

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences biologiques  
Spécialité : *TOXICOLOGIE*

N° de série :

Intitulé :

---

**Étude de la cardiotoxicité induite par l'Herceptin chez les patients atteints du cancer du sein.**

---

Présenté par : FELAHI GHADA  
MEDJANI NOURHANE  
BOUKRIBA CHAHINAZ

Le 21/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : BELMAHI M.H (Professeur - UC 3).  
Encadrant : HAMADOU IMENE (MCB- UFM Constantine 1).  
Examineur : BOUBEKRI NASSIMA (MCA - UFMC 1).

Année universitaire  
2022 - 2023

# Remerciement

Nous remercions Allah, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence et de nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Nous nous ferons un agréable devoir de remercier notre encadreur

**Dr. Hamadou Imène**, pour nous avoir encadrés durant notre projet de fin d'études et Nous avoir guider et accompagner durant toute la période consacrée à la réalisation de ce mémoire.

Nous lui témoignons toute la gratitude pour sa tolérance, sa patience, ses encouragements et ses précieux conseils et ses orientations scientifiques tout au long de ce travail et tout le respect.

Merci énormément !

Nous remercions aussi l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail et d'attribuer des remarques et des corrections très intéressantes et c'est un honneur pour nous qu'ils jugent ce travail, et tout particulièrement **Pr.MH BELMAHI** et **Dr. N Boubekri**.

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidés à réaliser notre travail au service d'Oncologie de l'hôpital militaire Constantine (HMRUC).

Spécialement Au **Pr. Younsi Zaaïm**, de nous avoir ouvert les portes de son service d'oncologie et de nous avoir permis de travailler à notre aise.

Nous remercions également l'ensemble des infirmiers de l'hôpital **Moussa, Oussama, Nora, Fairouz** pour leur collaboration sans failles.

On remercie en derniers nos familles pour leur soutien moral et financier durant nos études.

A tous nos collègues, amis, et tous ceux que je n'ai pas nommé et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.

**Merci !**



# Dédicace



Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

## **À mon père Mohammed parti**

Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Que Dieu tout puissant t'accorde sa sainte Miséricorde et t'accueille dans son vaste paradis. J'espère que de là où tu es, ce travail te rendra fière de moi.

## **À ma très chère maman**

Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, pour ton amour, ta tendresse ainsi que ton dévouement. Tes sacrifices et tes Prières m'ont permis de vivre ce jour. Que Dieu le Tout Puissant te procure, santé et longue Vie.

## **À Mon cher mari Oussama**

Pour la patience et le soutien dont tu fais preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude. Merci infiniment.

## **À ma très chère sœur Imene**

Tu es mon âme, sans toi ce travail n'aurait pas abouti. Merci infiniment pour ton soutien morale.

## **À mes très chères frères, Farouk, Bilel, Zaki**

Merci pour vos encouragements.

## **À Mes meilleures amies, Hadil, Rania, Nourhane, Nada**

Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie. Merci d'avoir été à mes coté dans les moments difficiles. Je vous aime.

## **À mes chères trinômes nourhane et chahinez**

Je suis heureuse et reconnaissante d'avoir partagé ma note de fin d'études avec vous.

***FELAHI GHADA.***



# Dédicace



Je remercie **ALLAH**, le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. Et m'a guidé dans mes longues années d'études.

Pour leur soutien inconditionnel et permanent, je tiens à remercier de tout cœur ma famille.

**Merci à mes parents** qui ont également contribué à leur façon en m'encourageant depuis longtemps à persévérer et me rendre aussi loin que possible dans tout ce que j'entreprends.

Je tiens à vous remercier pour toute votre aide, morale ou matérielle, pour votre soutien et votre patience, durant toutes mes études. J'espère être à la hauteur de vos espérances !

## **À mes très cher(e)s sœurs et mon frère**

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour les sentiments fraternels, d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard.

## **À mon trinôme Ghada et Nourhane**

Pour leur patience et compréhension tout au long de ce travail. Merci pour tous les beaux souvenirs et tous les moments qu'on a partagé ensemble afin de donner naissance à ce travail. Je vous souhaite toute la réussite et le bonheur.

**À tous mes amis de la faculté**, merci pour tous ces bons moments.

**À tous mes enseignants tout au long de mes études.**

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

**BOUKRIBA CHAHINAZ**



# Dédicace



Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance.

Je dédie ma modeste mémoire

À mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune qui allume mon chemin, **ma moitié maman.**

À ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. **À mon prince papa**

**À mon cher frère Oussama** pour l'Amour qu'il me réserve, que dieu te garde pour nous.

**À mes adorables sœurs Malak et Roeya** ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, que dieu illumine pour eux la voie de succès et de la réussite dans leurs études.

A tous les membres de mes deux grandes familles

A toute la famille Medjani

**A mes très chères amies : Hadil, Rania, Nada, Ghada** qui m'a toujours encouragé, vous êtes pour moi des sœurs.

Sans oublier **mon Trinôme : Ghada et Chahinez** pour le soutien moral, et la patience tout au long de ce projet.

Un remerciement spécial à notre encadreur **Dr. Hamadou Imène**, merci infiniment pour vos efforts et pour m'avoir fait bénéficier de ton expérience et de ses précieux conseils.

À tout qui m'ont aidé de près ou de loin, À tout ceux qui ont participé à ma réussite et à tous ceux qui m'aiment

**MEDJANI NOURHANE**

# **Etude de la cardiotoxicité induite par l'herceptin chez les patients atteints du cancer du sein**

## **Résumé**

L'herceptin est un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 positif. Notre travail consiste en une étude descriptive sur la cardiotoxicité induite par l'Herceptin chez les patients atteints du cancer du sein.. Cette étude a été effectuée au niveau de service d'oncologie de l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine (HMRUC) durant 1 mois, qui porte sur 70 femmes atteintes d'un cancer du sein avec une moyenne d'Age de 46.68%. associés à une prédominance de sein gauche 57,35% et le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de 95,58%, les pourcentages des stades précoces ( I, II A, II B) est de 42,85% et les pourcentages des stades avancés ( III A, III B, III C, IV ) est de 44,27% , notre résultat basé sur 2 sous types du cancer du sein le premier est HER-2 positif de 9,71% ,et le deuxième est luminal B de 11,02 % .

Dans notre étude, On a noté une présence d'une cardiotoxicité chez 8 patients avaient développés une insuffisance cardiaque modérément réduite de pourcentages 11,42% par rapport à la diminution de la fraction d'éjection ventricule gauche (FEVG). On a également constaté que le risque d'apparition de la cardiotoxicité est potentialisée par d'autres facteurs tels que l'association avec les anthracyclines, la radiothérapie et l'Age avancé.

Donc, un suivi cardiologique est indispensable pour prévenir les complications à long terme.

**Mots clés : herceptin, HER2 , Cancer du sein, Cardiotoxicité.**

## **Study of cardiotoxicity induced by herceptin in breast cancer patients**

### **Abstract**

herceptin is a monoclonal antibody targeting HER2-positive breast cancer. Our study involves a descriptive analysis of Herceptin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. This study was conducted at the oncology department of the Regional University Military Hospital of Constantine (HMRUC) over a period of one month, involving 70 women diagnosed with breast cancer, with an average age of 46.68%. There was a predominance of left-sided breast cancer, accounting for 57.35% of cases, and the most frequent histological type was invasive ductal carcinoma, representing 95.58% of cases. The percentages of early stages ( I, IA, IB) were 42.85%, while the percentages of advanced stages (IIA, IIB, IIC, IV) were 44.27%. Our results showed that among the two subtypes of breast cancer studied, 9.71% were HER2-positive and 11.02% were luminal B.

In our study, we observed cardiotoxicity in 8 patients who developed moderately reduced cardiac function, representing 11.42% of the study population, as indicated by a decrease in the left ventricular ejection fraction (LVEF). We also found that the risk of cardiotoxicity is potentiated by other factors such as concomitant use of anthracyclines, radiotherapy, and advanced age.

Therefore, cardiac monitoring is essential to prevent long-term complications.

**Key Words: herceptin, HER2 , Breast Cancer , Cardiotoxicity .**

## دراسة السمية القلبية بالherceptin عند مرضى سرطان الثدي

### الملخص

Herceptin هو جسم مضاد أحادي النسيلة يستهدف سرطان الثدي الإيجابي HER2. تتضمن دراستنا تحليلاً وصفيًا للسمية القلبية بالهارسابتين لمرضى سرطان الثدي. أجريت هذه الدراسة في قسم الأورام بالمستشفى العسكري الإقليمي الجامعي بقسنطينة (HMRUC) على مدى شهر ، وشملت 70 امرأة مصابة بسرطان الثدي ، بمتوسط أعمار 68.46%. لاحظنا سيادة لسرطان الجانب الأيسر للثدي ، حيث يمثل 35.57% من الحالات ، وكان النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو سرطان الانابيب ، ويمثل 58.95% من الحالات. بلغت نسب المراحل المبكرة 85.42% بينما بلغت نسب المراحل المتقدمة، 44.72% أظهرت نتائجنا أنه من بين النوعين الفرعيين لسرطان الثدي الذين تمت دراستهم ، كانت 71.9% HER2 الإيجابي و 02.11% كانت luminal B.

في هذه الدراسة ، لاحظنا ان السمية القلبية عند 8 مرضى الذين اظهرو قصور قلبي متوسط بشكل معتدل ، يمثلون 42.11% ، كما يتضح من انخفاض في FEVG وجدنا أيضا ان مخاطر السمية القلبية تتزايد بسبب عوامل أخرى مثل : العمر المتقدم والاستخدام المتزامن للانتراسيكلين والعلاج الاشعاعي لذلك ، فإن مراقبة القلب ضرورية لمنع المضاعفات طويلة المدى.

كلمات مفتاحية: هارسابتين ، HER2 ، سرطان الثدي ، السمية القلبية.



# Sommaire

*Liste des abréviations*

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

**INTRODUCTION GENERALE.....1**

## **Synthèse bibliographique**

<b>CHAPITRE I : Carcinogenèse Mammaire</b>		<b>page</b>
<b>1.</b>	<b>Définition du cancer mammaire</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Architecture et histologie de la glande mammaire</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Mécanisme de pathogenèse du cancer mammaire</b>	<b>5</b>
3.1.	Voies moléculaires de la carcinogenèse mammaire	6
3.2.	Classification du cancer du sein	7
3.3.	Classification moléculaire	9
<b>CHAPITRE II : Thérapie ciblée « Herceptin »</b>		
<b>4.</b>	<b>Thérapie ciblée</b>	<b>10</b>
4.1.	Type de thérapies ciblées	11
4.2.	Thérapies ciblées anti-cancéreuses	12
4.2.1	<i>Les anti-HER2</i>	12
4.2.2	<i>Les inhibiteurs de check point</i>	12
4.2.3	<i>Immunothérapie</i>	14
4.2.4	<i>Les anti-angiogenèse</i>	15
4.3.	Herceptin	16
4.3.1.	<i>Définition de l'Herceptin</i>	16
4.3.2.	<i>Anticorps monoclonaux</i>	16
4.4.	Cible thérapeutique de l' <i>HERCEPTIN</i> : <i>HER2</i>	17
4.4.1.	<i>Gène</i>	17
4.4.2.	<i>Structure</i>	18
4.4.3.	<i>Mécanisme d'action de l'Herceptin</i>	18
4.4.4	<i>Voie de signalisation HER2</i>	19
<b>5.</b>	<b>Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)</b>	<b>19</b>
5.1	Modulation des voies en aval de HER2	19
5.2.	Modulation de l'angiogenèse	20
5.3	Biotransformation de l'Herceptin	21
5.4	Étapes de biotransformation du trastuzumab	21
<b>CHAPITRE III : Cardiotoxicité.</b>		
<b>6.</b>	<b>Définition de la cardiotoxicité</b>	<b>23</b>
6.1.	La physiopathologie de la cardiotoxicité	23
6.1.1.	Perturbations électrophysiologiques	23
6.1.2.	Inactivation moléculaire des processus cellulaires	23
6.1.3.	Activation indésirable d'une cible médiatrice et mécanisme Préclinique et clinique commun	24

6.2.	Mécanisme d'action du Trastuzumab pendant la cardiotoxicité	25
6.2.1.	Rôle de l'apoptose	26
6.2.2.	Rôle du stress oxydatif	27

## **Partie pratique : I- Matériels et Méthodes**

<b>1.</b>	<b>Etude épidémiologique</b>	29
1.1.	Méthodologie	29
1.1.1.	<i>Type et durée de l'étude</i>	29
1.1.2.	<i>Carde d'étude</i>	29
1.1.3.	<i>Population d'étude</i>	29
1.1.4.	<i>Les critères d'inclusion et d'exclusion</i>	29

## **Partie pratique : II- Résultats et Discussions**

<b>4.</b>	<b>Identification des caractéristiques de la population d'étude</b>	32
4.1.	Anomalies mammaires	35
4.1.1.	Antécédents Personnels	35
4.1.2.	Antécédents Familiaux	36
<b>5.</b>	<b>Etude des facteurs de risque de cardiotoxicité</b>	37
5.1.	Hypertension artérielle (HTA)	38
5.2.	Diabète	38
5.3.	Contraceptifs oraux (CO)	38
5.4.	Obésité	38
<b>6.</b>	<b>Etude du degré de la sévérité de cardiotoxicité induite par l'Herceptin.</b>	40
6.1.	Association de la cardiotoxicité avec la radiothérapie	41
6.2.	Association de la cardiotoxicité avec le stade du cancer	42
6.3.	Association de la cardiotoxicité avec l'âge avancé	43
6.4.	Association de la cardiotoxicité avec la dose de Trastuzumab	44
6.5.	Association de la cardiotoxicité avec les anthracyclines	46

<b>COCLUSION GENERALE.....</b>	<b>49</b>
--------------------------------	-----------

## **Références Bibliographiques**

### **Annexes**

# Liste des abréviations

**ANG:** angiotensine

**ADN:** Deoxyribonucleic acid

**ARN :** ribonucleic acid

**ADCC:** La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

**AKT:** Associated Tyrosine Kinase (Amplified gene expression)

**ATP:** adénosine triphosphate

**AO :** les antioxydants

**BRCA1:** Breast cancérogène 1

**BRCA2:** Breast cancer gène 2

**BCL-XL:** B-cell lymphoma extra large

**CCI:** carcinoma canalaire infiltrant

**CO:** contraceptives oraux

**CIRC:** le centre international de recherche sur le cancer

**CCND1:** cycline D1

**CDH 1:** cadherin-1

**CDK:** cyclin-dependent kinase

**CDK4/6:** cyclin-dependent kinase4/6

**CDR :** des régions hypervariables situées sur les Fab

**Cyt C:** cytochrome C

**cGMP :** cyclic guanosine monophosphate

**CAT:** la catalase

**CMI :** la chaîne mammaire interne

**CMH :** le complexe majeur d'histocompatibilité

**DOX:** doxorubicine

**ERK:** extracellulaire signal-regulated kinases

**ErbB1:** Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 1

**ErbB2:** Erb-B2 receptor tyrosine kinase

**ErbB3:** Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3

**ErbB4:** Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4

**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor

**ERK1/2:** Extracellular signal-regulated kinases 1/2

**EB/AO:** acridine organe/ ethidium bromide

**eNOS :** l'oxyde nitrique synthase endothéliale

**ER:** Récepteur des oestrogènes

**ESC :** la société européenne de cardiologie

**ERO :** les espèces réactives de l'oxygène

**ERV:** l'expression de retrovirus endogène

**FEVG:** la fraction d'éjection ventriculaire gauche

**Fc:** fragment cristallisable

**Fab:** fragment antigen binding, fragements d'anticorps

**Fe+2:** le fer réduit

**FCy :** The antibody-binding crystallizable fragment (Fc)  $\gamma$  receptors

**GTP:** le guanosine triphosphate

**GPx:** la glutathion peroxydase

**HER2:** human epidermal growth factor receptor-2

**HTA:** hypertension artérielle

**HR:** hazard ratio

**H2O2:** le peroxyde de l'hydrogène

**IMC:** l'incidence de masse corporelle

**IC:** insuffisance cardiaque

**IL-2 :** interleukin-2

**IFN-3 :** les interférons de type 3

**ISG:** interfon- stimulated genes

**IgG1:** Immunoglobuline G 1

**IAP:** les proteines inhibitrices de l'apoptose

**Ki-67:** Cell-cycle related nuclear protein

**LT CD8:** les lymphocytes T cluster différenciation 8

**LT eff:** les lymphocytes T effectrices

**LT reg:** les lymphocytes T régulatrices

**MEK1/2:** Mitogen-Activated Protein Kinase 1/2

**MTORc1:** the mammalian target of rapamycin complexe 1

**MTT :** test de réduction (bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium)

**MAP3K1:** mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1

**MYC:** MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor

**MAPK:** mitogen-activated protein kinases

**M:** métastase

**NRG-1:** neuregulin1

**NSABP:** national surgical adjuvant breast and bowel project

**NADPH:** le nicotinamide adenine dinucléotide phosphate

**NFAT:** nuclear factor of activated T cells

**NK :** Natural killer

**NF- $\kappa$ B:** nuclear factor-kappa B

**NO-:** Nitric Oxide

**OMS:** l'organisation mondiale de la santé

**O<sub>2</sub>•-:** L'ion superoxyde

**ONOO- :** l'anion peroxydinitrite

**PTEN:** Phosphate and Tensin homolog

**PIK3CA:** une protéine constituant la sous unité alpha de la phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate kinase

