrement pour ceux qui sont en cours de chimiothérapie les trois derniers mois ou qui souffrent d'hémopathie.

En plus, une surmortalité est liée au retard diagnostic et thérapeutique durant la période de la pandémie ⁽¹⁴⁹⁾. Une étude Britannique a montré une surmortalité avec 5000 décès supplémentaires liés à un retard diagnostique de 3 à 6 mois, ainsi la survie à 6 mois s'est abaissée de 30% par défaut d'accessibilité à la chirurgie surtout pour certains cancers agressifs ⁽¹⁵⁰⁾. Il a été constaté aussi, une augmentation du risque de progression métastatique, même pour certains cancers de bon pronostic comme les cancers mammaires luminaux de stade 1, le fait de reporter la chirurgie de 3 mois ferait perdre moins de 1% de chance de survie à 5 ans.

Les patients cancéreux sont souvent immunodéprimés à cause de la maladie d'une part et aux thérapeutiques d'autre part, donc ils sont plus vulnérables aux infections. En effets les patients cancéreux qui ont développé le Covid 19 avaient un taux de mortalité presque trois fois plus élevé que dans la population générale. Ces patients étaient également plus susceptibles de décompenser, et souvent les complications peuvent engendrer l'hospitalisation en soins intensifs ⁽¹⁵⁰⁾. D'où la nécessité de maintenir une prise en charge adéquat malgré la crise sanitaire.

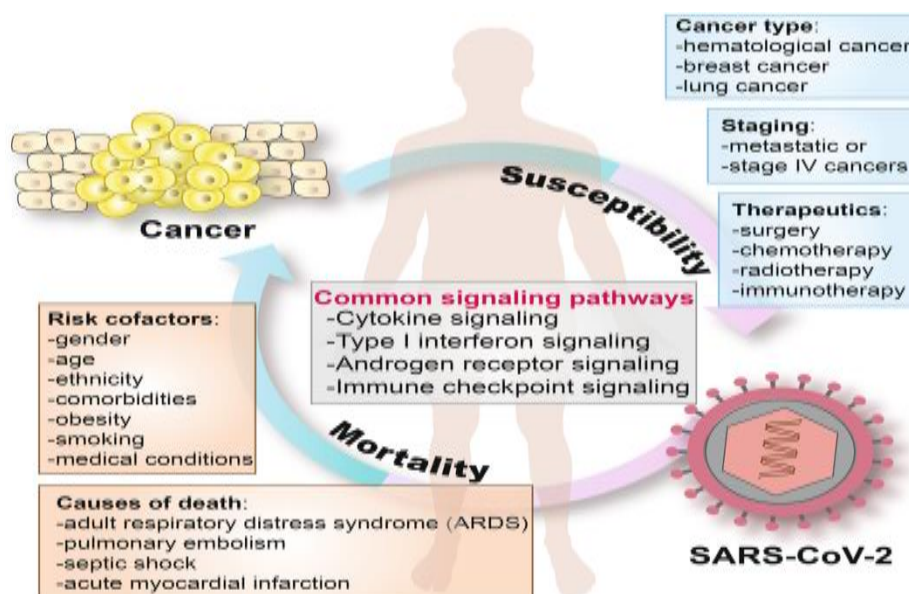


Figure 15. Interaction entre le COVID 19 et le cancer ⁽¹⁵¹⁾.

4.4. SENOLOGIE ET RECOMMANDATIONS GENERALES EN PERIODE DE COVID 19 :

De nombreuses études au cours des 3 dernières années correspondant à la période de la pandémie COVID19 ont comme objectifs de ressortir des recommandations adaptées à la crise sanitaire afin d'assurer un parcours de soins adéquat et de limiter au maximum l'influence de cette affection sur le déroulement de la prise en charge ⁽¹⁵²⁾.

4.4.1. Dépistage et diagnostic :

Durant la pandémie COVID19, il a été constaté une diminution des nouveaux cas diagnostiqués liée au retard dans le dépistage et le diagnostic des cancers et cela est lié aux recommandations générales qui insistent sur le confinement et aux mesures de distanciation sociale d'une part et la non accessibilité aux moyens de diagnostic clinique et radiologique d'autre part.

En revanche, les différentes sociétés savantes insistent sur le maintien des activités de dépistage et de diagnostic dans les délais à chaque fois que cela est possible pour préserver les chances de guérisons aux patientes.

4.4.2. Catégorisation :

Concernant les cancers mammaires, des recommandations Américaines et Européennes ont classé les malades en 3 catégories selon la priorité et l'urgence de la prise en charge :

Priorité A :

Elle englobe les patientes présentant une maladie menaçante de façon immédiate ou qui constitue une urgence thérapeutique :

- Les tumeurs triple négatif en situation adjuvante ou néoadjuvante ;
- Les tumeurs HER2 positif sous chimiothérapie plus thérapie ciblée en adjuvant ou en néoadjuvante ;
- L'hormonothérapie +/- une chimiothérapie pour le groupe de haut risque RH positif, HER2 négatif en situation adjuvante ou néoadjuvante ;
- Les malades qui sont en cours d'une chimiothérapie néoadjuvante afin de compléter les cures ;

- Poursuite du traitement adjuvant par la Capécitabine pour les tumeurs triples négatives à haut risque, ainsi par le TDM-1 pour les malades HER2 positifs à haut risque, en post-néoadjuvant ;
- Poursuite des essais cliniques à condition que les avantages l'emportent sur les risques, tout en préservant la sécurité des patients.

Priorité B :

Elle concerne les malades où le traitement ne constitue pas une urgence thérapeutique mais il doit être entrepris avant la fin de la pandémie.

- Chez les femmes ménopausées, de stade I de la maladie, classées risque faible ou intermédiaire, de type lobulaire, l'hormonothérapie peut être commencée en premier suivie par une chirurgie différée.
- Pour les patientes scorées faible risque génomique, une hormonothérapie est préférée dans ce cas.
- Au cours d'un traitement adjuvant par le Trastuzumab en mono, les cures peuvent être reportées de 6 à 8 semaines pour les patientes qui présentent un haut risque de complication suite à l'infection Covid 19 ⁽¹⁵²⁾.

Priorité C :

Elle regroupe les malades dont le traitement peut être reporté jusqu'à la fin de la pandémie. La surveillance radiologique, les études de restadification, l'échocardiographie, l'ECG ainsi que le densitomètre osseux peuvent être retardés chez des patientes asymptomatiques, ou qui présentent une réponse clinique au traitement néoadjuvant.

4.4.3. Traitement :

La prise en charge du cancer du sein a été impactée par la pandémie COVID 19. De nombreuses recommandations ont été élaborées afin d'optimiser la prise en charge.

Au stade localisé,

- Selon le type histologique, les formes lumineales peuvent bénéficier d'une hormonothérapie première notamment pour les patientes ménopausées.
- Pour les patientes déjà en cours d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, la poursuite du traitement est la règle.

- La chirurgie carcinologique doit être réalisée dans des délais raisonnables.
- Le schéma hypo fractionné constitue une option favorable en radiothérapie.

Au stade métastatique,

- La voie per os est privilégiée, avec l'utilisation des médicaments les moins aplasians ou en association avec les G-CSF en prophylaxie.
- Dans le type luminal, les analogues LHRH peuvent être utilisés dans sa forme prolongée, tous les 3 mois pour limiter les visites aux hôpitaux.
- L'hormonothérapie par voie orale est largement prescrite en situation adjuvante ou métastatique, les différentes molécules sont souvent bien tolérées sans affecter l'immunité,
- La même chose avec le Faslodex, mais ce dernier doit être administré tous les 28 jours en injection « intramusculaire ».
- Les soins à domicile permettent de contrôler les symptômes, tout en encourageant la téléconsultation.
- Les thérapies ciblant l'os doivent être données en limitant au maximum l'accès aux hôpitaux
- L'introduction des inhibiteurs CD4/6 avec l'hormonothérapie doit être faite selon les recommandations, ainsi la gestion des infections doit être une priorité. Concernant les neutropénies, il est nécessaire d'attendre d'autres résultats supplémentaires des recherches.
- Pour certains cas de patientes avec métastases osseuses seulement, une faible charge tumorale ou métastases de novo, l'indication des anti-CDK4/6 en première ligne doit être une option surtout chez les populations âgées.
- Quant à la chimiothérapie, la forme orale doit être privilégiée.
- L'ajout des inhibiteurs du mTOR, et les anti PI3KCA doit être évité à cause de leur propriété immunosuppressive (Everolimus) ou l'induction du diabète (Alpélisib) sans oublier les effets secondaires pulmonaires surtout les pneumopathies interstitielles. Tout cela peut déséquilibrer une comorbidité associée.
- Dans la maladie métastatique, pour les lignes ultérieures, une discussion multidisciplinaire en tenant compte les préférences des patientes doit être assurée, le choix entre l'abstention et les soins de support, les schémas différés, les protocoles de maintenance désamorçés, peuvent être privilégiés ⁽¹⁵²⁾.

4.4.4. L'après cancer :

La pandémie Covid a permis de promouvoir l'adhésion à la télémédecine surtout dans l'étape de l'après cancer. Selon une étude prospective Américaine, le taux de réponse au programme de suivi à distance des patients est passé de 35% à 67% durant la pandémie Covid, ainsi que pour le niveau de complétion des réponses (52% à 81%). De plus, le taux de réponse sans rappel par l'équipe soignante est passé de 13% à 79% ⁽¹⁵³⁾.

Cette option a montré son intérêt notamment dans la prise en charge des problèmes physique et psychologique durant l'étape de suivi tel que la fatigue, la qualité de vie, les fonctions cognitives, le stress et les fonctions physiques.

Cependant, elle n' pas démontré son efficacité pour détecter et prévenir les récurrences carcinologiques, ni pour régler les difficultés socio-économiques, l'insertion professionnelle ou les neuropathies périphériques ⁽¹⁵⁴⁾.

DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION DE NOTRE ÉTUDE

1. OBJECTIFS

1. BUT :

Le but de cette étude est de démontrer l'efficacité de l'hormonothérapie en première ligne, chez les patientes avec un cancer du sein métastatique RH+/Her2- (type Luminal), on utilisant des traitements recommandés dans cette indication (anti aromatases, anti estrogènes), dans la population Algérienne.

1.1. L'OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluer l'efficacité de l'hormonothérapie en première ligne chez des patientes avec un cancer du sein métastatique RH+/HER2-, le paramètre d'évaluation est :

- La médiane de survie sans progression mSSP.

La survie sans progression SSP ou PFS en anglais pour (progression free survival) est définie comme la durée pendant laquelle le patient reste vivant sans aggravation de sa maladie, après un traitement anti cancéreux. Actuellement ce paramètre est utilisé comme critère de substitution à la survie globale pour valider l'efficacité de plusieurs médicaments dans les essais cliniques ⁽¹⁵⁵⁾.

1.2. LES OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Le taux de réponse objective RO selon les critères RECIST.
- Taux de bénéfice clinique.
- Evaluer la tolérance de l'hormonothérapie. Les paramètres d'évaluation sont :
 - Le taux toxicités de tous grades, et les toxicités de grade 3 et 4.
 - Le taux de report de traitement lié à la mal tolérance, et sa durée.
 - Le taux d'arrêts définitifs du traitement liés à la mal tolérance.
 - Le taux de décès liés à la toxicité.
- Evaluer l'impact de l'hormonothérapie sur la qualité de vie des patientes.

2. MATRIELS ET METHODES

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES :

2.1. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE:

Une revue systématique de la littérature a été effectuée avant l'écriture du protocole d'étude. Notre recherche bibliographique a été réalisée à partir de PubMed en utilisant les termes MeSH suivants : endocrine therapy, first line, metastatic breast cancer, hormone reseptor positive. Seuls les articles d'intérêt publiés en langues anglaise ou française entre 2017 et 2023 ont été retenus.

Une consultation des plateformes SNDL, UpToDate, Science direct, ont été effectuées toute au long de notre travail, pour enrichir notre état d'art par des articles pertinents et actualisés.

Concernant la gestion des références bibliographiques, nous avons utilisé le logiciel « Zotéro ». Ces références sont organisées selon l'ordre d'apparition dans le manuscrit.

2.2. TYPE D'ÉTUDE :

Nous avons conduit une étude observationnelle, prospective et multicentrique, non interventionnelle.

2.3. CALCUL DE L'ÉCHANTILLON :

L'échantillon nécessaire est estimé à 100 patientes.

Le nombre total des cancers du sein de type luminal représente 15% de tous les cas incidents (12500 en 2020) (1). Donc la population du cancer luminal contient à peu près 1800. Néanmoins, les habitudes des praticiens en ce qui concerne la rareté de prescription de l'hormonothérapie dans le contexte métastatique-déjà signalé dans la problématique et la motivation du choix du thème -, l'absence des études maghrébines sur le sujet, empêchent un calcul de l'échantillonnage en fonction du nombre de la population.

On se basant sur les données de la littérature, qui parlent d'une médiane de SSP de 13 mois selon la majorité des études, (décrit dans la partie théorique p 32-33), plus précisément l'étude Falcon (64), et les données de survie de la vraie vie selon la pratique, dans les services d'oncologie, une estimation de l'échantillon est calculée selon la formule suivante :

$$n = (Z\alpha/2)^2 \times s^2 / i^2 \quad (155)$$

n : la taille de l'échantillon,

i : le degré de précision désirée

Z $\alpha/2$: la valeur critique sur la loi normale centrée réduite pour un risque d'erreur α ($\alpha=5\%$, $Z\alpha/2 = 1,96$),

s : écart type

Le degré de précision représente 5 % de la médiane de la survie sans progression (5% de 13 mois = 0,65 mois).

L'écart type est estimé à 25% de la médiane de SSP (donc 25% de 13 mois = 3,25 mois)

$$n = (1.96^2 \times 3,25^2) / 0,5^2 = 96. \text{ On prend un échantillon de 100 patientes.}$$

2.4. DURÉE DE L'ÉTUDE :

Le recrutement et le suivi des patientes se sont étalés sur trois années, entre Janvier 2020 et Mai 2023.

2.5. SÉLECTION DES PATIENTS :

2.5.1. Critères d'inclusion :

- Femmes âgées plus de 18 ans ;
- Ayant donné son consentement libre et éclairé ;
- PS inférieur ou égale à 3 ;
- Cancer du sein infiltrant prouvé histologiquement ;
- Atteinte métastatique de novo prouvée histologiquement et/ou radiologiquement ;
- Récepteurs hormonaux positifs ER+ et/ou PR+, HER2 - ;
- Hormononaïves.

2.5.2. Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans notre étude,

- les patientes atteintes du cancer du sein non métastatique ;
- les formes métastatiques récidivantes ;
- Les patientes recevant une chimiothérapie première.

2.5.3. Critères d'exclusion :

- PS>3 ;
- Maladie métastatique avec une crise viscérale ;
- Traitement systémique antérieur du cancer du sein ;
- Tout traitement hormonal préalable ;
- Eligible au Trastuzumab (HER2+).

2.5.4. Critères de sortie :

- Intolérance précoce au traitement proposé,
- Retrait de consentement.

2.6. FACTEURS ETUDIÉS:

- Survie sans progression (SSP) à deux ans (médiane)
- Taux de Réponse Objective (RO).
- Taux de bénéfice clinique.
- La tolérance aux traitements.
- La qualité de vie : un questionnaire pré établi selon le modèle EORTC QOL-C30.

2.7. CONSIDERATIONS ETHIQUES:

- Les autorisations obtenues :
 - Comité scientifique de la faculté de médecine d'Annaba,
 - Les chefs de service des différents centres investigateurs.
- Un formulaire pour le consentement éclairé des patients : en Français et en Arabe.
- Législation nationale et internationale : la législation nationale Algérienne a été mise en place en 2006 et revue en 2009.
- Le consentement libre et éclairé de chaque patiente a été recueilli avant de l'inclure dans l'étude, après explication de l'objectif de l'étude, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices attendus.
- Le consentement a été donné par écrit.

2.8. DEROULEMENT DE L'ETUDE :

2.8.1. Avant le début du traitement :

La préparation de la patiente à l'inclusion est passée par la check-list suivante :

- **Un interrogatoire :** Précisant :
 - Les comorbidités associées ;
 - Les antécédents personnels, et familiaux de cancer ;
 - L'histoire de la maladie ;
 - Le statut hormonal ;
 - Score G8 d'onco-gériatrie.

- **Un examen clinique général :** en précisant :
 - l'état général selon PS (*Performance statu*) de l'OMS ;
 - Poids et taille avec calcul de la surface corporelle.

- **Un examen clinique des seins :** En précisant :
 - le siège de la (les) tumeur (s) ;
 - les deux grands axes ;
 - la consistance ;
 - la mobilité par rapport aux deux plans (superficiel et profond) ;
 - les anomalies de la peau.

- **Un examen clinique des aires ganglionnaires :**
 - Le nombre de ganglions ;
 - la taille du grand axe ;
 - la consistance ;
 - la mobilité.

- Les résultats sont schématisés et des photos sont prises quand nécessaire pour le suivi des patientes.

- **Une écho-mammographie :** précisant :
 - l'aspect ;
 - la taille au mieux des deux grands axes ;
 - le siège, de la (les) tumeurs ;
 - le nombre, la taille, et le siège des adénopathies.

- **Cytoponction** : Actuellement non recommandée, utile pour les adénopathies suspectes de localisation difficile.
- **Biopsie** : l'étude anatomopathologique précise :
 - le sous-type histologique selon la classification de l'OMS 2019 ;
 - le grade histopronostique selon la classification de SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis, en précisant différenciation, anisocaryose, mitose ;
 - une étude immunohistochimique précisant les RH : récepteurs hormonaux (Estrogène RE et Progestérone RP), le statut HER-2 (*Human Epidermoide Receptor-2*), le Ki67.
- **Bilan d'extension** : comportant :
 - une TDM thoraco-abdomino-pelvienne ;
 - une scintigraphie osseuse ;
 - +/- TDM cérébrale, ou autres examens si signes d'appels ;
 - Un PET Scan selon la disponibilité.
- **Classification de la maladie** : selon la classification TNM 2017, AJCC 8^{ème} édition.
- **Bilan pré-thérapeutique** : comportant
 - Un bilan nutritionnel ;
 - Un bilan Général: échocardiographie avec FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche), NFS (formule de numération sanguine), Bilan rénal (urée, créatinémie), bilan hépatique (TGO, TGP, PAL), ionogramme sanguin ;
 - Un bilan hormonal pour confirmer la ménopause : FSH, LH, Estrogène ;
 - Une ostéodensitométrie osseuse, un bilan phosphocalcique, et un bilan lipidique si anti aromatasés ;
 - Une échographie pelvienne si anti œstrogène ;
 - Les marqueurs tumoraux : CA15-3 et ACE.

Certains cas de patientes, répondant aux critères d'inclusion sont discutés en concertation pluridisciplinaire.

2.8.2. Traitement :

2.8.2.1. Le Protocol d'étude :

Les patientes recevront une hormonothérapie soit un anti aromatase ou un anti œstrogène. Le choix de la molécule est laissé au médecin traitant (non interventionnelle, non randomisée), et selon la disponibilité et les éventuelles contre-indications. Parmi les molécules suivantes : Anastrozole, Létrozole, Exémestane, Tamoxifène, Faslodex, +/- un Analogues LH-RH chez la femme jeune.

2.8.2.2. Les traitements palliatifs :

- Les Bisphosphonates ou les anti-Rank-ligand si métastases osseuses ;
- La radiothérapie à visé décompressive ou antalgique si métastases osseuses ou cérébrales ;
- Chirurgie en cas métastases cérébrales opérables, mastectomie de propreté....

2.8.3. Schéma récapitulatif du protocole d'étude :

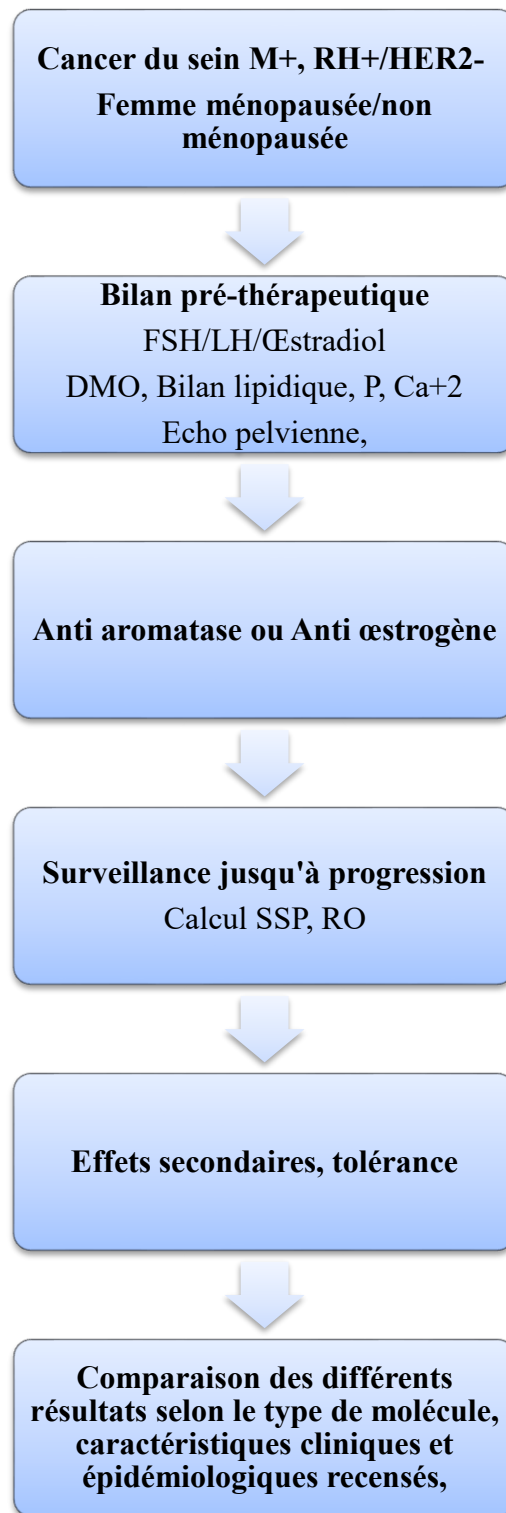


Figure16. Schéma récapitulatif du protocole d'étude

2.8.4. Évaluation de la réponse :

- **Un examen clinique** comportant un interrogatoire sur l'évolution des signes cliniques, un examen des deux seins, et des métastases accessibles, est pratiqué avant chaque mois.
- **Un bilan d'évaluation radiologique :** comportant une TDM selon le siège des métastases est demandé tous les 3 mois pour évaluer la réponse radiologique selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumour). Une échomammographie peut être demandée selon l'évaluation clinique
- **Une scintigraphie** tous les 06 mois, si initialement positive.
- **En cas de progression**, les patientes recevront une thérapie de deuxième ligne (Hormonothérapie ou chimiothérapie) selon le choix du médecin traitant, en fonction de la nature et de l'importance de la progression (crise viscérale ou non).

2.8.5. Évaluation de la tolérance :

- Les toxicités hématologiques et non hématologiques, gradées selon les critères de l'OMS pour l'évaluation des effets secondaires de l'hormonothérapie.
- Le nombre de cures reportées, ainsi que le délai de report.
- L'arrêt définitif de traitement pour cause de mal tolérance.
- Les décès dus à la toxicité.

2.9. LE SUIVI:

Moyens : Clinique et radiologique.

Rythme : Les patientes sont suivies chaque mois tant qu'elles sont sous traitement.

3. TRAITEMENT DES DONNÉES

3. TRAITEMENT DES DONNÉES :

3.1. RECUEIL DES DONNEES:

A été fait sur des CRF (*Case-Report-Forma*) individuelles qui comporte :

- Les données démographiques des patientes : âge, sexe, profession, état marital...
- Les antécédents personnels et familiaux (activité génitale, durée de la ménopause, ménarche, traitement hormonal substitutif à la ménopause) ;
- L'histoire de la maladie ;
- Les données cliniques, radiologiques : classification TNM ;
- Données histologiques, et immuno-histochimiques : type histologique, grade SBR, RH (RE, RP), HER2 et le Ki67 ;
- Les données thérapeutiques : l'hormonothérapie utilisée, la durée du traitement, délai entre le diagnostic et le début du traitement, délai entre le début du traitement et la progression (SSP) ;
- Les données d'évaluation de réponse radiologique : selon les critères RECIST 1.1. (RC : réponse complète, RP : réponse partielle 30% ou plus, PD : progression >20%, SD : stabilité) ;
- Les données sur la tolérance : type, grade, délai d'apparition, nécessité d'arrêt du traitement, décès toxique.

Un modèle de CRF est joint en annexes.

Les données figurant sur le CRF ont été par la suite injectées par saisie manuelle dans une base de données conçue spécialement pour l'étude sur Microsoft Office Excel.

Une fois le recrutement est terminé, la base de données a été gelée après un contrôle de qualité final puis exportée vers le logiciel de statistique validé.

3.2. PLAN D'EXPERTISE DES DONNEES :

3.2.1. Criteres de jugement :

Critère principal : mSSP à deux ans

Critères secondaires :

- Le taux de RO.
- Le taux de bénéfice clinique.
- La tolérance : le taux de toxicité, surtout grade 3 et 4.
- La qualité de vie : un questionnaire.

3.2.2. Le plan d'expertise :

Une étude descriptive a porté sur toutes les données recensées.

Une étude analytique comparative a porté sur la PFS, la réponse, les facteurs associés.

3.2.2.1. Le plan d'étude descriptive :

Les valeurs quantitatives sont décrites par la moyenne, l'écart type, et minimum-maximum ou par la médiane en fonction de la distribution.

Les valeurs qualitatives sont décrites en nombres et pourcentages.

3.2.2.2. Le plan d'étude analytique :

Une étude de l'efficacité par calcul de la médiane de survie sans progression

Etude de la réponse objective, et le contrôle de la maladie.

Etude du bénéfice clinique périodiquement chaque mois,

Analyse des facteurs associés à la PFS parmi tous les paramètres étudiés dans l'étude descriptive.

Les comparaisons de l'efficacité en fonction des sous-groupes : Luminal A et B, Anti-aromatases et Falsodex.

Une comparaison avec les résultats de l'efficacité de la chimiothérapie chez les patientes non incluses dans notre étude qui ont été recensées et suivies prospectivement durant la période d'étude.

Une comparaison avec les résultats de l'efficacité de l'hormonothérapie chez les patientes présentant un cancer du sein luminal avec récurrence métastatique, non incluses dans notre étude qui ont été recensées et suivies prospectivement durant la période d'étude.

3.2.3. Analyse statistique :

Le calcul de la survie sans progression effectué par la méthode de Kaplan-Meier.

Les comparaisons de groupes sont réalisées pour les variables quantitatives par le test non paramétrique de Wilcoxon.

Pour les variables qualitatives, le test du Chi² ou le test de Fisher, lorsque les effectifs le justifient, sont utilisés.

Un $p < 0.05$ en test bilatéral est considéré comme significatif.

