

ا ا ا ا ا ا ا ا
République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Promotion 2016

**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention
du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**LES THÉRAPIES CIBLÉES DU CANCER DU SEIN
ENTRE AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

Présenté et soutenu le 06 Juillet 2022

par:

- Benseghir Rania
- Cheikh Fatima
- Derardja Kamar
- Ghebouli Hiba

Encadrante: Dr Daksi Souad

Jury d'évaluation

- Présidente : Pr Aouati Bitat Chérifa
- Examinatrices : Dr Adjissi Mounira - Dr Hamidi Zouina

Année Universitaire 2021/2022

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	6
□ INTRODUCTION GÉNÉRALE	7
□ CHAPITRE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE CANCER DU SEIN	
1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DU SEIN	9
1.1. Définition du cancer du sein	
1.2. Anatomie du sein	
1.3. Histologie du sein	
1.3.1. <i>Le tissu conjonctif</i>	
1.3.2. <i>Les canaux excréteurs</i>	
1.3.3. <i>Les alvéoles</i>	
1.4. Physiologie du sein	
2 ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN	11
3. FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN.....	12
3.1. Définition du facteur de risque	
3.2. Facteurs de risque du cancer du sein.	
3.2.1. <i>Facteurs de risque personnels</i>	
3.2.2. <i>Facteurs de risque médicamenteux</i>	
3.2.3. <i>Facteurs de risque héréditaires</i>	
4. PROCESSUS ONCOGÉNÉTIQUES DU CANCER DU SEIN	14
4.1. Transformation tumorale	
4.2. Etapes de la transformation tumorale	
4.2.1. <i>L'étape d'initiation</i>	
4.2.2. <i>L'étape de promotion.</i>	
4.2.3. <i>L'étape de propagation</i>	
5. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC	17
5.1. Définition du Dépistage	
5.2. Examens et tests de dépistage du cancer du sein	
5.2.1. <i>L'auto examen</i>	
5.2.2. <i>L'examen clinique</i>	
5.2.3. <i>L'échographie mammaire</i>	
5.2.4. <i>La mammographie</i>	
5.3. Le diagnostic	
5.3.1. <i>L'interrogatoire</i>	
5.3.2. <i>L'examen clinique</i>	

5.4.	Stades du cancer du sein	
5.5.	Grades du cancer du sein (classification histologique)	
6.	CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN.....	20
6.2.	Cancers du sein non invasifs	
6.2.1.	<i>Carcinome canalaire in situ (CCIS)</i>	
6.2.2.	<i>Carcinome lobulaire in situ (CLIS)</i>	
6.3.	Cancers invasifs ou infiltrants	
6.3.1.	<i>Le carcinome canalaire</i>	
6.3.2.	<i>Le carcinome lobulaire</i>	
6.3.3.	<i>Le carcinome inflammatoire</i>	
6.3.4.	<i>Autres carcinomes</i>	
7.	PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN	21
7.2.	La chirurgie	
7.2.1.	<i>Principe du traitement chirurgical</i>	
7.2.2.	<i>Types d'interventions</i>	
7.2.3.	<i>Conséquences de la chirurgie.</i>	
7.3.	La radiothérapie	
7.3.1.	<i>Principe de la radiothérapie</i>	
7.3.2.	<i>Voies d'administration de la radiothérapie</i>	
7.3.3.	<i>Principaux effets secondaires de la radiothérapie</i>	
7.4.	La chimiothérapie.	
7.4.1.	<i>Principe</i>	
7.4.2.	<i>Modalités d'administration</i>	
7.4.3.	<i>Effets indésirables de la chimiothérapie</i>	
7.4.4.	L'hormonothérapie	
7.4.5.	<i>Principe de l'hormonothérapie</i>	
7.4.6.	<i>Hormonothérapies et suppression ovarienne</i>	
7.4.7.	<i>Effets secondaires de l'hormonothérapie</i>	
8.	THÉRAPIES CIBLÉES DU CANCER DU SEIN.....	26

□ CHAPITRE II: THERAPIES CIBLEES DU CANCER DU SEIN

1.	LES BIOMARQUEURS DU CANCER DU SEIN.....	28
1.1.	Définition des biomarqueurs	
1.2.	L'emplacement des biomarqueurs	
1.3.	Les biomarqueurs du cancer du sein	
1.3.1.	<i>Les récepteurs hormonaux</i>	
1.3.2.	<i>Le récepteur du facteur de croissance épidermique humain</i>	
1.3.3.	<i>Le récepteur HER2</i>	
1.3.4.	<i>Les protéines CDK4 et CDK6</i>	
1.3.5.	<i>Le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)</i>	
1.3.6.	<i>Les poly-(ADP-riboses) polymérase (PARP)</i>	
1.3.7.	<i>La cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR)</i>	