**PR:** Récepteur des progestérones

**PARP:** poly (ADP-ribose) polymérase

**PD-L1:** programmed death-ligand 1

**PD-1:** programmed cell death protein 1

**PI3K:** La phosphoinositide 3-kinase

**PKG:** la protein kinase G

**PTEN:** Phosphate and Tensin homolog

**PIP2:** pHospatidylinositol-4, 5-bisphosphate

**PIP3:** pHospatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate

**p85 :** Protéine de poids moléculaire 85KD

**p110 $\alpha$ :** catalytic subunit of PI3K

**Pb:** pairs de bases

**ROS:** espèces réactives d'oxygène

**RAS:** rat sacroma virus

**SRE:** système réticulo-endothélial

**SOD:** la syperoxyde dismutase

**SNPs:** single nucleotide polymorphisms

**TP53:** Tumeur protéine 53

**TNM:** Tumor Node Métastasis

**TSC1/2:** tuberous sclerosis complex-1/2

**VEGF:** Vascular endothelial growth factor

**VH:** variable high

**ZNF703/FGFR1:** zinc finger protein 703/ fibroblast growth factor receptor1

# Liste des figures

		Page
<b>Figure 01</b>	<b>Anatomie de la glande mammaire</b>	<b>04</b>
<b>Figure 02</b>	<b>Structure de la glande mammaire de ruminants (A) et structure de l'alvéole mammaire (B)</b>	<b>04</b>
<b>Figure 03</b>	<b>Les étapes du développement tumoral</b>	<b>06</b>
<b>Figure 04</b>	<b>L'hétérogénéité intra-tumorale</b>	<b>07</b>
<b>Figure 05</b>	<b>Classification Moléculaire du cancer du sein</b>	<b>09</b>
<b>Figure 06</b>	<b>Mode d'action de thérapie ciblée</b>	<b>12</b>
<b>Figure 07</b>	<b>Mécanismes d'action des inhibiteurs de CDK4/6 en lien avec la réponse immunitaire</b>	<b>13</b>
<b>Figure 08</b>	<b>Les sept étapes clés d'immunothérapies</b>	<b>14</b>
<b>Figure 09</b>	<b>Les étapes de l'angiogenèse normale</b>	<b>15</b>
<b>Figure 10</b>	<b>Structure d'une immunoglobuline G (IgG).</b>	<b>17</b>
<b>Figure 11</b>	<b>Structure du gène – D'après le NCBI (GHR/NIH).</b>	<b>17</b>
<b>Figure 12</b>	<b>Les iso formes du récepteur HER</b>	<b>18</b>
<b>Figure 13</b>	<b>Mécanisme d'action de l'herceptin</b>	<b>20</b>
<b>Figure 14</b>	<b>mécanisme d'induction de cardiotoxicité par le trastuzumab</b>	<b>25</b>
<b>Figure 15</b>	<b>Mécanisme d'induction d'apoptose par les Trastuzumab</b>	<b>25</b>
<b>Figure 16</b>	<b>Mécanisme d'induction d'apoptose des cardiomyocytes par le trastuzumab</b>	<b>26</b>
<b>Figure 17</b>	<b>Incidence du cancer du sein entre 2013-2022 à HMRUC (n= 1038 cas)</b>	<b>32</b>
<b>Figure 18</b>	<b>Répartition des patients atteint du cancer du sein selon le statut moléculaire (2013-2022), n=1038</b>	<b>33</b>
<b>Figure 19</b>	<b>Fréquence de la surexpression du HER-2 à travers des patients atteint du cancer du sein (2013-2022), n=1038</b>	<b>34</b>
<b>Figure 20</b>	<b>Répartition des patients selon les anomalies mammaires</b>	<b>36</b>
<b>Figure 21</b>	<b>Répartition des patients selon les facteurs de risques de cardiotoxicité</b>	<b>37</b>
<b>Figure 22</b>	<b>Répartition des patients selon l'IMC</b>	<b>39</b>
	<b>Répartition des patients selon la cardiotoxicité (n=70)</b>	<b>40</b>

<b>Figure 23</b>		
<b>Figure 24</b>	<b>La répartition des patients selon la radiothérapie (n=70)</b>	<b>41</b>
<b>Figure 25</b>	<b>Répartition des patients selon les stades du cancer du sein (n =70)</b>	<b>42</b>
<b>Figure 26</b>	<b>Répartition des patients selon l'âge n=70</b>	<b>43</b>
<b>Figure 27</b>	<b>Répartition des patients selon la dose de trastuzumab (n=70)</b>	<b>44</b>
<b>Figure 28</b>	<b>Répartition selon l'association des anthracyclines</b>	<b>46</b>



# Liste des Tableaux

		<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b>	<b>Présentation des différents stades de cancers du sein en fonction du score TNM</b>	<b>8</b>
<b>Tableau 02</b>	<b>Les différentes thérapies ciblées</b>	<b>10</b>
<b>Tableau 03</b>	<b>Les différentes cibles des inhibiteurs de check point (CDK)</b>	<b>13</b>
<b>Tableau04</b>	<b>Les différentes antis corps monoclonaux de la thérapie ciblée</b>	<b>16</b>
<b>Tableau 05</b>	<b>Définition de l'insuffisance cardiaque (FEVG)</b>	<b>31</b>
<b>Tableau 06</b>	<b>Caractéristiques cliniques des patientes atteintes du cancer du sein surexprimant Her-2 sous Herceptin n=70</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 07</b>	<b>Modification posologiques en cas d'effet indésirable</b>	<b>45</b>
<b>Tableau 08</b>	<b>Résumé des études allant de 2014 à 2023</b>	<b>49</b>

# **INTRODUCTION GENERALE**

# INTRODUCTION GENERALE

L'herceptin est un médicament largement utilisé dans le traitement du cancer du sein, en particulier chez les patientes atteintes du cancer du sein HER-2-positif. Cet anticorps monoclonal cible spécifiquement le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2) et a démontré une efficacité significative dans l'amélioration des résultats cliniques. Cependant, l'utilisation prolongée de ce médicament suscite des préoccupations en raison de son potentiel effet indésirable majeur : la cardiotoxicité (Gabani, Castañeda et al. 2021).

La cardiotoxicité induite par l'herceptin se manifeste par une dysfonction cardiaque, caractérisée par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et une altération de la contractilité myocardique. Ces effets peuvent conduire au développement d'une insuffisance cardiaque congestive, entraînant une altération de la qualité de vie des patients et de leur pronostic global (Atallah, Kantarjian et al. 2007).

Plusieurs facteurs peuvent influencer le processus de cardiotoxicité chez les patients sous herceptin. Parmi ces facteurs, la dose et la durée du traitement au herceptin jouent un rôle crucial.

Des études ont mis en évidence une relation dose-dépendante entre l'utilisation de l'herceptin et l'incidence de la cardiotoxicité, soulignant l'importance d'une administration rigoureuse et contrôlée (Dempsey, Rosenthal et al. 2021).

Outre les facteurs liés au traitement, des facteurs préexistants peuvent également contribuer à la susceptibilité d'un patient à développer une cardiotoxicité sous l'herceptin. L'âge, le sexe, la présence de comorbidités cardiovasculaires et de facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle ou le diabète peuvent agir comme des prédispositions individuelles augmentant la vulnérabilité cardiaque (Cuomo, Rodolico et al. 2019).

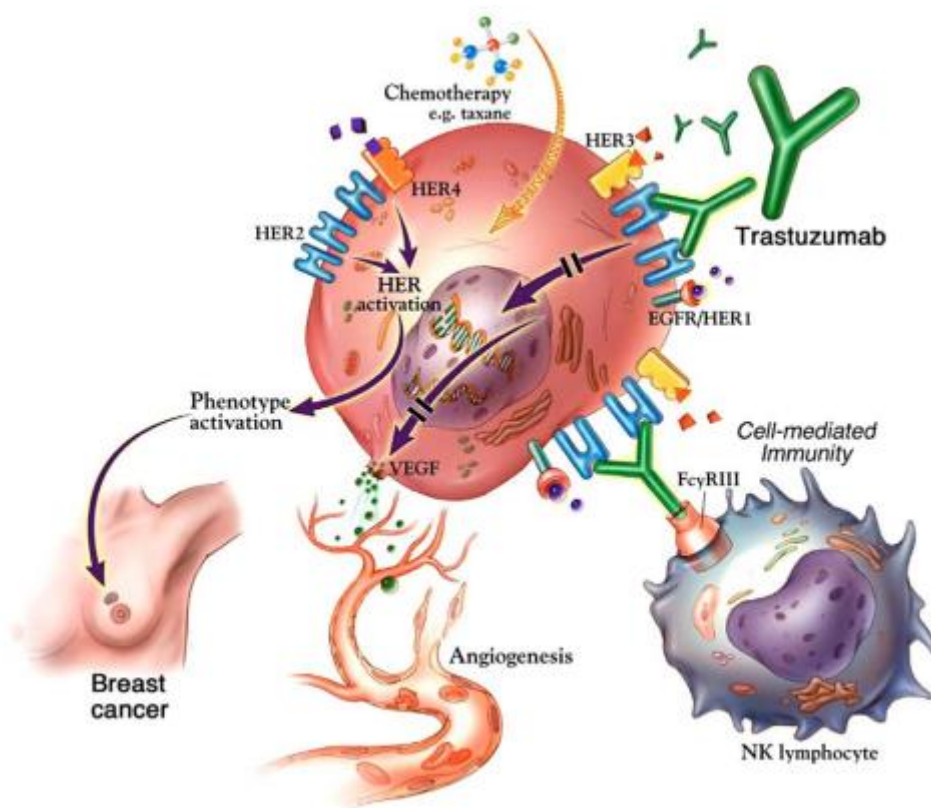
Des études récentes suggèrent également l'implication de variations génétiques dans la cardiotoxicité induite par le l'herceptin . Les polymorphismes génétiques au sein de gènes impliqués dans la fonction cardiaque, notamment ceux codant pour les enzymes de détoxification des anthracyclines, pourraient également influencer la réponse cardiaque spécifique au herceptin (Gabani, Castañeda et al. 2021).

Dans ce contexte, Cette thèse vise à approfondir notre compréhension de la cardiotoxicité induite par l'herceptin, en explorant les facteurs de risque, les mécanismes sous-jacents et en proposant des stratégies préventives personnalisées. Une meilleure compréhension de ces aspects permettra d'optimiser l'utilisation de l'herceptin dans le traitement du cancer du sein, en minimisant les risques cardiovasculaires associés et en améliorant les résultats pour les patientes concernées.

Afin d'atteindre nos objectifs, nous avons répartis cette thèse en **partie bibliographique**, là où on résume les différentes données de la littérature actuelle portant sur la carcinogénèse mammaire, et la classification de cette maladie afin de pouvoir comprendre les modalités de sélection de la population cible, après nous allons donner un aperçu sur l'introduction des thérapies ciblées dans la prise en charge des cancers, notamment l'Herceptin. De ce fait, on cite le mécanisme d'action du médicament, sa cible cellulaire ainsi que son mécanisme de biotransformation. Après, nous allons décrire l'effet toxique d'induction de la cardiotoxicité, tout en décrivant les différents mécanismes reliés à cette toxicité médiés par l'Herceptin.

À la lumière des données de la littérature, nous avons envisagé **un protocole d'étude** qui nous permet de sélectionner soigneusement notre population cible, afin de pouvoir évaluer la fréquence et le degré de cardiotoxicité induite par l'Herceptin. Également, nous tentons de ressortir les facteurs majeurs impliqués dans la cardiotoxicité observée chez ces patients.

# Synthèse Bibliographique



# **Chapitre I : Carcinogenèse Mammaire.**

## **1- Définition du cancer mammaire**

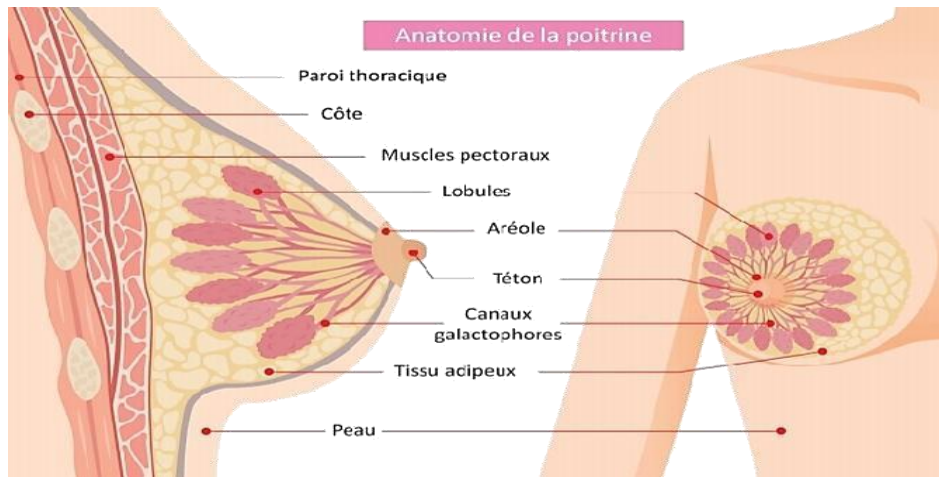
La carcinogenèse mammaire est un processus complexe par lequel les cellules mammaires normales subissent des altérations génétiques et épigénétiques qui les transforment en cellules cancéreuses. Ces altérations peuvent être causées par des facteurs environnementaux, des mutations génétiques héréditaires ou des prédispositions individuelles. Les altérations génétiques comprennent des mutations spécifiques dans des gènes liés au cancer du sein, tels que BRCA1 et BRCA2, ainsi que d'autres modifications génétiques (Cohen-Haguenauer 2019).

Les altérations épigénétiques modifient l'expression des gènes sans altérer leur séquence d'ADN. Au fil du temps, ces altérations cumulées entraînent une prolifération cellulaire incontrôlée et la formation de tumeurs mammaires précancéreuses. Ces cellules précancéreuses peuvent ensuite progresser vers des cellules cancéreuses invasives capables de métastases, d'invasion des tissus environnants et de résistance aux mécanismes de défense de l'organisme. La compréhension de la carcinogenèse mammaire est essentielle pour le développement de stratégies de prévention, de dépistage précoce et de traitement ciblés pour le cancer du sein (Antoine, Teilhac et al. 2010).

## **2- Architecture et histologie de la glande mammaire**

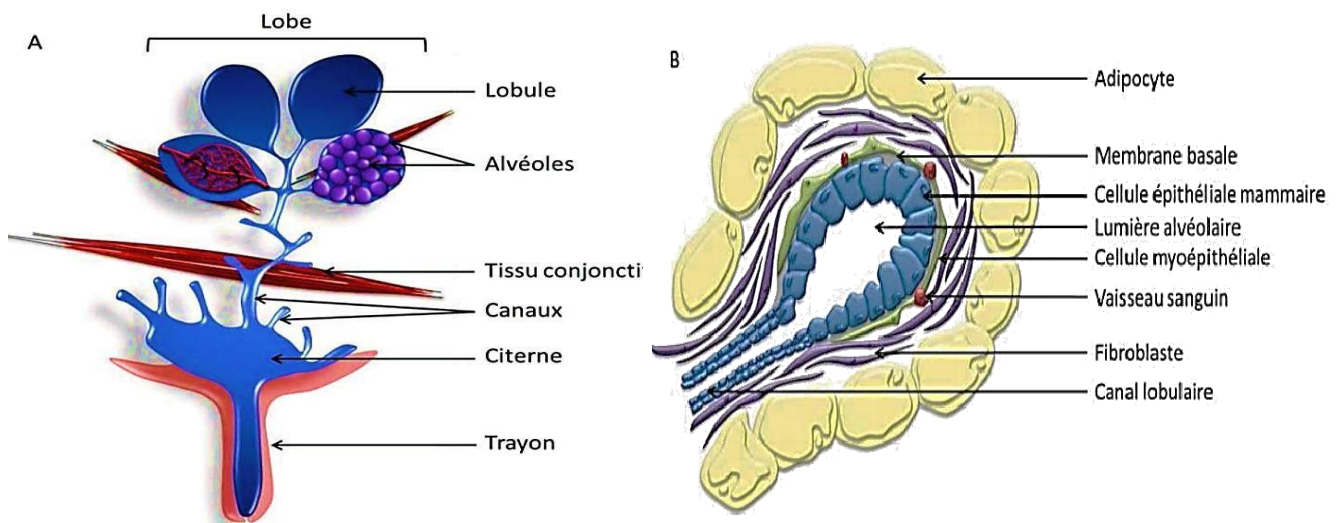
La glande mammaire est un organe dynamique localisé au niveau du sein, présentant une structure anatomique complexe et spécifique. Son rôle principal est la production du lait maternel, qui contient tous les éléments nécessaires à la croissance du nourrisson.

La glande mammaire est située dans la partie antéro-supérieure du thorax, en avant du muscle pectoral. Sur le plan clinique, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne (**Figure 01**). La glande mammaire est composée d'environ 15 à 20 lobes, qui sont séparés les uns des autres par du tissu de soutien fibreux et du tissu adipeux. Il existe deux glandes mammaires, une située dans chaque sein (Hanzen, 2011).



**Figure 01** : Anatomie de la glande mammaire (Hanzen, 2011)

C'est organe responsable de la production de lait, dont le tissu sécréteur est localisé dans la région distale de la mamelle. Ce tissu est composé d'alvéoles regroupées en lobules, eux-mêmes regroupés en lobes. Un réseau de canaux galactophores draine ce tissu, qui chez les ruminants s'ouvre dans une citerne. Cette citerne agit comme un réservoir de lait avant son évacuation par le canal du trayon lors de la tétée. Les alvéoles sont les unités fonctionnelles de la glande mammaire et sont composées d'une couche de cellules épithéliales mammaires polarisées. Ces cellules sécrètent le lait dans la lumière alvéolaire. La glande mammaire présente une étroite relation avec un tissu stromal qui comprend des fibroblastes, des cellules myoépithéliales contractiles, des vaisseaux lymphatiques et sanguins, ainsi que des adipocytes (Figure 02).



**Figure 02** : Structure de la glande mammaire de ruminants (A) et structure de l'alvéole mammaire (B) (Hanzen, 2011)

### **3- Mécanisme de pathogenèse du cancer mammaire**

La cancérogenèse peut être schématiquement divisée selon trois phases : une phase d'initiation, de promotion et de progression (**Figure 03**).