4. RÉSULTATS

4. RÉSULTATS :

4.1. DONNÉES D'ADMISSION :

4.1.1. Population générale :

L'étude a inclus 100 patientes suivies dans l'un des services d'oncologie situés à l'Est Algérien choisis auparavant comme des centres investigateurs, dans une période située entre 2020 et 2023, toutes concernées par l'analyse des données d'admission et thérapeutiques. Il s'agit des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique de Novo de type luminal non HER2.

4.1.2. Données anamnestiques:

4.1.2.1. L'âge :

L'âge de nos patientes se situe entre 33 et 99 ans.

La moyenne d'âge est de 62,88 ans et la médiane est de 62,5.

La tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 50 et 70 ans dans 55 % des cas.

Tableau 3. Répartition en fonction de l'âge :

	Tranches d'âge	N	%
Répartition en fonction d'âge	30-40	6	6
	40-50	7	7
	50-60	28	28
	60-70	27	27
	70-80	17	17
	80-90	12	12
	90-100	2	2

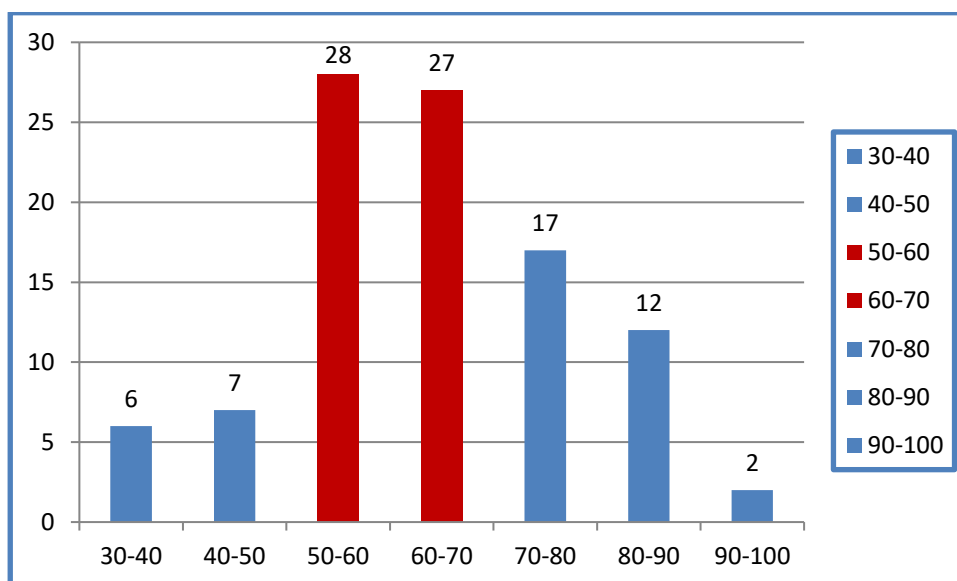


Figure 17. Répartition selon l'âge.

4.1.2.2. Activités génitales :

La répartition entre les deux principaux groupes n'était pas homogène, la majorité de nos patientes qui sont mises sous hormonothérapie sont des femmes ménopausées 85 (85%).

Le statut marital, l'allaitement, la contraception ainsi que le nombre d'enfants n'étaient pas détaillés dans la plupart des dossiers, et ces paramètres ont été exclus de l'analyse descriptive.

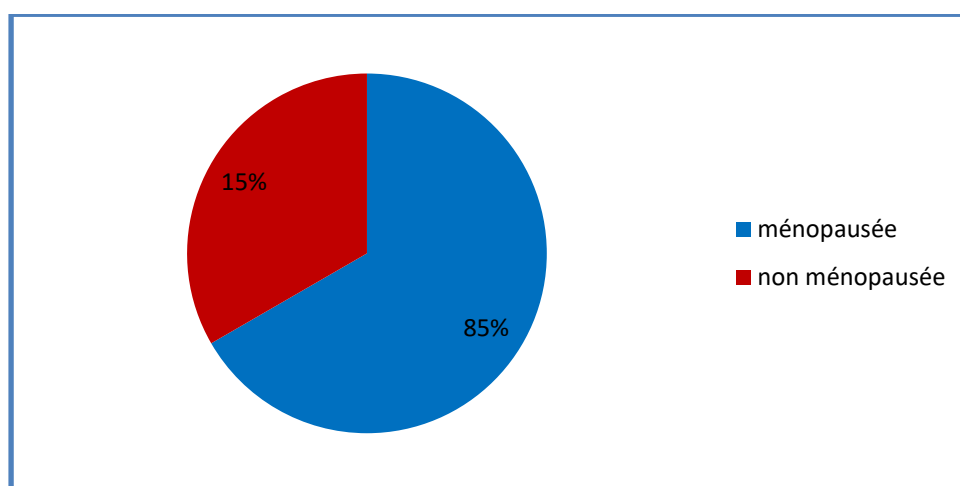


Figure18. Répartition selon le statut hormonal.

4.1.2.3. Antécédents / Comorbidités :

Tableau 4. Antécédents des patientes :

	Comorbidités	%
Personnels	HTA	29
	DNID	24
	Dysthyroïdie	8
	Chirurgie	12
	Cardiopathies	8
	Autres	11
	ATCDS de cancer	%
Familiaux de cancer	Sein	13
	Ovaire	2
	Utérus	2
	Col	1
	Estomac	1
	Colon	6
	CHC	1
	Pancréas	1
	Thyroïde	1
	SNC	1
	ORL	1
	Cutané	1
Urologique	2	

Soixante-deux patientes (62%) dans notre série présentent au moins une comorbidité associée, dont 22 avec deux, et 14 avec trois comorbidités ou plus.

L'HTA représente la comorbidité la plus associée au cancer du sein métastatique dans notre série (29 %), suivie par le diabète dans 24% des cas. Ces deux tares sont associées dans 17%. Les pathologies thyroïdiennes existent dans 7% des cas. 12 patientes ont été opérées pour des raisons multiples notamment la cholécystectomie (6 cas). Huit femmes présentent une cardiopathie et 11 autres présentent d'autres comorbidités rénales, articulaires, gynécologiques ...

Vingt-six patientes (26%) ont des antécédents familiaux de cancer que ce soit de premier ou de deuxième degré, dont plusieurs types ont été associés chez certaines patientes, avec un maximum de 5 cancers familiaux chez un cas.

Les localisations retrouvées sont : 13 cancer du sein, 6 cancers colorectaux, 5 cancers gynécologiques (2 ovariens, 1 au niveau du col, et 1 endomètre), 1 cancer hépatique, 1 gastrique, 1 pancréatique, 1 thyroïdien, 1 de la sphère ORL, 1 cérébral, et enfin 02 urologiques (prostate et rein).

4.1.2.4. Histoire de la maladie :

L'autopalpation d'un nodule au sein représente le principale mode de révélation de la maladie chez 66 des cas (66 %). L'atteinte du mamelon représente 8 %, les lésions mammaires cutanées (mastite, déformation, saignement) existent dans 4 cas (4%), alors que la mastodynie était le motif de consultation chez 6 patientes (6%).

Les douleurs osseuses ont été le premier signe révélateur chez 10 patientes (10 %), les troubles respiratoires dans 3 cas (3%), une adénopathie axillaire dans 1 cas (1%).

Le dépistage a révélé 1 cas (1%) alors que deux ont été découvert fortuitement, l'un lors de consultation de cardiologie et l'autre suite à des métastases osseuses sur radiologie pour un autre motif.

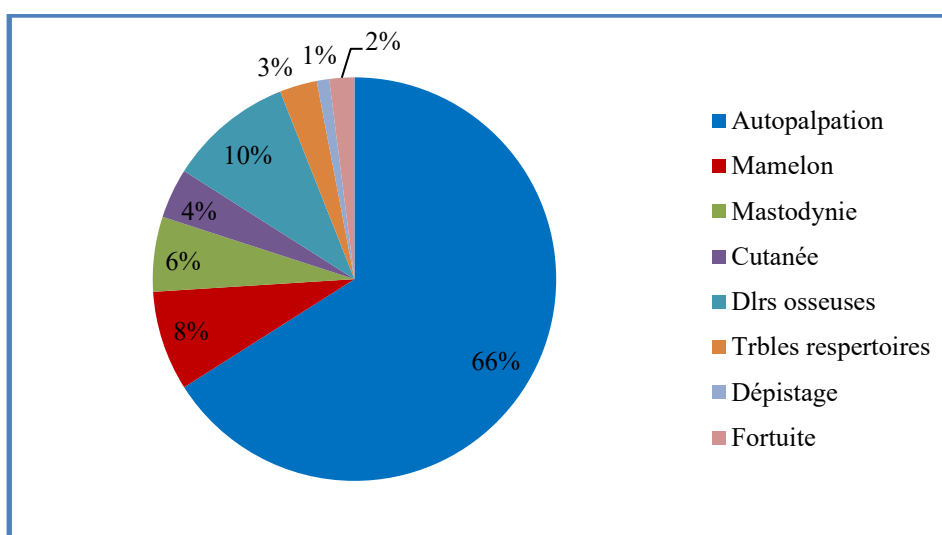


Figure 19. Circonstances de découverte.

Le délai entre les premiers signes révélateurs, le diagnostic et le début du traitement est relativement lent.

A l'interrogatoire, la cause de ce retard est souvent attribuée au circuit lent que la patiente suit depuis la découverte de sa maladie jusqu'au début du traitement : un retard dans les explorations du bilan diagnostique et bilan d'extension.

4.1.3. DONNEES CLINIQUES :

4.1.3.1. Siège du primitif:

Le siège dominant dans notre série est le sein gauche dans plus de la moitié des cas (56%), le sein droit touché dans 35% des cas, alors que le cancer est bilatéral chez 09 patientes (9%).

Tableau 5. Répartition selon la localisation du primitif :

Variable	Effectif	Fréquence (%)
Sein G	56	56
SEIN D	35	35
Sein Bilatéral	9	9

4.1.3.2. Classification TNM :

a. *T : Tumeur Primitive* :

La majorité des tumeurs primitives sont de stade avancé, les T3 et les T4 regroupés représentent 71 % des cas, alors que les formes précoces ne représentent que 27%.

Tableau 6. Répartition selon le T de la tumeur primitive

Variable	Nb. d'observations	Modalités	Effectif	Fréquence (%)
T	100	1-2	27	27
		3	34	34
		4	37	37
		Inconnu	2	2

b. *N : ganglions régionaux* :

Dans notre série, 63% des cas ont un envahissement ganglionnaire, 38% sont classés N1, 23% sont classés N2, alors que 2% sont classés N3.

Dans 35% des cas les tumeurs sont N0, et le statut ganglionnaire est inconnu dans 2% des cas.

Tableau 7. Répartition selon le N de la tumeur primitive :

Variable	Nb. d'observations	Modalités	Effectif	Fréquence (%)
N	100	0	35	35
		1	38	38
		2	23	23
		3	2	2
		Inconnu	2	2

c. M : métastases :

La totalité de nos patientes sont métastatiques de Novo, donc classées stade IV selon la classification de l'AJCC 8^{ème} édition.

4.1.3.3.Site métastatique touché :

Tableau 8. Répartition selon le site métastatique :

	N	%
NP	9	9.0
Osseuse	44	44.0
Os + viscérale	26	26.0
Viscérale	21	21.0
Total	100	100.0

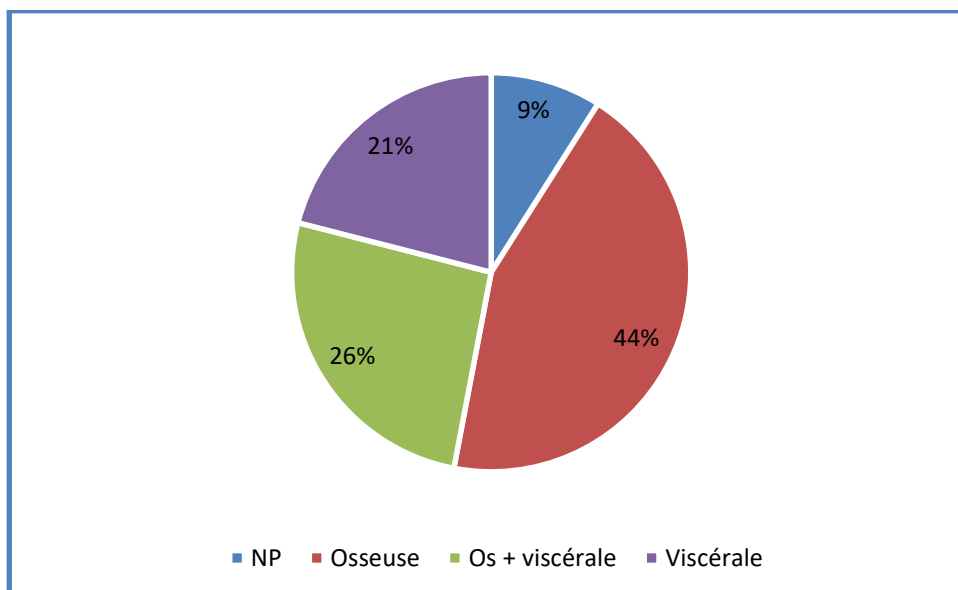


Figure 20. Répartition selon le site métastatique

Les métastases osseuses représentent le site métastatique le plus fréquent dans (70%), isolées dans 44% des cas.

Les métastases viscérales existent dans 47% des cas, isolées dans 21%. Ces métastases peuvent être mixtes dans le ¼ (26 %).

Quant au nombre de métastases, de façon globale une lésion unique est trouvée dans 13% des cas, une forme oligométastatique existe dans 8% (8 cas), alors que les métastases sont multiples dans 71 %.

Le siège osseux exclusif est unique dans 5 cas, oligométastatique dans 7 cas, et plus souvent multiples dans 58%.

La localisation pleuro-pulmonaire représente le deuxième site métastatique (28%), elles sont souvent multiples (17%). Les formes oligométastatiques existent dans 5 % des cas, alors que l'atteinte est unique dans 1 cas (1%). Les métastases pleurales sont détectées chez 3 patientes (3%).

Les métastases hépatiques détectées chez 15 patientes (15%), chez 9 cas (9%) elles sont multiples, et oligométastatique dans 5 cas, unique dans 1 seul cas.

Les autres métastases viscérales représentent essentiellement la surrénale dans 5 cas, et l'œsophage dans un cas.

Les adénopathies métastatiques existent dans 6 cas, que ce soit isolées ou associées avec d'autres métastases viscérales ou osseuses.

Les atteintes métastatiques cutanées observées chez 6 patientes sous formes de nodules de perméation ou une atteinte pariétale en dehors du siège mammaire.

Tableau 9. Répartition selon le type et le siège des métastases :

	Type/nombre	N°	%
Types	Total OS	70	70
	Total Viscéral	47	47
	Mixte (O+V)	26	26
	Viscéral Isolé	21	21
	ADP	9	9
	Cérébral	0	0
	Cutané	6	6
OS	Os Isolé	44	44
	Unique	5	5
	Oligo	7	7
	Multiple	58	58
Pleuro-pulmonaire	Poumon Isolé	9	9
	Pleural	3	3
	Unique	3	3
	Oligo	5	5
	Multiple	17	17
Foie	Foie Isolé	4	4
	Unique	1	1
	Oligo	5	5
	Multiple	9	9
Autres viscérales	/	6	6
ADP	/	9	9
Epanchement	/	5	5
Cutané	/	6	6

Tableau 10. Répartition selon le nombre des métastases

M+	Unique	14	14
	Oligo	15	15
	Multiple	71	71

4.1.4. Données histologiques :

Tableau 11. Données histologiques :

	Effectif	N%	
Histologie	CINS	70	70
	CLI	15	15
	Carcinome mixte	5	5
	Autres	10	10
	Carcinome non précisé	4	4
SBR	1	4	4
	2	79	79
	3	16	16
	Inconnu	1	1

4.1.4.1. Le type histologique :

Tous les cas sont des carcinomes infiltrants.

Le type histologique le plus fréquent dans notre série est le carcinome non spécifique dans 70% des cas tandis que le type lobulaire représente 15% des cas.

Dans 6% (6) des cas le type de carcinome infiltrant n'est pas détaillé dans le compte rendu anatomopathologique, alors que dans 4% le type histologique est inconnu.

Chez 4% (4) des patientes la tumeur est mixte : 2 cas de carcinome canalaire associé avec un lobulaire, un carcinome canalaire avec forme médullaire, et un carcinome canalaire avec forme colloïde. Un cas est associé à une composante in situ.

Six cas (6%) de types histologiques particuliers sont trouvés : 4 papillaires, 1 tubuleux, et 1 mucineux.

4.1.4.2. Le grade SBR :

La majorité des tumeurs sont de grade intermédiaire SBR II (79%) et III (16%). 4% sont de grade I, inconnu dans un seul cas.

Tableau 12. Données du grade SBR :

	N	%
Inconnu	1	1.0
1	4	4.0
2	79	79.0
3	16	16.0
Total	100	100.0

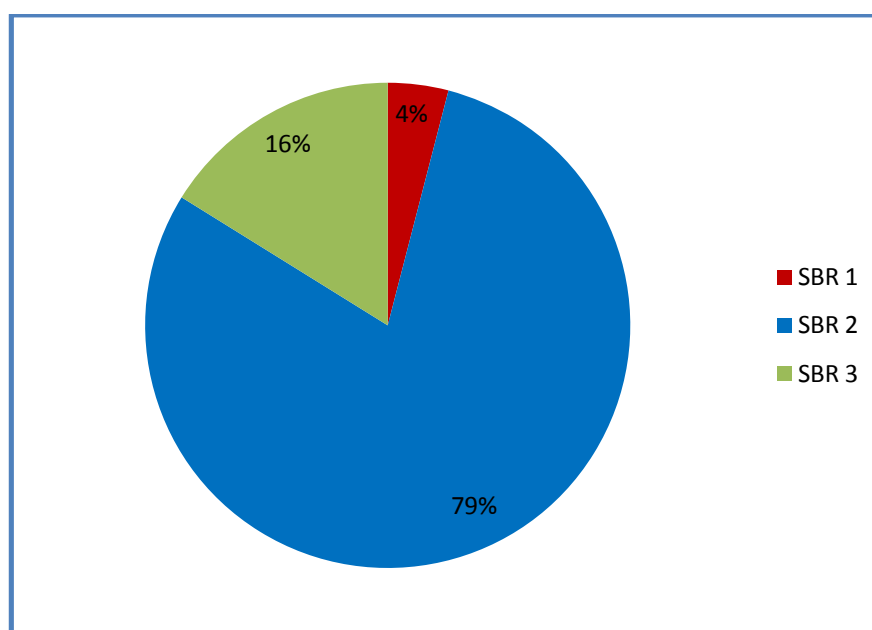


Figure 21. Répartition selon le grade SBR.

4.1.5. Données immunohistochimiques :

Tableau 13. Données immuno-histochimiques:

		Effectif	%
RE	%	Positif	98
		0-20	2
		20-40	10
		40-60	7
		60-80	23
		80-100	56
RP	%	Positif	87
		0-20	17
		20-40	11
		40-60	11
		60-80	26
		80-100	33
Ki-67	%	≤14	50
		15-20	15
		>20	29
HER-2		Négatif	100

4.1.5.1. Récepteurs à l'œstrogène:

Positifs dans 98 %, non précisé dans deux cas (2%). Ces récepteurs sont fortement positifs (> 60%) dans 79 %.

4.1.5.2. Récepteurs à la progestérone :

Positifs dans 87 % des cas, négatifs dans 11%, non précisé dans deux cas. Ces récepteurs sont fortement positifs (> 60%) dans 59 cas.

4.1.5.3. HER-2

L'HER-2 est négatif dans 100% des cas, selon les critères d'inclusion de l'étude. La majorité des cas sont de score 0 ou 1.

4.1.5.4. Ki-67 :

Les données du Ki-67 sont retrouvées sur dossiers dans la majorité des cas (94 %). Le Ki-67 est $\leq 14\%$ dans 50 % des cas, entre 15 et 20 dans 15%, et $>20\%$ dans 29% des cas.

4.1.5.5. Groupes moléculaires :

Dans notre échantillon, les tumeurs de groupe luminal A sont plus fréquentes (51%) contre 43% pour le groupe luminal B. Le sous-groupe n'a pu être précisé dans 6% des cas à cause du manque d'information sur le Ki67.

Tableau 14. Données des groupes moléculaires :

	N	%
NP	6	6.0
A	51	51.0
B	43	43.0
Total	100	100.0

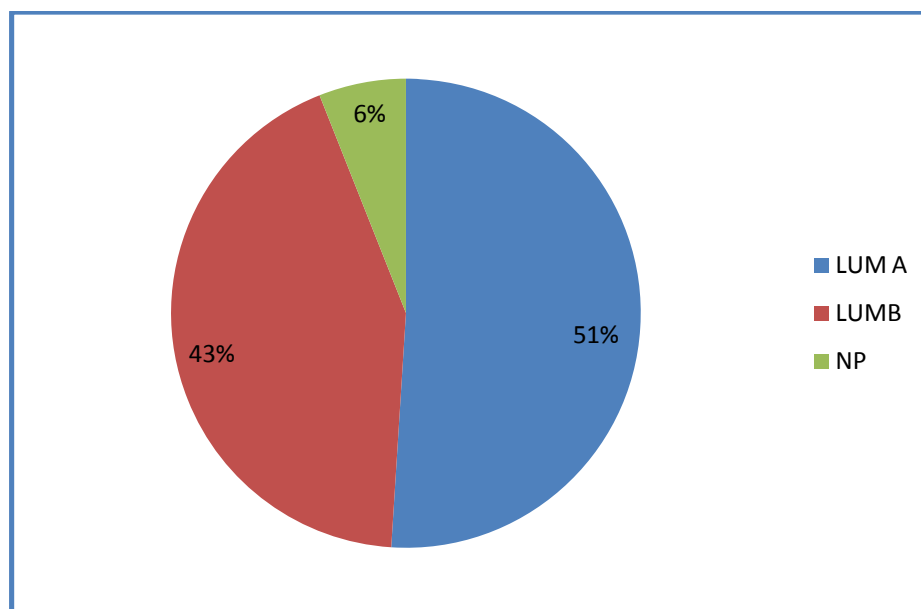


Figure 22. Répartition selon les groupes moléculaires

Tableau 15. Données d'admission selon le groupe moléculaire :

		Luminal A	Luminal B	P
Age médian (année)		64.06	61.30	0.350
Ménopausée (%)		51.8	41.2	0.458
ATCDs F (%)		53.8	42.3	0.847
Comorbidités		51.6	46.8	0.55
T (%)	1-2	25.4	26.2	0.334
	3-4	74.5	71.4	
N (%)	0	39.2	35.7	0.091
	1-3	60.8	64.3	
Métastases viscérales (%)		48.9	61.5	0.03
Histologie (%)	CINS	65.9	80.9	0.528
	CLI	19.1	11.9	
SBR (%)	2	90.2	67.4	0.004
	3	3.9	27.9	
Ki-67 moyenne (%)		9.57	34.53	0.000
RE (+) moyenne (%)		73.40	69.30	0.381
RP (+) moyenne (%)		55.92	49.30	0.299
Hormonothérapie	IA	45.1	51.2	0.668
	Faslodex	35.3	32.5	

Dans notre série, on comparant les deux sous-groupes luminal A et B, nous avons constaté une différence dans la moyenne d'âge (64,06 vs 61,30), mais non significative, de même que la différence constatée en termes de statut hormonal, de comorbidités et d'antécédents familiaux de cancer.

La répartition est homogène en termes de T (localisé vs localement avancé) et de N (N0 vs N+).

Nous avons constaté plus de CLI dans le groupe luminal A (19.1% vs 11.9%) mais de manière non significative.

Par contre le groupe B comporte plus de tumeurs de haut grade : SBR III 27.9% vs 3.9% seulement dans le groupe A de manière significative ($p=0.004$).

Il existe aussi une différence significative en termes de site métastatique : présence ou non de métastases viscérales entre les deux groupes (61,5 % vs 48,9%, $P=0,03$).

Des différences sont notées dans le détail de l'IHC. Le pourcentage de positivité des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, la moyenne est respectivement pour le groupe A et B (73,40 % vs 55,92 %) et (69,30 % vs 49,30 %).

La moyenne du Ki-67 est de 34,53% vs 9,57 %. Cette différence est revenue très significative ($P=0,000$).

Quant au choix du type de l'hormonothérapie, Faslodex vs Inhibiteurs d'aromatase, selon le groupe moléculaire, il ne semble pas un facteur influençant le traitement ($P=0,668$).

4.2. DONNÉES THÉRAPEUTIQUES :

4.2.1. Les délais de prise en charge :

Tableau 16. Délai entre le diagnostic et le traitement :

Variable	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Délai Dg-Traitement (j)	0	171	48.12	36.98

Généralement après un retard plus au moins long dans la première partie du parcours de soins, du premier examen jusqu'à la 1^{ère} consultation spécialisée en oncologie. Une fois cette dernière effectuée le temps d'attente jusqu'au début du traitement est plus court. Ceci est expliqué par la volonté du praticien à rattraper le retard accumulé et limiter son influence sur le pronostic.

Néanmoins, le dossier est souvent incomplet (bilan d'extension) ce qui engendre encore un décalage avant de débiter le traitement.

4.2.2. Déroulement du traitement par hormonothérapie :

4.2.2.1. Protocoles thérapeutiques :

Dans notre série, toutes les malades ont reçu une hormonothérapie de première ligne que ce soit par les anti-œstrogènes ou les anti-aromatases selon le choix du praticien.

Quarante-sept (47) pourcent des patientes ont reçu un anti aromatase, dont 31% Arimidex, 15% Létrozole, et 1% Exémestane. Trente-sept pourcent des patientes ont reçu le Faslodex, alors que 13% ont reçu le Nolvadex.

L'analogue LH-RH est associé dans 13% des cas, principalement le Zoladex (12/13patientes). L'analogue est associé à un anti œstrogène dans 11 cas et un anti aromatase dans 2 cas.

Tableau 17. Types d'hormonothérapie de première ligne par molécule :

	N	%
ARIMIDEX	31	31.0
LETROZOL	15	15.0
EXEMESTANE	1	1.0
FASLODEX	37	37.0
FASLODEX+ARIMIDEX	1	1.0
FASLODEX+LETROZOL	2	2.0
NOLVADEX	13	13.0
Total	100	100.0

Tableau 18. Types d'analogue LH-RH:

	N	%
DECAPEPTYL	1	1.0
ZOLADEX	12	12.0
Total	100	100.0

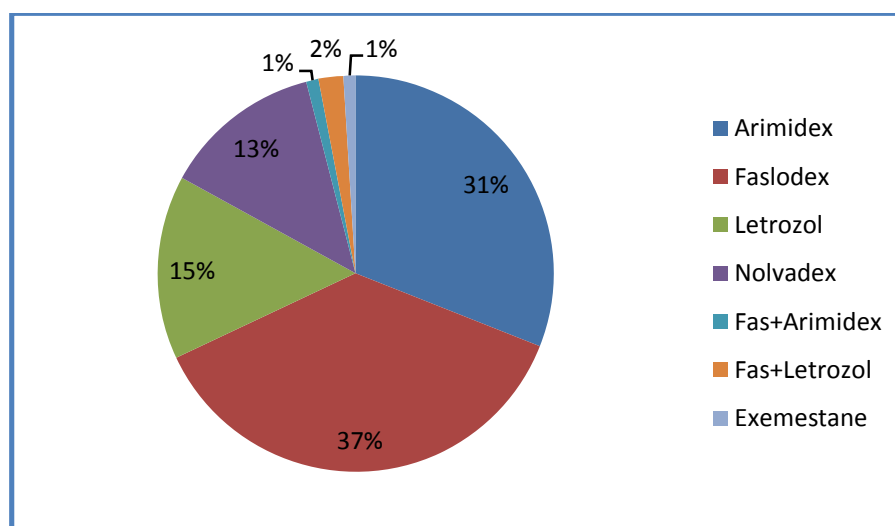


Figure 23. Répartition selon le type d'hormonothérapie

Si on compte les patientes qui ont reçu les anti aromatasés quelle que soit la molécule on trouve 47 patientes (47%), suivi par le Faslodex dans 37 % puis le Nolvadex dans 13% des cas.