2. CLASSIFICATION DE LA THÉRAPIE CIBLÉE	35
2.1. Les anticorps monoclonaux	
2.2. Les petites molécules	
2.3. La tyrosine kinase	
3. LES MOLÉCULES UTILISÉES DANS LES THÉRAPIES CIBLÉES DU CANCER DU SEIN	36
3 1. Les inhibiteurs de la HER2	
3.1.1. <i>Présentation des molécules</i>	
3.1.2. <i>Propriétés pharmacologiques</i>	
3.1.3. <i>Profil d'activité</i>	
3.1.4. <i>Profil de toxicité</i>	
3.2. Les inhibiteurs de l'angiogenèse	
3.2.1. <i>Présentation des molécules</i>	
3.2.2. <i>Propriétés pharmacologiques</i>	
3.2.3. <i>Profil d'activité</i>	
3.2.4. <i>Profil de toxicité</i>	
3.3. Les inhibiteurs de PARP	
3.3.1. <i>Présentation de la molécule</i>	
3.3.2. <i>Propriétés pharmacologiques</i>	
3.3.3. <i>Profil d'activité</i>	
3.3.4. <i>Profil de toxicité</i>	
3.4. Les inhibiteurs de cycle cellulaire	
3.4.1. <i>La présentation des molécules</i>	
3.4.2. <i>Propriétés pharmacologiques</i>	
3.4.3. <i>Profil d'activité</i>	
3.4.4. <i>Profil de toxicité</i>	
3.5. L'inhibiteur de la cible de la rapamycine chez les mammifères (MTOR)	
3.5.1. <i>Présentation de la molécule</i>	
3.5.2. <i>Propriétés pharmacologiques</i>	
3.5.3. <i>Profil d'activité</i>	
3.5.4. <i>Profil de toxicité</i>	

□ **CHAPITRE III : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES THERAPIES CIBLEES**

1. BÉNÉFICES DES THÉRAPIES CIBLÉES	50
1.1. Apport des thérapies ciblées	
1.2. Précision des thérapies ciblées	
1.3. Bénéfices de la thérapie ciblée en association avec autres traitements anticancéreux	
1.3.1. <i>Etude de combinaison de la thérapie ciblée dans le cancer du sein métastatique</i>	
1.3.2. <i>Etude de combinaison de la thérapie ciblée en situation adjuvante et néoadjuvante</i>	
2. INCONVÉNIENTS DES THÉRAPIES CIBLÉES DU CANCER DU SEIN	53
2.1. Coût financier des thérapies ciblées	

2.2. Effets de marketing de la médecine personnalisée du cancer du sein

2.3. Effets indésirables les plus gênants chez les patientes

2.3.1. Toxicité endobuccale de la thérapie ciblée

2.3.2. Cardiotoxicité

2.3.3. Toxicités hématologiques

2.4. Résistances aux traitements des thérapies ciblées

2.4.1. Caractéristiques des effets résistifs

2.4.2. Mécanismes de résistance au trastuzumab et au Lapatinib

2.4.3. Perspectives de la recherche sur la résistance aux thérapies ciblées

□	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	59
□	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60
□	TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	65
□	TABLE DES FIGURES.....	65
□	TABLE DES TABLEAUX	65
□	RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS	66

□ **RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS**

L'apparition des thérapies ciblées dans le monde thérapeutique en cancérologie du sein soulève divers questionnements auprès des milieux de santé ainsi que du large public, concernant tant les volets médical et scientifique que le volet socio-économique. Le travail de synthèse réalisé constitue une tentative de réponse à ces préoccupations..

Dans une première partie du mémoire nous présentons un état des connaissances actuelles sur le cancer du sein sous forme de mises au point sur les différents aspects de cette pathologie dont notamment sa prise en charge médicale classique. Dans une deuxième partie, on fait part, à partir de la littérature récente du domaine concerné, des bases théoriques sous-tendant les thérapies ciblées du cancer du sein, avec une focalisation sur la notion clé de *biomarqueurs*. Un parcours des molécules médicamenteuses mises en jeu dans les traitements relevant des thérapies ciblées complète cette deuxième partie. Une dernière partie est consacrée à une comparaison des thérapies ciblées avec les thérapies classiques sous l'angle de la balance avantages/inconvénients correspondants. Cette comparaison montre que malgré les avantages procurés par les thérapies ciblées en termes de gain de survie notamment dans les cas de cancers du sein métastatiques, ces thérapies ne sont pas exemptes d'inconvénients. Celles-ci résident particulièrement dans les résistances au traitement, dans certains effets indésirables et dans leur coût économique encore excessivement élevé.

Les principales perspectives de la recherche apparaissant au terme de ce travail sont l'affinement des thérapies ciblées par la réduction des résistances et des effets secondaires, l'augmentation de l'efficacité et de la tolérance des traitements et l'abaissement significatif de leur coût économique.

Mots clés : Cancer du sein, Thérapie ciblée, Biomarqueurs, Résistance, Coût financier,