**-La phase d'initiation** correspond à une étape ponctuelle et irréversible, caractérisée par l'altération de l'ADN d'une cellule normale. Cette altération peut se produire de manière spontanée lors de la division cellulaire ou être causée par l'exposition à des agents cancérogènes génétiquement toxiques tels que des agents biologiques, physiques ou chimiques.

**-La phase de promotion** est une phase relativement prolongée au cours de laquelle des agents promoteurs stimulent la prolifération de la cellule mutée, favorisant ainsi la formation de cellules cancéreuses. Au cours de cette phase, la cellule cancéreuse acquiert d'autres mutations génétiques et se multiplie de manière incontrôlée.

**-La phase de progression** est une phase complexe au cours de laquelle les cellules filles issues de la cellule mutée se regroupent pour former une masse tumorale. Cette phase est marquée par la vascularisation de la tumeur (angiogenèse), permettant ainsi son approvisionnement en nutriments et en oxygène. De plus, les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'invasion, ce qui leur permet de se détacher de la tumeur d'origine et de se propager à d'autres sites du corps (métastases).

Ces trois phases, initiation, promotion et progression, constituent un processus séquentiel dans le développement du cancer mammaire. La compréhension de ces mécanismes de pathogenèse est cruciale pour le diagnostic précoce, le traitement et la prévention efficace de cette maladie.



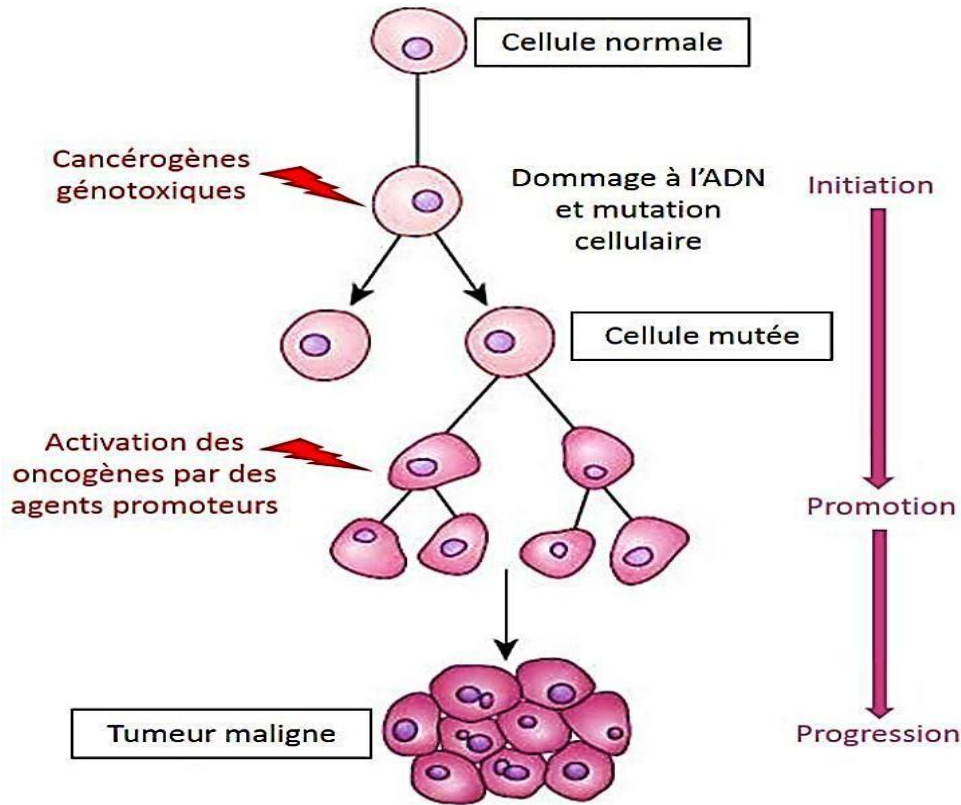


Figure 03 :Les étapes du développement tumoral (Pierre-Henri 2011)

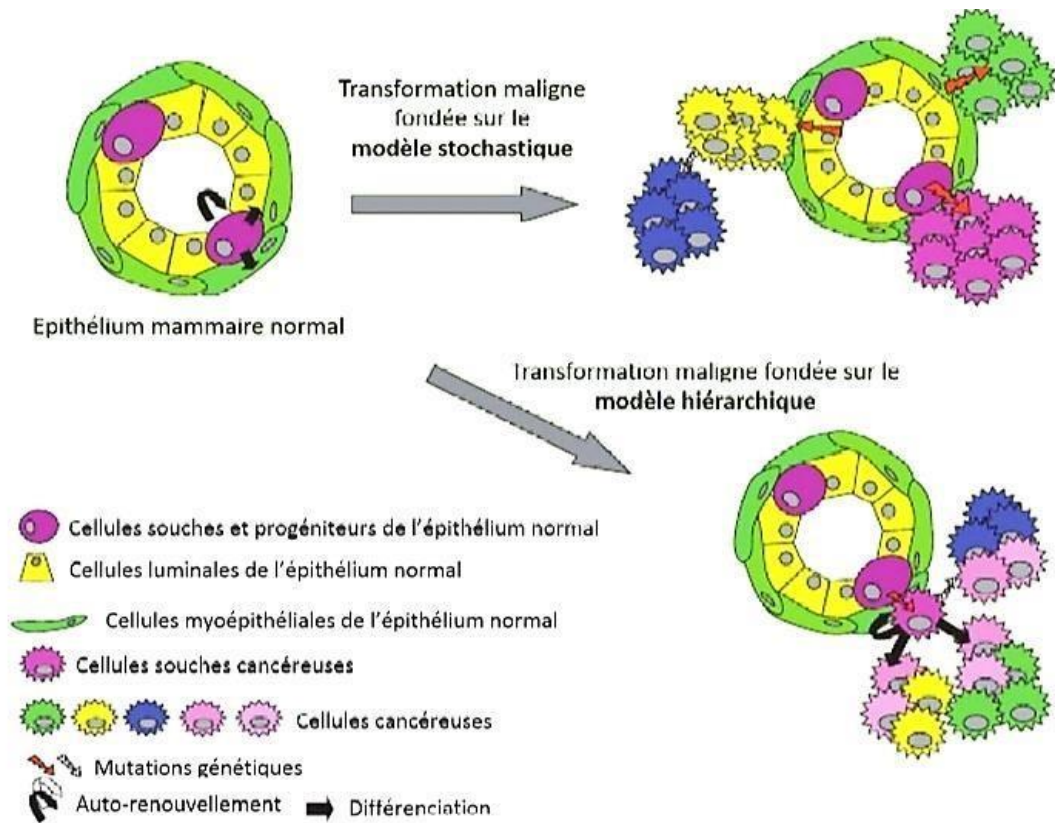
### 3-1- Voies moléculaires de la carcinogénèse mammaire

Les voies moléculaires de la carcinogénèse mammaire sont caractérisées par l'accumulation d'altérations génétiques ou épigénétiques au sein des cellules. Cette accumulation affecte un grand nombre de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et l'évasion à l'apoptose.

En effet, 93 gènes ont été identifiés comme porteurs de 1628 mutations associées à l'oncogénèse mammaire. Parmi ces gènes, les plus fréquemment mutés sont TP53, PTEN, RB1, MYC, CCND1, PIK3CA, ERBB2, chr8: ZNF703/FGFR1 locus, GATA3, MAP3K1, CDH1 et TTN

(Nik-Zainal, Davies et al. 2016).

Deux modèles ont été proposés pour décrire la carcinogénèse mammaire : le modèle stochastique et le modèle hiérarchique. Le modèle stochastique repose sur l'idée que chaque cellule de l'épithélium mammaire peut être exposée à une mutation oncogénique, ce qui conduit à la formation d'un clone tumoral. Ces clones tumoraux ont la capacité de proliférer de manière identifiée et évoluent différemment en réponse à l'accumulation de nouvelles altérations oncogéniques (**Figure 04**) (Billaud 2012).



**Figure04 : L'hétérogénéité intra-tumorale (Billaud 2012)**

Le modèle hiérarchique, quant à lui, se base sur l'idée que les cellules souches ou les cellules progénitrices sont les cibles de l'oncogénèse. Une cellule souche peut donner naissance à une cellule souche cancéreuse qui prolifère de manière non identifiée, engendrant ainsi une hétérogénéité tumorale (Nik-Zainal, Davies et al. 2016).

Ces modèles permettent de comprendre les mécanismes complexes qui sous-tendent la carcinogénèse mammaire et l'apparition de l'hétérogénéité tumorale. Ils soulignent l'importance des altérations génétiques et épigénétiques dans le développement du cancer du sein et fournissent des pistes pour la recherche et le développement de nouvelles stratégies de prévention et de traitement (Billaud 2012).

### 3-2- Classification du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie complexe présentant des propriétés morphologiques et moléculaires particulières. D'un point de vue histologique, on distingue plusieurs types de cancers du sein. Les cancers canaux, qui représentent environ 75 % des cas, affectent les canaux galactophores. Les cancers lobulaires, quant à eux, touchent les lobules et ne représentent que 5 à 10 % des cancers infiltrants. Selon L'Organisation mondiale de la Santé

## Synthèse Bibliographique

(OMS) a décrit historiquement 20 types histologiques de tumeurs mammaires, mais ces classifications ne sont plus utilisées actuellement. Cependant, elles témoignent de la grande diversité de ces tumeurs.

Le cancer du sein peut être classé selon le profil des paramètres cliniques tels que la taille de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques, le grade histologique ou l'âge (**Tableau 01**). En utilisant, le système TNM est utilisé pour classer les tumeurs mammaires primitives. Il se compose de trois lettres : T (taille de la tumeur), N (atteinte des ganglions lymphatiques) et M (présence de métastases). Chaque lettre est suivie d'un chiffre pour définir des stades (0 à IV) permettant de caractériser plus précisément la maladie.

Ou encore le cancer du sein peut être classé à l'échelle moléculaire par des biomarqueurs couramment utilisés dans le diagnostic et le traitement des patients, tels que les récepteurs aux œstrogènes (ER), aux progestatifs (PR) et HER2.

**Tableau 01** : Présentation des différents stades de cancers du sein en fonction du score TNM (<https://clemedicine.com/4-prise-en-charge-des-cancers-du-sein/>)

T		N		M	
T0	Pas de tumeur	N0	Pas d'envahissement ganglionnaire régional	M0	Pas de métastase à distance
T1	<2 cm	N1	Ganglions axillaires homolatéraux suspects mais mobiles	M1	Présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires)
T2	≥2 cm et <5 cm	N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures	Mx	Bilan en attente
T3	≥5 cm	N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux		
T4	a : atteinte profonde				
	b : atteinte superficielle				
	c : T4a + T4b				
	d : signes inflammatoires				

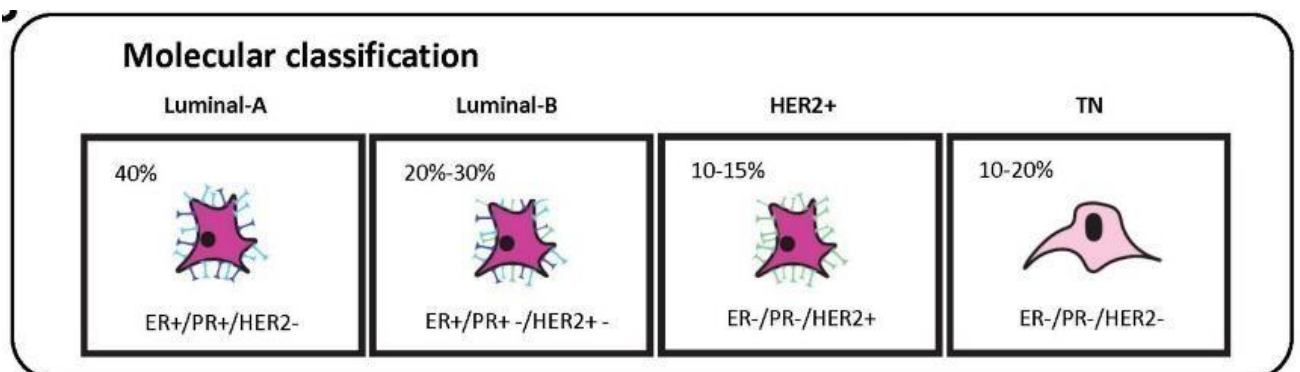
### 3-3- Classification moléculaire

La classification moléculaire du cancer du sein a émergé grâce aux technologies à haut débit. Aujourd'hui, le cancer du sein est considéré comme une maladie comprenant différents sous-types moléculaires partageant la même localisation anatomique. Les trois principaux sous-types moléculaires identifiés sont : le type luminal (environ 70 % des cas) caractérisé par une expression élevée des récepteurs aux œstrogènes, le type HER2+ (environ 20 % des cas) caractérisé par une surexpression du gène HER2, et les cancers du sein triple négatifs (environ 10 % des cas) qui ne présentent pas d'expression des récepteurs hormonaux ER, PR et HER2 (Moccia and Haase 2021).

Le type luminal, le plus fréquent, se subdivise en luminal A et luminal B en fonction de l'intensité de l'expression des récepteurs aux œstrogènes. Le type HER2+ surexprime fortement le gène HER2 et le type basal-like, caractérisé par le statut triple négatif, est considéré comme étant de haut grade et très agressif (**Figure 05**).

Le marqueur de prolifération cellulaire Ki-67 est souvent utilisé pour évaluer le niveau de prolifération de la tumeur. Les tumeurs présentant un indice de prolifération élevé sont généralement plus agressives et ont un pronostic moins favorable, mais elles peuvent répondre favorablement à une chimiothérapie (Fouad, Yousra et al. 2012).

En résumé, la classification du cancer du sein englobe à la fois des aspects histologiques, cliniques, moléculaires et de prolifération cellulaire, ce qui permet une meilleure compréhension de la maladie et une adaptation des stratégies de traitement en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque patiente.



**Figure 05** :Classification Moléculaire du cancer du sein (Moccia and Haase 2021)

## Chapitre II : Thérapie ciblée « Herceptin »

### 4- Thérapie ciblée

Au cours des dernières décennies, d'importants progrès ont été réalisés dans le développement de thérapies ciblées pour le cancer du sein (Jacobs, Martinez Castaneda-Cruz et al. 2022), Grâce aux avancées de la recherche scientifique, les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du cancer du sein ont été de plus en plus identifiés. Cela a permis la détection d'anomalies spécifiques au niveau des cellules cancéreuses et la mise au point de traitements ciblés, connus sous le nom de thérapies ciblées « **Targeted thérapie** ».

Les premières thérapies ciblées ont été approuvées dans les années 2000 pour le traitement de certains cancers sanguins, puis pour le cancer du sein, ce qui a d'ailleurs valu le prix Nobel en 2018 (**Tableau 02**). À l'heure actuelle, un grand nombre de thérapies ciblées sont disponibles pour le traitement du cancer du sein, offrant de nouvelles options de traitement (Shuel 2022).

**Tableau 02.** Les différentes thérapies ciblées(. Questionnaire\_SEIN\_2020\_07\_gris\_rose.indd 31/07/2020 11:39:36)

Les traitements	Exemple
Anti-HER2	Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib.
Anti-VEGF	Bévacizumab,Ranibizumab,Sunitinib.
Anti-protéines Kinases	Evérolimus, Temsirolimus.
Inhibiteur de PARP	Olaparib.

Une thérapie ciblée se concentre spécifiquement sur les cellules cancéreuses en utilisant des agents tels que des micro-organismes ou des substances chimiques qui ciblent des récepteurs ou des molécules de signalisation impliquées dans les mécanismes moléculaires de la tumeur. Son objectif principal est d'inhiber la croissance, la vascularisation ou d'induire la mort programmée des cellules cancéreuses.

De plus, les thérapies ciblées sont associées à moins d'effets secondaires et de toxicité par rapport à la chimiothérapie traditionnelle. Cela représente une avancée significative dans le domaine du traitement du cancer du sein, offrant des perspectives prometteuses pour les patients (Masoud and Pagès 2017).

### **4-1- Type de thérapies ciblées**

Le développement du génie génétique a joué un rôle majeur dans l'avancement des thérapies ciblées. Le premier anticorps monoclonal, le rituximab, a été développé à la fin des années 1990 et administré par voie intraveineuse, marquant ainsi une avancée significative en oncologie (Shuel 2022).

Environ une décennie plus tard, le premier médicament thérapeutique ciblé par voie orale, l'imatinib, est devenu disponible en pharmacie. Ces premiers médicaments ont été conçus pour cibler directement les cellules cancéreuses.

La découverte du rôle crucial du micro-environnement tumoral, en particulier de l'angiogenèse tumorale, a conduit au développement d'une catégorie spécifique de thérapies ciblées : les anti-angiogéniques. Ces thérapies visent à inhiber la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur, et ainsi entraver sa croissance (Andrieu and Bendriss-Vermare 2018).

Il existe plusieurs types de thérapies ciblées qui peuvent être utilisées dans le traitement du cancer du sein, en fonction des marqueurs spécifiques identifiés lors des examens de diagnostic de la maladie. Les thérapies moléculaires ciblées sont des traitements médicamenteux conçus pour bloquer la croissance de la tumeur ou la prolifération des cellules cancéreuses en interférant avec les signaux qui stimulent leur multiplication. Elles agissent également en s'opposant à la formation de vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur et sont essentiels à sa croissance (Shuel 2022)(**Figure 06**).

Dans le cadre d'une thérapie ciblée, le médicament agit sur différents fronts. Il peut se lier aux récepteurs spécifiques des cellules tumorales et les bloquer, empêchant ainsi l'interaction avec les ligands et inhibant les réactions qui en découlent. Alternativement, le médicament peut se lier directement aux ligands, empêchant leur liaison aux récepteurs. Enfin, il peut également inhiber les réactions déclenchées par l'interaction entre le récepteur et le ligand, perturbant ainsi les mécanismes moléculaires essentiels à la survie et à la croissance des cellules cancéreuses(Andrieu and Bendriss-Vermare 2018).