Donc nous avons remarqué une répartition plus au moins comparable entre les deux classes thérapeutiques : anti aromatases et anti œstrogènes (47%vs 50%) respectivement.

Tableau 19. Types d'hormonothérapie de première ligne par classe thérapeutique :

	N	%
IA	47	47
Faslodex	37	37
Nolvadex	13	13
Faslodex + IA	3	3
A-LHRH	13	13

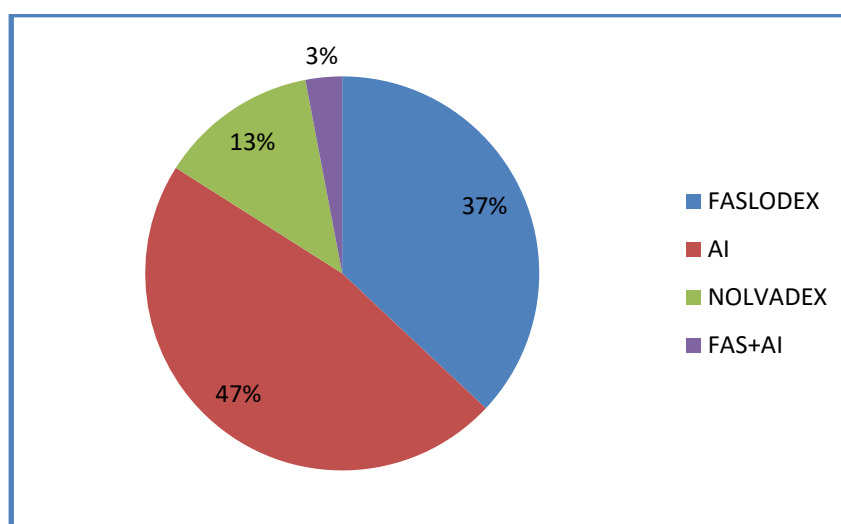


Figure 24. Répartition selon les classes thérapeutiques

4.2.2.2. Données anamnestiques et clinico-histologiques selon le type d'hormonothérapie

Tableau 20. Données anamnestiques et clinico-histologiques selon le type d'hormonothérapie:

		AI	Faslodex	
Age (année)		66.06	59.21	0.031
Ménopausée (%)		95.7%	81.1%	0.031
ATCDS F (%)		21.3%	27%	0.539
Comorbidités		70.2%	45.9%	0.024
T	1-2	17%	38.9%	0.085
	3-4	83%	58.8%	
N	0	36.2%	44.4%	0.288
	1-3	61.8%	55.6%	
Métastases viscérale		52.5%	57.1%	0.687
Histologie	CINS	78.0%	93.3%	0.079
	CLI	22.0%	6.7%	
SBR	2	84.4%	80.0%	0.604
	3	15.6%	20.0%	
Ki-67		19.98	22.97	0.643
RE (+)		73.62	66.25	0.096
RP (+)		49.49	50.97	0.857

On se basant sur le test des échantillons indépendants, les deux groupes thérapeutiques (AI, Faslodex) ont montré une différence significative en matière de moyenne d'âge (66.06 vs 59,21), (P= 0,031), le statut hormonal (95,7 % vs 81,4%), (P=0,031), ainsi que le pourcentage des comorbidités (70,2% vs 45,9%), (P=0,024).

Pour la classification TNM, le SBR, et l'immunohistochimie, il y'a une différence non-significative : T (P=0,085), l'envahissement ganglionnaire (P=0,26), le grade SBR (P=0,55), ainsi que pour le taux de RE (0,09), les RP (0,32) et enfin le Ki-67(0,643).

4.2.2.3. Durée de suivi des patientes sous hormonothérapie de première ligne:

La durée de notre étude est s'étalée du Janvier 2020 jusqu'au Mai 2023 (un maximum de 41 mois).

La moyenne du suivi de nos patientes est de 22,30 mois (1,87- 41 mois).

Tableau 21. Durée de suivi des malades sous hormonothérapie de première ligne.

Variable	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Durée de suivi (mois)	1.87	41	22.30	19.43

4.2.3. Données de la PFS de l'hormonothérapie de première ligne :

La médiane de PFS est défini comme le délai au-delà du quel 50% des patients sont décédés ou progressés.

On analysant les données de notre étude, la médiane de PFS est de **10,69 mois** (95% CI, (9 ,22-12,88), La moyenne de PFS est de 15,23 mois.

Ce paramètre représente l'objectif principal de notre étude.

Tableau 22. PFS de l'hormonothérapie de première ligne

Moyenne	15.2370
Médiane	10.6940
Minimum	.95
Maximum	41.00

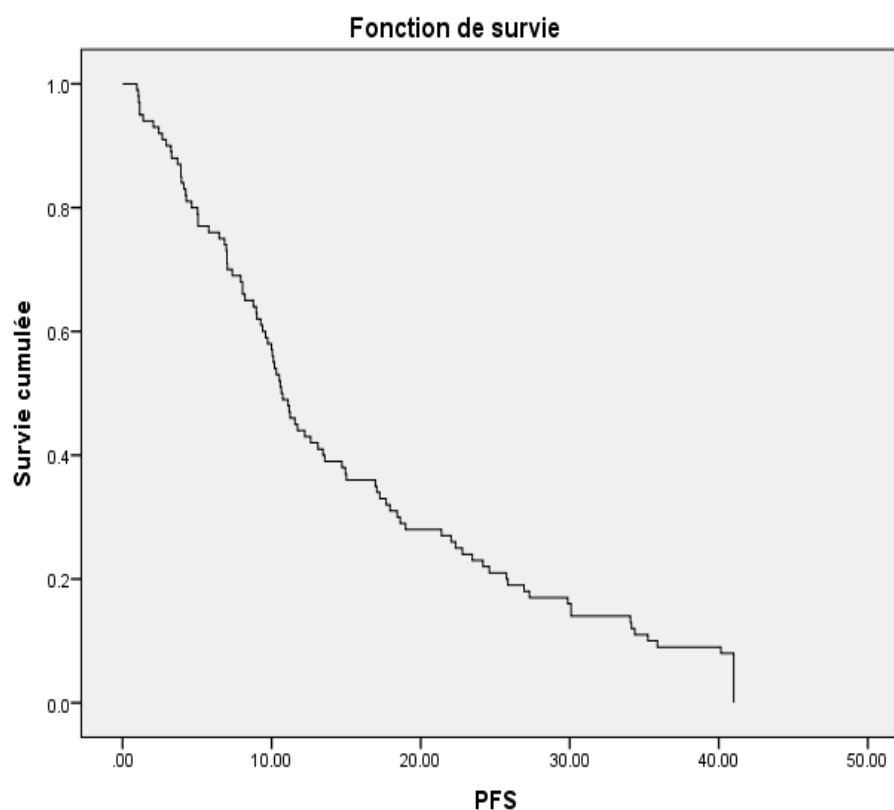


Figure 25. Courbe de PFS sous HT de 1^{ère} ligne du groupe hormono-naive.

4.2.3.1. Données de la PFS selon l'âge :

L'analyse de corrélation bivariée selon le test Khi-deux a montré que l'âge est un facteur qui n'influence pas la PFS ($p= 0,515$).

4.2.3.2. données de la PFS selon le statut hormonal :

Tableau 23. Médiane de PFS selon le statut hormonal :

STATUT_M	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
Ménopausée	10.743	.740	9.292	12.194
Non-ménopausée	10.645	2.328	6.083	15.207
Global	10.645	.723	9.228	12.061

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative ($p=0.703$). La comparaison des moyennes selon le test T de student a montré que le statut hormonal des patientes n'est pas un facteur qui influence la PFS ($p= 0,481$).

4.2.3.3. Données de la PFS selon les ATCDS familiaux :

Tableau 24. Médiane de PFS selon les ATCDS familiaux de cancer :

ATCDS_F	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
Sans	10.579	1.166	8.294	12.864
Avec	10.645	1.256	8.182	13.107
Global	10.645	.723	9.228	12.061

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative ($p=0.863$). La comparaison des moyennes selon le test T de student a montré que les antécédents familiaux de cancer n'est pas un facteur qui influence la PFS ($p= 0,635$).

4.2.3.4. Données de la PFS selon les comorbidités :

Tableau 25. Médiane de PFS selon les comorbidités associées

CO_MORB	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
NON	11.105	.709	9.715	12.494
OUI	10.513	1.148	8.263	12.763
Global	10.645	.723	9.228	12.061

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative ($p=0.655$). La comparaison des moyennes selon le test T de student a montré que les comorbidités des patientes n'influence pas la PFS ($p= 0,820$).

4.2.3.5. Données de la PFS selon le T (TNM)

La comparaison des médianes de PFS selon la taille tumorale T a montré l'existence d'une différence significative, selon la corrélation de Pearson ($p=0.003$).

Tableau 26a. Médiane de PFS selon le T:

T	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
0	41.000	.	.	.
1	13.569	2.495	8.679	18.459
2	6.998	2.414	2.266	11.730
3	9.725	1.533	6.721	12.729
4	11.729	.919	9.928	13.530
Global	10.645	.683	9.305	11.984

Tableau 26 b. Données de la PFS selon le T :

		PFS	T
PFS	Corrélation de Pearson	1	.003
	Sig. (unilatérale)		.489
	N	100	99
T	Corrélation de Pearson	.003	1
	Sig. (unilatérale)	.489	
	N	99	99

4.2.3.6. Données de la PFS selon le N (TNM)

Tableau 27. Médiane de PFS selon le N:

N	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
0	10.119	.690	8.767	11.471
1	10.316	.506	9.324	11.309
2	14.949	5.457	4.253	25.644
3	1.150	.	.	.
Global	10.645	.683	9.305	11.984

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative ($p=0.285$). La comparaison des moyennes selon le test ANOVA a montré que le N du TNM n'est pas un facteur qui influence la PFS ($p= 0,128$).

4.2.3.7. Données de la PFS selon le type histologique :

Tableau 28. Médiane de PFS selon le type histologique:

HISTO2	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
CINS	10.645	.962	8.759	12.530
CLI	14.719	7.829	.000	30.064
Global	11.105	.825	9.489	12.721

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative ($p=0.527$). La comparaison des moyennes selon le test t de student a montré que le type histologique n'est pas un facteur qui influence la PFS ($p= 0,324$).

4.2.3.8. Données de la PFS selon le grade SBR :

Tableau 29. Médiane de PFS selon le grade SBR:

SBR	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
0	10.579	.	.	.
1	7.359	3.170	1.145	13.573
2	10.743	.795	9.185	12.301
3	11.236	3.450	4.475	17.998
Global	10.645	.723	9.228	12.061

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative ($p=0.751$). La comparaison des moyennes selon le test ANOVA a montré que le grade SBR n'est pas un facteur qui influence la PFS ($p= 0,713$).

4.2.3.9. Données de la PFS selon les récepteurs à l'œstrogène :

Le test de corrélation bivariée a montré que le taux de récepteurs à l'œstrogène n'a pas d'influence significative sur la PFS ($p= 0,101$).

4.2.3.10. Données de la PFS selon les récepteurs à la progestérone :

Le test de corrélation bivariée a montré que le taux de récepteurs à la progestérone n'a pas d'influence significative sur la PFS ($p= 0,084$).

4.2.3.11. Données de la PFS selon le Ki-67 :

L'analyse univariée selon le test Khi-deux a montré que le pourcentage du Ki-67 influence significativement la PFS ($p=0,046$).

Tableau 30. Données de la PFS selon le Ki-67

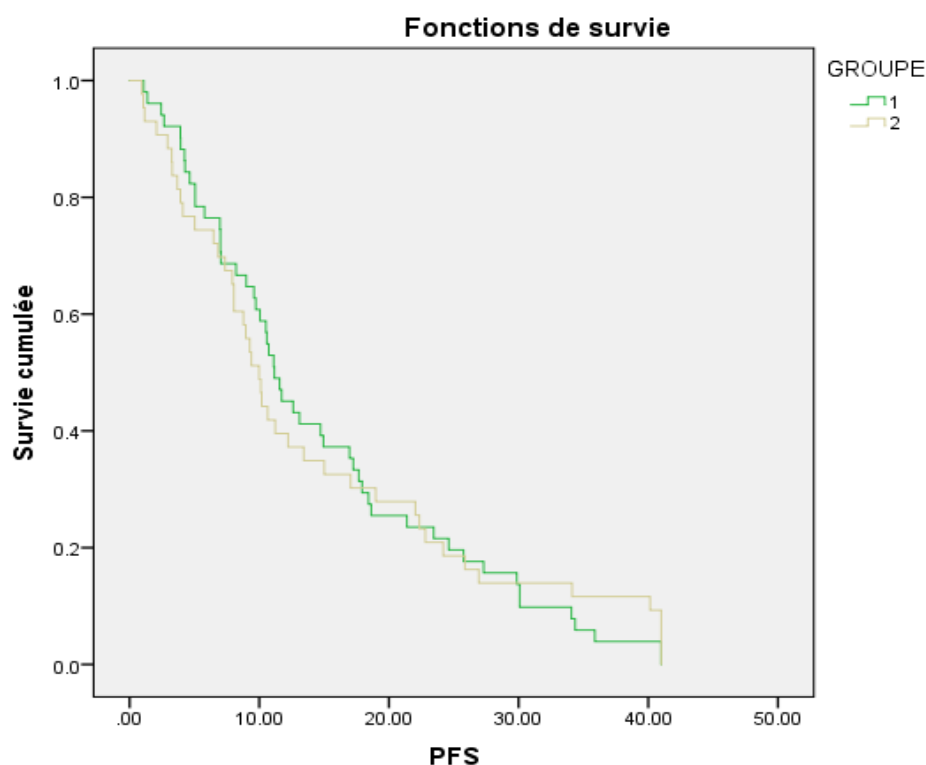
		PFS	KI67
PFS	Corrélation de Pearson	1	-.046
	Sig. (bilatérale)		.660
	N	100	94
KI67	Corrélation de Pearson	-.046	1
	Sig. (bilatérale)	.660	
	N	94	94

4.2.3.12. Données de la PFS selon le groupe moléculaire :

La comparaison des médianes de PFS selon le test de Wilcoxon a montré une supériorité de la médiane de PFS du groupe luminal A par rapport au groupe B, respectivement 11.17 (11,89-17,81) et 9,98 mois (10,80-18,21), cette différence n'est pas significative statistiquement ($p=0.357$).

Tableau 31. Médiane de PFS selon le groupe moléculaire :

GROUPE	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
	13.569	15.270	.000	43.499
A	11.170	1.072	9.069	13.272
B	9.988	.797	8.426	11.550
Global	10.645	.723	9.228	12.061



1 : Lum A, 2 : Lum B

Figure 26. PFS selon le groupe moléculaire

4.2.3.13. Données de la PFS selon le type d'hormonothérapie première :

La comparaison des médianes de PFS entre Faslodex et inhibiteurs de l'aromatase selon le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative ($p=0.104$). La comparaison des moyennes selon le test t de student a montré que le type d'hormonothérapie utilisée n'est pas un facteur qui influence la PFS ($p= 0,219$).

Tableau 32. Médiane de PFS selon le type d'hormonothérapie de première ligne

HT	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
Faslodex	11.565	2.004	7.637	15.493
IA	8.772	1.565	5.705	11.839
IA+Faslodex	10.743	.080	10.586	10.901
Nolvadex	18.431	6.358	5.969	30.893
Global	10.645	.723	9.228	12.061

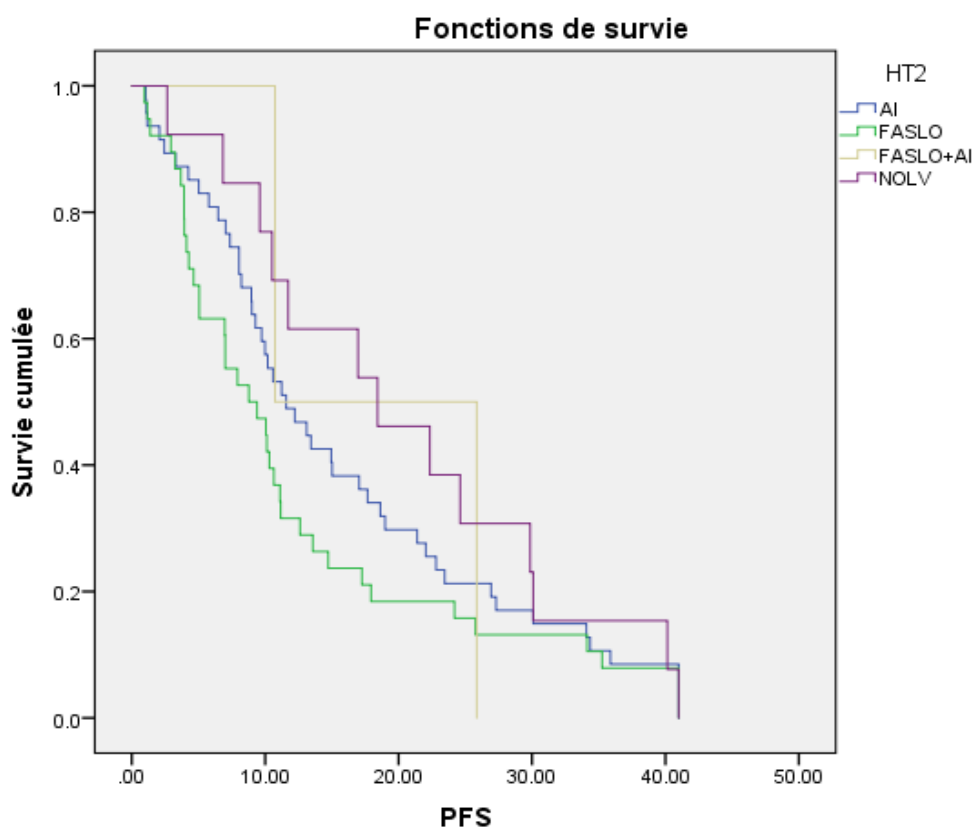


Figure 27. PFS selon le type d'hormonothérapie

Concernant la médiane de PFS selon les différentes molécules, nous avons remarqué qu'avec les AI la médiane est de 11,56 mois, avec le Faslodex est de 8,77 mois, dans le cas d'association des deux classes est de 10,74 mois, alors qu'elle est atteinte le 18,43 mois avec le Nolvadex (mais faible échantillon).

4.2.3.14. Données de la PFS selon le type et le site de métastases :

Tableau 33.a. PFS selon le type et le site des métastases

SITE_M	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
Os	12.616	1.743	9.199	16.033
Viscérale	10.053	1.930	6.271	13.836
Mixte	7.359	1.005	5.389	9.329
Global	10.743	.698	9.375	12.111

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon a montré que la présence de métastases viscérales réduit la PFS de manière significative ($p=0.004$). La comparaison des moyennes de PFS selon la présence ou l'absence de métastases viscérales selon le test T de

student a montré que la présence de métastases viscérales réduit la PFS de manière significative ($p= 0,038$).

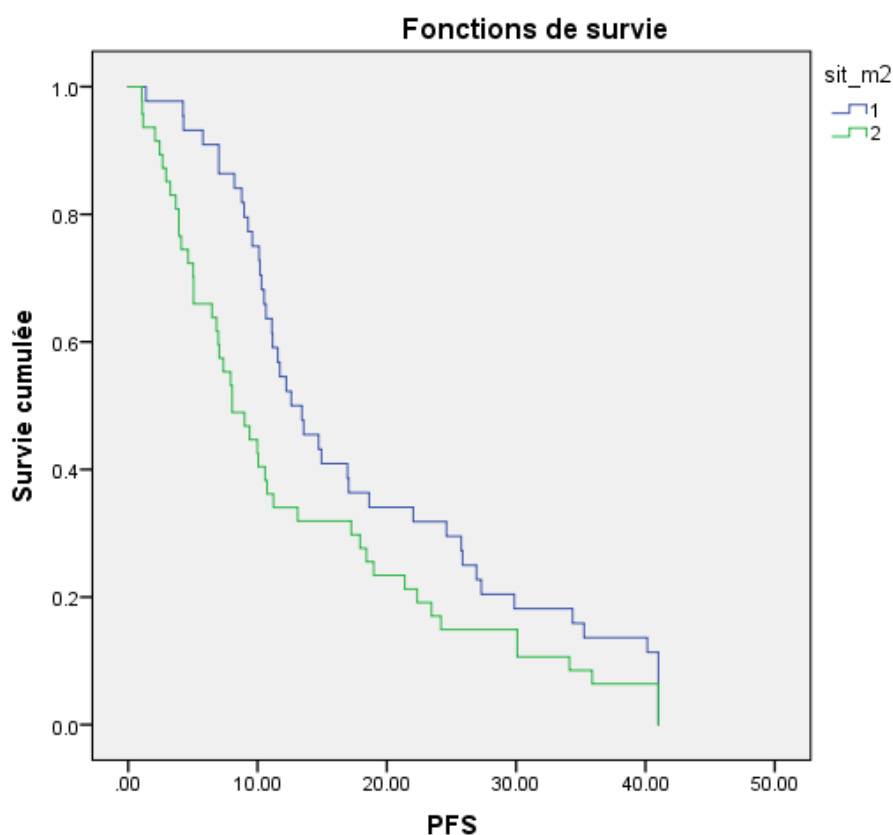


Figure 28. PFS selon la présence ou non de métastases viscérales
1 : sans, 2 : avec

Tableau 33.b. PFS en fonction du nombre de métastases

NBRE_M	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
Unique	13.437	4.149	5.306	21.569
Oligo	10.743	1.799	7.218	14.269
Multiplés	10.513	.584	9.368	11.659
Global	10.645	.723	9.228	12.061

La comparaison des médianes selon le test de Wilcoxon a montré que le nombre de métastases n'influence pas la PFS ($p=0.923$). La comparaison des moyennes de PFS selon le test ANOVA a montré que le nombre de métastases (Unique, oligo, multiples) n'influence pas la ($p= 0,875$).

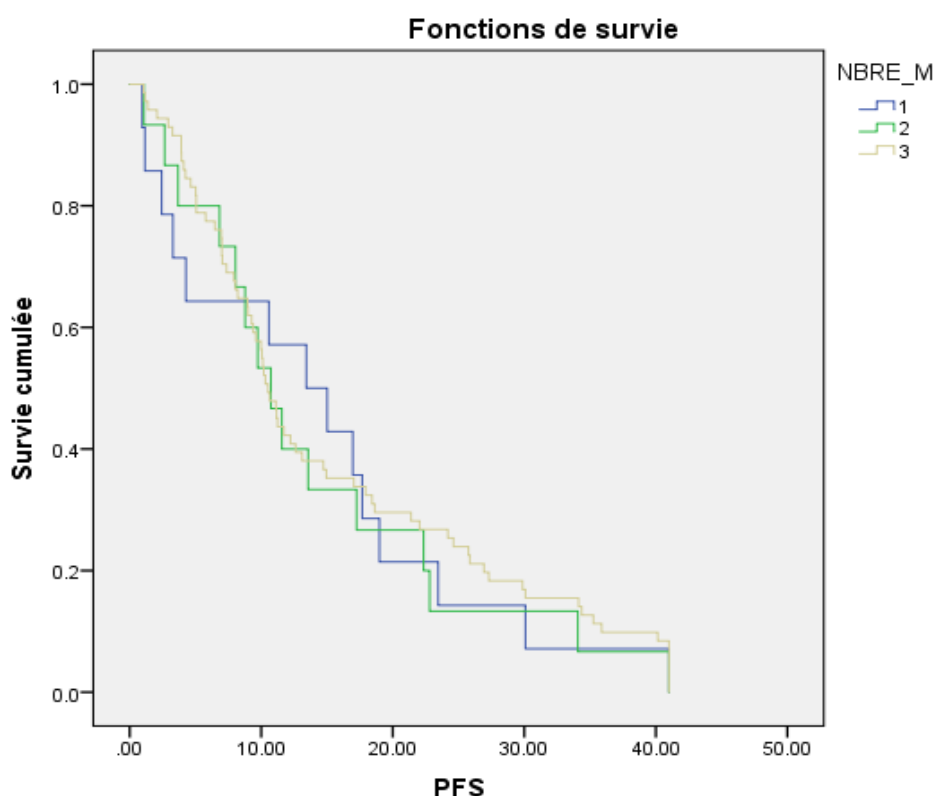


Figure 29. PFS selon le type de métastases
1 : Unique, 2 : Oligo, 3 : Multiples

4.2.4. Données de la réponse à 6 mois :

Le taux de réponse objective définie comme la somme des réponses complètes et partielles chez des patientes avec une maladie mesurable à l'inclusion)

Tableau 34. Taux de réponse à six mois.

	N	%
NP	6	6.0
PD	14	14.0
RC	3	3.0
RP	35	35.0
SD	42	42.0
Total	100	100.0

Dans notre série, le taux de réponse objective à 6 mois est de 38%, dont 3 réponses complètes et 35 avec une réponse partielle.

Quatorze patientes (14) ayant progressé dans les 6 mois du début du traitement déterminant ainsi le groupe qui présente une hormonorésistance primaire.

Chez six patientes, l'évaluation n'a pas été faite soit par décès (2 patientes) ou puisque les malades ont été perdues de vue avant la première évaluation (4 malades).

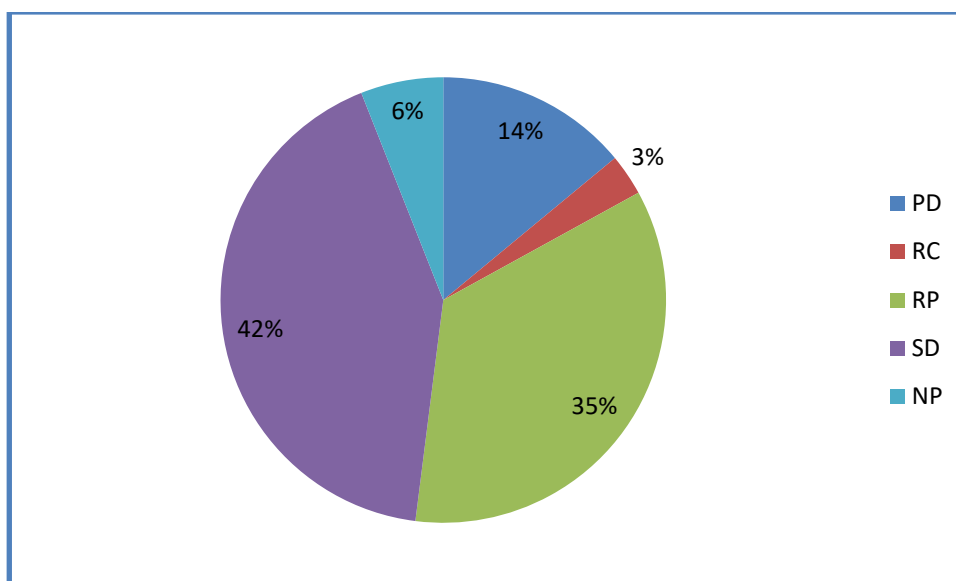


Figure 30. Réponse à 6 mois

4.2.4.1. Données de la réponse objective a 6 mois selon le type d'hormonothérapie première :

Selon le type d'hormonothérapie de première ligne, il n'existe pas de différence significative entre les anti aromatasés et le Faslodex en ce qui concerne la réponse objective à 6 mois ($p=0,439$).

Tableau 35. RO selon les types d'hormonothérapie

		REP_6M				Total
		RC	RP	SD	PD	
Faslodex	Effectif	8 _a	16 _a	19 _a	1 _a	44
	%	61.5%	47.1%	63.3%	100.0%	56.4%
IA	Effectif	5 _a	18 _a	11 _a	0 _a	34
	%	38.5%	52.9%	36.7%	0.0%	43.6%
Total	Effectif	13	34	30	1	78
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

4.2.4.2. Données de PFS selon la réponse objective à 6 mois :

Tableau 36. Médiane de PFS selon le taux de Réponse objective :

REP_6M	Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
1	5.782	1.813	2.228	9.336
2	11.236	1.455	8.384	14.088
3	14.719	1.943	10.911	18.527
4	16.953	11.159	.000	38.825
Global	11.170	1.019	9.173	13.168

La comparaison des médianes a montré une différence significative en termes de PFS qui augmente avec l'ampleur de la réponse à 6 mois. $p < 0.005$

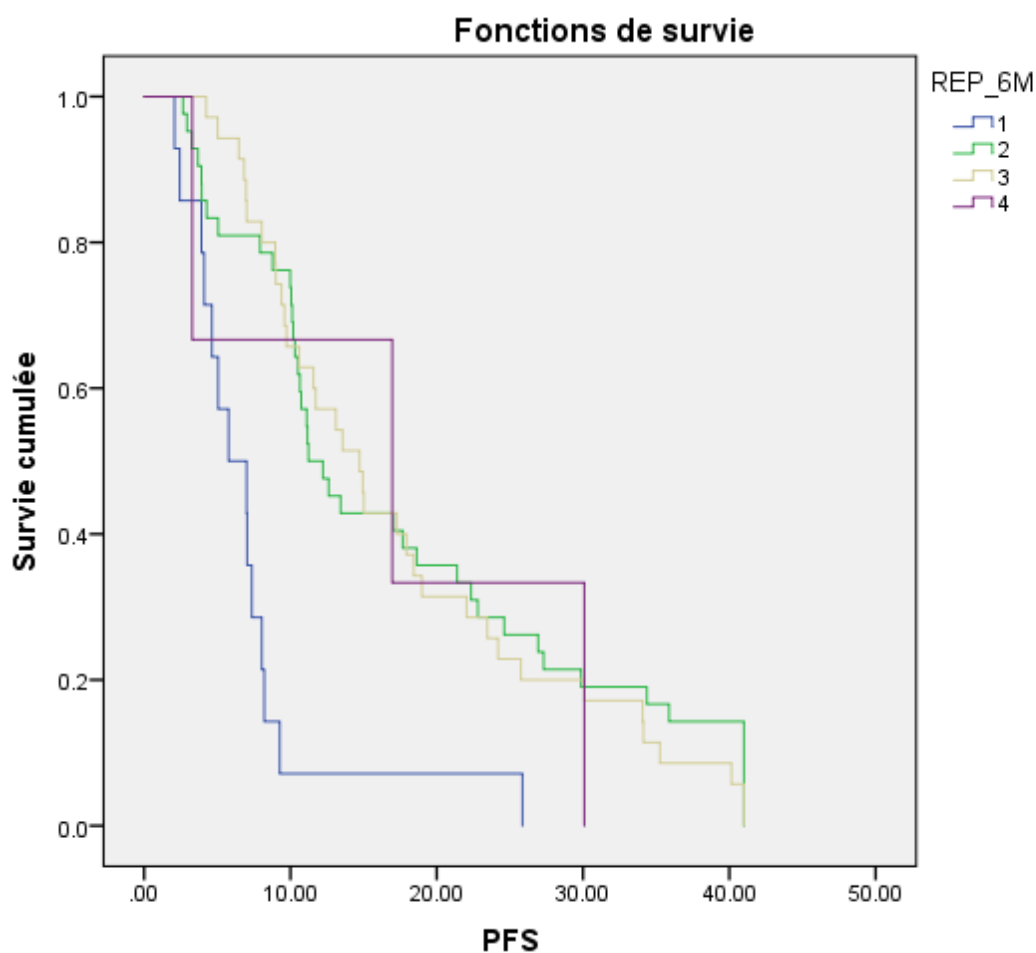


Figure 31. PFS selon le taux de réponse objective à 6 mois
1 : PD, 2 : SD, 3 : RP, 4 : RC

4.3. DONNEES D'EFFICACITE CLINIQUE :

Le taux de bénéfice clinique définit comme la somme des réponses complètes, des réponses partielles, et de la stabilisation de la maladie ≥ 24 semaines).

Le taux de bénéfice clinique dans les 06 mois du traitement par hormonothérapie est de 80% des patientes dans notre série.

La plupart des patientes ont rapporté une amélioration de leurs état général, une régression des douleurs voir même la diminution du recours aux antalgiques.

4.4. DONNEES DE L'EVOLUTION SOUS HORMONOTHERAPIE

Tableau 37. L'évolution sous hormonothérapie : réponse finale

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	NP	6	6.0	6.0	6.0
	PD	52	52.0	52.0	58.0
	RC	4	4.0	4.0	62.0
	RP	16	16.0	16.0	78.0
	SD	22	22.0	22.0	100.0
	Total	100	100.0	100.0	

Durant la période de suivi des patientes, 52 d'entre elles ont progressé, 22 sont restées stables, 16 ont répondu partiellement au traitement alors que 4 femmes ont présenté une réponse complète

4.5. DONNEES DE LA TOLERANCE:

Il est difficile de préciser les effets secondaires liés à chaque traitement hormonal, Quatre-vingt-quatre pour cent (84%) des patientes ont rapporté des effets indésirables modérés ou minimes, dont les bouffées de chaleur représentent le maître symptôme.

Trois patientes sous Nolvadex ont développé des kystes ou des fibromes mais aucun n'est compliqué ni nécessite une chirurgie.

Plus de 80 % des patientes sous anti aromatasés ont reçu une supplémentation en calcium et en vitamine D3 au moins une fois, la majorité entre elles misent sous bisphosphonates à titre préventif tous les 03 à 06 mois selon les données de la DMO.

Plus de 60% ont rapporté la notion d'arthralgie ou myalgie durant le traitement.

Aucune interruption du traitement liée à la mal tolérance de l'une des molécules d'hormonothérapie n'est enregistrée.

4.6. DONNEES DE LA SURVIE DES PTIENTES

Dans notre série trente-deux patientes ont été perdues de vue, alors que 10 sont décédées.

Tableau 38. Devenir des patientes

Paramètres	Boudersa Etude Multicentrique (Algérie)N=100	
	N°	%
PDV	32	32
Décès	10	10

Tableau 39. Données de survie globale

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
OS	98	1.87	41.00	22.6600	13.27999
N valide (liste)	98				

4.7. DONNEES DE L'IMPACT D'HORMONOTHERAPIE SUR LA QUALITE DE VIE:

Au début de recrutement en 2020, et avant de commencer le traitement, suite au fait de proposer une hormonothérapie, la majorité des patientes ont transmis leurs craintes sur son efficacité par rapport à la chimiothérapie.

Tandis que cette idée s'est atténuée au fil des recrutements ultérieurs.

La majorité de nos patientes ont rapporté que le traitement par une hormonothérapie n'a pas impacté leurs vie quotidienne, malgré la survenue de certains effets indésirables liés au blocage des hormones féminines (l'œstrogène et la progestérone) connues pour leurs rôle bénéfique pour la santé et le bien être des femmes.

Les troubles de l'humeur, la fatigue, l'anxiété, la perturbation du sommeil représentent les effets les plus remarquables, mais ces signes jugés acceptables par les patientes.

En effet, cette hormonothérapie a permis de préserver la qualité de vie d'après les patientes mais aussi selon l'analyse des données sur les dossiers des malades.

4.8. DONNEES DES PRATICIENS QUI PARTICIPENT AU RECRUTEMENT:

Quatre services d'oncologie médicale situés à l'Est de l'Algérie ont été choisis comme centres investigateurs, et plusieurs oncologues ont été sollicités pour participer à ce travail dont leur expérience professionnelle varie de 4 à plus de 30 ans.

Et comme c'est une étude observationnelle, dont le choix du traitement est laissé complètement aux préférences du praticien, nous avons constaté durant la première année une réticence à donner de l'hormonothérapie surtout par les jeunes oncologues qui ont moins de 05 ans d'expérience.

Nous avons constaté durant les deux ans après que les habitudes de prescriptions ont nettement changé en faveur de l'hormonothérapie.

4.9. TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE THERAPEUTIQUE:

Concernant le traitement de deuxième ligne thérapeutique, sur les 52 malades qui ont progressé, 51 ont reçu une deuxième ligne. Vingt-quatre patientes ont reçu une hormonothérapie dont deux avec une thérapie ciblée 1 Everolimus et 1 Palbociclib.

Vingt-sept ont reçu une chimiothérapie, et enfin une malade est décédée avant de changer le traitement.

Le non disponibilité des tests pour détecter les mutations et donc pour mieux comprendre l'hormonorésistance, a empêché une meilleure sélection des patientes éligibles à une hormonothérapie de deuxième ligne de celles qui sont candidates à une chimiothérapie.

4.10. DONNEES DU GROUPE DE RECIDIVE METASTATIQUE APRES HORMONOTHERAPIE :

Durant notre travail nous avons effectué une analyse secondaire d'un échantillon de patientes ayant reçu une hormonothérapie pour une récurrence métastatique, après une hormonothérapie adjuvante. Les données ont été récoltées à partir des dossiers de malades.

Par la suite nous avons fait une comparaison des résultats avec notre groupe de patientes hormono naïves selon des critères clinico-histologiques ainsi que des données thérapeutiques et de la PFS pour chaque groupe. Quarante-Cinq (45) patientes ont été incluses dans le bras récurrence.

La médiane de PFS de ce groupe hormono-récurrence est de 12,97 mois.

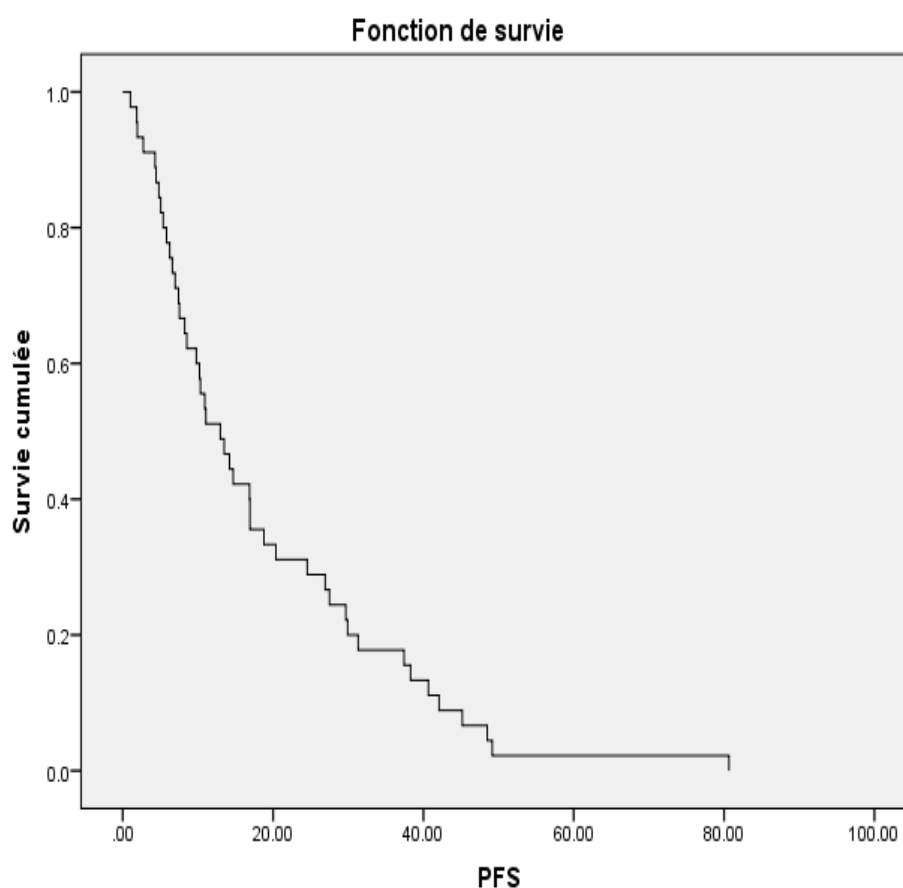


Figure 32 : Courbe de PFS de l'HT de 1ère ligne dans le groupe récurrence après hormonothérapie

Tableau 40. Données anamnestiques, clinico-histologiques et thérapeutiques du groupe hormono récidive métastatique:

SEIN M+ HORMONO RECIDIVE		N : 45
Age (année)		57.87
Ménopausée (%)		80%
ATCDS F DE KC (%)		24%
Comorbidités		42%
Métastases viscérales		13,3%
M+ multiple		66.7%
Histologie	CINS	80%
	CLI	15,6%
SBR	2	78%
	3	14,6%
Ki-67 > 20%		37,6%
RE (+) > 60%		62,5 %
RP (+) > 60%		57,2%
Type d'HT	AI	55,6%
	AO	44,5%
	AI+AO	/
	A-LHRH	4%
Médiane de la PFS		12.97 mois
Taux de réponse à 6 mois		33,4%
Evolution	RC	4,4%
	RP	13,3%
	SD	15,6%
	PD	64,4%
TRT 2 L	HT	37,8 %
	CT	22 ,2 %
	NP	40%
EVENEMENT OS		33,3%

4.11. DONNEES DU GROUPE LUMINAL METASTATIQUE AYANT RECU UNE CHIMIOTHERAPIE :

Durant notre travail nous avons effectué une analyse secondaire d'un échantillon de patientes ayant reçu en 1^{ère} ligne une chimiothérapie pour un cancer du sein luminal métastatique de NOVO. Les données ont été collectées à partir des dossiers de malades.

Par la suite nous avons fait une comparaison des résultats avec le groupe de patientes de notre étude sous hormonothérapie de 1^{ère} ligne, selon des critères clinico-histologiques ainsi que des données thérapeutiques et de la PFS pour chaque groupe.

Soixante-sept (67) patientes ont été incluses dans le bras chimiothérapie.

Dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie, 41,8% ont reçu une bi-chimiothérapie type AT (Doxorubicine /Docétaxel), 16,4% ont reçu le Docétaxel, 11,9% la Capécitabine, et 13,4% une chimiothérapie associé au Bévacicumab.

La médiane de PFS de ce groupe de chimiothérapie est de 7,81 mois.

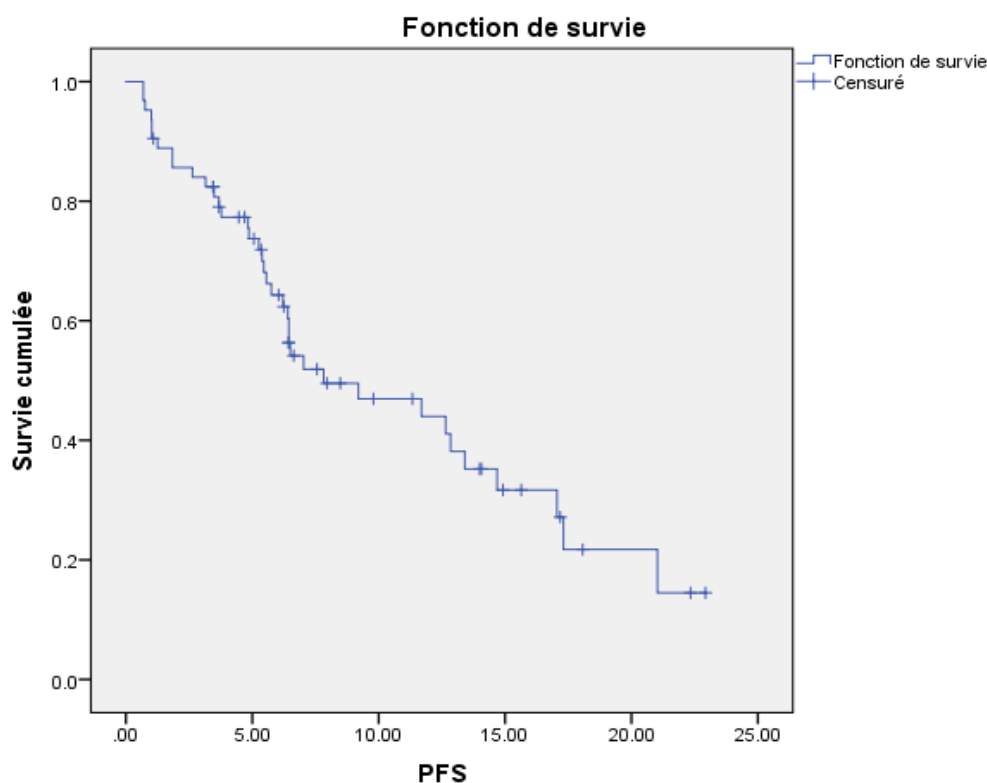


Figure 33 : Courbe de PFS sous chimiothérapie de 1^{ère} ligne dans le groupe luminal M+

Tableau 41. Données anamnestiques, clinico-histologiques et thérapeutiques du groupe ayant reçu une chimiothérapie en première ligne.

		CT (N=67)
Age (moyen, année)		52.24
Ménopausée (%)		/
ATCDS F DE KC (%)		22,3 %
Comorbidités		38 %
Métastases viscérales		52,2%
M+ multiple		/
Histologie	CINS	76,1%
	CLI	16,4%
SBR	2	81,3 %
	3	15,6%
Ki-67>20%		46,3%
RE (+)>60%		47 %
RP (+)> 60%		32 %
AT		41,8%
T		16,4%
CT+BEVA		13,4%
XEL		11,9 %
AUTRES		13,4%
Médiane de la PFS		7.81mois
Taux de réponse à 6 m		/
Evolution	RC	0 %
	RP	17,9%
	SD	17,9 %
	PD	41,8 %
HT		25,4 %
TRT 2 L	CT	25 ,4 %
	NP	34,3 %
EVENEMENT SG		60 %

5. DISCUSSION

5. DISCUSSION :

5.1. DONNÉES D'ADMISSION :

5.1.1. Données anamnestiques :

Pour les données anamnestiques et cliniques de notre série, nous avons constaté une rareté des études épidémiologiques portant spécifiquement sur le cancer du sein luminal métastatique sous hormonothérapie de première ligne surtout sans les CDK4/6 inhibiteurs.

Durant notre recherche nous n'avons pas trouvé des publications nationales, Maghrébines ou Arabes pour l'étude comparative de nos résultats.

En revanche, on a trouvé plusieurs études Françaises et mondiales qui parlent des cancers mammaires métastatiques RH+ , que ce soit sous hormonothérapie ou sous chimiothérapie.

En effet, on a sélectionné 04 études pour l'analyse comparative des sous-groupes.

La première étude sélectionnée est intitulée « *Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor positive HER2-negative metastatic breast cancer patients* » de E. Jacquet et son équipe ; qui est une étude Française multicentrique rétrospective, portant sur les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2, entre l'année 2008 et 2014. Au total 2733 patientes ont été traitées par hormonothérapie de première ligne avant l'ère des CDK4/6 inhibiteur, l'objectif principal était la survie globale et l'objectif secondaire été la PFS (Survie sans progression). Les résultats ont été publiés en 2018 ⁽¹⁵⁷⁾.

La deuxième étude est celle du Dr J. Simon « *Survival in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study* ». C'est une étude mono-centrique comparative qui s'est déroulée dans le centre du Cote d'Or, basée sur la collecte des données à partir du registre du service. Elle a inclus 557 patientes, dont 288 ont reçu une hormonothérapie de première ligne et 277 ont reçu une chimiothérapie. Les objectifs principaux étaient la PFS et l'OS. Les résultats ont été publiés en 2020 ⁽¹⁵⁸⁾.

L'étude multicentrique Française du Dr Le Saux « *Assessment of the efficacy of successive endocrine therapies in hormone receptor-positive and HER2-negative metastatic*

breast cancer: a real-life multicentre national study», est sélectionnée pour la comparaison. Elle a inclus 9921 patientes, dont 4195 ont reçu une hormonothérapie de première ligne. L'objectif principal était la PFS. Les résultats ont été publiés en 2019 ⁽¹⁵⁹⁾.

Et enfin la quatrième qui est une revue du Dr Kurosky et son équipe « *Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER+/HER-2- Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review* ». C'était une étude multicentrique, internationale conduite au Canada, dont l'objectif principal était la PFS et l'OS chez des patientes qui ont reçu au moins deux lignes d'hormonothérapie ou de chimiothérapie suite à un cancer du sein métastatique luminal. Les résultats ont été publiés en 2017 ⁽¹⁶⁰⁾.

Le choix des 04 études pour la comparaison de nos résultats est justifiée par le fait que les trois premières sont des études Françaises, il y'a donc une ressemblance liée aux dimensions géographiques méditerranéennes et la quatrième est une revue internationale, incluant 07 pays d'Amérique et d'Europe donc, représentant l'épidémiologie mondiale.

Un autre critère de sélection est que ces études ont été faites avant l'année 2021 et la révolution induite par l'introduction systématique des inhibiteurs CDK4/6.

Toutefois, il est important de remarquer que dans ces études, le nombre des patientes incluses est beaucoup plus important par rapport à notre échantillon.

5.1.1.1. L'âge :

L'âge de nos patientes se situe entre 33 et 99 ans. La moyenne d'âge est de 62,88 ans et la médiane est de 62,5. La tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 50 et 70 ans dans 55% des cas.

Dans l'étude Française du Dr J. Simon, l'âge médian était de 73 ans (61-80 ans). Ce qui est nettement supérieur à notre série.

Dans l'étude multicentrique Européenne du dr Kurosky, l'âge médian était 63.61 ans (30-91 ans), ce qui est comparable à notre série.

Dans les études françaises de Le Saux et du E. Jacquet, le médian d'âge était 66 ans (26-96 ans). Il est légèrement supérieur à nos résultats. Cette différence relative est expliquée par le fait que l'âge médian de survenue du cancer mammaire en Algérie est inférieur à l'âge mondial (47 ans) ⁽¹⁶¹⁾.

Malgré ça, la médiane d'âge dans notre série reste plus élevée par rapport au chiffre national, ce qui suggère que l'âge avancé est l'un des critères du choix de l'hormonothérapie comme une option préférée, pour éviter les toxicités liées à la chimiothérapie qui semble être néfaste chez cette population fragile.

5.1.1.2. Activités génitales :

La proportion de patientes ménopausées dans notre série était de 85 %, ces résultats sont inférieurs à ceux de Kurosky (92,9%), mais comparables à ceux de Jacquet (82,8 %) et Simon (88%). Dans l'étude française du Le Saux, le statut hormonal des femmes n'est pas mentionné.

Les habitudes de prescription des oncologues semblent être le facteur principal de cette sélection, qu'ils ont habituellement une tendance à privilégier l'utilisation d'hormonothérapie pour les femmes âgées ménopausées, mais pas pour les femmes jeunes pré-ménopausées, chez qui ils privilégient la chimiothérapie.

Une autre raison qui peut expliquer cette attitude, c'est bien que la plupart des études sur l'hormonothérapie de première ligne métastatique ont inclus majoritairement des femmes ménopausées, ce qui a justifié les habitudes de prescription des praticiens.

En Algérie, l'âge moyen de survenu d'un cancer du sein est de 48 ans, qui est inférieur à la moyenne d'âge mondiale (55 ans), mais malgré ça il n'y a que 15% de femmes pré ménopausées dans notre série ⁽¹⁶²⁾.

5.1.1.3. Antécédents carcinologiques :

Les antécédents d'un cancer : Dans notre étude 26 patientes présentent au moins un antécédent familial de cancer que ce soit de premier ou de deuxième degré, dont un maximum de 5 cas familiaux.

Treize femmes présentent des antécédents familiaux de cancer du sein, 6 cas de cancers colorectaux, 5 cancers gynécologiques (2 de ovaire, 1 du col, 1 utérin), 1 cancer hépatique, 1 gastrique, 1 pancréatique, 1 thyroïdien, 1 ORL, 1 cérébral, et enfin 02 urologiques (prostate et rein).

Si on voit le pourcentage par type du cancer nous avons remarqué que le cancer du sein et le colorectal sont les plus présents dans notre échantillons. Ces deux tumeurs sont connues

par leurs fortes composantes héréditaires familiales. Ce qui concorde avec la littérature, qui parle d'un pourcentage à l'alentour de 10% de contexte héréditaire et familial dans le cancer du sein ⁽¹⁶³⁾.

Nous avons constaté l'absence de consultation d'oncogénétique chez ces patientes ainsi que les autres membres de la famille, malgré l'incidence élevée des cas étudiés présentant des antécédents carcinologiques. Aucun test génétique à la recherche des mutations BRACA1, BRCA2 n'est effectué. L'absence de plateforme solide de biologie moléculaire semble être le facteur principal.

Concernant les autres études comparatives, ce paramètre d'antécédents carcinologiques n'a pas été étudié puisqu'il n'est pas considéré comme lié directement à l'efficacité thérapeutique (PFS).

5.1.1.4. Les Comorbidités:

Dans notre étude 62% de nos malades présentent au minimum une comorbidité associée, dont 36% avec deux ou plus.

Quant à l'étude de Simon, le nombre de patientes avec des tares dépasse un peu la moitié des cas (54%).

Dans l'étude de Kurosky, 58,4% des patientes présentent des tares, une seule dans 45,02% des cas ou plus dans 13,4%.

Dans notre série, vu le pourcentage élevé des malades qui présentent une comorbidité, ainsi que le nombre de ces dernières par malade, nous pouvons déduire que le choix de la prescription d'hormonothérapie pourrait être influencé par ce paramètre. Les praticiens ont une tendance à utiliser l'hormonothérapie chez les patientes avec comorbidités pour éviter la décompensation de ces dernières, et la dégradation de la qualité de vie liée aux effets secondaires de la chimiothérapie.