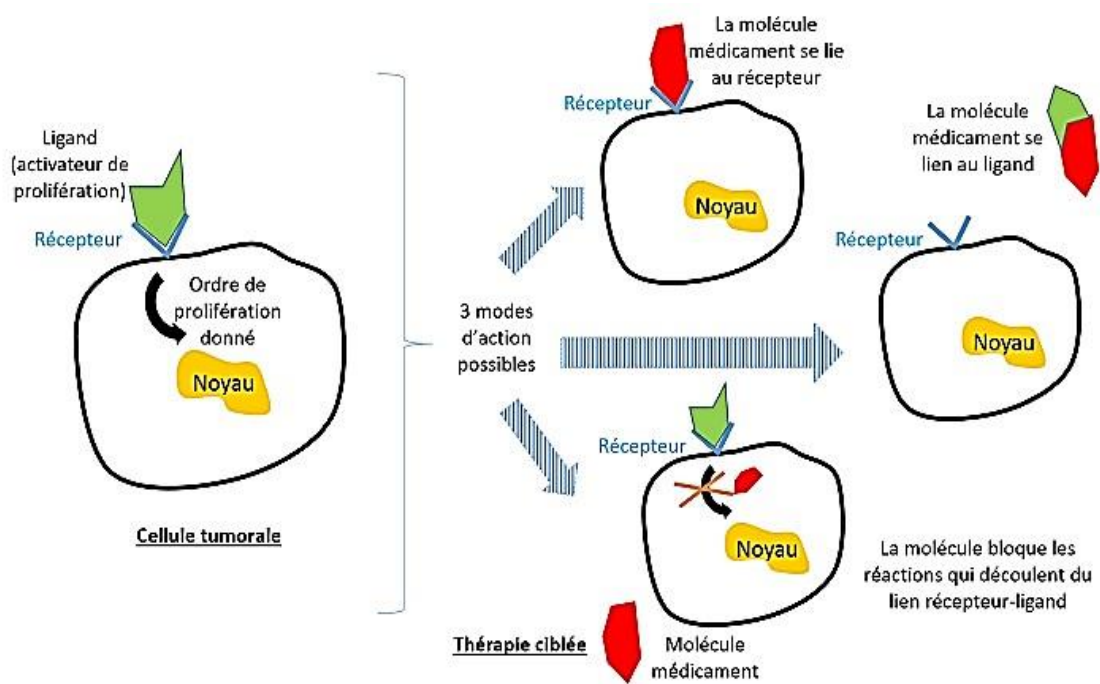


Figure 06 : Mode d'action de thérapie ciblée (Duplaquet,L 2018)

## 4-2- Thérapies ciblée anti-cancéreuses

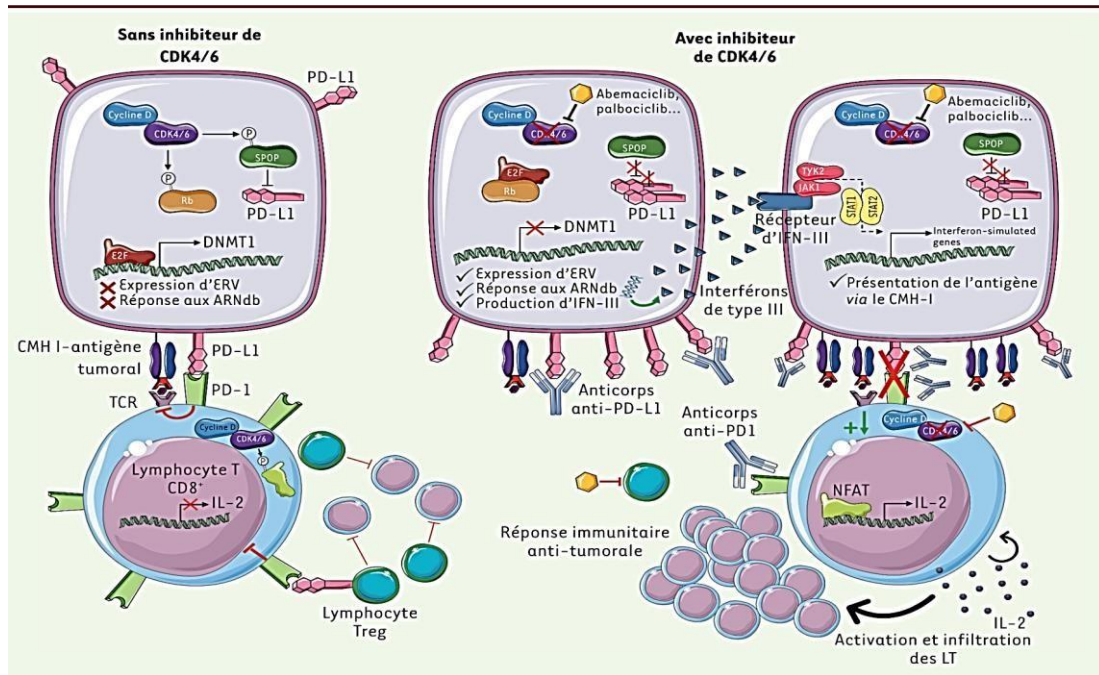
### 4-2-1- Les anti-HER2

Certains cancers du sein sont plus agressifs car les cellules cancéreuses contiennent des récepteurs dénommée HER-2 à leur surface, appartient à la classe des récepteurs tyrosine kinase transmembranaire, il est impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire (Klauber, Parangi et al. 1997).

Les molécules des thérapies ciblées telles que le Trastuzumab (Herceptin®), Trastuzumab entansine, pertuzumab, (sont des anticorps monoclonaux qui sont administrés par voie intraveineuse), et le lapatinib (par voie oral), vont alors empêcher la protéine HER2 de stimuler la croissance des cellules cancéreuse.

### 4-2-2- Les inhibiteurs de checkpoint

Les inhibiteurs de kinase dépendants des cyclines (CDK), est une nouvelle classe thérapeutique de médicament proposée aux patients atteints de cancer du sein, ce sont des comprimés administrés par voie orale, qui ciblent préférentiellement les protéines CDK4/6, (L'inhibition toujours en combinaison avec une hormonothérapie), Pour bloquer le cycle cellulaire (Figure 07) et empêchent la prolifération des cellules (Tableau 03).



**Figure 07 :** Mécanismes d’action des inhibiteurs de CDK4/6 en lien avec la réponse immunitaire (Andrieu and Bendriss-Vermare 2018)

**Tableau 03 :** Les différents cibles des inhibiteurs de checkpoint (CDK) (Andrieu and Bendriss-Vermare 2018)

En absence d’inhibiteur de CDK4/6	En présence d’inhibiteur de CDK4/6
1- Les cellules tumorales acquièrent l'expression de PD-L1 dans leur surface.	1- Les LT régulateurs sont directement bloqué.
2- La liaison entre PD-1 conduit au blocage des LT CD8 effecteurs (LT eff), en plus les LT régulateurs (LT reg) empêche l’effet des LT effecteurs d’une façon directe.	2- L'expression nucléaire du facteur NFAT est rétablie dans les LT effecteurs et stimuler la production d’IL 2 qui catalyse l’activation des LT effecteurs et l’infiltration tumorale.
3- En résulte une perte d’efficacité de la réponse immunitaire.	3- On observe une augmentation de l'expression de PD-L1 a la surface des cellules tumorales traitées, les sensibilisations ainsi aux anti corps thérapeutique anti PD-L1.
	4- À la fin de l’expression de rétrovirus endogène (ERV) est rétablie dans les cellules tumorales traitées, la détection de leurs ARN db endogènes conduit à la production d’IFN-3 et à l’induction des ISG (interfon-stimulated genes).



### 4-2-3- Immunothérapie

Le système immunitaire est composé d'organes (thymus, moelle osseuse, système lymphatique) et de cellules (lymphocytes, phagocytes) qui travaillent ensemble pour protéger l'organisme et défendre contre tous les pathogènes externes.

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme. Contrairement à d'autres traitements comme la chimiothérapie, la radiothérapie et la thérapie ciblée, qui agissent directement sur la tumeur (Chen and Mellman 2013)..

L'immunothérapie agit principalement sur le système immunitaire du patient pour combattre les cellules cancéreuses. Cette approche repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux, d'anticorps bispécifiques et d'inhibiteurs des points de contrôle, qui sont des molécules capables de moduler l'activité du système immunitaire (Chen and Mellman 2013).

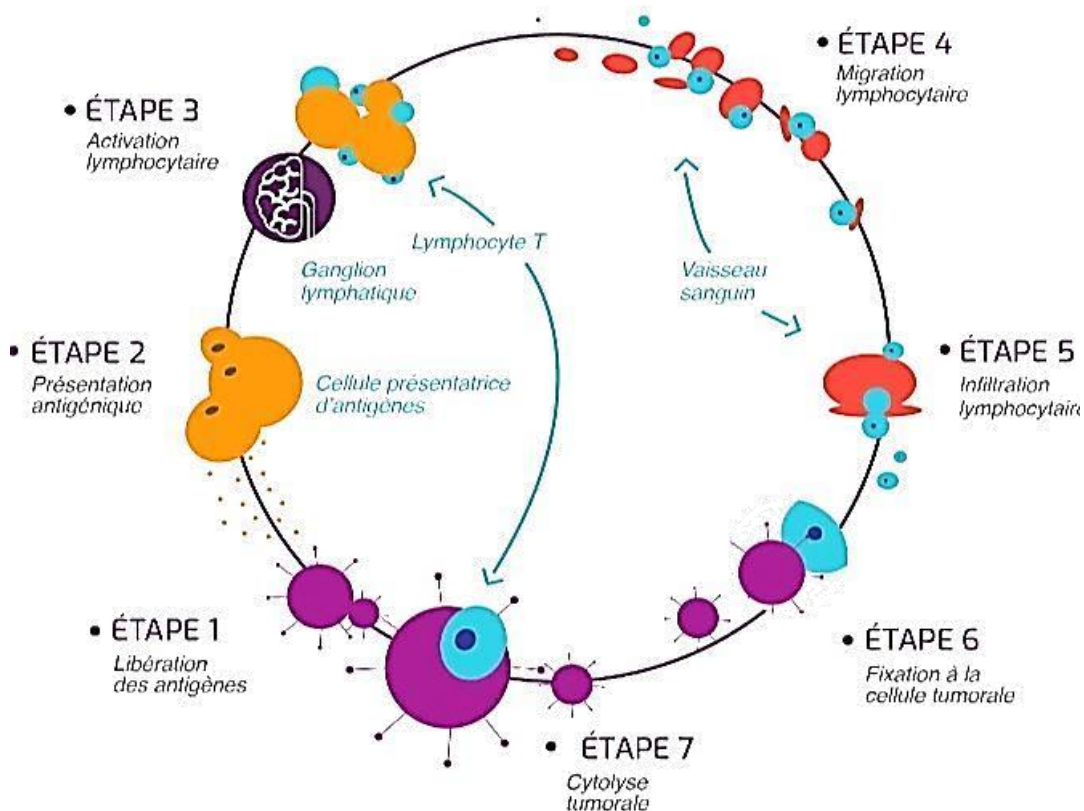
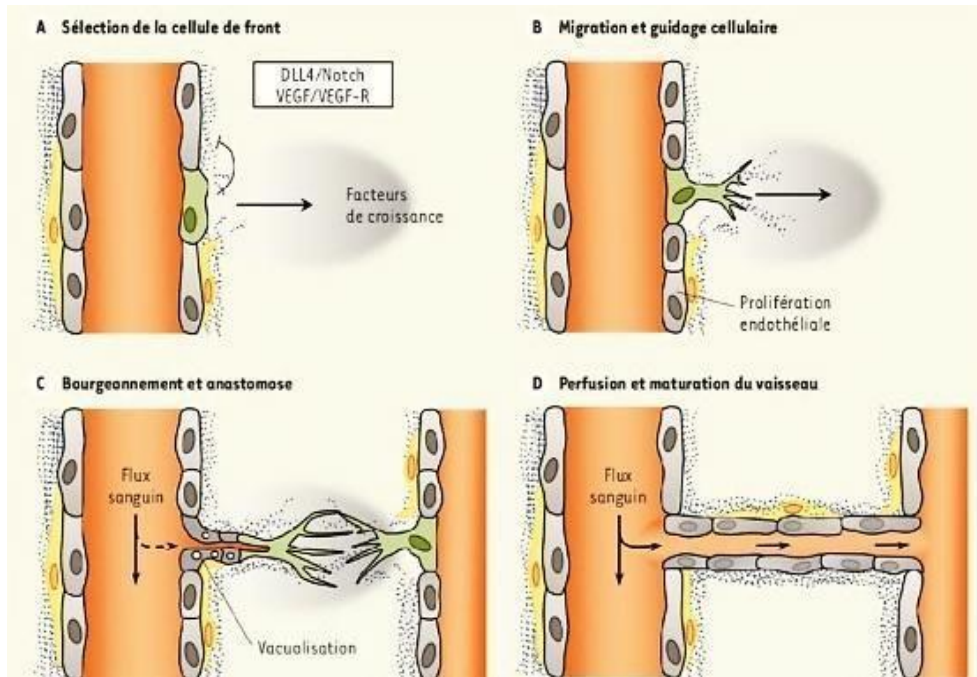


Figure 08 : Les sept étapes clés d'immunothérapies (Soria 2004)

#### **4-2-4- Les anti-angiogénèse**

L'angiogénèse est l'un des processus impliqués dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants (**Figure 9**). Ce processus joue un rôle crucial dans la prolifération des cellules cancéreuses et la croissance tumorale.



**Figure 09** : Les étapes de l'angiogénèse normale (Treps and Gavard 2015)

Les traitements anti-angiogénèse, tels que le Bevacizumab® (un anticorps monoclonal), ciblent les facteurs de croissance des vaisseaux sanguins, en particulier le VEGF (vascular endothelial growth factor). Ces traitements visent à empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au sein de la tumeur cancéreuse (Perez, Koehler et al. 2008).

#### **4-3- Herceptin**

##### **4-3-1- Définition de l'Herceptin**

L'Herceptin, également connu sous le nom de trastuzumab, est un médicament utilisé dans le traitement du cancer du sein HER2-positif. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) présent à la surface des cellules cancéreuses (Wilson, Coombes et al. 2018).

**4-3-2- Anticorps monoclonaux**

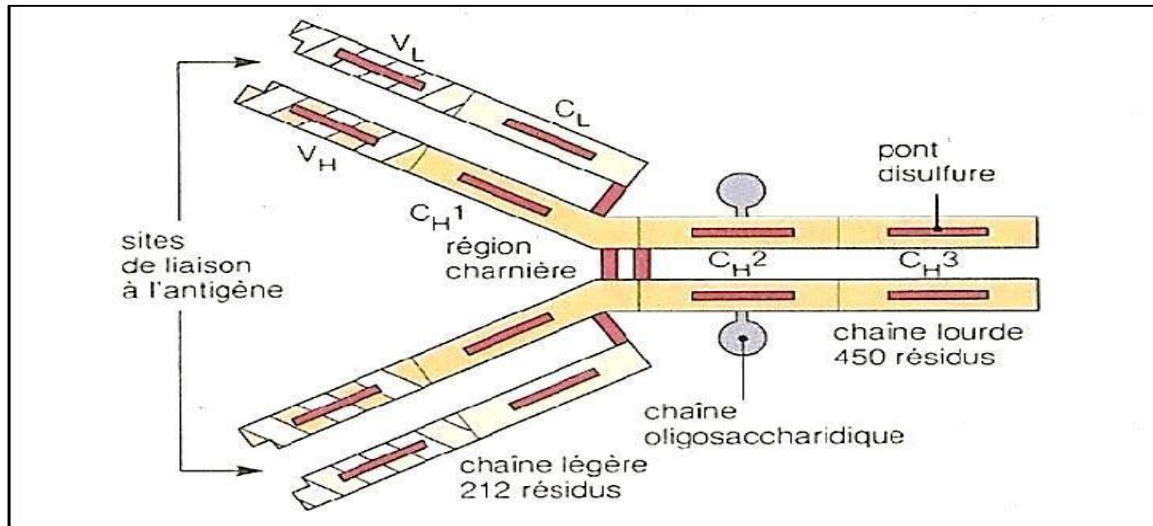
Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines non membranaires produites par les lymphocytes B. Ils sont qualifiés de monoclonaux car ils proviennent d'un même clone de lymphocytes, contrairement aux anticorps polyclonaux qui sont issus de plusieurs clones différents .

Les anticorps monoclonaux sont des glycoprotéines composées d'une portion Fc (cristallisable) responsable des propriétés immunologiques effectrices et pharmacocinétiques, ainsi que de deux portions Fab (binding à l'antigène) capables de se lier à l'antigène.

Ils sont constitués de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes (H) et deux chaînes légères. Les extrémités de l'anticorps monoclonaux correspondent à la région variable VH (variable high), tandis que le reste de la molécule correspond à la région constante. Les régions hypervariables, appelées CDR (complementarity-determining regions), sont situées sur les portions Fab et déterminent la complémentarité entre l'anticorps et l'antigène (Shuel 2022)(**Figure 10**).

**Tableau 04:** les différents antis corps monoclonaux de la thérapie ciblée(Shuel 2022)

<b>DCI</b>	<b>Nom Commercial</b>	<b>Classe</b>	<b>Mode d'action</b>	<b>Administration</b>
Trastuzumab	<b>HERCEPTIN</b>	<b>IgG1</b>	<b>Anti HER2</b>	Par voie intraveineuse
Bevacizumab	<b>AVASTIN</b>	<b>IgG1</b>	<b>Anti-VEGF</b>	Par voie intraveineuse
Trastuzumab/ Emtansine	<b>KADCYLA</b>	<b>IgG1</b>	<b>Anti- récepteur HER2</b>	Par voie intraveineuse
Pertuzumab	<b>PERJETA</b>	<b>IgG1</b>	<b>Anti-récepteur HER2</b>	Par voie intraveineuse



**Figure 10:** Structure d'une immunoglobuline G (IgG). (Sofia Du château, 2016)

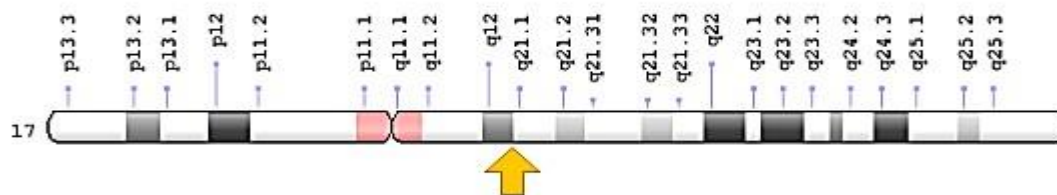
#### 4-4- Cible thérapeutique de l'HERCEPTIN : HER2

##### 4-4-1- Gène

Le récepteur HER2/Neu (Human epidermal growth factor 2), appartenant à la même famille que l'EGFR, est un récepteur doté d'une activité tyrosine kinase. Son codage est assuré par un gène localisé sur le chromosome 17q21 (Gemmete and Mukherji 2011) (**Figure 11**).

La séquence de ce gène a une longueur de 30 528 paires de bases (pb) et il est composé de 30 exons, dont 27 exons de taille totale de 4 477 pb.

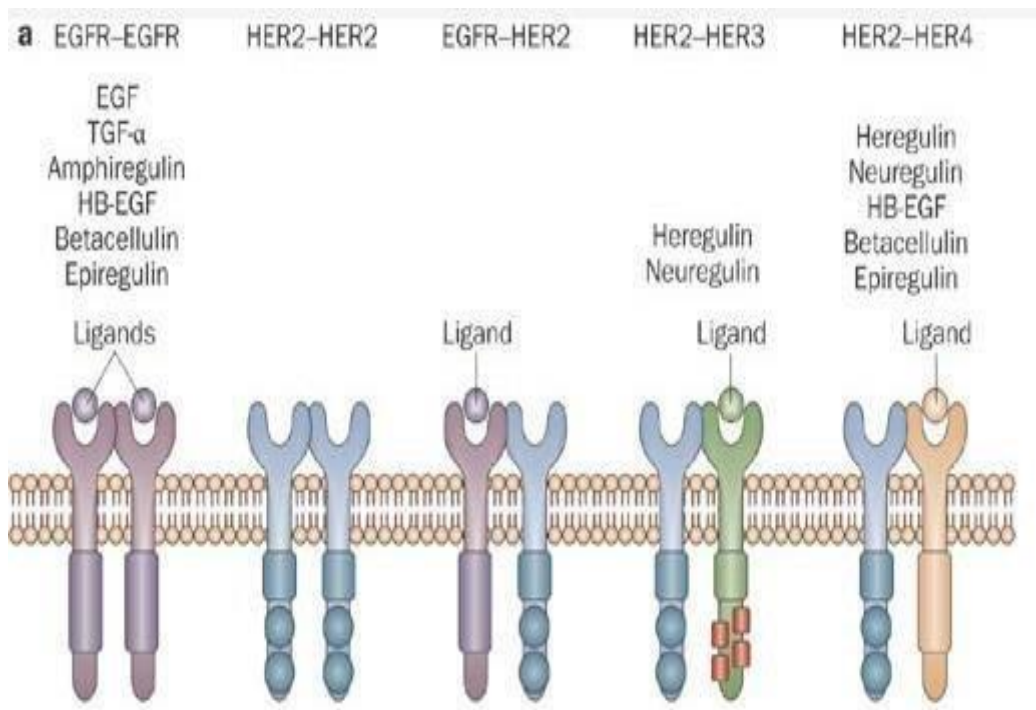
La longueur totale des exons est de 2 816 pb et le nombre de polymorphismes mononucléotidiques (SNPs - Single Nucleotide Polymorphisms) correspond à 17 (Métayer 2016).



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

**4-4-2- Structure**

Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2/neu, ErbB2) est une glycoprotéine appartenant à la famille des tyrosines kinases, qui présente une homologie avec les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il existe également trois autres types de récepteurs EGFR : EGFR (ErbB1), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4) (**Figure 12**). Ces récepteurs sont des récepteurs transmembranaires qui se composent de trois domaines principaux : un domaine N-terminal extracellulaire responsable de la liaison au ligand, un unique domaine transmembranaire et un domaine C-terminal intracellulaire qui abrite l'activité tyrosine kinase (Gemmete and Mukherji 2011).



**Figure 12** : Les isoformes du récepteur HER (Gemmete and Mukherji 2011)

**4-4-3- Mécanisme d'action de l'Herceptin**

L'introduction du l'herceptin, dans le traitement du cancer du sein a révolutionné la prise en charge du cancer du sein HER2-positif, apportant une amélioration importante dans les résultats cliniques et en prolongeant la survie. Comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'effet du l'herceptin est crucial pour optimiser son utilisation thérapeutique et développer de nouvelles thérapies ciblées (Wilson, Coombes et al. 2018).

#### **4-4-4- Voie de signalisation HER2**

HER2 fait partie de la famille des récepteurs tyrosine kinases HER, qui joue un rôle critique dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. La surexpression ou l'amplification du gène HER2 conduit à une activation aberrante de la voie de signalisation HER2, contribuant au comportement agressif du cancer du sein HER2-positif.

L'herceptin se lie au domaine extracellulaire de HER2, inhibant l'activation du récepteur et la signalisation en aval. Il interfère avec la liaison des ligands, empêche la dimérisation du récepteur et inhibe l'autophosphorylation des résidus de tyrosine à l'intérieur du récepteur HER2. Ce blocage des cascades de signalisation HER2 entraîne une réduction de la prolifération cellulaire et de la survie (Wilson, Coombes et al. 2018).

#### **5- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)**

L'herceptin peut également exercer ses effets par le biais de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). En se liant aux cellules cancéreuses exprimant HER2, l'herceptin recrute des cellules effectrices immunitaires, telles que les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les neutrophiles, via leurs récepteurs Fcγ.

L'engagement de la région Fc du l'herceptin avec les récepteurs Fcγ des cellules immunitaires déclenche l'ADCC, conduisant à la destruction des cellules cancéreuses HER2-positives. Les cellules effectrices immunitaires libèrent des molécules cytotoxiques, telles que la perforine et les granzymes, induisant l'apoptose et la mort cellulaire des cellules tumorales cibles (Petricevic, Laengle et al. 2013).

#### **5-1- Modulation des voies en aval de HER2**

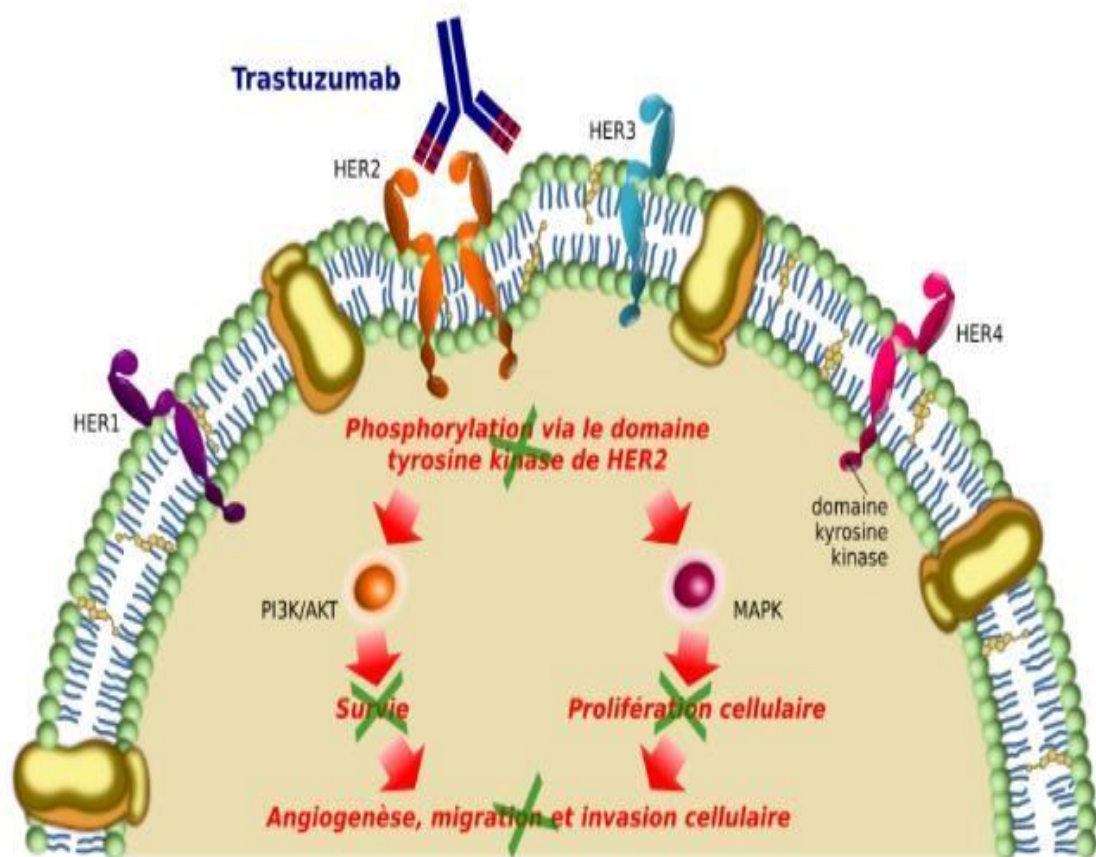
Le traitement par l'herceptin a été démontré pour réduire l'activité de plusieurs voies de signalisation en aval de HER2. Il inhibe la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt, qui est cruciale pour la survie et la prolifération cellulaire. En bloquant cette voie, l'herceptin réduit la croissance cellulaire et favorise l'apoptose.

De plus, l'herceptin interfère avec la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), impliquée dans la prolifération et la différenciation cellulaire. L'inhibition de la signalisation MAPK par l'herceptin contribue aux effets anti-tumoraux et à l'inhibition de la Croissance observés dans les cellules du cancer du sein HER-2 positif (Petricevic, et al.2013)

## 5-2- Modulation de l'angiogenèse

Les propriétés anti-angiogéniques du l'herceptin contribuent également à ses effets thérapeutiques. La signalisation de HER2 favorise l'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance tumorale et à la métastase. L'herceptin inhibe l'angiogenèse en supprimant la production du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), médiateur clé de la formation des vaisseaux sanguins.

En ciblant la voie de signalisation HER2 et en inhibant l'angiogenèse, l'herceptin perturbe le microenvironnement tumoral, réduisant l'apport sanguin et le soutien nutritionnel aux cellules cancéreuses HER2-positives (Gemmete and Mukherji 2011).



**Figure 13 :** Mécanisme d'action de l'herceptin ([https://acthera.univ-lille.fr/co/Trastuzumab\\_\\_HERCEPTINJ\\_\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Trastuzumab__HERCEPTINJ__1.html) )

### **5-3- Biotransformation de l'Herceptin**

La biotransformation est le processus par lequel le corps métabolise et élimine les médicaments. Dans le cas de l'Herceptin, la biotransformation joue un rôle important dans la pharmacocinétique du médicament et son efficacité thérapeutique (He, Yu et al. 2018). La voie principale de biotransformation de l'Herceptin se produit au niveau du foie, où il subit un métabolisme hépatique. Cependant, en tant qu'anticorps monoclonal, l'Herceptin est une molécule complexe et sa biotransformation diffère de celle des petits médicaments moléculaires.

La demi-vie de l'Herceptin, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la concentration du médicament dans le corps diminue de moitié, est d'environ une semaine. Cela signifie que le médicament reste actif dans l'organisme pendant une période relativement longue, permettant ainsi une administration moins fréquente (He, Yu et al. 2018).

### **5-4- Étapes de biotransformation du trastuzumab**

#### ***5-4-1- Clivage protéolytique***

Après administration, l'herceptin est soumis à un clivage protéolytique dans le corps. Ce processus implique la dégradation enzymatique de l'anticorps en fragments plus petits. Des protéases, telles que les cathepsines et les métalloprotéinases de matrice, jouent un rôle dans le clivage protéolytique du l'herceptin. Le clivage se produit principalement dans l'espace extracellulaire et peut entraîner la génération de fragments Fab et Fc (Olaleye, Spanov et al. 2023).

#### ***5-4-2- Catabolisme par le système réticulo-endothélial***

Le catabolisme du l'herceptin implique la dégradation des fragments d'anticorps par le système réticulo-endothélial (SRE). Le SRE, composé de macrophages et d'autres cellules phagocytaires, reconnaît et englobe les fragments d'anticorps. À l'intérieur de ces cellules phagocytaires, des enzymes lysosomales dégradent davantage les fragments d'anticorps, ce qui entraîne la libération d'acides aminés et de peptides (He, Yu et al. 2018).

#### ***5-4-3- Métabolisme par les cellules hépatiques***

L'herceptin peut également subir un métabolisme dans le foie. Les hépatocytes, les cellules fonctionnelles principales du foie, peuvent métaboliser le trastuzumab par des processus enzymatiques. Il est important de noter que le trastuzumab est une grande molécule protéique



## ***Synthèse Bibliographique***

et peut ne pas être métabolisé de manière approfondie dans le foie par rapport aux médicaments à petites molécules. Cependant, le foie peut jouer un rôle dans l'élimination du l'herceptin ou de ses fragments de la circulation .

### ***5-4-4- Excrétion rénale***

L'élimination du trastuzumab et de ses métabolites du corps peut se produire par l'excrétion rénale. Une fois que les fragments d'anticorps catabolisés atteignent la circulation sanguine, ils peuvent être filtrés par les reins. Le processus de filtration glomérulaire sépare les fragments plus petits du sang, qui sont ensuite excrétés dans l'urine. Cependant, l'ampleur de l'excrétion rénale du l'herceptin est relativement faible par rapport aux médicaments à petites molécules en raison de sa grande taille moléculaire (Olaleye, Spanov et al. 2023).

### ***CHAPITRE III : Cardiotoxicité.***

#### ***6- Définition de la cardiotoxicité***

La cardiotoxicité est une réaction indésirable fréquemment observée suite à l'administration de plusieurs médicaments, notamment l'Herceptin. Cette réaction peut être influencée par de nombreux facteurs liés à la fois au médicament lui-même et au patient traité. Sur le plan cellulaire, la cardiotoxicité se manifeste par diverses altérations non spécifiques, telles qu'une hypertrophie des myocytes, l'apparition d'une fibrose interstitielle et une vacuolisation cellulaire focale (Akimana, Onana et al. 2022).

##### **6-1- La physiopathologie de la cardiotoxicité**

La physiopathologie de la cardiotoxicité résultant des thérapies ciblées contre le cancer peut être classée en plusieurs grandes catégories.

###### ***6-1-1- Perturbations électrophysiologiques***

Ces perturbations sont médiées par les ions et peuvent inclure l'inhibition des canaux sodium, potassium et calcium.

###### ***6-1-2- Inactivation moléculaire des processus cellulaires***

Il s'agit d'une altération de l'énergie cellulaire et du stress oxydatif, qui implique la génération de radicaux libres. Ce mécanisme peut être primaire (directement ciblé) ou secondaire (non ciblé) en relation avec la pharmacologie des médicaments.

###### ***6-1-3- Activation indésirable d'une cible médiatrice et mécanisme préclinique et clinique commun***

Certains médicaments cardio- et vasoactifs peuvent entraîner une suractivation indésirable et un effet pharmacologique excessif (Van Leeuwen, Luu et al. 2020). La topoisomérase II B joue un rôle dans l'induction de dommages à l'ADN dans les cardiomyocytes, le dysfonctionnement mitochondrial et la génération d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui peut entraîner une cardiotoxicité. Une lésion myocardique mortelle conduit à la nécrose des cardiomyocytes, caractérisée par une perte irréversible de la cellule, une altération de l'intégrité membranaire et la libération de protéines cytosoliques (biomarqueurs tels que la troponine) (Montisci, Palmieri et al. 2021).

## **Synthèse Bibliographique**

Les effets morphologiques de cette lésion comprennent une infiltration de cellules inflammatoires et des régions du myocarde remplacées par de la fibrose. Une fibrose étendue peut affecter la compliance et la contractilité du myocarde, jouant ainsi un rôle direct dans le développement de cardiomyopathies chroniques progressives.

Une lésion cellulaire non létale, qualifiée de "dégénérescence", peut se manifester par une vacuolisation cytoplasmique des cardiomyocytes et elle peut être causée par une accumulation de lipides, une tuméfaction mitochondriale ou une dilatation du réticulum sarcoplasmique. Ces conditions peuvent conduire au développement d'une insuffisance cardiaque (Montisci, Palmieri et al. 2021).