L'hypertension et le diabète de type II représentent les deux principales comorbidités qui sont liées au cancer mammaire métastatique dans notre série. Ces deux complications sont responsables d'une immunosuppression et d'une fragilité qui fait que le cancer trouve un milieu fertile pour se proliférer, d'autre part certaines thérapeutiques ont été identifiées comme des facteurs de risque pour les cancers du sein comme les inhibiteurs calciques dans le traitement de l'HTA, selon une étude Américaine ⁽¹⁶⁴⁾.

Ce paramètre n'a pas été vérifié dans notre étude par manque de précision sur le type du traitement antihypertenseur sur les dossiers des malades.

Concernant l'association du cancer du sein avec un diabète de type 2, 24 cas ont été recensés. Selon une revue Française, il a été démontré qu'il y a une augmentation d'incidence du cancer du sein chez les malades diabétiques, cette corrélation peut être expliquée par l'existence de facteurs de risque communs entre les deux tel que le surpoids, l'alimentation, la sédentarité ainsi que l'impact de certaines thérapeutiques ⁽¹⁶⁵⁾.

Quant à la dysthyroïdie, nous avons compté l'existence d'une association thyroïde-cancer du sein dans 8 cas. Selon une revue Française qui a analysé les résultats de 22 études, il a été constaté l'existence d'un lien significatif épidémiologique et biologique entre l'hyperthyroïdie et le risque de survenue d'un cancer mammaire dans 15 d'entre elles ⁽¹⁶⁶⁾.

Nous avons noté un antécédent de cholécystectomies dans notre série dans 6% des cas. Selon la littérature, le risque carcinologique de certains cancers (notamment la vésicule biliaire et le colon) en cas de cholécystectomie est lié à la présence de calculs vésiculaires en premier lieu et non à la cholécystectomie elle-même ⁽¹⁶⁷⁾.

Même constatation avec une étude de cohorte menée en Corée du sud, qui a montré l'existence de corrélation entre la cholécystectomie et la survenue des cancers de façon générale on se basant de principe que les deux groupes présentent de calculs au départ. Cependant il nous faut plus d'investigations pour connaître le mécanisme physiopathologique ⁽¹⁶⁸⁾.

D'après notre recherche bibliographique nous n'avons pas trouvé une relation particulière entre la cholécystectomie et le cancer du sein, et on peut suggérer que ce point mérite d'être un sujet de recherche ultérieure.

Les cardiopathies à leur tour sont été observées chez 8 patientes dans notre série. D'après une large cohorte ayant comme objectif la recherche de corrélation entre l'insuffisance cardiaque et la survenue d'un cancer, il a été démontré l'augmentation significative de l'incidence des cancers dans cette population ⁽¹⁶⁹⁾.

Tableau 42. Comparaison des données anamnestiques :

Paramètres	Boudersa Etude Multi- centrique (Algérie) N=100	E. Jacquet de multi- centrique (France) N=2733	Simon Etude mono- centrique (Côte d'Or) N= 280	Le Saux Etude multi- centrique (France) N= 4151	Kurosky Revue multi- centrique (International) N=582
Age :					
Moyenne	62,88	X	X	X	64.06
Médiane	62,5	66.0	73	66	63.61
range	(33-99)	(26-95)	(61-80)	(26-96)	(30-91)
Ménopause	(85) 85 %	(2263) 82,8%	(245) 88%	X	(541) 92,96%
Antécédents Familiaux	(26) 26%	X	X	X	X
Comorbidités	(61) 61 %	X	(150) 54%	X	(340) 58,4%

5.1.1.5. Histoire de la maladie :

Le principale mode de révélation dans notre série est l'autopalpation d'un nodule mammaire (66%) comme pour la population générale du cancer du sein. Nous avons remarqué que les signes locaux sont le plus souvent révélateurs de la maladie métastatique, néanmoins certaines lésions métastatiques symptomatiques étaient le mode de révélation comme on a vu avec les douleurs osseuses ayant révélé 10 cas. Cela peut être expliqué par le manque de spécificité des signes de la maladie métastatique qui sont rarement rattachés à un cancer par les malades mais aussi par les praticiens, contrairement aux signes locaux mammaires qui sont habituellement plus alarmants.

D'un autre côté, nous avons constaté la faible implication du dépistage dans le diagnostic, raison pour laquelle ce dernier se fait en phase métastatique. Cela prouve que le programme de dépistage actuellement en place n'est pas efficace, malgré les efforts fournis dans la sensibilisation et les objectifs bien tracés dans le plan cancer 2015-2019.

Le délai moyen d'attente pour la majorité des patientes entre le diagnostic et le début du traitement est relativement lent. Déjà expliqué par le retard de l'exploration à visée diagnostique et rentrant dans le cadre du bilan d'extension, d'après l'interrogatoire des malades. Mais en regardant les années de recrutement des patientes (2020-2021), la pandémie

Covid 19 semble être un facteur essentiel qui a impacté négativement sur l'accès et le déroulement des examens complémentaires, par le confinement, la peur des contaminations en milieu médical, avec l'arrêt total des campagnes de dépistage durant cette période, ce qui a engendré une légère augmentation des formes métastatiques diagnostiquées dans cette période.

5.1.2. Données cliniques :

Tableau 43. Comparaison des données cliniques

Paramètres	Boudersa	Jacquet	Simon	Le Saux	Kurosky
c T % (N°)					
1-2	27	X	61 (172)	X	X
3-4	71	X	39 (108)	X	X
Inconnu	2	X	0	X	X
c N%(N°)					
N0	35 % (35)	X	50 (140)	X	X
N+	63% (63)	X	48 (132)	X	X
Inconnu	2% (2)	X	2 (8)	X	X
M+ % (N)	100%	100%	100%	26.2%(1098)	100% novo 67.26 %

Dans notre série, les formes T3 -T4 représentent 71%, ce qui reflète les stades avancés des cas diagnostiqués dans le contexte métastatique par rapport à la série de Simon, où les stades localement avancés n'est que dans 39% des cas. La même constatation est observée avec le N où l'envahissement ganglionnaire est plus importante dans notre série par rapport à celle de Simon (63% vs 48%).

Les stades avancés de la maladie métastatique sont liés beaucoup plus aux facteurs humains, la plupart des femmes diagnostiquées avec une maladie métastatique localement évoluée rapportent la notion de la négligence et la peur d'être diagnostiquées d'un cancer. Nombreuses d'entre elles ont fait recours à la médecine traditionnelle avant de consulter finalement chez l'oncologue. En plus, le défaut d'accessibilité aux traitements systémiques dans les hôpitaux à cause de la pandémie Covid a poussé les oncologues à prescrire plus d'hormonothérapie pour les malades avec un sein inflammatoire.

5.1.3. Distribution des métastases :

Les métastases sont multiples dans 71% des cas dans notre série versus 26,39% de la série de Kurosky. Ce qui reflète l'importance de l'étendu de la maladie métastatique dans notre population.

Les métastases osseuses représentent le site métastatique le plus touché dans notre série (70%), ce chiffre est parfaitement concordant avec ceux de Jacquet (69,8%). Dans la série de Kurosky le pourcentage est un plus élevé (77,15%) par contre dans la série de Le Saux le pourcentage n'est que 44,5%, et dans celle de Simon, il est de 49%.

Cependant, les métastases viscérales représentent 47% dans notre série versus 28,5% dans la série de Jacquet, 33% dans celle du Simon, 37% dans celle de Le Saux, et enfin 68,05% dans la série de Kurosky.

D'après ces études, la présence de métastases osseuses est l'un des critères du choix de l'hormonothérapie, vu que ses dernières ont une évolution lente et moins contraignants de la vie des patientes.

Nous avons constaté l'importance de métastases viscérales dans notre série par rapport à celle de Jacquet et le Saut, qui témoins le caractère plus sélectif de la population dans ces dernières contrairement a la notre, ce qui reflète beaucoup plus le caractère non interventionnel dans le choix de la population et le type du traitement, (Étude de la vraie vie).

Tableau 44. Distribution selon les sites et le nombre de métastases :

Paramètres		Boudersa (Algérie) N=100	Jacquet (France) N=2733	Simon (Côte d'Or, France) N= 280	Le Saux (France) N= 4151	Kurosky (Europe) N=582
TYPE M+ (%) V	OS	70 (70)	1908(69,8)	136 (49)	1865 (44.5)	449 (77.15)
	POUMON	25	462 (16,9%)	90 (33)	1551 (37.0)	223 (38.32)
	FOIE	15	318 (11,6%)			173 (29.73)
	ADP	9	459 (16,8%)	X	654 (15.6)	172 (29.55)
	AUTRES	11				67(11,5)
N° de sites M+	1	13		X		331 (59.43)
	2+	79				147 (26.39)
Moy/médian			m/ 1.0 (0-6)		m /1.0 (1- 6)	m/ 2.01 (1.01).

5.1.4. Données histologiques :

Dans notre série les carcinomes non spécifiques représentent le type histologique le plus fréquent (70%), ce qui concorde avec les données de la série de Le Saux (73,9%), ce chiffre est élevé dans la série de Simon (80%). La forme lobulaire dans notre série est moins fréquente que dans les autres séries (Simon et Le Saux), respectivement 15%, 20%, 20,5%. Les formes mixtes sont plus élevées dans notre série (5%).

Quant au grade SBR, il est majoritairement de grade 2 dans notre série comme celle de Le Saux (79%, 61,3 %). Donc la plupart des tumeurs sont de grade II et III de l'SBR est corrélé souvent à la présence d'invasion ganglionnaire, la nécrose et les embolies vasculaires, connues comme facteurs pronostiques de la survenue des métastases ⁽¹⁷⁰⁾.

Tableau 45. Comparaison des données histologiques :

Paramètres		Boudersa (Algérie) N=100	Jacquet (France) N=2733	Simon (Cote d'Or, France) N= 280	Le Saux (France) N= 4151	Kurosky (Europe) N=582
Histologie %	CINS	70% (70)	X	80 %(223)	73,9%(2534)	X
	CLI	15% (15)	X	20 %(57)	20.5% (703)	X
	Mixte	5% (5)	X	X	1.9% (66)	X
	Autre	6% (6)	X	0	3.7% (127)	X
SBR %	1	4% (4)	X	X	16.5%(523)	X
	2	79% (79)	X	X	61.3% (1943)	X
	3	16% (16)	X	X	20.2 %(642)	X
	inconnu	1% (1)	X	X	1087	X

5.1.5. Données immunohistochimiques :

Les récepteurs à l'œstrogène dans notre série sont positifs dans 98% des cas ce qui est comparable à la série de Simon, par contre les récepteurs à la progestérone sont positifs dans 87% dans notre série versus 74% dans la série de Simon.

Cela témoin l'implication de la positivité des récepteurs à l'œstrogène dans la décision thérapeutique d'une hormonothérapie par rapport aux récepteurs à la progestérone.

Tableau 46. Comparaison des données immuno-histochimique :

Paramètres		Boudersa (Algérie) N=100	Jacquet (France) N=2733	Simon (Cote d'Or, France) N= 280	Le Saux (France) N= 4151	Kurosky (Europe) N=582
RH %	RE	98%	X	99% (276)	X	X
	RP	87%	X	74% (208)	X	X
HER-2(+)%		0%	0%	0%	0%	0%
Ki-67 %	<20	54	X	X	X	X
	>20	40				

5.1.5.1. Récepteurs à l'œstrogène :

Les récepteurs à l'œstrogène sont Positifs dans 98 %, avec une expression forte (>60%) dans 79 %des cas. Ces taux sont comparables à la série de Simon.

5.1.5.2. Récepteurs à la progestérone :

Notre étude a rapporté des taux de positivité des RP de 87%. Mais nous avons constaté qu'il y a quand- même 11 cas avec des récepteurs à la progestérone négative.

Selon une étude menée chez des patientes ayant un cancer du sein avec RE positifs et RP négatifs, ils ont constaté que la survie sans maladie et la survie globale sont moins bon pour ce groupe de patientes par rapport au groupe aux RE et RP positifs ⁽¹⁷¹⁾.

D'après nos résultats, la forte positivité des récepteurs ostrogéniques et progestéroniques semblent être un critère essentiel du choix de l'hormonothérapie dans le contexte métastatique.

Dans le cancer du sein métastatique, la réponse à l'hormonothérapie est corrélée à l'intensité du marquage, et à l'expression en pourcentage de cellules marquées ⁽⁸⁰⁾. Ces deux paramètres ont été regroupés par Allred & al, sous forme d'un score ⁽⁸¹⁾.

5.1.5.3. HER-2 :

Dans notre série ainsi que dans les quatre bras comparateurs, le statut HER2 négatif a été défini comme critère d'inclusion dès le départ. Donc ils n'ont retenu que les cancers luminaux non HER2. Dans notre série la majorité des formes HER2 sont de score faible 0 et 1, sa reflète la prudence des praticiens devant les scores 2 sans amplification qui sont considérés comme un facteur de mauvais pronostic et donc souvent traités par chimiothérapie .

5.1.5.4. Ki-67 :

Le Ki-67 est inférieur ou égale à 20 dans 51 % des cas, et supérieur à 20 dans 43%. Le Ki-67 n'est pas précisé dans les autres études comparatives, donc la distinction entre les deux sous-groupes luminal (A, B) n'a pas été considérée comme un facteur pronostic ni décisif au traitement dans ces séries.

Dans notre étude, si on voit les chiffres, nous avons constaté qu'un Ki-67 faible est un critère du choix de l'hormonothérapie par les praticiens, vu que c'est un facteur pronostic lié

directement à la prolifération tumorale. Il est aussi fortement lié à la PFS sous hormonothérapie, plus le Ki67 est bas, plus la PFS est meilleure ⁽¹⁷²⁾.

Dans notre série le taux de Ki-67 manque pour 6 patientes, bien que la demande de ce dernier soit devenue systématique pour tous les cancers du sein, le problème est technique beaucoup plus lié aux fluctuations de disponibilité des réactifs.

Le même problème a été signalé par le Professeur Kouadri N. durant son travail sur les cancers du sein localement avancés, ayant signalé ce manque malgré les demandes systématiques de complément d'immunohistochimie par l'étude du Ki-67 nécessaire à la bonne classification des ces malades, et par conséquence d'assurer une prise en charge personnalisée.

5.1.6. GROUPES MOLECULAIRES :

Il est noté que les deux groupe moléculaire luminal A et B sont présents de façon non équitable dans notre série, respectivement 51 %, 43%. Cette différence même si elle n'est pas grande mais peut être expliquée par la sélection par les praticiens de plus de tumeurs luminaux A pour la prescription d'hormonothérapie, vu que ses tumeurs sont connues par leurs caractère moins proliférant, donc moins agressif que le groupe B. Dans ce dernier la décision est plus hésitante entre l'hormonothérapie ou la chimiothérapie.

On analysant les résultats des deux sous-groupes, nous avons constaté une différence significative dans le groupe B par rapport au groupe A en ce qui concerne le grade SBR (27,9 % vs 3,9 %, $p=0.03$), le Ki-67 (34,53%vs 9.57%, $p=0.000$) et dans le pourcentage des métastases viscérales (61,5%vs 48,9%, $p=0.03$).

Les trois paramètres sont connus comme des facteurs pronostiques et prédictifs de l'agressivité tumorale, et qui sont remarquablement plus élevés dans le groupe B.

Selon la littérature, ce groupe luminal B est connu comme de mauvais pronostic en comparaison avec le groupe A, ce qui suggère la concordance de nos résultats avec la littérature ⁽¹⁷³⁻¹⁷⁴⁾.

Dans les autres études comparatives, il n'y a pas de détaille sur le sujet.

Tableau 47. Groupes moléculaires dans les différentes séries :

	Groupe	Boudersa (Algérie) N=100	Jacquet (France) N=2733	Simon (Cote d'Or, France) N= 280	Le Saux (France) N= 4151	Kurosky (Europe) N=582
Luminal %	A	51	X	X	X	X
	B HER2 (-)	43	X	X	X	X
	Inconnu	6	X	X	X	X

5.2. DONNÉES THÉRAPEUTIQUES :

5.2.1. Les délais de prise en charge :

Le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement est de 48,12 jours. Ceci évoque le retard de réalisation des examens complémentaires pour le reste du bilan diagnostique et le bilan d'extension. Les formes négligées sont relativement fréquentes dans ce contexte métastatique, plusieurs femmes ont hésité à consulter à cause du manque de sensibilisation, la peur, ou pour des raisons financières. Les retards des rendez-vous de consultation spécialisée dans certains centres semblent être aussi un facteur entravant l'accès rapide aux soins. La pandémie Covid19 a sa part dans ce retard, lié au confinement et à la difficulté d'accès aux différents centres d'imagerie ⁽¹⁴⁹⁾.

Ce qui a été remarquable c'est bien le délai entre la première consultation et le début du traitement, qui été relativement plus court. cet gain du temps peut être expliqué par la bonne volonté des praticiens à rattraper le temps perdu.

5.2.2. Déroulement du traitement palliatif :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie de première ligne, selon le choix du praticien.

Pour les 100 patientes incluses la durée du traitement varie entre 1 et 41 mois. Les motifs de report ou l'annulation des cures sont la rupture en premier lieu ou l'altération de l'état général incompatible avec le traitement spécifique.

Tableau 48. Comparaison selon le type d'hormonothérapie de première ligne :

Paramètres	Boudersa (Algérie) N=100	Jacquet (France) N=2733	Simon (Côte d'Or, France) N= 280	Le Saux (France) N= 4151	Kurosky (Europe) N=582	
TYPE HT	AO { FAS TAM	37	249 (9.1%)	581 (13.8)	2,55%	
		13	448 (16.4%)	24% (66)	784 (18.7)	18.04%
	AI { NS S	46	2302 (84.2%)	72% (203)	2678 (63.8)	56,7%
		1			785 (18.7)	4.66 %
	A/ LHRH	13	252 (9.2%)	4% (11)	337 (8.0)	X
	Autres			X	31 (0.7)	X

Dans notre série il y'a une répartition homogène entre les patientes qui sont mises sous anti œstrogène et anti aromatasés (50 vs 47), contrairement à la série de Jacquet où 84,2% des patientes ont reçu l'AI, 72% dans la série de Simon, 82,5% dans le série de Le Saut, et enfin 61,36 % dans la série de Kurosky.

La plupart de ses études ont été réalisées avant la publication des résultats finals de survie de l'étude Falcon avec le Faslodex (2019), après avoir prouvé son efficacité versus l'Anastrozole, dans une étude de phase III randomisée ⁽¹⁷⁵⁾. Ce qui explique que la plupart des patientes ont reçu majoritairement les anti aromatasés.

5.2.3. Donnée de la PFS de première ligne d'hormonothérapie :

Tableau 49. La mPFS selon les différentes études :

Paramètre	2023 Boudersa Etude Multi- centrique (Algérie) N=100	2018 JacquetEt ude multi- centrique (France) N=2733	2020 Simon Etude mono- centrique (Côte d'Or, France) N= 280	2019 Le Saux Etude multi- centrique (France) N= 4151	2017 Kurosky Review multi- centrique (Europe) N=582
Médian de PFS	10,69 mois 95% [CI] (9 ,22- 12,88)	15.18 mois 95% [CI] 14.45- 16.20)	14 mois 95% [CI] (12–16)	11.5 mois 95% [CI] (10.8-12.1)	11.3 mois 95% [CI] (10.7-12.2)

L'analyse des données de notre étude a montré que la médiane de PFS est de l'ordre de **10,69 mois**, on comparant les résultats avec les autres études, nous avons constaté des résultats relativement comparables à ceux de Le Saut et Kurosky (moins d'un mois de différence), respectivement (11,5 et 11,3 mois), par contre nous avons constaté qu'il y a une différence remarquable par rapport aux résultats de Jacquet et Simon (15,18 et 14 mois).

Cette différence peut être expliquée par le pourcentage important des métastases viscérales 47% ainsi que le nombre de métastases supérieur ou égal à deux dans 79%. Sans oublier les formes localement avancées (T3-T4) qui sont majoritaires dans notre série (71%), dont le sein inflammatoire représente seul 37%, nous avons noté aussi l'importance de l'envahissement ganglionnaire qui représente 63%. En plus, les malades qui ont été perdues de vue ou décédées avant la première évaluation, et qui représentent 6% de notre population semble influencé sur les résultats, et signale l'existence d'un biais de sélection initiale.

Concernant l'étude du Jacquet, la médiane de PFS atteint 15 mois, cela est dû à la meilleure sélection des malades éligibles à l'hormonothérapie, avec présence beaucoup plus de métastases osseuses, et aussi nous remarquons que la médiane du nombre de métastases est de 1.0 (0-6) donc majoritairement unique ou oligométastatique. En plus de l'amélioration de techniques d'immunohistochimie avec exclusion de l'HER2 positif.

5.2.4. Facteurs pronostiques qui influencent la PFS de première ligne d'hormonothérapie :

L'analyse selon les caractéristiques clinico-histologiques a montré l'impact de la taille tumorale sur la PFS de façon significatif ($P=0,003$). Plus la taille tumorale est grande moins la PFS est bonne.

Le pourcentage du Ki67 aussi est un facteur qui influence notre médiane de PFS ($P=0.046$). plus le Ki67 est élevé moins la PFS est bonne. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature ⁽¹⁷²⁾.

On voyant le type de métastases, la PFS en cas métastases osseuses semble meilleure par rapport aux métastases viscérales ou mixtes, ce résultat statistiquement significative dans notre étude se concorde avec les données de la littérature. La plupart des études montrent que la présence de métastases viscérales a un impact négatif sur la SSP et la SG des patientes⁽³⁸⁾.

Concernant la mPFS selon le groupe moléculaire, nous avons constaté qu'il y a une tendance d'amélioration de la PFS dans le sous type luminal A par rapport au groupe B. Bien que ce résultat soit sans signification statistique, on suggère une population plus importante pour une meilleure vérification.

Selon le type d'hormonothérapie, il y a une supériorité des anti-aromatases par rapport au Faslodex. Mais cette différence n'est pas significative, ceci est expliqué par la phase de rupture du Faslodex qui a duré plus de 4 mois en 2022, où les patientes durant cette période ont raté au moins deux cures avant d'être switcher vers une autre classe thérapeutique ou une nouvelle molécule générique du Faslodex, pour laquelle il n'y a pas encore du recul sur le terrain pour juger l'équivalence par rapport à la molécule mère. En plus le pourcentage élevé des métastases viscérales, puisque le Faslodex a montré des meilleurs résultats surtout en cas de métastases osseuses ⁽¹⁷⁵⁾.

Paradoxalement, nous avons constaté l'existence des longues répondeuses sous Faslodex dans le groupe qui est toujours en traitement de 1 ère ligne. qui ne pousse encore a signalé le biais de sélection et le choix thérapeutique initial.

Le Nolvadex a montré une supériorité remarquable de la médiane de PFS (18 mois), mais vu le nombre réduit de la population sous ce traitement (13%), ce résultat ne peut être pris comme une référence.

Cette tendance non significative statistiquement est expliquée en grande partie par le faible échantillonnage des sous groupes thérapeutiques, puisque ce n'est que des analyses secondairement effectuées, et il ne faut une population plus représentative pour une traduction statistique valable.

Nous avons constaté que 14% des patientes ont une résistance primaire au traitement, 6% n'ont pas été évaluées (décès ou perdus de vue avant l'évaluation), ce pourcentage relativement élevé fait qu'il y a un impact sur la médiane de PFS. Devant ces résultats on peut suggérer la présence de mutation ESR ou une autre mutation de la voie de signalisation dont leur vérification s'avère difficile vu qu'on ne dispose pas de tests pour les détecter.

On comparant nos résultats des sous types thérapeutiques avec les données de la littérature, nous avons constaté l'infériorité de notre mPFS par rapport aux chiffres dans l'étude Falcon, que se soit pour les AI que pour le Faslodex.

Le caractère sélectif des études randomisées a influencé sur ces résultats. Dans l'étude Falcon, les patientes présentaient un statut de performance PS entre 0 et 1, donc ce sont des malades en bon état général. Le nombre dans chaque bras été de 230 patientes, donc un échantillon plus représentatif. Ils ont exclu aussi toutes les femmes en crise viscérale, critère qu'on ne peut pas vérifier dans notre étude, puisque la perception de la notion de crise viscérale est différente d'un praticien à un autre, ce qui fait la différence entre les études randomisées et celles de la vraie vie ⁽¹⁷⁵⁾.

Le taux de réponse objective à 6 mois s'avère aussi un paramètre qui influence nos résultats sur la mPFS.

Tableau 50. La PFS selon les différents types d'hormonothérapie :

Paramètres	Données de la Littérature De la PFS Mois	2023 Boudersa (Algérie) N=100
AO	Falcon 16.6 (13.83–21) 0.797 (0.637– 0.99) P = 0.049	8.772
	EORTC Breast Cancer Cooperative Group 5.8	18.431
AI	NS 13.1	11.565
	S EORTC 9.9	
AO+AI	FACT 10,8	10.743

5.3. DONNEE D'EFFICACITE CLINIQUE:

Le taux de bénéfice clinique atteint le 80% dans les 06 mois du traitement par hormonothérapie. Cela reflète que la majorité de notre population d'étude est hormonosensibles.

Ces résultats montrent aussi l'efficacité de l'hormonothérapie dans le contrôle de la maladie métastatique du sein de type luminal non HER2.

La plupart des femmes interrogées ont montré une amélioration clinique après deux mois du traitement : une amélioration de leur état général, une régression des douleurs voir même la diminution du recours aux antalgiques.

5.3.1. DONNEE DU TAUX DE REPONSE OBJECTIVE SELON RECIST1.1 :

La réponse radiologique moyenne à 6 mois est de 38%. Au moment de l'analyse des résultats, la moyenne de réponse radiologique dans cette série a atteint 20 %,

Dans les quatre études comparatives, ce paramètre n'est pas analysé.

Si on le compare avec les données de la littérature, ce taux de réponse est inférieur à celui du Faslodex (46,1%) et l'Arimidex (44,9%) dans l'étude Falcon ⁽⁶⁴⁾. cela peut être expliqué par l'hétérogénéité et la diversité du traitement de première ligne qui fait que ces plusieurs molécules n'ont pas le même taux de réponse, et par conséquent, elle a un impact aussi la sur la médiane de PFS, sans oublier le caractère sélectif de la population de l'étude Falcon.

5.4. DONNEES DE LA TOLERANCE:

Il est difficile de préciser les effets secondaires liés à chaque traitement hormonal, beaucoup de molécules mères ont été retirées, d'autres marques ont occupé le marché, avec une fluctuation dans la disponibilité.

L'analyse des données de la tolérance a montré l'absence d'effets indésirables graves sur les 100 patientes étudiées. Cela reflète la bonne tolérance de l'hormonothérapie.

Les bouffées de chaleurs représentent le maitre effet indésirable ce qui concorde avec les données de littérature. Ses effets vasomoteurs ont fait l'objet de plusieurs recherches afin de limiter leurs répercussions sur la qualité de vie des patientes et augmenter l'adhérence au traitement ⁽¹²⁵⁾.

La présence des hémorragies gynécologiques, des kystes ou des fibromes suite à la privation oestrogénique est relativement fréquente ⁽¹²⁰⁾.

Nous avons constaté l'absence d'une consultation spéciale dédiée pour le dépistage de ces anomalies pour les patientes sous anti œstrogènes. Les consultations ne sont pas systématiques (à la demande si symptômes).

Ce manque de coordination des services d'onco-gynécologie fait que les patientes sont dispersées entre les deux secteurs, publique et privé, selon leurs vœux et leurs pouvoir financier sans qu'il y a un schéma bien tracé pour mieux prendre en charge ses malades.

Certaines patientes sous anti aromatses se plaignent d'arthralgie et de myalgies connues comme complications classiques des anti-aromatases ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾.

Nous avons constaté une conscience de la part des praticiens qui ont développé le réflexe de demander une densitométrie osseuse avant chaque prescription d'anti-aromatases, mais aussi ont une tendance à compléter souvent les patientes par calcium et vitamine D3, ainsi que l'utilisation des bisphosphonates à titre préventif tous les 06 mois.

Aucune interruption du traitement liée à la mal tolérance de l'une des molécules d'hormonothérapie n'est enregistrée. Cela est concordant avec la littérature, l'hormonothérapie est un traitement bien toléré en comparant ses effets avec ceux de la chimiothérapie, qui est responsable de plusieurs complications aiguës qui peuvent être parfois menaçantes.

La sensibilisation et l'éducation thérapeutique des patientes semblent un facteur essentiel qui participe à la meilleure gestion des effets indésirables. Les praticiens jouent un rôle primordial dans la diffusion de l'information aux malades concernant les risques potentiels de chaque thérapeutique.

5.5. DONNEES DE LA SURVIE DES PATIENTES

Dans notre série trente-deux patientes ont été perdus de vue, alors que 10 sont décédées.

Pour les malades perdues de vue, une vérification objective de leurs devenir est s'avérée difficile. Le caractère multicentrique de l'étude, la pandémie Covid 19, l'absence ou l'injoignabilité des numéros de téléphones mentionnées sur les dossiers ainsi que le système d'archivage dans certains services et l'absence de l'informatisation de notre système de santé, s'avèrent les raisons les plus incriminés de la manque d'information concernant l'évolution des patientes.

Selon la littérature, la survie globale du cancer du sein métastatique est aux alentours de 20% à 5 ans (168). Dans une étude Française ayant comme objectif la mesure de la durée de survie, dans le cancer du sein métastatique, sur une cohorte ESME (Epidémiologie Stratégie Médico-Economique), le taux de SG médiane est de 39,5% (177).

Dans notre étude, 42% de patientes ont été perdu de vue ou décédées, cela nous laisse 58% de patientes vivantes au moment de l'analyse (après 41 mois qui est l'équivalent de 3,5 ans). Ce chiffre est concordant avec les données de la littérature, vu que c'est une

maladie métastatique de pronostic généralement redoutable, dont la médiane de survie globale est à 3 ans ⁽¹⁷⁸⁾.

Ces patientes perdues de vie sont fort probablement décédées. En revanche, on ne peut pas les comptées parmi les décès pour une meilleure crédibilité de notre travail. Au contraire, ce biais reflète parfaitement les contraintes rencontrées dans les études de la vraie vie dans notre pays, en l'absence d'un système fiable d'enregistrement numérique des dossiers.

Pour les autres études comparatives, la mSG dans la série de Simon est de 32 mois, celle de Jacquet est de 49 mois, alors qu'elle atteint les 60 mois dans l'étude du Saut. La mSG dans notre étude ne peut être calculée actuellement vu que plus de la moitié de notre population est encore vivante au moment de l'analyse des résultats.

Concernant notre objectif principal (mPFS) ,100% des patientes incluses ont fait l'objet de l'analyse statistique. Donc le pourcentage élevé des perdus de vue après 41 mois de suivi n'a aucune influence sur nos résultats sur l'objectif principal.

5.6. DONNEES DE L'IMPACT DE L'HORMONOTHERAPIE SUR LA QUALITE DE VIE :

Nous avons remarqué que l'idée sur l'infériorité de l'hormonothérapie par rapport à la chimiothérapie est de moins en moins évoquée par les malades, au contraire certains d'entre elles demandent une autre alternative moins toxique que la chimiothérapie afin de préserver une bonne qualité de vie.

Lors de l'annonce diagnostique, le fait que l'oncologue est devant un cas de cancer métastatique luminal, il est devenu évident que la proposition de l'hormonothérapie en première intention est actuellement l'option la plus courante.

La sensibilisation et l'éducation thérapeutique ont joué un rôle primordial dans cette étape, tel que le conseil de la prise nocturne des médicaments pour diminuer les effets vasomoteurs durant la matinée, l'activité physique adaptée ou même la prise des médicaments en parallèle ...

Malgré les études récentes qui parlent de l'altération de la qualité de vie, surtout cognitive, des patientes sous hormonothérapie ⁽¹²⁸⁾, dans la vie réelle les malades montrent leurs satisfactions de ne pas avoir des complications aiguës de la chimiothérapie surtout les

vomissements, les nausées, la chute des cheveux et les toxicités hématologiques. Ces patientes gardent souvent leurs autonomies.

En effet, cette hormonothérapie a permis de préserver la qualité de vie physique d'après les patientes mais aussi selon l'analyse des données sur les dossiers des malades.

Ce retour positif des patientes et le recul suffisant avec cette hormonothérapie que ce soit sur terrain ou avec les publications des résultats des études récentes qui ont bouleversé la pratique, ont encouragé les praticiens à la recommander sans crainte.

5.7. DONNEES DES PRATICIENS AYANT PARTICIPE AU RECRUTEMENT :

Après discussion avec les praticiens, la principale raison pour laquelle ils évitent de donner de l'hormonothérapie c'est bien la crainte de ne pas être aussi efficace que la chimiothérapie, surtout en cas de métastases viscérales ou chez les jeunes femmes. D'autre part, l'incapacité à convaincre ces patientes métastatiques de l'efficacité de l'hormonothérapie par peur de rattacher les résultats thérapeutiques, en cas d'échec, au mauvais choix thérapeutique du médecin traitant. Le manque d'expérience chez les jeunes oncologues semble être aussi influencé leurs choix thérapeutique.

Nous avons constaté durant les deux ans après que les habitudes de prescription ont nettement évoluées en faveur de l'hormonothérapie. Les recommandations claires et nettes des sociétés savantes sur le sujet, les FMC (formation médicale continue) et les journées pédagogiques ainsi que la sollicitation personnelle par appels téléphoniques ou en présentiel ont participé à ce changement remarquable des habitudes de prescription.

Ce qui est remarquable dans notre étude qu'après sollicitation, ces mêmes jeunes praticiens semblent les plus adhérents aux nouvelles recommandations, ce qui montre l'impact de la formation continue et la sensibilisation dans notre pratique médicale.

On analysant nos données anamnestiques, clinico-histologiques et thérapeutiques, nous pouvons extraire certains critères du choix de l'hormonothérapie par nos praticiens.

En effet, ils ont une tendance à mettre l'hormonothérapie chez les patientes âgées, ménopausées, qui présentent des comorbidités, pour éviter la toxicité liée à la chimiothérapie

chez cette population fragile, et ils choisirent l'anti aromatase par rapport au Faslodex pour les mêmes raisons.

La forte positivité des récepteurs hormonaux est l'un des critères essentiels du choix de l'hormonothérapie, ainsi que le faible taux du Ki67, d'après nos résultats.

Nous avons constaté aussi, qu'il y a une bonne réflexion de compléter en calcium, et en vitamine D3, ainsi que la prescription des bisphosphonates a titre préventif pour les patientes sous AI. La plupart demandent une DMO avant la mise en route d'un traitement d'un AI.

5.8. TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE THERAPEUTIQUE :

Vingt-quatre patientes ont reçu une hormonothérapie de deuxième ligne, dont deux avec une thérapie ciblée 1 Everolimus et 1 Palbociclib. Ce nombre reflète presque la moitié des malades progressées, cela nous suggère que l'hormonothérapie a prouvé sa place même en cas de progression.

Vingt-sept ont reçu une chimiothérapie, et enfin une malade est décédée avant de changer le traitement.

Le non disponibilité des tests pour détecter les mutations et donc pour mieux comprendre l'hormonorésistance, ainsi que le testing STIC CTC count a empêché une meilleure sélection des patientes éligibles à une hormonothérapie de deuxième ligne de celles qui sont candidates à une chimiothérapie.

En plus, le non disponibilité des thérapies innovantes utilisables en deuxième ligne, rendre le choix thérapeutique limité aux options disponibles, qui ne sont pas forcément les meilleures options possibles pour notre patientes.

5.9. DONNEES DE COMPARAISON ENTRE LES GROUPES HORMONO NAIF ET RECIDIVE APRES HORMONOTHERAPIE :

Tableau 51 : comparaison entre le groupe hormono-naïve et récidive :

		SEIN M+ HORMONO NAIVE (N : 100)	SEIN M+ HORMONO RECIDIVE (N : 45)
Age (année)		62.88	57.87
Ménopausée (%)		85%	80%
ATCDS F DE KC (%)		26%	24%
Comorbidités		61%	42%
Métastases viscérales		47%	13,3%
M+ multiple		71%	66.7%
Histologie	CINS	70%	80%
	CLI	15%	15,6%
SBR	2	79%	78%
	3	16%	14,6%
Ki-67 > 20%		29 %	37,6%
RE (+) > 60%		79 %	62,5 %
RP (+) > 60%		59 %	57,2%
Type d'HT	AI	47 %	55,6%
	AO	50%	44,5%
	AI+AO	2%	/
	A-LHRH	13%	4%
Médiane de la PFS		10,69 mois	12.97 mois
Taux de réponse à 6 mois		38%	33,4%
Evolution	RC	4%	4,4%
	RP	16%	13,3%
	SD	22%	15,6%
	PD	52%	64,4%
TRT 2 L	HT	47%	37,8 %
	CT	52%	22 ,2 %
	NP	1 %	40%
EVENEMENT OS		/	33,3%

Nous avons fait une comparaison des résultats de notre groupe de patientes hormono naïves avec le groupe hormono-récidive, selon des critères clinico-histologiques, thérapeutiques ainsi que des données de la PFS pour chaque groupe. Quarante-Cinque (45) patientes ont été incluses dans le bras récidive.

On comparant les deux groupes, nous avons remarqué la présence de plus de femmes âgées, et qui présentent des comorbidités dans notre bras hormono-naïve.

Nous avons constaté aussi qu'il y a une différence en termes de médiane de PFS en faveur du bras de récidive (12,97 vs 10,69 mois). Cela peut être expliqué par le pourcentage plus important des stades avancés T3-T4 (71% vs 13,3%) dans le bras hormono-naïve, ainsi que la présence des métastases viscérales (47 % vs 13,3 %) et des formes multiples (71% vs 66,7 %).

Quant au taux de réponse à 6 mois, nous avons remarqué qu'il est plus important dans le bras Hormononaïves (38 % vs 33,4%) ce qui suggère l'existence de résistance à l'hormonothérapie en cas de récidive métastatique liée à l'hétérogénéité tumorale.

Néanmoins, le faible nombre de l'échantillon, et le fait qu'il s'agit d'une comparaison indirecte, nous empêche de tirer des conclusions définitives et de procéder à une vérification statistique des résultats.

Cette analyse a été décidée secondairement, en raison du nombre élevé des cas de récidives mis sous hormonothérapie constatés lors de la période du recrutement, et ne fait pas partie de nos objectifs principaux.

5.10. DONNEES DE COMPARAISON ENTRE LE GROUPE SOUS HT DE 1ERE LIGNE ET LE GROUPE AYANT RECU UNE CHIMIOTHERAPIE :

Nous avons fait une comparaison des résultats de notre groupe de patientes hormono-naïves avec le groupe ayant reçu une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, selon des critères clinico-histologiques, thérapeutiques ainsi que des données de la PFS pour chaque groupe.

Soixante-sept (67) patientes ont été incluses dans le bras chimiothérapie.

Dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie, 41,8% ont reçu une bi-chimiothérapie type AT (Doxorubicine /Docétaxel), 16,4% ont reçu le Docétaxel, 11,9% la Capécitabine, et 13,4% une chimiothérapie associée au Bevacizumab.

Les différentes études n'ont pas montré une supériorité de l'association par rapport à la monothérapie ⁽⁴⁶⁾. Cependant dans la pratique la bithérapie garde encore une place prépondérante, surtout devant une crise viscérale ou une maladie rapidement progressive dans un but d'obtenir un contrôle optimal de la maladie métastatique.

Le Bevacizumab est aussi prescrit en cas de type HER2 négatif en association à une chimiothérapie à base de Paclitaxel ou Capécitabine. Cette association a montré un gain en survie sans progression par rapport à une chimiothérapie seule ⁽¹⁷⁹⁻¹⁸¹⁾.

Tableau 52 : Comparaison entre le groupe hormono-naïve et chimiothérapie :

		HT (N=100)	CT (N=67)	
Age (moyen, année)		62.88	52.24	
Ménopausée (%)		85%	/	
ATCDS F DE KC (%)		26%	22,3 %	
Comorbidités		61%	38 %	
Métastases viscérales		47%	52,2%	
M+ multiple		71%	/	
Histologie	CINS	70%	76,1%	
	CLI	15%	16,4%	
SBR	2	79%	81,3 %	
	3	16%	15,6%	
Ki-67>20%		29 %	46,3%	
RE (+)>60%		79 %	47 %	
RP (+)> 60%		59 %	32 %	
HT	AI	47 %	AT	41,8%
	AO	50%	T	16,4%
	AI+AO	2%	CT+BEVA	13,4%
	ALHRH	13%	XEL	11,9 %
	/		AUTRES	13,4%
Médiane de la PFS		10,69 mois	7.81mois	
Taux de réponse à 6 mois		38%	/	
Evolution	RC	4%	0 %	
	RP	16%	17,9%	
	SD	22%	17,9 %	
	PD	52%	41,8 %	
TRT 2 L	HT	47%	25,4 %	
	CT	52%	25,4 %	
	NP	1 %	34,3 %	
EVENEMENT SG		42 %	60 %	

On comparant ce groupe ayant reçu une chimiothérapie avec notre groupe référent sous hormonothérapie, nous avons remarqué qu'il existe plus de comorbidités dans notre groupe (71%vs 38%), la moyenne du pourcentage des récepteurs hormonaux est plus élevé dans ce dernier (79% vs 49 % pour les RE, 59% vs 32%).

Nous avons constaté, qu'il y a une différence en termes de médiane de PFS en faveur du bras de l'hormonothérapie (12 ,97 vs 7,81 mois).

Cela peut être expliqué par le pourcentage un peu plus élevé des stades avancés T3-T4 (71% vs 76,12%) dans le bras de chimiothérapie, mais surtout le degré d'envahissement ganglionnaire (63 vs 88,2%), ainsi que la présence des métastases viscérales (47 % vs 52,2 %).

Nous avons noté la présence de deux cas avec métastases cérébrales dans le bras de chimiothérapie, qui sont considérées systématiquement comme une situation de crise viscérale en tenant compte de leurs évolutions rapides et redoutables.

Cette différence de PFS est dû à la prescription de la chimiothérapie dans tous les cas d'une maladie métastatique agressive et/ou rapidement progressive jugé comme une situation de crise viscérale par le praticien.

Quant au taux de réponse à 6 mois, nous n'avons pas pu les comparés par manque de données dans le bras de chimiothérapie, par contre dans l'évolution ultérieure, le taux de réponse est de 20% versus 17,9% en faveur du bras de l'hormonothérapie avec 4% de réponse complète.

Nous avons remarqué aussi l'influence importante de l'état général des patientes sur le choix du praticien, seulement 38% des patientes qui ont reçu une chimiothérapie présentent des comorbidités comparativement au bras ayant recevant une hormonothérapie (70,2%).

Néanmoins, le faible nombre de l'échantillon, et le fait qu'il s'agit d'une comparaison indirecte, nous empêche de tirer des conclusions définitives et de procéder à une vérification statistique des résultats.

Cette analyse a été décidée secondairement, en raison du nombre élevé des cas de cancer luminal mis sous chimiothérapie constaté lors de la période de recrutement, et ne fait pas partie de nos objectifs principaux.

5.11. LES LIMITES DE NOTRE ETUDE :

Durant notre travail nous avons vécu certaines contraintes de différentes natures : humaines, matériels et organisationnels.

➤ **Sur le recrutement :**

D'abord, l'hétérogénéité clinique et anamnétique de notre groupe a influencé les différents résultats. Ce biais de sélection est retrouvé habituellement dans les études observationnelles et non interventionnelle, dont le praticien prescripteur est considéré comme le seul décideur du type d'hormonothérapie. Sans oublier le caractère multicentrique qui fait que les attitudes sont différentes d'un service à un autre, ce qui a alimenté encore cette hétérogénéité

Les données manquantes sur les dossiers de malades nous ont empêchés de faire une analyse plus détaillée de la tolérance et de l'impact de l'hormonothérapie sur la qualité de vie.

La pandémie COVID 19 a influencé de façon remarquable le bon déroulement de l'étude. Déjà pour obtenir les 100 patientes fixées au départ nous avons prolongé le recrutement de 7 mois par rapport à la durée proposée initialement (1 an). En plus, le nombre de patientes recrutés ne reflète pas forcément le nombre réel traité par hormonothérapie aux différents services.

Nous signalons aussi le faible échantillonnage dans certains centres du recrutement (Souk Ahras, El-Taref, Skikda), qui ne reflète pas forcément tous les cas traités par hormonothérapie. Le manque de communication, malgré les sollicitations, ainsi que les praticiens qui étaient plus réticents par rapport aux ceux dans les CHU, en ce qui concerne la prescription de l'hormonothérapie, nous a empêchés d'avoir plus de recrutement dans ces centres.

Le même problème est signalé dans la série de Kurosky, où elle a attiré l'attention vers la distribution de l'échantillonnage non représentatif de la répartition réelle des praticiens (159).

➤ **Sur le traitement :**

Nous avons constaté l'absence du groupe sous anti CDK4/6, malgré l'enregistrement du Palbociclib il y a quelques années. Cette molécule est rentrée dans le deuxième semestre 2023(après la clôture de notre étude).

Nous signalons la rupture de plusieurs thérapies durant les 3 ans de l'étude. Beaucoup de molécules mères ont été retiré du marché et remplacé par d'autres génériques qui présentent un profil de tolérance différent.

➤ **Sur le suivi :**

La pandémie COVID 19 a perturbé notre démarche de suivi. Mis a part les patientes d'Annaba, les données dans les autres services ont été collectées sur dossiers de malades. Beaucoup d'informations manquantes concernant le profil de tolérance et la qualité de vie, ce qui nous a empêchés à faire une analyse objective.

➤ **Les autres études comparatives:**

Concernant les deux groupes d'études analysées secondairement, nous avons effectué une analyse sur 45 dossiers pour le groupe hormono-récidive, et sur 67 dossiers pour le groupe de chimiothérapie. L'analyse est limitée à la simple comparaison des données anamnestiques, clinico-histologiques et thérapeutique, avec calcul de la médiane de PFS pour chaque groupe.

L'hétérogénéité des groupes, le nombre faible d'effectif, et le caractère rétrospectif de collecte des données sans compter les données manquantes, nous à limiter pour effectuer une analyse statistique corrigée on utilisant le score de propension (propensity score) qui permet de prendre en compte des covariables qui pourraient expliquer les différences entres les différentes populations.

Malgré ça, plusieurs conclusions sont extraites, surtout celles qui sont liées aux critères du choix thérapeutique des praticiens. Ces données ont attiré l'attention vers les différentes attitudes, et serrent comme une base pour prendre conscience avant de proposer un traitement.

6. CONCLUSION DE L'ETUDE

6. CONCLUSION DE L'ETUDE :

Notre étude portant sur 100 cas du cancer du sein métastatique luminal a permis de démontrer que l'hormonothérapie a une place primordiale dans la prise en charge de ces malades, et qui a prouvé son efficacité et sa sécurité par rapport à la chimiothérapie.

Nous avons effectué une analyse primaire de la médiane de PFS, ainsi que d'autres analyses secondaires selon les sous-groupes moléculaire, les caractères de métastases ainsi que le type d'hormonothérapie.

Les résultats ont été plus au moins comparables à la littérature (10,69 mois de médiane par rapport au 11 mois dans deux séries), ce qui suggère que le suivi des recommandations internationales en utilisant l'hormonothérapie doit être la règle.

Cette hormonothérapie a montré un profil de tolérance plus acceptable par rapport à la chimiothérapie.

Nous avons effectué aussi une analyse secondaire de la PFS de première ligne thérapeutique des deux groupes l'un a reçu la chimiothérapie et l'autre a reçu une hormonothérapie après une récurrence métastatique, dont les données ont été extraites des dossiers de malades.

Certains facteurs anamnestiques, cliniques, radiologiques, histologiques, et immuno-histochimiques ont influencé la PFS et le taux de réponse, la nature des métastases, la taille tumorale, le ki67 semblent être des facteurs pronostiques aussi, sans oublier le type de traitement reçu et son impact sur les résultats, quoi que cette tendance ne soit pas toujours significative vu que c'est basé sur l'analyse des sous-groupes et il nous faut un échantillon plus représentatif pour valider cette association.

Enfin, l'élaboration d'un nouveau score pronostique et prédictif de réponse à l'hormonothérapie à l'issue des données des revues ou des méta-analyses à grande échelle doit être effectué.

Dans l'analyse des détails des patientes, nous avons remarqué l'existence d'une hétérogénéité dans les caractéristiques clinico-histologiques des patientes mises sous hormonothérapie, surtout lorsque on voit le nombre de patientes qui progressent rapidement ou qui ont été perdues de vue avant même une première évaluation.

Cela nous pousse à penser qu'il y a une anomalie dans le système de sélection des malades mises sous hormonothérapie, et qui est due à la différence d'appréciation du concept de la crise viscérale par les praticiens, en l'absence d'un score objectif qui nous aide à mieux définir la crise viscérale et par conséquent de mieux sélectionner les patientes éligibles à l'hormonothérapie,

L'avènement des anti CDK4/6 inhibiteurs a nettement bouleversé la prise en charge des malades avec un cancer du sein luminal métastatique. Cette nouvelle thérapie a prouvé son efficacité et supériorité en association avec de l'hormonothérapie, néanmoins, devant la non disponibilité de cette thérapie chez nous on se pose la question sur l'intérêt de continuer à donner de l'hormonothérapie en mono comme un protocole incomplet ou de basculer vers la chimiothérapie par excès. Ce qui rend plus difficile la tâche des praticiens pour décider quelle est la meilleure séquence thérapeutique.

Le STIC CTC semble être un test promoteur qui aide à mieux identifier les groupes à risque et donc de mieux proposer un traitement approprié.

L'absence d'une analyse de mutation ESR et les autres mutations de la voie de signalisation de l'hormonothérapie nous a empêché de choisir avec précision la thérapie de deuxième ligne (hormonothérapie ou chimiothérapie) qui fait que notre choix est basé surtout sur la nature de progression (présence de crise viscérale), la durée de l'hormonothérapie de première ligne (hormonorésistance primaire ou secondaire) et l'état générale des patientes au moment de la progression.

7. ENTRE RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES

7. ENTRE RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES :

7.1. ENJEUX DANS LA PEC DU CANCER DU SEIN LUMINAL METASTATIQUE :

Bien que les recommandations dans la prise en charge des cancers du sein luminal métastatique sont devenues plus claires ces dernières années, néanmoins, dans notre pratique quotidienne on n'arrive pas à suivre le train est cela est dû aux nombreux obstacles :

7.1.1. L'insuffisance et l'inefficacité du circuit du parcours de soins :

Malgré des campagnes de dépistage sur le cancer du sein, on reçoit encore des formes localement avancé et métastatiques à cause de **l'absence d'un programme de dépistage de masse Efficace** dans notre pays. L'insuffisance de la chaîne de diffusion de l'information à la population générale semble être un autre facteur, ce manque de sensibilisation fait que la plupart des femmes hésitent à aller consulter surtout en l'absence de symptômes.

En remarquant aussi un **retard dans le diagnostic** et une prolongation des délais entre le diagnostic et le début de la prise en charge, le manque de formation des médecins généralistes semble être l'une des raisons principales, puisque ils représentent la première pierre dans le circuit, les malades prennent beaucoup de temps avant d'arriver aux centres spécialisés.

Une fois le patient est au CLCC (centre de lutte contre le cancer), il n'existe pas un schéma bien tracé pour accélérer **l'accès aux examens complémentaires** (bilan d'extension) et par conséquent une augmentation encore de la phase d'attente.

Et enfin avoir un **rendez-vous proche pour une consultation spécialisée** n'est pas toujours offert par manque de places aux niveaux des hôpitaux qui n'arrivent plus à absorber le nombre ascendant des malades.

7.1.2. La non disponibilité de thérapies innovantes a notre niveau :

Les recommandations parlent de l'association d'une hormonothérapie avec un inhibiteur CDK4/6 en première ligne métastatique, alors que dans notre pays les CDK4/6 ne sont pas encore disponibles partout malgré l'enregistrement du Palbociclib il y a quelques années.

De même pour les nouvelles hormonothérapies à titre d'Elacestrant ou les thérapies ciblées qui ciblent les différentes mutations.

Ce manque de thérapies innovantes qui ont une preuve d'efficacité supérieure en association à l'hormonothérapie a impacté négativement les résultats thérapeutiques de nos malades qui n'ont pas pu malheureusement bénéficier d'un traitement optimal.

7.1.3. Absence de plateforme solide de biologie moléculaire :

Ce plateau est indispensable pour la détection des mutations activatrices telles que PIK3CA, l'ESR1 qui sont utiles pour la meilleure personnalisation du traitement en cas d'hormonorésistance.

Cette insuffisance retentit sur les critères de sélection des patientes éligibles au traitement de deuxième ligne et de ce fait on observe plus de patientes mises sous chimiothérapie par excès.

7.1.4. Fluctuation dans la disponibilité / switch des traitements en cours :

A cause des ruptures et de l'arrêt de certains marchés d'importation des médicaments, on a constaté une fluctuation dans la disponibilité des médicaments dédiés pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein luminal métastatique.

Nous citons la rupture du Faslodex à titre d'exemple pendant quelques mois dans l'année 2022, puis après le remplacement de cette molécule par un générique d'un autre laboratoire.

La même chose avec les hormonothérapies ambulatoires que ce soit les anti œstrogènes ou les anti aromatases, beaucoup de nouvelles marques avec moins de recul pour certaines, ce qui rend l'évaluation de l'efficacité et la détermination des effets secondaires difficile et pas uniforme.

7.1.5. Absence des moyens de surveillance adéquats :

Pour s'assurer de l'observance des traitements ambulatoires, il faut créer un système de contrôle efficace,

La plupart de nos patientes sous hormonothérapie sont âgées et illettrées de telle sorte qu'on ne peut pas vérifier la bonne prise et l'observance du traitement et par conséquent d'évaluer la réponse thérapeutique.

7.1.6. Absence des unités de médecine palliative et les soins à domicile (SAD) :

Le parcours de soins des patientes métastatiques fait appel à d'autres thérapeutiques non spécifiques, qui ont la même importance que les traitements spécifiques.

En l'absence de structures fonctionnelles dédiées pour ce type de prise en charge, la qualité de soins est altérée, ce qui empêche d'assurer un traitement optimal de nos patientes.