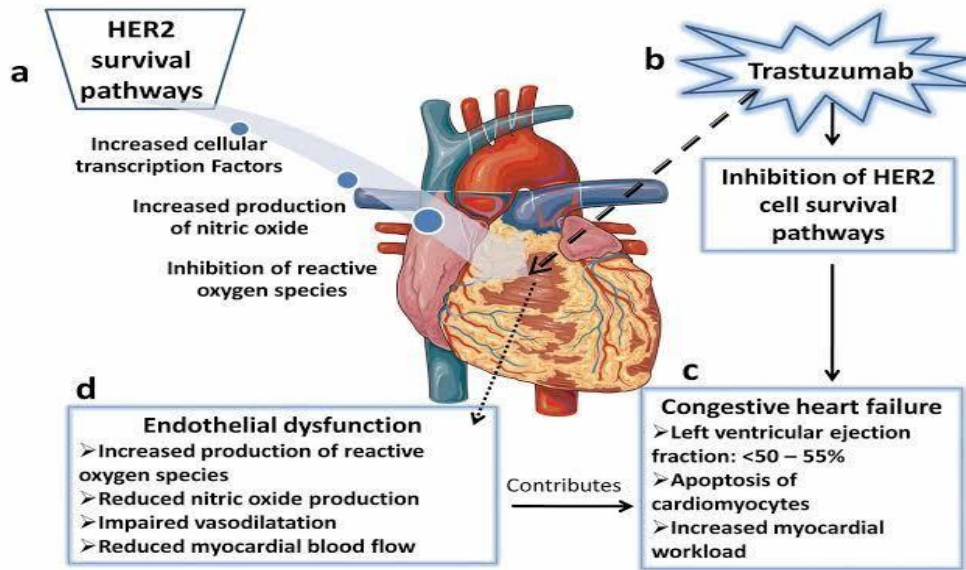
### **6-2- Mécanisme d'action du l'herceptin pendant la cardiotoxicité**

L'insuffisance cardiaque congestive est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation du l'herceptin. Le mécanisme d'action du l'herceptin pendant la cardiotoxicité est lié à son activité ciblée sur les cellules cancéreuses, en particulier sur les voies complexes de signalisation qui régulent la multiplication cellulaire, l'invasion, l'apoptose et l'angiogénèse. Cependant, l'insuffisance cardiaque congestive est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation du trastuzumab (Rushton, Kappel et al. 2022).

Les voies HER2 activent les facteurs de transcription cellulaires qui préviennent l'apoptose des cardiomyocytes et augmentent la production d'oxyde nitrique, responsable de la vasodilatation coronarienne et de l'augmentation du débit sanguin vers le myocarde. La signalisation HER2 contribue également à la réparation des dommages oxydatifs causés par le stress cellulaire.

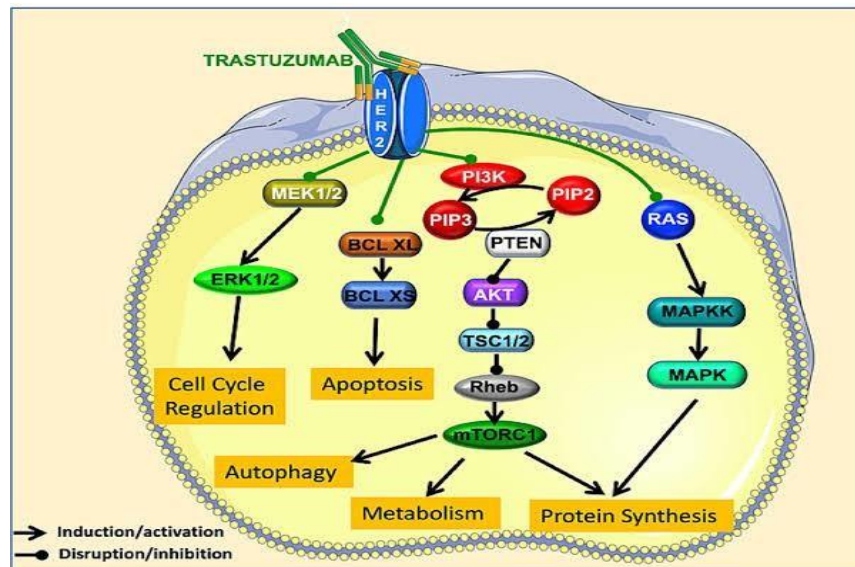
L'inhibition de la signalisation de l'HER2 par l'herceptin ou le blocage du récepteur HER2 entraîne l'accumulation de radicaux libres réactifs de l'oxygène (ROS) dans les cardiomyocytes, ce qui peut avoir un effet néfaste sur leur survie. Cette inhibition est réalisée par la liaison l'herceptin au domaine extracellulaire de l'HER2, bloquant ainsi l'homodimérisation ou l'hétérodimérisation du récepteur, ou par l'augmentation de l'endocytose du récepteur en raison de son activité cytotoxique (ElZarrad, Mukhopadhyay et al. 2013).

La cardiotoxicité du l'herceptin est également liée à l'inhibition de la voie activée par la neuroguiline-1 (NRG-1). La NRG-1 est une protéine libérée par la micro-vasculature coronarienne et les cellules endothéliales du myocarde en réponse au stress (Bian, Sun et al. 2009).



**Figure 14** : mécanisme d'induction de cardiotoxicité par le trastuzumab (SANDOO, KITAS et al. 2014)

Les perturbations du potentiel énergétique mitochondriale, telles que la perte de transport des électrons, la génération de ROS et le découplage de la phosphorylation oxydative conduisant à une réduction de l'ATP et à la libération de protéines pro-apoptotiques comme le cytochrome C, ce sont des mécanismes associés à la cardiotoxicité. De plus, l'altération du rapport BCLXL/BCL-XS peut altérer la membrane mitochondriale, induisant ainsi l'apoptose (ElZarrad, Mukhopadhyay et al. 2013) (**Figure 15**).



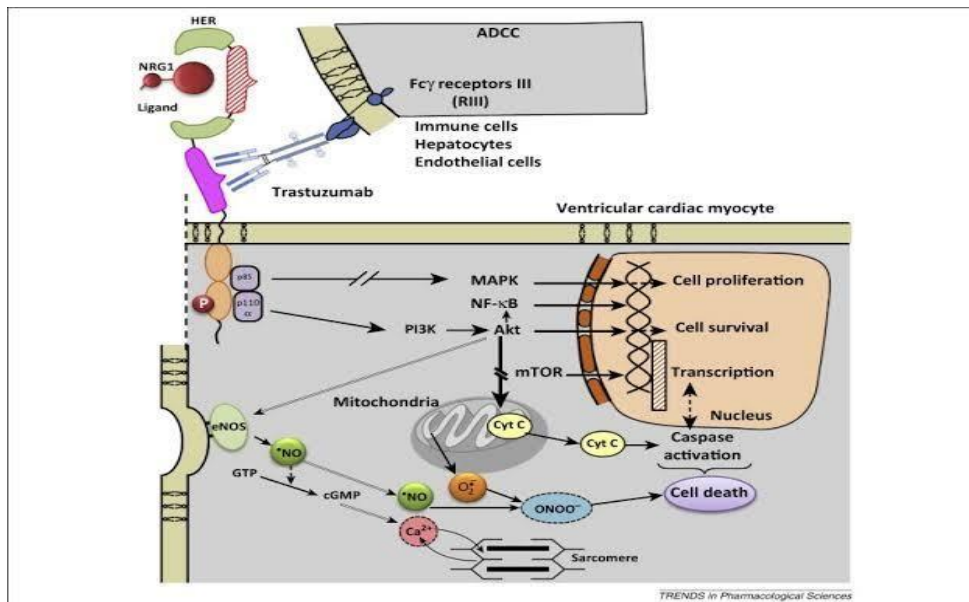
**Figure 15** : Mécanisme d'induction d'apoptose par les Trastuzumab (Onitilo, Engel et al. 2014)

### 6-3- Rôle de l'apoptose

L'apoptose des cardiomyocytes est une caractéristique de cette cardiotoxicité, qui peut être amplifiée par l'inflammation incontrôlée et le stress oxydatif. Dans ce contexte, le blocage du récepteur ErbB2 par l'Herceptin entraîne une augmentation de la concentration de  $Ca^{2+}$  cytosolique dans les cardiomyocytes, ce qui peut conduire à l'apoptose par l'activation de la caspase.

L'herceptin augmente de manière significative l'activité de la caspase 3/7, qui est inactivée au bout de 24 heures. La mort cellulaire apoptotique est le résultat de la régulation à la hausse des caspases, qui sont clivées par des protéases en amont dans une cascade intracellulaire. Ce clivage est considéré comme un signe distinctif du processus apoptotique. L'activation de la protéine kinase G (PKG) par l'herceptin induit également l'apoptose. Les tests MTT et EB/AO sont en accord avec les résultats montrant les effets apoptotiques du l'herceptin en fonction du temps et de la dose administrée (Rochette, Guenancia et al. 2015).

Les cardiomyocytes peuvent résister à l'apoptose grâce à plusieurs mécanismes. L'un de ces mécanismes est l'activation des protéines inhibitrices de l'apoptose (IAP). La survivine, qui est un membre des IAP, est fréquemment surexprimée dans les cancers présentant une surexpression d'ErbB2. La stimulation du récepteur ErbB2 par la neuréguline peut réduire le stress oxydatif et donc diminuer l'apoptose.



**Figure 16 :** Mécanisme d'induction d'apoptose des cardiomyocytes par le trastuzumab (Rochette, Guenancia et al. 2015)

#### **6-4- Rôle du stress oxydatif**

Le stress oxydatif joue un rôle crucial dans l'extension des phénomènes de nécrose et dans l'induction de l'apoptose lors du développement du dysfonctionnement cardiaque et de pathologies vasculaires aiguës, telles que l'infarctus du myocarde, chez les patients traités par le trastuzumab.

Cela est dû au fait que le blocage du récepteur HER2 entraîne l'accumulation de radicaux oxygénés réactifs (ROS), ce qui peut conduire à la cardiotoxicité et éventuellement à la mort cellulaire (Kong, Guo et al. 2022).

##### **6-4-1- Définition du le stress oxydatif**

Le stress oxydatif se réfère à l'incapacité de l'organisme à se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison d'un déséquilibre endogène entre ces dernières et les agents anti-oxydants (AO) enzymatiques tels que la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx), ainsi que les agents non enzymatiques tels que les vitamines et le glutathion. Cette perturbation de l'équilibre entre la production d'espèces réactives et les défenses de l'organisme peut potentiellement causer des dommages structurels et fonctionnels.

Le "stress oxydatif" désigne un mécanisme physiopathologique plutôt qu'une maladie en soi. Une augmentation du stress oxydatif chez un individu peut être associée à l'apparition de diverses pathologies (Zhang, Zhu et al. 2019).

##### **6-4-2- Les ROS dans les cellules cancéreuses**

Les radicaux libres, tels que l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et les radicaux hydroxyles, provoquent des dommages aux lipides, aux protéines et aux acides nucléiques au sein des cellules.

Ces dommages peuvent déclencher une réponse inflammatoire dans les tissus, créant ainsi un cercle vicieux. Cette inflammation chronique favorise le microenvironnement propice à la néoplasie, contribuant ainsi au lien entre inflammation et cancer (Lee, Cai et al. 2017).

Dans le cas spécifique du cancer du sein, il est observé que le stress oxydatif est particulièrement élevé en raison de la libération de diverses cytokines inflammatoires dans le tissu.

La mitochondrie, en présence de fer réduit ( $Fe^{2+}$ ), produit des espèces réactives de l'oxygène

## **Synthèse Bibliographique**

(ROS) telles que l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Ces ROS peuvent catalyser la formation de radicaux hydroxyles au sein des cellules épithéliales mammaires, contribuant ainsi au stress oxydatif dans le contexte du cancer du sein (Lee, Cai et al. 2017).

### **6-4-3- La relation entre le stress oxydatif et la cardiotoxicité**

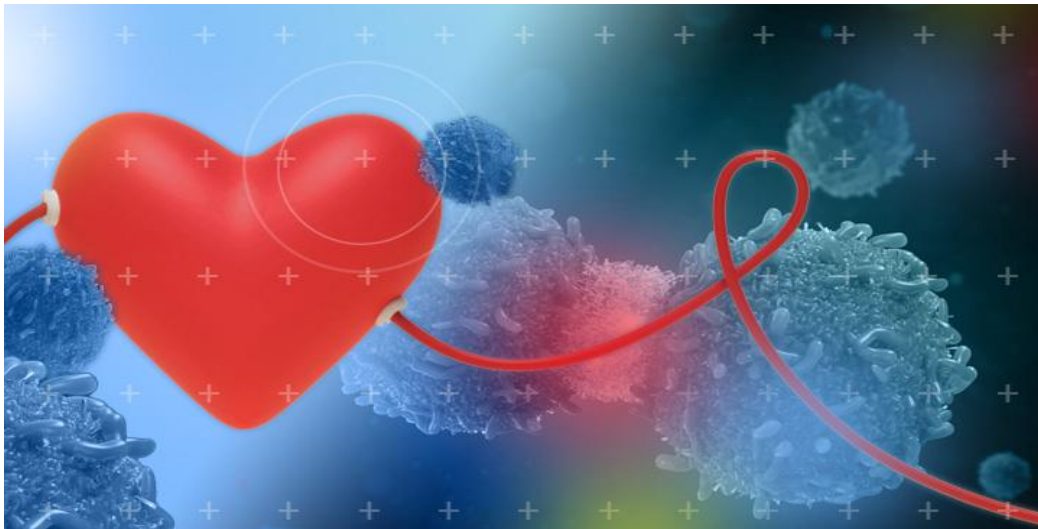
Le stress oxydatif joue un rôle central dans les mécanismes physiopathologiques des maladies cardiovasculaires chez les patients traités par l'herceptin. En effet, le blocage de la signalisation HER2 induit une accumulation de radicaux oxygénés réactifs (ROS) dans les cardiomyocytes. Il convient de noter que le myocarde présente un niveau relativement faible de défenses antioxydantes par rapport à d'autres tissus tels que le foie.

Au niveau du myocarde, la réaction des radicaux oxygénés en présence d'oxygène ou d'oxyde nitrique avec certains acides aminés, peptides et protéines conduit à la formation d'hydroperoxydes. Ces hydroperoxydes protéiques peuvent initier des réactions en chaîne radicalaires intra et intermoléculaires, en particulier dans les cardiomyocytes, ce qui entraîne une insuffisance cardiaque. Les ROS peuvent également altérer le couplage entre l'excitation et la contraction cardiaque en modifiant un certain nombre de canaux ou de transporteurs calciques, ainsi que les myofilaments, qui sont sensibles aux modifications redox (Zhang, Zhu et al. 2019).

Un autre mécanisme lié au stress oxydatif dans le contexte du myocarde est l'immunité. Le cœur dispose d'un système intrinsèque visant à limiter les lésions tissulaires, et cette réponse intrinsèque au stress est médiée par l'activité de trois enzymes clés, à savoir la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx). L'activité de ces enzymes de détoxification des espèces réactives de l'oxygène a été étudiée dans le cœur et le foie (Kong, Guo et al. 2022).

# **Partie pratique**

## **Volet 01 : Matériels et Méthodes.**





# Matériels et Méthodes

## 1. Etude épidémiologique

### 1.1 Méthodologie

#### *1.1.1 Type et durée de l'étude*

Il s'agit d'une étude descriptive de type analytique, cette recherche s'est étalée réellement sur une durée d'un mois allant de 1 Mars au 1 Avril 2023.

#### *1.1.2 Cadre d'étude*

Cette étude a été effectuée au niveau de l'hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine Benbaatouche abdelali /5RM (HMRUC), plus précisément au niveau du service d'oncologie médicale situé au 2eme étage.

#### *1.1.3 Population d'étude*

La population cible représente 70 patientes atteintes du cancer du sein ayant un statut moléculaire HER2+ positif de l'est algérien au niveau du service d'oncologie médical, Diagnostiqué entre 2017 et 2022 avec l'utilisation d'un questionnaire adressé à tous les patientes (ANNEXE 01).

#### *1.1.4 Les critères d'inclusion et d'exclusion*

##### **- Critères d'inclusion**

Les caractéristiques qui ont été incluses sont :

- ✦ Les patientes atteintes du cancer du sein
- ✦ Les patients de sexe féminin
- ✦ Toutes les tranches d'âge
- ✦ Les patientes HER+
- ✦ Les patientes Luminal B
- ✦ Les patientes sous thérapie ciblée précisément : herceptin (Trastuzumab)
- ✦ Un protocole de traitement comportant une chirurgie, une radiothérapie, une chimiothérapie (adjuvant ou néoadjuvant)

## Matériel et méthode

### - Critères d'exclusion

Les caractéristiques qui doivent être exclus sont

- ✦ Les patientes HER2(-)
- ✦ Les patientes Liminale A
- ✦ Les patientes qui n'ont pas d'analyse
- ✦ Les patientes qui n'ont pas terminée leurs traitements ✦ Les dossiers considérés comme incomplets.

## 2. Étude des variables

Les paramètres précisés dans notre étude ont été les suivants :

- **Paramètres épidémiologiques** : l'Age, le sexe, le poids, la taille, l'Age de diagnostic, HTA, Diabète, prise des contraceptifs, le tabac, ATCDP et ATCDF.
- **Paramètres cliniques** : localisation de la tumeur soit sein gauche ou droite ou bilatérale - **Paramètres anatomopathologiques** ✦ Types histologiques ✦ Taille de tumeur.
  - ✦ Stade ( I .IV)
  - ✦ Stade PTNM
  - ✦ Métastase ou non
- **Paramètres immunohistochimiques** :
  - ✦ Récepteurs hormonaux (RE, RP, les scores)
  - ✦ Statut moléculaire :( luminal A, B, HER2/neu , triple négatif ) - **Caractéristiques du traitement**
    - ✦ Type de chirurgie
    - ✦ Type de chimiothérapie (adjuvant, néo adjuvant et palliative) avec la dose utilisée.
    - ✦ Rythme de prise de l'herceptin (monothérapie ou combinée)
    - ✦ Radiothérapie du Sein Gauche/Sein Droit. Concomitante ou séquentielle, Irradiation de la Chaine Mammaire Interne (CMI).
    - ✦ Hormonothérapie.Approche de la cardiotoxicité Baisse de la FEVG d'au moins 10 points

## Matériel et méthode

### 3. Evaluation de la cardiotoxicité

Le EFVG est un paramètre qui permet d'évaluer la cardiotoxicité ; il est mesuré par la méthode écho-cardiographique qui est une méthode biplan des disques (règle de Simpson modifiée) actuelle recommandée par la société américaine de l'échocardiographie.

La cardiotoxicité induite par l'herceptin est apparue sous des signes, généralement la cardiomyopathie dilatée avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.