De plus, l'absence d'unité mobile de SAD constitue un obstacle à l'accessibilité aux soins pour certaines patientes grabataires, âgées

7.2. IMPACT DU COVID 19 SUR LE DEROULEMENT DE L'ETUDE :

7.2.1. Sur le recrutement :

Durant la pandémie Covid 19, nous avons remarqué une perturbation de recrutement des malades à cause du confinement, beaucoup d'entre elles ont raté leurs rendez-vous de consultation ou n'ont pas pu obtenir un. Par conséquent, nous étions incapables de suivre rigoureusement l'évolution des patientes selon le rythme tracé au départ dans le protocole de l'étude et même d'inclure à temps dans l'étude toutes les malades mises sous hormonothérapie aux différents centres. En effet, le nombre qui a été recruté est certainement inférieur au nombre réel des malades mises sous hormonothérapie.

7.2.2. Sur le traitement :

Concernant le traitement durant la pandémie Covid 19, beaucoup de patientes n'ont pas pu recevoir leurs traitement correctement et dans les délais habituels. Plusieurs cures ont été reportées à des dates ultérieures.

A cause de non accessibilité au traitement au niveau de l'hôpital, beaucoup de patientes ont été basculé vers un traitement hormonal ambulatoire. Donc on peut conclure que cette pandémie a joué un effet paradoxal sur la prescription de l'hormonothérapie. Nous avons constaté l'augmentation du recours à cette dernière comme une mesure pour diminuer le nombre de patientes dans l'hôpital du jour, spécialement pour les nouvelles patientes diagnostiquées.

Cependant, cette opération n'a pas été faite systématiquement et de façon organisée à la sélection initiale des patientes, mais souvent chez des patientes en plein traitement par chimiothérapie pendant au moins quelques semaines.

7.2.3. Sur l'évaluation et le suivi :

A cause de la fermeture des centres d'imagerie durant la pandémie Covid 19 ou ses limitations aux examens d'urgences, la plupart des patientes n'ont pas pu faire leurs évaluations de l'efficacité thérapeutique dans les délais, et par conséquent d'avoir une décision thérapeutique fondée sur la radiologie.

En plus les malades mises sous hormonothérapie ambulatoire avec des rendez-vous de suivi périodique pour évaluer la réponse thérapeutique n'ont pas pu être présentes à l'hôpital de manière régulière. Ce retard dans la présence à la consultation a causé l'échappement de quelques cas en progression qui auraient bénéficié d'un traitement de deuxième ligne.

8. PERSPECTIVES

8. PERSPECTIVES :

8.1. LA NUMERISATION DES DOSSIERS :

Ces dernières années il y'a une véritable volonté politique de notre état pour réaliser l'informatisation du système de santé ainsi que la numérisation des dossiers de malades. De nombreuses mesures ont été mises à la disposition et certains programmes sont déjà fonctionnels dans certains hôpitaux nationaux.

Le ministère de la santé a créé une Agence Nationale de Numérisation de la Santé (ANNS) en 2022. Le but de cet établissement est d'assurer une meilleure connaissance de la situation sanitaire, ce qui permet de mieux gérer les ressources matérielles et humaines ⁽¹⁸¹⁾.

En oncologie, cette stratégie permet d'améliorer le parcours de soins des cancéreux, et le rendre plus efficace et cela est dû à l'accessibilité de l'information, à la facilité d'organisation entre les différents services qui s'occupent des malades cancéreux, mais aussi, elle permet l'éviction des interruptions des traitements à cause des ruptures en rendant les prévisions des besoins plus concordantes avec le nombre réel des patients, et même de récupérer les médicaments des autres centres là où ils sont disponibles.

8.2. DISCUSSION EN RCP/ LA CONSULTATION INTERDISCIPLINAIRE :

Pour une maladie métastatique, la discussion systématique de tous les cas ne rentre pas dans les réflexes des praticiens puisque on part souvent du principe qu'il s'agit d'un traitement palliatif systémique assuré exclusivement par l'oncologue.

La discussion de ces cas en RCP permet d'abord d'enregistrer ces patientes et les faire connaître par toute une équipe qui s'intéresse à la pathologie mammaire, en plus elle permet de valider les indications thérapeutiques selon les recommandations internationales réalisant ainsi le principe de la médecine personnalisée.

Cette RCP donne l'opportunité d'établir un circuit bien organisé ou un réseau pour faciliter l'accès aux soins de support et les traitements non spécifiques qui sont assurés souvent par d'autres spécialités. Par exemple, le besoin de réalisation ou de relecture des biopsies (Anapath), l'examen gynécologique régulier pour les patientes sous anti œstrogène afin de dépister les complications liées à ce traitement (gynécologie), la surveillance par la DMO pour les malades sous anti aromatasés (médecine nucléaire), et enfin l'évaluation des réponses thérapeutiques (radiologie).

Mais aussi la discussion de certains traitements spécifiques tels que la chirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique. En effet, cette étape est primordiale surtout avec la tendance à la numérisation des dossiers de malades.

La consultation interdisciplinaire semble être une nécessité, non seulement pour faciliter la mise en place d'un schéma de parcours de soins plus clair, mais aussi pour mieux dépister et gérer les effets secondaires des différentes thérapeutiques.

8.3. SOINS A DOMICILE (SAD) :

Bien que la majorité des armes thérapeutiques de l'hormonothérapie est sous forme orale ou des injections intramusculaires ou sous cutanées, la création d'une unité mobile de soins à domicile dédiée pour ça semble une solution efficace, et elle permet d'éviter le déplacement de ses patientes métastatiques qui sont généralement âgées et fragiles (182).

En parallèle cette stratégie permet de soulager les hôpitaux avec la libération de plus de lits à l'hôpital du jour pour programmer d'autres patients.

A l'échelle nationale, il existe des unités de soins à domicile, déjà fonctionnelles, mais son émission principale est d'assurer le traitement non spécifique (soins de support) pour les malades fatigués. L'extension de la mission de ces unités pour qu'elle englobe les traitements spécifiques ambulatoires semble être un espoir réaliste.

8.4. CREATION D'UNITES DE MEDECINE PALLIATIVE AUX HOPITAUX :

La création des unités de médecine palliative au sein des grands hôpitaux, et qui sont dédiées à la prise en charge des patients cancéreux, a constitué une priorité ces dernières années (183).

Mise à part le centre de Blida et l'EHU Oran, à l'EST Algérien, aucune unité n'a été inaugurée officiellement. Ce qui est retentit sur la qualité de prise en charge de nos patients.

L'élargissement de ce programme pour qu'il touche plus de centres nationales semble une nécessité imminente.

8.5. CREATION D'UNE PLATEFORME DE BIOLOGIE MOLECULAIRE :

Pour mieux personnaliser le parcours de soins des patients cancéreux, la création d'une plateforme de biologie moléculaire au sein des centres hospitaliers est devenue une obligation.

Dans notre cas ce projet nous aide pour identifier les différentes mutations en cas d'hormonorésistance tel que la mutation ESR et le PI3Kca, mais aussi la personnalisation des indications thérapeutiques par le biais du test CTC Count ou l'ADN circulant.

8.6. PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTES :

Parmi les perspectives réalistes qu'on peut proposer à nos malades c'est l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique (ETP) destiné aux patientes atteintes d'un cancer du sein luminal métastatique sous hormonothérapie. Sachant qu'actuellement il n'existe aucun programme à l'échelle nationale qui s'intéresse au sujet.

On s'inspirant d'un programme Français ayant comme objectif l'élaboration d'un programme d'ETP chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie de nouvelle génération ⁽¹⁸⁴⁾.

Pour réaliser ce programme il faut d'abord déterminer les besoins éducatifs de ces patientes à travers un échange focus avec elles ou un questionnaire sur le sujet.

Puis comme une deuxième étape, le recours aux avis des experts sur les informations nécessaires à délivrer aux patientes via un questionnaire destiné cette fois-ci à ces experts.

Et enfin, on se basant sur les récapitulatifs de toutes les données on peut élaborer un programme d'éducation adéquat et adapté et qui répond aux attentes aussi bien des patientes qu'aux professionnels de santé.

8.7. LA FORMATION MEDICALE CONTINUE (FMC) :

La formation médicale continue des médecins généralistes, des jeunes oncologues et des gynécologues sur les effets secondaires de l'hormonothérapie semble un point essentiel afin d'acquérir certaines compétences pour mieux gérer les complications tout en préservant une bonne qualité de vie de nos patientes.

Ces dernières années, avec l'extension de l'utilisation de l'hormonothérapie, ce sujet n'est plus marginal comparativement à la chimiothérapie qui engendre habituellement plus de tableaux cliniques et qui prend en général la grande partie des thèmes de formation sur les effets secondaires des thérapeutiques en oncologie.

8.8. LA TELEMEDECINE

La télémédecine est une approche innovante qui est de plus en plus utilisée en médecine surtout durant la pandémie COVID 19 ⁽¹⁸⁵⁾.

Cette option permet de suivre les malades à distance sans qu'il soit un déplacement. Elle permet d'améliorer l'accessibilité, l'interdisciplinarité, toute en gagnant du temps et des ressources d'ordre matérielles ⁽¹⁸⁶⁾.

La téléconsultation a prouvé aussi son efficacité pour assurer l'éducation thérapeutique des patients (e-ETP) ⁽¹⁸⁷⁾.

8.9. ESSAIS CLINIQUES :

L'incorporation dans des essais cliniques, en collaboration avec des sociétés savantes internationales, permet d'aider nos malades à accéder aux thérapies innovantes, et à participer au développement de la recherche dans le domaine de cancérologie.

L'Algérie est un pays fertile pour les recherches et possède une énorme capacité humaine et ressources matérielles, et qui concorde parfaitement avec une bonne volonté politique, dans le but de promouvoir la recherche et le savoir.

9. CONCLUSION GENERALE

9. CONCLUSION GENERALE :

Un professeur Français a posé une question à ses internes au début d'un cours portant sur les cancers du sein : quel est le type du cancer mammaire le plus facile a traité,

Tous les internes ont répondu sans hésitation : le type luminal Monsieur.

On terminant le cours il a reposé la même question et la réponse était totalement différente,

Le cancer du sein luminal est très hétérogène surtout en cas de formes métastatiques.

Avec les progrès de la biologie moléculaire, et les techniques de radiologie et de radiothérapie ainsi que le développement de nombreuses molécules qui ne cessent d'améliorer la PFS et l'OS et donc le pronostic, la prise en charge est devenue de plus en plus codifiée et personnalisée.

Dans notre pays qui fait partie des pays émergents, nous avons un grand challenge pour améliorer le parcours de soins de nos patients cancéreux de façon général, et celles atteints du cancer du sein particulièrement vue que ce dernier constitue un problème de santé publique.

Le premier axe à renforcer consiste à la sensibilisation à échelle individuelle et collective sur l'intérêt de dépistage ainsi que la création d'un programme solide pour le réaliser sur terrain.

Le deuxième axe consiste à organiser un schéma de parcours de soins efficace en commençant déjà par la numérisation du système de santé. Cela permet de réduire le délai d'attente de rendez-vous de consultation et offre une prise en charge optimale des patients cancéreux.

L'enjeu dans la prise en charge de la maladie métastatique consiste à créer un réseau clair et évident, la plupart des patients se retrouvent courir entre les différents services en cas de complications, ce qui les empêchent d'obtenir un traitement optimal.

La création des unités de soins de support au sein des CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer) semble une nécessité et reflète l'importance du traitement non spécifique en oncologie en particulier pour les malades métastatiques.

Au dernier point, on attire l'attention vers le personnel médical et paramédical qui prend en charge cette pathologie lourde, pour lui rendre hommage, puisque le facteur humain de ces guerriers est souvent négligé. Travailler avec une telle charge dans des conditions difficiles sans qu'il y est un partage de tâches bien définie ou un schéma du parcours de soins clair complique encore les conditions dans lesquelles ils se retrouvent, devant des patients plus demandeurs de soins de qualité.

L'encouragement, la formation, l'accompagnement psychologique, ainsi que les motivations matérielles permettent de donner un nouveau souffle pour continuer à améliorer notre système de santé.

Je conclus mon travail pour dire que le changement commence toujours à l'échelle individuelle, se construit de la lumière à l'intérieur de chacun d'entre nous, de l'espoir de l'amélioration et de la promotion de notre système de santé, puis l'association harmonieuse à petite échelle avec le reste de l'équipe, et une bonne volonté politique afin de mettre la progression de l'oncologie sur les bonnes rails. Il suffit de croire !

REFERENCES BIBLIOGRAPHYQUES

Références:

1. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
2. <https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre-2019.pdf>
3. cancer du sein métastatique. P. Beuzeboc. 875-A-10 –Doi :10.1016/S0246-1064(13)55482-x. EM Consulte. 2014
4. Home [Internet]. The Cancer Atlas. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <http://canceratlas.cancer.org/9WS>
5. Coussy F, Deluche E, Pistilli B, Ladoire S, Ferrero JM, Cottu P. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. *Bull Cancer (Paris)*. 2021 Sep 1;108(9):843–54.
6. André F, Neven P, Marinsek N, Zhang J, Baladi JF, Degun R, Benelli G, Saletan S, Jerusalem G. Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jun;30(6):1007-16. doi: 10.1185/03007995.2014.887002. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24490834.
7. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747
8. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer .Citation Data *Annals of Oncology*, ISSN: 0923-7534, Vol: 32, Issue: 12, Page: 1475-1495 Publication Year 2021
9. Jerusalem G, Neven P, Marinsek N, Zhang J, Degun R, Benelli G, Saletan S, Ricci JF, Andre F. Patterns of resource utilization and cost for postmenopausal women with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer in Europe. *BMC Cancer*. 2015 Oct 24;15:787. doi: 10.1186/s12885-015-1762-3. PMID: 26498283; PMCID: PMC4619560.
10. D.J.A. Lobbezoo, R.J.W. van Kampen, A.C. Voogd, M.W. Dercksen, F. van den Berkmortel, T.J. Smilde, A.J. van de Wouw, F.P.J. Peters, J.M.G.H. van Riel, N.A.J.B. Peters, M. de Boer, P.G.M. Peer, V.C.G. Tjan-Heijnen, In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue 2, 2016, Pages 256-262, ISSN.09237534, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv544>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419355462>)
11. V. Memoli, D. Rey, L. Seguin, J. Mancini, S. Lauzier, A. Bouhnik, L'association entre l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la qualité de vie cinq ans après un diagnostic de cancer du sein : résultats de l'enquête VICAN5, *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, Volume 69, Supplement 1, 2021, Page S28, ISSN 0398-7620, <https://doi.org/10.1016/j.respe.2021.04.046>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762021001231>)
12. Masson E. Cancer du sein métastaté [Internet]. EM-Consulte. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1454677/cancer-du-sein-metastase>
13. Registre national des cancers, INSP 2020, cancer du sein
14. Bouaziz H, Nouicer A, Boussouf N. Profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein chez la femme Sud-Algérienne (2015-2019). *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2021 Jun 1;69:S50–1.
15. Cancer du sein métastatique : de quoi s'agit-il ? | Pact Onco [Internet]. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.pactonco.fr/qu-estce-qu-un-cancer-du-sein-metastatique>
16. Moyret-Lalle C, Pommier R, Bouard C, Nouri E, Richard G, Puisieux A. Plasticité des cellules cancéreuses et dissémination métastatique. *médecine/sciences*. 2016 Aug 1;32(8–9):725–31.
17. Cha S, Lee E, Won HH. Comprehensive characterization of distinct genetic alterations in metastatic breast cancer across various metastatic sites. *Npj Breast Cancer*. 2021 Jul 16;7(1):1–11.

18. Masson E. Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides [Internet]. EM-Consulte. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1111383/physiopathologie-des-metastases-osseuses-des-tumeu>
19. Mohammadi Ghahhari N, Sznurkowska MK, Hulo N, Bernasconi L, Aceto N, Picard D. Cooperative interaction between ER α and the EMT-inducer ZEB1 reprograms breast cancer cells for bone metastasis. *Nat Commun.* 2022 Apr 19;13(1):2104.
20. Masson E. Traitements anti-résorptifs pour le traitement et la prévention des métastases osseuses [Internet]. EM-Consulte. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1111391/traitements-anti-resorptifs-pour-le-traitement-et->
21. Bellanger A, Donini CF, Vendrell JA, Lavaud J, Machuca-Gayet I, Ruel M, et al. The critical role of the ZNF217 oncogene in promoting breast cancer metastasis to the bone. *J Pathol.* 2017;242(1):73–89.
22. Bénard F, Harsini S, Wilson D, Zukotynski K, Abikhzer G, Turcotte E, et al. Intra-individual comparison of 18F-sodium fluoride PET–CT and 99mTc bone scintigraphy with SPECT in patients with prostate cancer or breast cancer at high risk for skeletal metastases (MITNEC-A1): a multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Dec 1;23(12):1499–507.
23. Masson E. Les métastases endobronchiques [Internet]. EM-Consulte. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1194992/les-metastases-endobronchiques>
24. Lemarié E, Milleron B. [Pleuropulmonary metastases of female cancers]. *Rev Pneumol Clin.* 1999 Oct;55(5):271–9.
25. Romani P, Nirchio N, Arboit M, Barbieri V, Tosi A, Michielin F, et al. Mitochondrial fission links ECM mechanotransduction to metabolic redox homeostasis and metastatic chemotherapy resistance. *Nat Cell Biol.* 2022 Feb;24(2):168–80.
26. Han J, Chen X, Wang J, Liu B. Glycolysis-related lncRNA TMEM105 upregulates LDHA to facilitate breast cancer liver metastasis via sponging miR-1208. *Cell Death Dis.* 2023 Feb 3;14(2):80.
27. Hosonaga M, Saya H, Arima Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020 Sep;39(3):711–20.
28. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Feb 1;30(4):419–25.
29. Griguolo G, Jacot W, Kantelhardt E, Dieci MV, Bourgier C, Thomssen C, et al. External validation of Modified Breast Graded Prognostic Assessment for breast cancer patients with brain metastases: A multicentric European experience. *Breast Edinb Scotl.* 2018 Feb;37:36–41.
30. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primer.* 2019 Jan 17;5(1):5.
31. Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell.* 2017 Mar 13;31(3):326–41.
32. Berghoff AS, Fuchs E, Ricken G, Mlecnik B, Bindea G, Spanberger T, et al. Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases. *OncoImmunology.* 2016 Jan 2;5(1):e1057388.
33. Duchnowska R, Pęksa R, Radecka B, Mandat T, Trojanowski T, Jarosz B, et al. Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis. *Breast Cancer Res BCR.* 2016 Apr 27;18(1):43.
34. Wasilewski D, Priego N, Fustero-Torre C, Valiente M. Reactive Astrocytes in Brain Metastasis. *Front Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 1];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00298>
35. Sharma M, Gogia A, Deo SSV, Mathur S. Role of rebiopsy in metastatic breast cancer at progression. *Curr Probl Cancer.* 2019 Oct;43(5):438–42.

36. Tobin NP, Harrell JC, Lövrot J, Egyhazi Brage S, Frostvik Stolt M, Carlsson L, et al. Molecular subtype and tumor characteristics of breast cancer metastases as assessed by gene expression significantly influence patient post-relapse survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Jan;26(1):81–8.
37. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018 Aug;29(8):1634–57.
38. Sbitti Y, Slimani K, Debbagh A, Mokhlis A, Kadiri H, Laraqui A, et al. Visceral Crisis Means Short Survival Among Patients With Luminal A Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *World J Oncol*. 2017 Aug;8(4):105–9.
39. Lamy PJ, Romieu G, Rouanet P, Jacot W. Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. *Médecine Nucl*. 2010 Jan 1;34(1):32–43.
40. Masson E. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? [Internet]. EM-Consulte. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/987278/cancer-du-sein-luminal-et-apport-des-classificatio>
41. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
42. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *Ca Cancer J Clin* 2017;67(4):290-303.
43. Masson E. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? [Internet]. EM-Consulte. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/987278/cancer-du-sein-luminal-et-apport-des-classification>
44. Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Kouhashi R, Yabumoto A, et al. Prediction of distant metastatic recurrence by tumor-infiltrating lymphocytes in hormone receptor-positive breast cancer. *BMC Womens Health*. 2021 May 29;21(1):225.
45. Oligométastases et oligoprogessions: concepts et histoire naturelle-25/09/2019, P. Annede, C. Chargari, IGR Elsevier Masson SAS.
46. Définir la maladie oligométastatique du point de vue de la radio-oncologie : un document de consensus ESTRO-ASTRO Radiothérapie et oncologie 2020 ;148 :157-166(IF 5.252) Date de publication :2020-04-22, DOI :
47. Defining synchronous oligometastatic non--small cell lung cancer: a systematic review}, author={Giaj-Levra, Niccol{\`o} and Giaj-Levra, Matteo and Durieux, Valerie and Novello, Silvia and Besse, Benjamin and Hasan, Baktiar and Hendriks, Lizza E and Levy, Antonin and Dingemans, Anne-Marie C and Berghmans, Thierry and others}, journal={Journal of Thoracic Oncology}, volume={14}, number={12}, pages={2053--2061}, year={2019}, publisher={Elsevier}
48. Guérison clinique possible du cancer du sein métastatique : leçons de notre expérience de 30 ans avec des patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique et revue de la littérature, Tadashi Kobayashi et al. *Cancer du sein*. juil.2012.
49. M. Lacroix- Triki, F. Penault-Llorca, *Onco-Théranostic-vol. IV-n°3-juillet-aout-septembre 2017*
50. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747. Accessed 16 August 2023.
51. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, de Boer M, Peer PG, Tjan-Heijnen VC. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):256-62. doi: 10.1093/annonc/mdv544. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26578730.
52. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) ,F. Cardoso,S. Paluch-Shimon,E. Senkus,L. Norton,A. Costa,E.P. Winer, Open Archive Published: September 23, 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>

53. Institut national du cancer/ Hormonothérapie, cancer du sein 27/08/2022.
54. Gynécologie obstétrique pratique : Quelle place pour l'hormonothérapie en situation néoadjuvante, Florence Lerbours, saint-cloud, 25 mai 2020.
55. Recommandations de l'ESMO 2022.cancer du sein
56. Davide Mauri and others, Survival with Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 98, Issue 18, 20 September 2006, Pages 1285–1291, <https://doi.org/10.1093/jnci/djj357>
57. John. F.R. Robertson, Robert J. Paridaens, Jasmine Lichfield, Ian Bradbury, Christine Campbell, Meta-analyses of phase 3 randomised controlled trials of third generation aromatase inhibitors versus tamoxifen as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer, *European Journal of Cancer*, Volume 145,2021,Pages 19-28,ISSN09598049,<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.038> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920313757>)
58. Anfred Kaufmann, Emilio Bajetta, Luc Yves Dirix, Luis Enrique Fein, Stephen E. Jones, Nicoletta Zilembo, Jean-Louis Dugardyn, Cristina Nasurdi, Robert G. Mennel, Jozica Cervek, Camilla Fowst, Anna Polli, Enrico di Salle, Alexei Arkhipov, Gabriella Piscitelli, Langdon L. Miller, Giorgio Massimini, Exemestane Improves Survival in Metastatic Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Study,*Clinical Breast Cancer*,Volume 1, Supplement 2000,Pages S15-S18,ISSN 1526-8209,<https://doi.org/10.3816/CBC.2000.s.003>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820911701562>)
59. Nabholz, J. M., et al. "Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial." *Journal of Clinical Oncology* 18.22 (2000): 3758-3767.
60. Mouridsen, Henning, et al. "Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group." *Journal of Clinical Oncology* 21.11 (2003): 2101-2109.
61. Paridaens, Robert J., et al. "Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group." *Journal of Clinical Oncology* 26.30 (2008): 4883.
62. Leo, Angelo Di, et al. "Final overall survival: fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial." *Journal of the National Cancer Institute* 106.1 (2014): djt337.
63. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówka M, Hewson N, Rukazenkov Y, Robertson JF. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3781-7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5831. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371134; PMCID: PMC4737861.
64. Robertson, John FR, et al. "A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer." *Breast Cancer* 26 (2019): 703-711.
65. Cardoso, F., et al. "4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)." *Annals of Oncology* 29.8 (2018): 1634-1657.
66. O'leary, Ben, Richard S. Finn, and Nicholas C. Turner. "Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors." *Nature reviews Clinical oncology* 13.7 (2016): 417-430.
67. Finn, Richard S., et al. "The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study." *The lancet oncology* 16.1 (2015): 25-35.
68. Finn, Richard S., et al. "Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer." *New England journal of medicine* 375.20 (2016): 1925-1936.
69. Cristofanilli, Massimo, et al. "Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial." *The Lancet Oncology* 17.4 (2016): 425-439.

70. Hortobagyi, Gabriel N., et al. "Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer." *New England journal of medicine* 375.18 (2016): 1738-1748.
71. Goetz, Matthew P., et al. "MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer." *J clin oncol* 35.32 (2017): 3638-3646.
72. Brufsky A, Gallagher C. P-REALITY X: A Real-World Analysis of Palbociclib Plus an Aromatase Inhibitor in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer-A Podcast. *Target Oncol.* 2023 May;18(3):321-326. doi: 10.1007/s11523-023-00968-4. Epub 2023 May 6. PMID: 37148492; PMCID: PMC10192186.
73. Dalpiciclib plus letrozole or anastrozole as first line treatment for HR+/HER- advanced breast cancer (Dawna-2): a phase III trial, Binghu Xu, ESMO 2022.
74. Lu Y-S, Mahidin EIBM, Azim H, et al. Primary results from the randomized phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. Presented at SABCS 2022. December 6-10, 2022. Abstract GS1-10.
75. Bardia A, Bidard F-C, Neven P, et al. EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. Presented at SABCS 2022. December 6-10, 2022. Abstract GS3-01.
76. Anderson W.F., Chen B.E., Jatoi I., Rosenberg P.S. Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 100 : 121-126
77. [Edwards D.P., Chamness G.C., McGuire W.L. Estrogen and progesterone receptor proteins in breast cancer *Biochim Biophys Acta* 1979; 560: 457-486 .
78. Jensen E.V., Block G.E., Smith S., Kyser K., Desombre E.R. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy *Natl Cancer Inst Monogr* 1971 ; 34 : 55-70
79. McGuire W.L., Chamness G.C., Costlow M.E., Richert N.J. Steroids and human breast cancer *J Steroid Biochem* 1975 ; 6 : 723-727
80. [Rhodes A., Jasani B., Balaton A.J., Barnes D.M., Miller K.D. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening *J Clin Pathol* 2000 ; 53 : 688-696 .].
81. [Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis *Mod Pathol* 1998 ; 11 : 155-168].
82. [Collins L.C., Botero M.L., Schnitt S.J. Bimodal frequency distribution of estrogen receptor immunohistochemical staining results in breast cancer: an analysis of 825 cases *Am J Clin Pathol* 2005 ; 123 : 16-20].
83. [Andersen J., Poulsen H.S. Immunohistochemical estrogen receptor determination in paraffin-embedded tissue. Prediction of response to hormonal treatment in advanced breast cancer *Cancer* 1989 ; 64 : 1901-1908 [cross-ref].
84. Bezwoda W.R., Esser J.D., Dansey R., Kessel I., Lange M. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen *Cancer* 1991; 68 : 867-872.].
85. [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials *Lancet* 1998 ; 351 : 1451-1467].
86. [De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E., and al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 4741-4748.
87. Fribbens C, O'Leary B, Killburn L ,et al. Mutations plasmatiques ESR1 et traitement du cancer du sein avancé positif aux récepteurs des oestrogènes. *J Clin Oncol* 2016 ;34 :2961.