L'élévation de ce dernier est définie comme une élévation symptomatique de la FEVG initiale qui est <10 points avec une valeur finale de 60 %.

Selon les nouvelles recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) qui ont été fixé lors du congrès annuel d'insuffisance cardiaque à Florence en 2016 et simultanément publiée dans les versions en ligne de l'European Heart Journal.

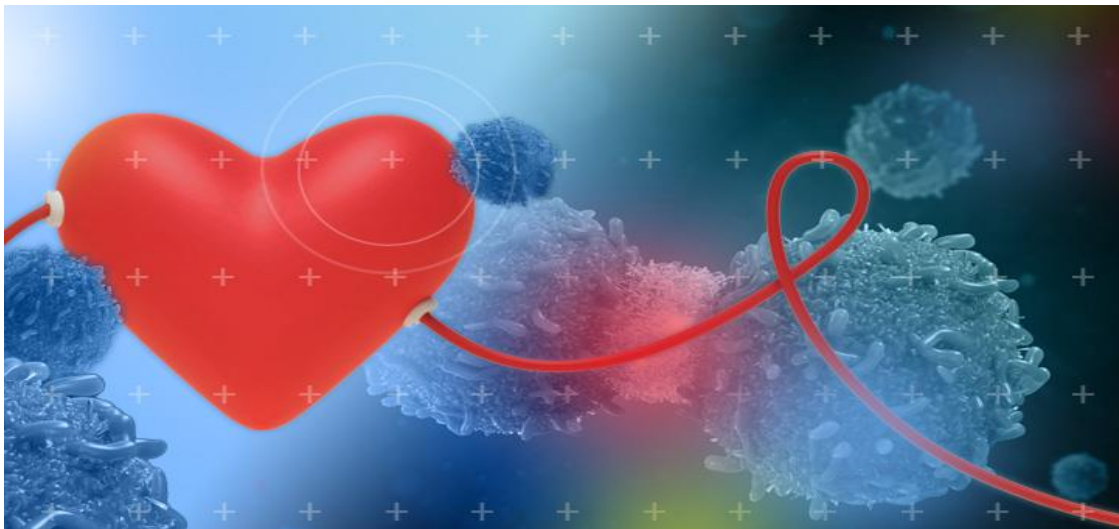
Ils ont déclaré qu'une insuffisance cardiaque peut être classées en 3 catégories. On y distingue l'insuffisance à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (FEVG < 40%), l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG > 50%) et une nouvelle catégorie « intermédiaire » : l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection dite « mid-range » en anglais, incluant les patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche entre 40 et 49% (López-Sendón, Álvarez-Ortega et al. 2020).

**Tableau 5.** Définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, à fraction d'éjection intermédiaire « mid-range » et à fraction d'éjection préservée (Nicol 2020)

Type d'insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER)	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite (IC-FEMR)	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP)
Critères	1	Symptômes et/ou signes d'insuffisance cardiaque	Symptômes et/ou signes d'insuffisance cardiaque
	2	FEVG < 40 %	FEVG comprise entre 41 et 49 %
	3		Preuve d'une modification structurelle cardiaque et/ou d'une anomalie fonctionnelle cohérente avec une dysfonction diastolique VG ou une élévation des pressions de remplissage VG, incluant une élévation des peptides natriurétiques

## **Partie pratique**

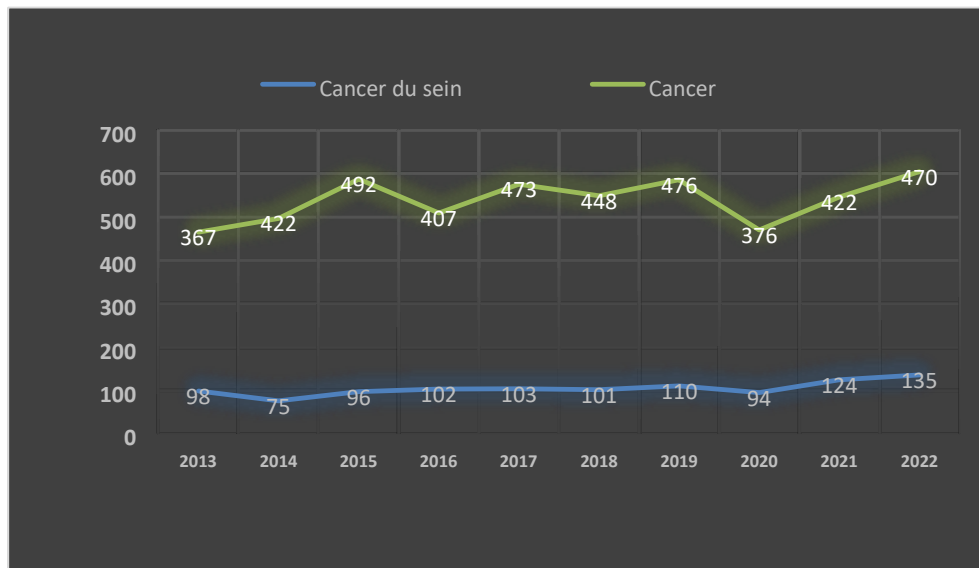
### **Volet 02 : Résultats et Discussions.**



## II- Résultats et discussion

### 4- Identification des caractéristiques de la population d'étude

Cette étude vise à identifier les caractéristiques de la population d'étude qui consiste en patients atteint du cancer du sein surexprimant le récepteur Her-2 en particulier en Algérie dans l'EST Algérien. Afin d'atteindre notre objectif, une étude rétrospective a été réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine (HMRUC) allant de 2013 au 2022.



**Figure 17 : Incidence du cancer du sein entre 2013-2022 à HMRUC (n= 1038 cas)**

On a enregistré 1038 nouveaux cas de cancer du sein durant les dix dernières années parmi 4353 nouveaux cas atteints d'un cancer avec un pourcentage total de 23,84% (**Figure 17**). L'incidence la plus élevée a été enregistrée dans les années 2021 et 2022 avec un pourcentage de 11,94% et 13% respectivement. Hormis, la fréquence du cancer du sein a présenté une augmentation constante entre les années 2013 et 2020 (**Figure 17**) (**ANNEXE 2**).

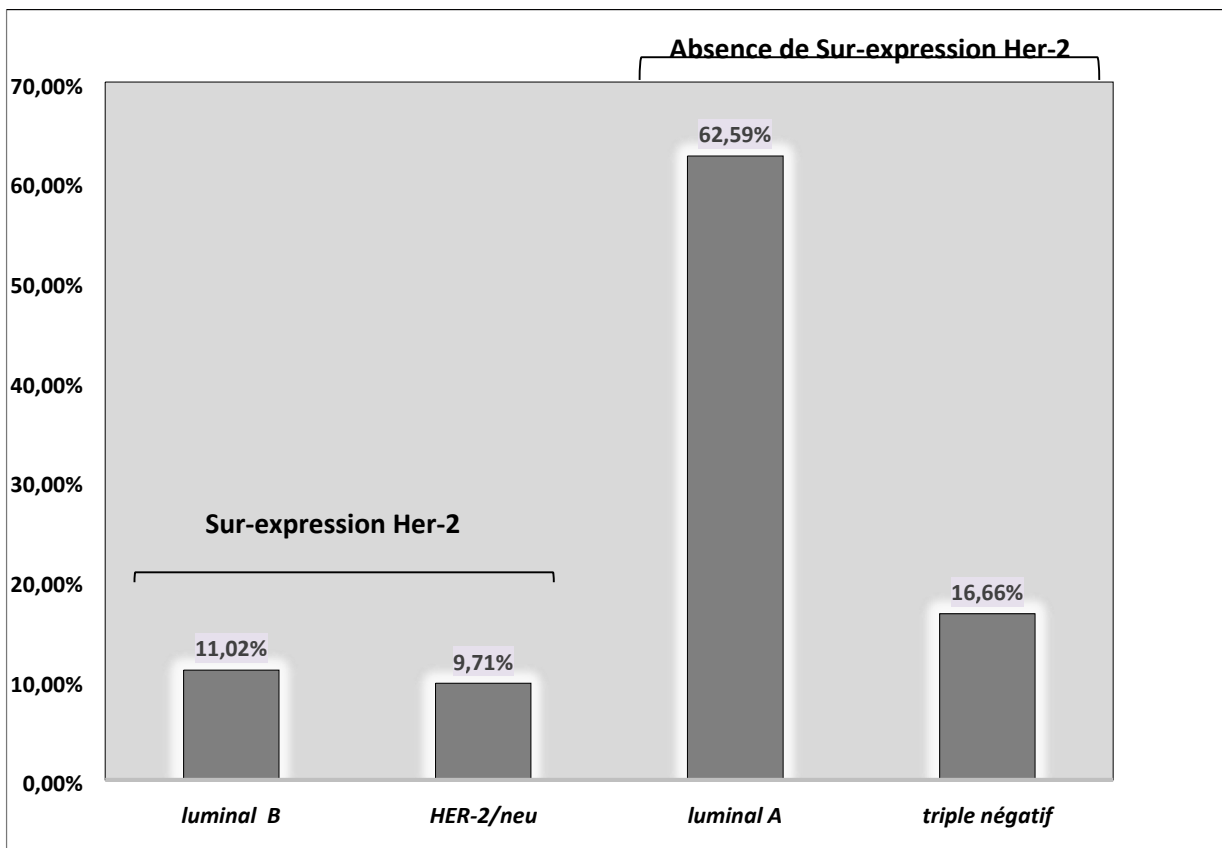
Dans le monde, le cancer du sein représente 24,5% des cancers, ceci se concorde avec la fréquence observée chez nos patients, c'est le cancer le plus fréquent des cancers féminins. 2,3 millions de cas sont enregistrés pour le cancer du sein avec 685,000 décès en 2020 (Lei, Zheng et al. 2021).

En effet, en 2016 une étude a été menée en Algérie, dont 22 nouveaux cas de cancer du sein pour 10000 habitants ont été estimés sur 8 mois. Cependant, le nombre réel des patients atteints du cancer du sein en Algérie reste inconnu (Smaili, Boudjella et al. 2020).

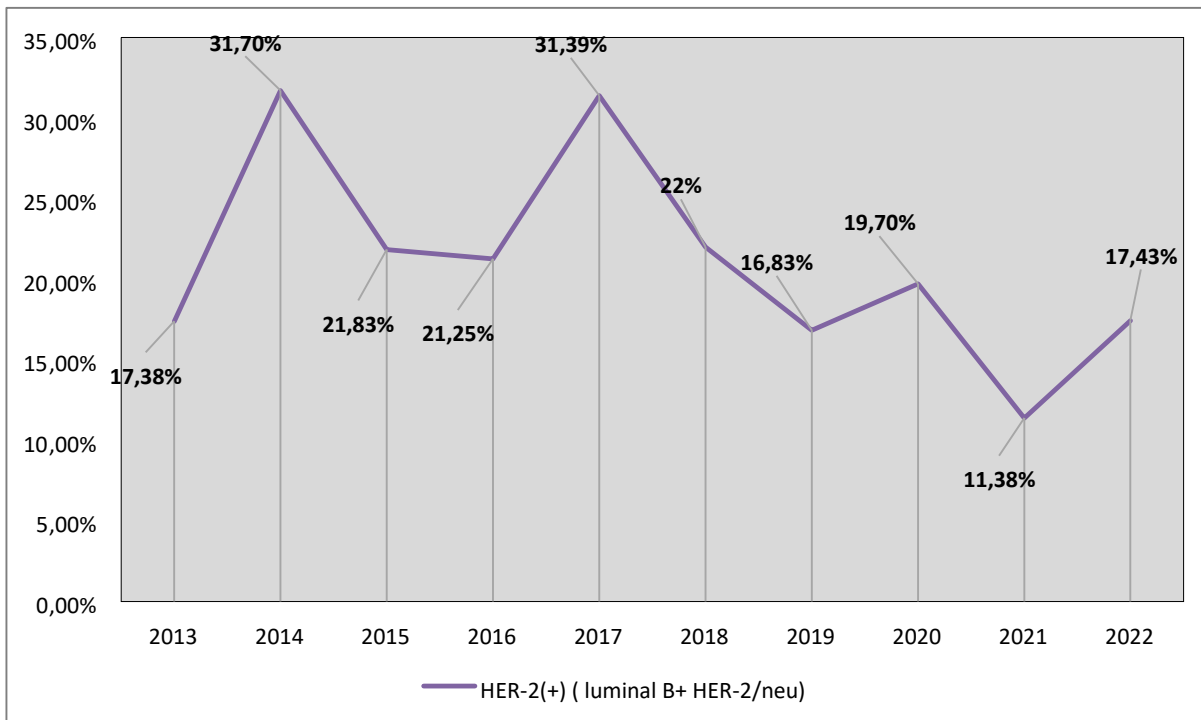
Selon le statut moléculaire des patients atteint du cancer du sein, ils peuvent être classés en quatre sous types ; Luminal B et HER-2/neu qui représente une **surexpression positive du HER-2**, et Luminal A et triplet négative caractérisé par **une absence de surexpression du HER-2**.

Notre étude rétrospective effectuée entre 2013 et 2022 a montré que le nombre de la population qui surexprimait le récepteur HER-2(+) est présente en faible pourcentage par rapport au nombre de la population qui n'exprimait pas le HER-2(-), avec un pourcentage soit 9.71% pour le sous-type HER2/Neu et 11.02% pour le sous-type luminal B. Ces chiffres ont été partagé avec les résultats obtenus par l'étude de **Khalil, Bendahhou et al.** En 2016 là où ils ont enregistré un pourcentage de 10,4 % % pour le luminal B et 6,3% pour le sous-type HER2/NEU (Cherbal, Gaceb et al. 2015).

Une autre étude algérienne montre des pourcentages proches à ceux observés dans notre étude soit 19.67% luminal B et 8.92% HER-2/neu (Khalil, Bendahhou et al. 2016).



**Figure 18 : Répartition des patients atteint du cancer du sein selon le statut moléculaire (2013-2022), n=1038.**



**Figure 19 : Fréquence de la surexpression du HER-2 à travers des patients atteint du cancer du sein (2013-2022), n=1038**

Au total, 158 patients ont présenté une surexpression du Her-2 entre les années 2013 et 2022, uniquement 70 patients ont été sélectionné pour cette étude, ayant répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude. Ces des patientes qui ont principalement été sous Herceptin avait reçu au moins trois cures, le **Tableau** ci-dessous représente la démographie des patients sélectionné dans notre étude.

L'analyse du tableau a révélé que toute les patientes atteint du cancer du sein présentant une surexpression du Her-2 étaient du sexe féminin avec une moyenne d'âge de 46,68. seulement 03 (4,28%) patientes avaient des antécédents personnelles (ATCDP) et 06 (8,57%) patientes avaient des antécédent familiaux (ATCDF).

La plupart ont présentait un carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de suivi par (92,85%), dont la localisation la plus fréquente a été observée au niveau du sein gauche (55,71%).

**Tableau 06 : Caractéristiques cliniques des patientes atteintes du cancer du sein surexprimant Her-2 sous Herceptin n=70**

	Nombre	Pourcentage%
Age	46,68	/
Sexe	68F	/
ATCDP	03	4,28%
ATCDF	06	8,57%
<b>Type histologique</b>		
CCI	65	92,85%
<b>Taille de la tumeur</b>		
> 3cm	31	44,28%
< 3cm	39	55,71%
<b>Localisation</b>		
Sein gauche	39	55,71%
Sein droit	26	37,14%
Bilatérale	05	7,14%
<b>Stade</b>		
I	08	07,14%
II	25	35,71%
III	25	35,71%
IV	06	08,57%
<b>Métastase</b>		
M+	16	22,85%
M-	54	77,14%

On remarque que plus de 50% des patientes ont présenté une taille de tumeurs inférieure de 3cm (55,71%), avec une prédominance des stades avancés (III, IV) (44,27%) dont 22,85% de notre population ont développé des métastases à distance (foie, os), montrant que l'expression du Her-2 peut être associée avec un mauvais pronostic. Il est connu que la surexpression du Her-2 représente un facteur de mauvais pronostic des cancers du sein (Vano, Frenel et al. 2012).