88. Zardavas D, Phillips WA, Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast Cancer Res.* 2014 Jan 23;16(1):201. doi: 10.1186/bcr3605. PMID: 25192370; PMCID: PMC4054885.
89. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: 2023 Updates
90. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with HR+, advanced breast cancer :results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008 ;26 :1664.),
91. Kornblum N, Zhao F, Manola J, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol* 2018; 36:1556.
92. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520.
93. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol* 2014; 25:2357.
94. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2718.
95. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, et al. Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2-Metastatic Breast Cancer. *SABCS 2022*
96. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:3246.
97. Bardia A, Bidard FC, Neven P, et al. EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy. *SABCS 2022*.
98. Le deuxième SERD oral brille dans le cancer du sein ER+. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2023-0005>. American association for cancer research 2023.
99. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:1367.
100. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490:61.
101. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:1929.
102. Dent S, Cortés J, Im YH, et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol* 2021; 32:197.
103. Recommandations de l'ESMO 2022, cancer du sein
104. Olaparib for metastatic breast cancer with Germline BRCA Mutation. Robson et al *new engl J MED* 2017.
105. Talazoparib versus chemotherapy in advanced BRCA1/2 positive, HER negative breast cancer. *Litton NEJM* 2018.

- 106 Mayer EL, Ren Y, Wagle N, et al. Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2-Metastatic Breast Cancer. SABCS 2022
107. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, Meissner M, Bale C, Bezceny P, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, de Bruin EC, Schiavon G, Foxley A, Jones RH. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):851-864. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00284-4. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35671774; PMCID: PMC9630162.
108. Andrikopoulou, Angeliki, et al. "The mutational landscape of early-onset breast cancer: a next-generation sequencing analysis." *Frontiers in oncology* 11 (2022): 797505.
109. Le Capivasertib double la SSP des certains cancers du sein, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0078>.
110. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20:691.
111. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20:691.
112. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 1.2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on January 28, 2014).
113. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:903.
114. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28:3917.
115. Santé.journal.des femmes.fr/œstrogène :définition, rôle, taux bas ou trop élevé.06/07/2022
116. e-cancer.fr/ Dictionnaire, Œstrogène.
117. <http://www.sos cancer du sein.org/sos-cancer-du-sein-hormonotherapie-41.html>
118. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses, Rahal Odermatt, Anita Wolfer, Khalil Zaman / 22 mai 2013
119. Recommandations françaises de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les traitements adjuvants du cancer du sein, B. Bouvard et al. / *Revue du rhumatisme* 86(2019) 426-437, Elsevier
120. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6164-FASLODEX.htm>
121. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial, DOI: 10.1200/JCO.22.00338 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 28 (October 01, 2022) 3246-3256.
122. (Impact différentiel de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie sur la qualité de vie des survivants du cancer du sein : une analyse prospective des résultats rapportés par les patientes. AR Ferreira, F André, *Annals of oncology, articles originaux tumeurs mammaires/TOME 30 N°11, P1784-1795, NOV 2019.*)
123. Association between endocrine therapy and cognitive decline in older women with early breast cancer: Finding from the prospective CLIMB study. Baltussen J.C. et al. *Eur J Cancer.* 2023 Feb 17;185:1-10. doi:10.1016/j.ejca. 2023.02.008. Online ahead of print.)
124. Effets secondaires de l'hormonothérapie, société canadienne du cancer <https://cancer.ca/hormone-therapy>.
125. W. Lu. et al. - ASCO 2022 - Abs. 12024.

126. (Speck RM, Gross CR, Hormes JM, Ahmed RL, Lytle LA, Hwang WT, Schmitz KH) "Changes in the body Image and relationship Scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema" *Breast cancer Res Treat.* 2010.
127. Impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie adjuvante du cancer du sein : revue de la littérature. PDrillon et al. *Ann Pharm Fr.* 2023 janv.)
128. Alimentation et cancer, variétés et idées fausses, Hôpital Universitaire Genève.).
129. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie du cancer du sein chez la femme jeune, Mahasti Saghatchian : *Bulletin du cancer* , 31/01/2020
130. Effets secondaires de l'hormonothérapie, société canadienne du cancer <https://cancer.ca/hormone-therapy>.
131. Elaboration d'un programme d'éducation thérapeutique dédié aux patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie de nouvelle génération. Alice Guenant, Isabelle Eglin, Virginia Ferreira, Nadine Houédé / *Bulletin du cancer*, Vol 109, Issue 5, May 2022, pages 623-629
132. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al. *Cancer of the Breast*, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed): *Cancer principles & practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1453-62.
133. (Chirurgie du sein dans le cancer du sein métastaté : Giuliano Tosello, Maria Regina Torloni, Teresa Neeman, Version published: 15 March 2018, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011276.pub2>).
134. Si Y. et al. *Ann Surg Oncol.* 2020 Apr; 27(4):1025-1033. doi:10.1245/s10434-019-08092-2. Epub 2020 Jan 22.
135. Lane Wo. et al. *Ann Surg.* 2019 Mar; 269(3):537-544. doi:10.1097/SLA.0000000000002621.
136. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. A. Gennari et al. *Ann Oncol.* 2021 Dec
137. NCCN Guidelines Version 4.2023. Breast cancer.
138. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi J-M, Ferrero J-M, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol J* 2006;79(2):156-61.
139. Y. GHANNAM a*, Céline BOURGIER b, Florence LEGOUTÉ a, Ana GONZALEZ-MOYA a, Thibaut LIZÉE a, Pierre TRÉMOLIÈRES a, Christophe HENNEQUIN c <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321820301785>, Manuscript_a6a3e8360e41962e98aff48393df0135
140. Chun Y. S. et al. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Mar 28; S0748-7983(20)30373-5. doi: 10.1016/j.ejso.2020.03.214. Online ahead of print.
141. Ruis A. et al. *Breast cancer Res Treat.* 2018 Jul; 170(1):89-100. doi:10.1007/s10549-018-471-1. Epub 2018 Feb 20.
142. Enkaoua EE. Dans : *Indications et stratégie pour les métastases vertébrales : Manuel des métastases osseuses*. asmin CJ, Coleman RE, Coia LR et al., éditeurs. Edition John Wiley and Sons; 2005. pp.195-9.
143. Amaury Charre. Résultats des métastases osseuses du squelette périphérique et des ceintures traitées chirurgicalement. *Cancer* 2016(dumas-01499755).
144. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/chirurgie/la-chirurgie-des-metastases.html/>
145. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/chirurgie/la-chirurgie-des-metastases.html/>
146. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393(10185):2051-8.

147. Palma D, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020;JCO2000818.
148. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066541; PMCID: PMC7159000.
149. Van Mol, P., et al. "LBA78 A microsimulation model to assess the impact of SARS-CoV-2 on cancer outcomes, healthcare organization and economic burden." *Annals of Oncology* 31 (2020): S1207.
150. <https://www.vaincrelecaner-nrb.org/nos-actualites/articles/2020/covid-19-queles-impacts-sur-le-cancer.html>
151. Zong Z, Wei Y, Ren J, Zhang L, Zhou F. The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. *Mol Cancer*. 2021 May 17;20(1):76. doi: 10.1186/s12943-021-01363-1. PMID: 34001144; PMCID: PMC8126512.
152. www.esmo.org/guidelines/covid-19-adapted-recommendations-slide-sets
153. IM. Subbiah et al.-Asco 2022-Abs.1513
154. Chan RJ, Crichton M, Crawford-Williams F, Agbejule OA, Yu K, Hart NH, de Abreu Alves F, Ashbury FD, Eng L, Fitch M, Jain H, Jefford M, Klemanski D, Koczwara B, Loh K, Prasad M, Rugo H, Soto-Perez-de-Celis E, van den Hurk C, Chan A; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Survivorship Study Group. The efficacy, challenges, and facilitators of telemedicine in post-treatment cancer survivorship care: an overview of systematic reviews. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1552-1570. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.001. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34509615. (j.annonc.2021.09.001.Epub 2021 Sep 9.
- 155 .critères de substitution à la survie globale dans les essais cliniques randomisés en cancérologie, M Salmi Rachid ,thèse d'obtention du doctorat ,université de Bordeaux ,2017
156. Rodríguez Del Águila M, González-Ramírez A. Sample size calculation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Sep-Oct;42(5):485-92. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.008. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24280317.
157. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptorepositive HER2-negative metastatic breast cancer patientsS. E. Jacquet a, A. Lardy-Cle´aud b, B. Pistilli c, S. Franck d, P. Cottu d,...
158. Survival in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study
Julien Simon^{1,2}, Marie Chaix³, Oumar Billa¹, Ariane Mamguem Kanga¹, Patrick Roignot⁴, Sylvain Ladoire³, Charles Coutant⁵, Patrick Arveux^{1,6}, Catherine Quantin^{2,7,8} and Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli
159. Assessment of the efficacy of successive endocrine therapies in hormone receptorepositive and HER2-negative metastatic breast cancer: a real-life multicentre national study,Olivia Le Saux a,*, Audrey Lardy-Cleaud a, Sophie Frank b,Marc Debled c, Paul H. Cottu b, Barbara Pistilli d, Laurence Vanlemmens e,Marianne Leheurteur f, Christelle Le´vy g, Lilian Laborde h, Lionel Uwer i,Veronique D’hondt j, Delphine Berchery k, Veronique Lorgis l,Jean-Marc Ferrero m, Genevieve Perrocheau n, Coralie Courtinard o, Marie Ange Mouret-Reynier p, Michel Velten q, Mathias Breton r,Damien Parent s, Sylvie Chabaud a, Mathieu Robain o, Thomas Bachelot
160. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ERp/HER-2_ Breast Cancer:A Multicountry Retrospective Medical Record.Review,Samantha K. Kurosky,1 Debanjali Mitra,2 Giovanni Zanotti,2 James A. Kaye3
161. FERMAS, N., MOUSSAOUI, H., HAMDY CHERIF, M., BEKAKRIA, F. Z., BEKAKRIA, A., MAHNANE, A., & LAOUAMRI, S. (2023). Incidence, tendance et variation géographique du cancer du sein dans la région Est, Sud-Est de l'Algérie (2014-2018). *Algerian Journal of Health Sciences*, 4(2), 91-99. <https://www.asjp.cerist.dz/en/article/213031>
162. Profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein chez la femme Sud-Algérienne. (2015-2019). *Algerian Journal of Health Sciences*, 3(4), 70-76. <https://www.asjp.cerist.dz/en/article/181053>
163. Sibylle Loibl, Philip Poortmans, Monica Morrow, Carsten Denkert, Giuseppe Curigliano, Breast cancer,*The Lancet*, Volume 397, Issue 10286,2021,Pages 1750-1769,ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3).
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620323813>)

164. christopher Li,Janet Daling,Mei-Tzu Tang,Kara Haugens,peggy Poter,Kethleen Malone :Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years old, 2013
165. L. Bernard, N. Reix, J.-C. Benabu, V. Gabriele, C. Mathelin, Cancer du sein et diabète de type 2 : des interactions complexes, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Volume 44, Issue 12, 2016, Pages 701-711, ISSN 1297-9589, <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.09.004>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297958916302478>)
166. E. Cordel, N. Reix, S. Molière, C. Mathelin, Hyperthyroïdie et cancer du sein : y a-t-il une association ?, *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, Volume 46, Issue 4, 2018, Pages 403-413, ISSN 2468-7189, <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.01.010>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300291>).
167. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Association between screen-detected gallstone disease and cancer in a cohort study. *Gastroenterology* 2017;152:1965-1974.
168. choi YJ, Jin EH, Limn JH, et al. Increased risk of cancer after cholecystectomy: a nationwide cohort in Korea including 123,295 patients. *Gut Liver* 2022; 16:465-473.
169. ESC Heart Failure 27 June 2021 DOI:10.1002/ehf2.13421 Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses .Plus sur l'insuffisance cardiaque.
170. Laila akhouayri, Mehdi Karkouri, l'interprétation statistique de la severité du grade SBR et du Ki-67 chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein au maroc. *Le sein* vol41, supplément 1, 2018
171. Cancer du sein RH+ :la maladie PR- présente une moins bonne survie, par rapport à la maladie PR+. Ethier JL et al. 2018.
172. Nicolini, Silvia & Severi, Stefano & Ianniello, Annarita & Sansovini, Maddalena & Ambrosetti, Alice & Bongiovanni, Alberto & Scarpi, Emanuela & Mauro, Francesca & Rossi, Alice & Matteucci, Federica & Paganelli, Giovanni. (2018). Investigation of receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 45. 10.1007/s00259-017-3925-8.
173. <https://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/presentations/M42021/48%20Dr%20GIACCHETTI%20Sylvie%202021%20%20Facteurs%20pronostiques%20du%20cancer%20du%20sein.pdf>
174. Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z, Omar el M, Afaf A, Sanae B. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc [Molecular classification of breast cancer in Morocco]. *Pan Afr Med J*. 2012;13:91. French. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23396646; PMCID: PMC3567413.
175. @article{doi:10.1056/NEJMoa1811714, author = {Mehta, Rita S. and Barlow, William E. and Albain, Kathy S. and Vandenberg, Ted A. and Dakhil, Shaker R. and Tirumali, Nagendra R. and Lew, Danika L. and Hayes, Daniel F. and Gralow, Julie R. and Linden, Hannah M. and Livingston, Robert B. and Hortobagyi, Gabriel N.}, title = {Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer}, journal = {New England Journal of Medicine}, volume = {380}, number = {13}, pages = {1226-1234}, year = {2019}, doi = {10.1056/NEJMoa1811714}, note = {PMID: 30917258}, URL = {<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811714>}, eprint = { <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811714> }
176. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/prognosis-and-survival/survival-statistics>
177. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, Debled M, Jacot W, Mouret-Reynier MA, Goncalves A, Dalenc F, Patsouris A, Ferrero JM, Levy C, Lorgis V, Vanlemmens L, Lefeuvre-Plesse C, Mathoulin-Pelissier S, Petit T, Uwer L, Jouannaud C, Leheurteur M, Lacroix-Triki M, Courtinard C, Perol D, Robain M, Delalogue S. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. 2020 Apr;129:60-70. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.016. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32135312.
178. https://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/seno_2018/vendredi%20pdf/Cancer%20du%20sein%20maladie%20chronique.pdf

179. J. Evrard, M. Beau, D. Gantz, C. Lassiaz,
Évaluation du protocole associant Avastin®(bévacizumab) et Taxol®(paclitaxel) dans le traitement du cancer du sein métastatique, *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, Volume 52, Issue 1, 2017, Page e29, ISSN 2211-1042,
<https://doi.org/10.1016/j.phclin.2017.01.074>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104217300760>)
180. Jean-Yves Pierga, Rémy Delva, Xavier Pivot, Marc Espié, Florence Dalenc, Daniel Serin, Corinne Veyret, Alain Lortholary, Joseph Gligorov, Katelle Joly, Juana Hernandez, Anne-Claire Hardy-Bessard,
Bévacizumab et taxanes dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique: survie globale et analyse de sous-groupes de l'étude ATHENA France, *Bulletin du Cancer*, Volume 101, Issue 9, 2014, Pages 780-788, ISSN 0007-4551, <https://doi.org/10.1684/bdc.2014.2019>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455115300321>)
181. Agence nationale de numérisation de la santé : A. Benbouzid : «une visibilité et des données sur le secteur»
182. <https://www.hopital-dz.com/upload/11-2017/article/organisation%20fonctionnement%20soins%20a%20domicile%20EPSP%20FR.pdf>
183. <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/132821-oncologie-vers-la-creation-des-unites-de-medecine-palliative-en-2022>
184. Elaboration d'un programme d'éducation thérapeutique dédié aux patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie de nouvelle génération .Alice Cuenant ,*Bulletin du cancer* ,vol 109,issue 5,May 2022,pg 623-629).
185. Elisabeth Daguene, Nicolas Magné, Place et rôle de la téléconsultation en oncologie : routine et situation de crise, *Bulletin du Cancer*, Volume 108, Issue 6, 2021, Pages 627-634, ISSN 0007-4551,
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.01.017>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455121001235>)
186. Bibault JE, Denis F, Guihard S, Clavier JB, Durdux C, Giraud P, Kreps S, Maaradji S, Dautruche A, Fabiano E, Feutren T, Thariat J. Nouveaux concepts de consultations médicales en oncologie [New concepts of medical consultation in oncology]. *Cancer Radiotherapy*. 2020 Oct;24 (6-7):751-754. French. doi: 10.1016/j.canrad.2020.05.001. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32753236; PMCID: PMC7395590.
187. <file:///C:/Users/pc/Downloads/T%C3%A9%20sant%C3%A9%20e-pr%C3%A9vention%20et%20e-ETP%20de%20quoi%20parle-t-on-1.pdf>.

ANNEXES

BILAN DIAGNOSTIQUE	
ECHO-MAMMOGRAPHIE	DATE L L / L L / L L SEIN : DL, GL, BILATERAL L ACR L NOMBRE-T L L SIEGE : L QSE, L QSI, L QIE, L QII, L JQS, L JQInf, L JQE, L JQInt TAILLE (mm) L L L / L L L, L L L / L L L, L RM L L L / L L L Autres..... NOMBRE-N L L TAILLE (mm) L L, L L, L L, L L, L L
IRM	DATE L L / L L / L L L NF INDICATION RESULTATS
MICROBIOPSIE	DATE L L / L L / L L HISTOLOGIE : L CCI, L CLI, L +CIS, L AUTRE..... SBR : 1 L 2 L 3 L IHC : HER2 L F/CISH KI67 L L RE SCORE L % L L RP SCORE L % L L

BILAN D'EXTENSION	
CLINIQUE	L HEPATOMEGALIE, L POINTS D'APPEL OSSEUX (.....) L PULMONAIRE (.....), L AUTRES (.....) L ADENOPATHIES NON REGIONALES (.....)
RADIOLOGIQUE	L TDM THORACIQUE : RESULTATS L L TDM ABDOMINO-PELVIENNE : RESULTATS L L TDM CEREBRALE : RESULTATS L L SCINTIGRAPHIE OSSEUSE : RESULTATS L
CYTOLOGIQUE	L ADENOPATHIE , SIEGE....., RESULTATS L L EPANCHEMENT PLEURAL , RESULTATS L L EPANCHEMENT PERITONEALE , RESULTATS L

BILAN PRETHERAPEUTIQUE	
ECHOCARDIOGRAPHIE	FEVG L L %, AUTRES.....
ECG
FNS	GB L L 10 ³ , PNN L L 10 ³ , GR L L 10 ³ , HB L L gr/dl, PLT L L L 10 ³
BILAN RENAL	UREE L L mg/l, CREATINEMIE L L mg/l, PU des 24H L L gr
BILAN HEPATIQUE	TGO L L L UI/l, TGP L L L UI/l, PA L L L UI/l
IONOGRAMME SANGUIN	Na L L L mmol/l, K L L mmol/l, Cl L L mmol/l
AUTRES	CALCEMIE L L L mg/l, CA15.3 L L L UI/l, ACE L L L UI/l, TG ,Cholesterol
ODM	

DEROULEMENT DU TRAITEMENT PALLIATIF	
1^{ERE} LIGNE	DATE DEBUT L L / L L / L L TYPE : DUREE TOTALE :
1^{ERE} EVALUATION	Délai : REPONSE CLINIQUE : SD _L , PD (≥20%) _L , RP (≥30%) _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 2 EN ANNEXE) BENEFICE CLINIQUE : EVALUATION DES SYMPTOMES REPONSE RADIOLOGIQUE : SD _L , PD _L , RP _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 3 EN ANNEXE)
TOXICITES NOTEES	
2^{ème} EVALUATION	Délai : REPONSE CLINIQUE : SD _L , PD (≥20%) _L , RP (≥30%) _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 2 EN ANNEXE) BENEFICE CLINIQUE : EVALUATION DES SYMPTOMES REPONSE RADIOLOGIQUE : SD _L , PD _L , RP _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 3 EN ANNEXE)
TOXICITES NOTEES	
3^{ème} EVALUATION	Délai : REPONSE CLINIQUE : SD _L , PD (≥20%) _L , RP (≥30%) _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 2 EN ANNEXE) BENEFICE CLINIQUE : EVALUATION DES SYMPTOMES REPONSE RADIOLOGIQUE : SD _L , PD _L , RP _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 3 EN ANNEXE)
TOXICITES NOTEES	
4^{ème} EVALUATION	Délai : REPONSE CLINIQUE : SD _L , PD (≥20%) _L , RP (≥30%) _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 2 EN ANNEXE) REPONSE RADIOLOGIQUE : SD _L , PD _L , RP _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 3 EN ANNEXE)
TOXICITES NOTEES	
5^{ème} EVALUATION	Délai : REPONSE CLINIQUE : SD _L , PD (≥20%) _L , RP (≥30%) _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 2 EN ANNEXE) BENEFICE CLINIQUE : EVALUATION DES SYMPTOMES REPONSE RADIOLOGIQUE : SD _L , PD _L , RP _L , RC _L (DETAILS A NOTER SUR LA FEUILLE DE SUIVI 3 EN ANNEXE)
TOXICITES NOTEES	

RESUME:

L'hormonothérapie est devenue le standard dans la prise en charge du cancer du sein luminal métastatique sans crise viscérale, et elle a prouvé son efficacité en termes de SSP et de SG. Néanmoins les recommandations ne sont pas parfaitement appliquées, et la prescription reste dépendante des préférences des praticiens.

Nous rapportons l'étude des patientes atteintes d'un cancer du sein luminal métastatique de Novo sous hormonothérapie (HT) de première ligne, l'objectif principal était l'étude de l'efficacité de l'HT en mesurant la mSSP.

Matériels et méthodes: Nous avons mené une étude prospective et multicentrique. Le recrutement et le suivi des patients se sont déroulés entre 2020 et 2023.

Nous avons inclus 100 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HR+/HER2 nouvellement diagnostiqué et traité dans l'Est de l'Algérie. La médiane de la SSP a été analysée dans les modèles à risques proportionnels de Cox. Nous avons analysé la médiane de la SSP en fonction des caractéristiques clinico-histologiques et du choix thérapeutique de la classe d'hormonothérapie.

Résultats: Le pourcentage de métastases viscérales (47%), le nombre de métastases supérieur à un sur 79%. les formes localement avancées représentent 71%. Le grade SBR était principalement de 2. La médiane de la SSP était de 10,69 mois (9,22-12,88), (IC à 95%). Un Ki67 élevé, la présence de métastases viscérales, la taille tumorale ainsi que l'ampleur de la réponse objective, semblent être des facteurs qui influencent significativement la mSSP. Le type d'hormonothérapie a démontré une différence remarquable dans la mSSP, mais non statistiquement significative.

Conclusion: cette étude montre l'efficacité de la thérapie endocrinienne dans le traitement du cancer du sein luminal métastatique. L'absence d'un score prédictif et pronostique codifié pour personnaliser le choix thérapeutique semble être un défi pour les praticiens.

Mots clés : Hormonothérapie, première ligne, cancer du sein métastatique, récepteurs hormonaux positifs.

ABSTRACT:

Endocrine therapy became the standard in the management of metastatic luminal breast cancer without visceral crisis, and which has proven its effectiveness in terms of PFS and OS. Although the recommendations are not perfectly applied, and the prescription remains dependent on the preferences of the practitioners. We report the study of patients with metastatic breast cancer de Novo under first-line endocrine therapy, the main objective was the study of the effectiveness of endocrine therapy by measuring the PFS.

Materials and methods: We conducted a prospective and multicenter study. The recruitment and follow-up of patients was between 2020 and 2023.

We included 100 patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer newly diagnosed, and treated in Eastern of Algeria. The median of PFS was analyzed in Cox proportional hazards models. We analyzed the median of PFS according to the clinic-histological characteristics and the choice of hormone therapy class.

Results: The percentage of visceral metastases (47%), the number of metastases greater than one in 79%. the locally advanced forms represents 71%. The SBR grade was mostly 2.

The median of PFS was 10.69 months (9.22-12.88), (95% CI). A high level of Ki67, the presence of visceral metastases, the tumor size as well as the extent of the objective response, seems to be factors that significantly influence PFS. The type of hormone therapy demonstrated a remarkable difference in PFS, but not statistically significant.

Conclusion: this study shows the effectiveness of endocrine therapy in the treatment of metastatic luminal breast cancer. The absence of a codified predictive and prognostic to personalize the therapeutic choice seems to be a challenge for practitioners.

Key words: endocrine therapy, first line, metastatic breast cancer, hormone reeceptor positive,

الملخص

أصبح العلاج بالهرمونات البديلة هو القاعدة في إدارة سرطان الثدي المعدي النقلي دون أزمة حشوية ، والتي أثبتت فعاليتها من الرغم من هذه الدراسات لاحظنا عدم تطبيق التوصيات بشكل مثالي ، أو الوصفة الطبية تظل تعتمد على تفضيلات الممارسين على SG. و SSP وكان الهدف الرئيسي للدراسة فعالية العلاج الهرموني عن طريق قياس SSP قمنا بعمل دراسة للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقلي دي نوفر تحت الخط الأول العلاج الهرموني ،

المواد والأساليب: أجرينا دراسة مستقبليّة ومتعددة المراكز. تمّ توظيف ومتابعة المرضى بين عامي 2020 و 2023 قمنا بتضمين 100 مريض مصاب بسرطان الثدي النقلي الذي تمّ تشخيصه وعلاجه حديثاً في شرق الجزائر. تمّ تحليل متوسط الاجتماعي في نماذج المخاطر النسبية لكوكس. قمنا بتحليل متوسط نسبة النقائل الحشوية (47%)، عدد النقائل SSP وفقاً للخصائص السريرية النسبية والاختيار العلاجي لفئة العلاج الهرموني أكبر من واحد في 79%.

النماذج المتقدمة محلياً تمثل 71%. كانت درجة SBR بشكل رئيسي 2
النتائج: كان متوسط PFS 10.69 شهراً (9.22-12.88)، (IC = 95%). يبدو أن ارتفاع Ki67 ووجود النقائل الحشوية، وحجم الورم بالإضافة إلى حجم الاستجابة الموضوعية، من العوامل التي تؤثر بشكل كبير على mPFS. أظهر نوع العلاج الهرموني اختلافاً ملحوظاً في mPFS ، ولكن ليس ذو دلالة إحصائية.

الخلاصة: تظهر هذه الدراسة فعالية العلاج الهرموني في علاج سرطان الثدي المعدي النقلي. يبدو أن عدم وجود تنبؤي ونذير مقنن لإضفاء الطابع الشخصي على الاختيار العلاجي يمثل تحدياً للممارسين. **الكلمات المفتاحية:** العلاج الهرموني ، الخط الأول، سرطان الثدي النقلي، مستقبلات الهرمون إيجابية