#### **4-1- Anomalies mammaires**

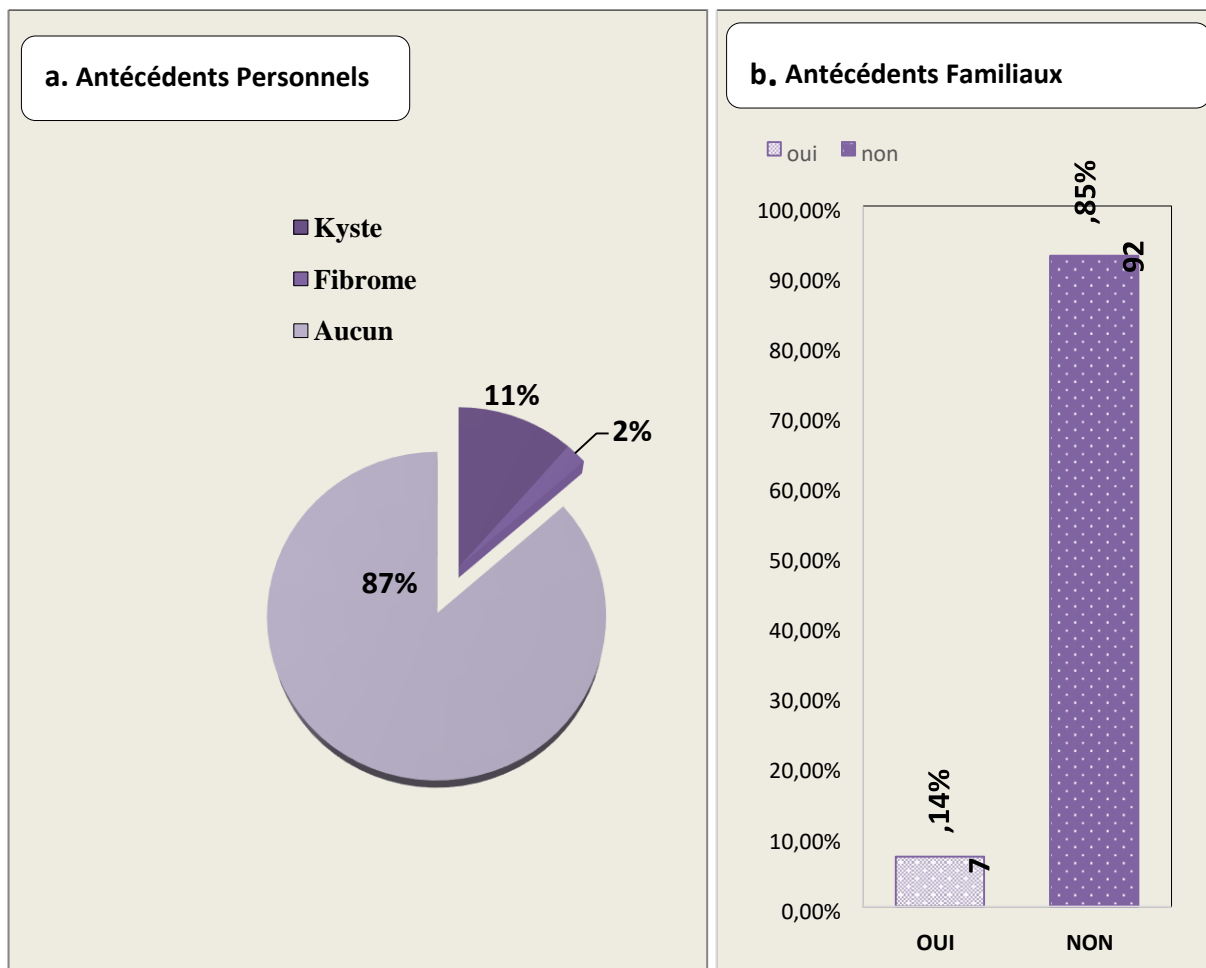
##### **4-1-1- Antécédents Personnels**

D'après les résultats observés dans la population d'étude, seulement 13% des patients ont manifesté des anomalies mammaires dont 11% avaient présenté un kyste mammaire et 2% des patients avaient un fibrome. Ceci suggère que le sous-type du cancer du sein surexprimant her2 n'est pas associé à la présence des anomalies mammaires (**Figure20**).



**4-1-2- Antécédents Familiaux**

8,58% de notre population ont présenté des antécédents familiaux pour le cancer du sein (**Figure 20**). Ce résultat se rapproche de celui rapporté par *Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D. et al.* là où ils ont observés que la présence des antécédents familiaux chez les patients atteint du cancer du sein est associée à un faible pourcentage (9,9%) (Sando, Fouogue et al. 2014). Plusieurs d'autres études ont montré qu'un intervalle de 5% à 10% des cancers du sein ont des antécédents familiaux les cancers du sein. Selon la littérature les antécédents familiaux du cancer du sein ne jouent aucun rôle dans l'apparition du sous-type moléculaire surexprimant le récepteur Her-2 (Znati, Bennis et al. 2014). Ceci est confirmé par notre étude en raison de la présence minoritaire des antécédents familiaux dans la population d'étude.



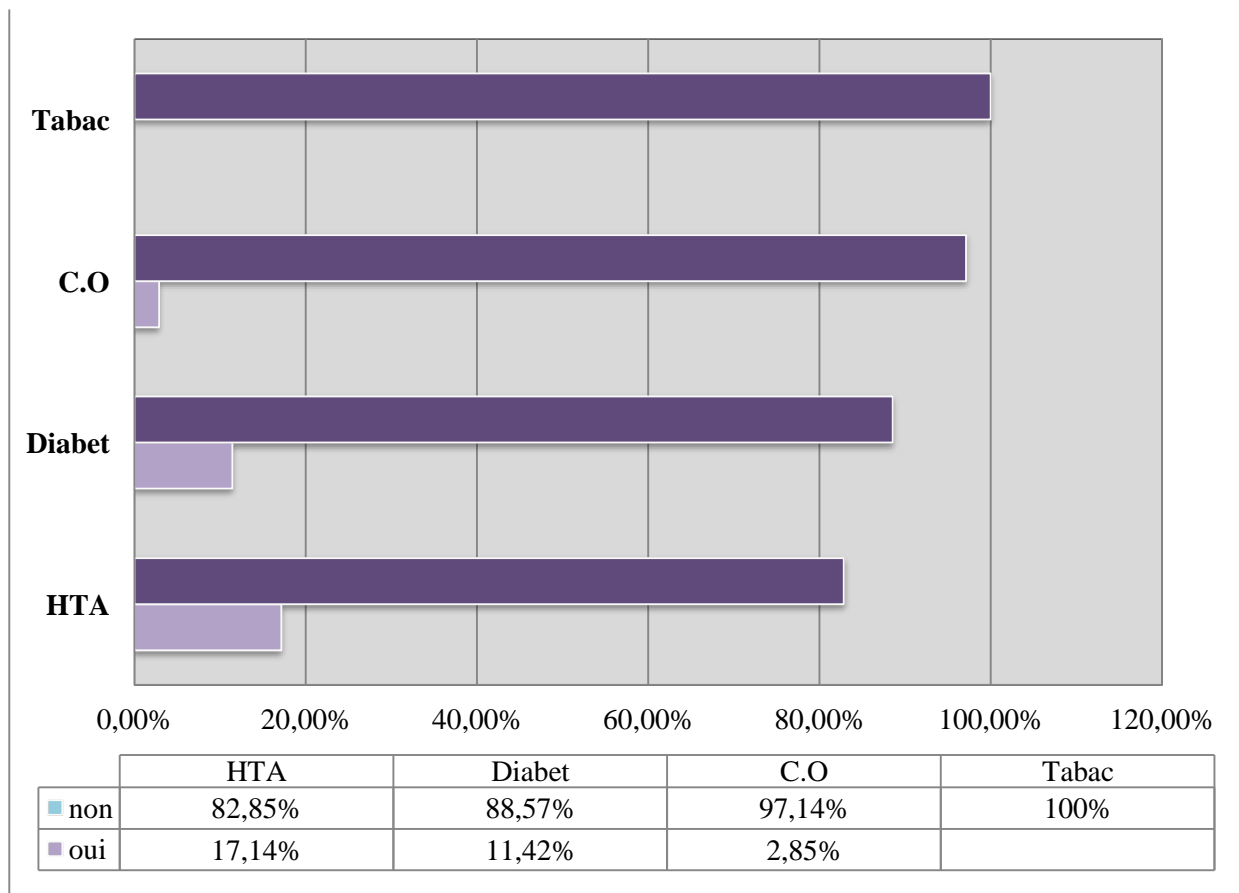
**Figure 20:** Répartition des patients selon les anomalies mammaires

### 5- Etude des facteurs de risque de cardiotoxicité

Dans le cadre de cette étude nous tentons d'identifier les facteurs de risque de cardiotoxicité chez les patients atteints du cancer du sein surexprimant le Her-2 ayant reçu un protocole d'Herceptin (Trastuzumab). D'après la littérature l'un des effets secondaires majeur de l'Herceptin est le développement d'une cardiotoxicité suite à un traitement prolongé par ce médicament (Beuzebob 2004).

Afin de minimiser le risque d'avoir un dysfonctionnement cardiaque, nous envisagerons par la présente étude d'identifier la possibilité d'association de certains facteurs de risque avec le développement d'une anomalie cardiaque. Principalement, l'Hypertension artérielle (HTA), le diabète, la consommation du tabac et la prise des contraceptifs oraux (CO).

Le graphe suivant montre le pourcentage de la présence de ces facteurs au sein de notre population cible (**Figure 21**).



**Figure 21:** Répartition des patients selon les facteurs de risques de cardiotoxicité

### **5-1- Hypertension artérielle (HTA)**

L'étude de la présence d'Hypertension artérielle (HTA) qui est un effet secondaire connu d'être associé avec les thérapies ciblées notamment l'Herceptin a révélé un pourcentage de 17,14% des patients soit un ratio de 1/5 de la population d'étude dont la tranche d'âge était principalement entre 50 et 60 ans. Ceci ne concorde pas avec les données obtenues en Maroc (6,40%) mais nous rejoignons les résultats obtenus en Cameron dont 13% des patients ont présentait une hypertension artérielle, estimant que plus la pression artérielle augmente, plus le risque cardiovasculaire accroît (Fouhi, Benider et al. 2020). Il a été ainsi démontré que la prévalence de la présence d'HTA augmente rapidement et dépasse (60%) après 65 ans et relativement rare avant 35 ans (5%) (Zingue, Atenguena et al. 2021).

### **5-2- Diabète**

Il est connu que le diabète est associé avec un risque accru de développer des pathologies cardiovasculaires (Lemonnier 2013). Hormis, le diabète était présent dans environ 11,42% des patients atteint d'un cancer du sein surexprimant HER-2. Ce faible pourcentage observé dans notre population minimise la probabilité d'association de ce facteur avec la cardiotoxicité provoqué par l'Herceptin.

### **5-3- Contraceptifs oraux (CO)**

Les hormones féminines sont fabriquées naturellement par l'organisme pendant tous les mois en vue d'une grossesse. Les contraceptifs oraux (CO), autrement dit (pilules) composé de substance synthétique qui miment l'action de ces hormones. Le but est d'éviter une grossesse, soit en bloquant la fécondation et l'implantation d'un œuf, soit en empêchant les ovaires de libérer un ovule.

Selon le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ont démontré que les contraceptifs peuvent augmenter le risque de cancer du sein et aussi un facteur de risque cardiovasculaire. En effet, seulement 3,57% des patients dans notre étude prenaient des contraceptifs oraux. Ceci rapporte que les CO ne représentent pas un facteur de risque pour accélérer l'effet de cardiotoxicité observée lors d'un traitement par l'HERCEPTIN.

### **5-4- Obésité**

L'obésité est une maladie chronique définie par l'OMS comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui peut nuire à la santé et on parle d'obésité quand l'excès du poids augmente

la morbidité et d'entraîner des complications de santé à court ou à long terme, et on mesurée l'obésité par l'indice de masse corporelle (IMC) (ANNEXE 3).

Type d'obésité	n	Pourcentage
Maigre	1	1,42%
Corpulence normale	17	24,28%
Surpoids	29	41,42%
Obésité modérée	14	20%
Obésité sévère	3	4,28%
Obésité morbide	3	4,28%

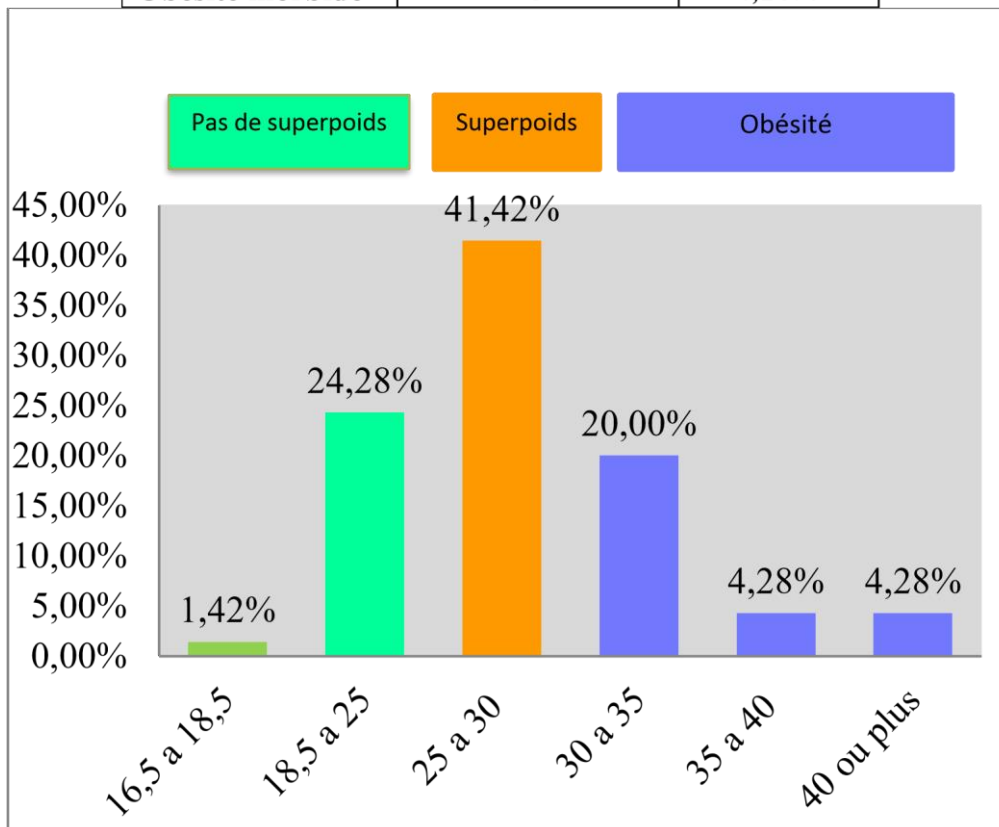


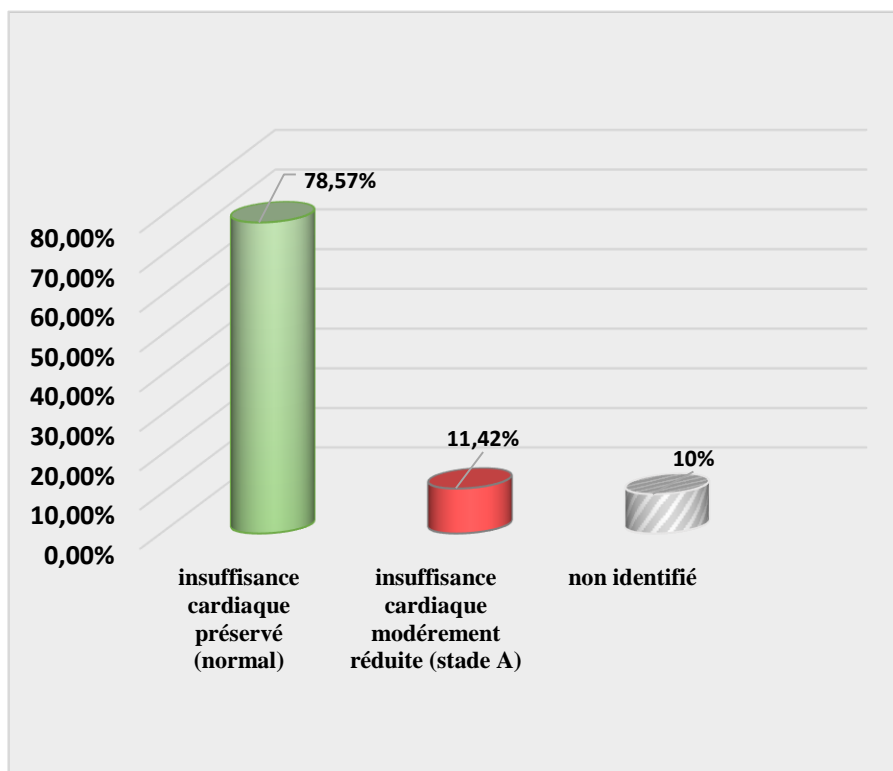
Figure 22. Répartition des patients selon l'IMC

L'étude d'obésité selon l'IMC a montré que plus de 60% avait un excès du poids dont 41,42% avait un surpoids et 28,56% avait une obésité variée entre (modérée, sévère, morbide) et plus de 25% avait une maigreur et/ou une corpulence normale.

On peut suggérer qu'un surpoids peut représenter un facteur de risque important chez les patients atteint du cancer du sein surexprimant le récepteur HER-2. En effet, Il a été démontré par **Kenchaiah et al.** Qu'une obésité peut être associée au développement d'une insuffisance cardiaque (IC) (Kim, Lee et al. 2021).

**6- Etude du degré de la sévérité de cardiotoxicité induite par l’Herceptin.**

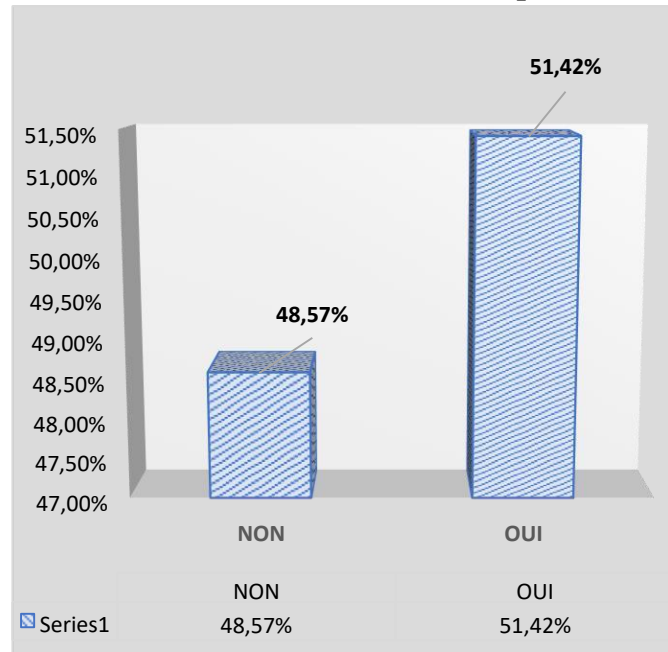
L’étude du développement de la cardiotoxicité a concerné 70 patients atteint du cancer du sein surexprimant le récepteur HER-2 ayant reçu un protocole d’Herceptin, le suivi des patients par écho-cœur a permis d’enregistrer 8 patients présentant une FEVG inférieur à 50. Révélant un pourcentage de 11.42% de la population d’étude ayant développé une insuffisance cardiaque modérément réduite (stade A) après au moins 6 cures d’Herceptin. Qu’il soit seul ou en combinaison avec d’autres médicaments notamment de chimiothérapie (ANNEXE 4).



**Figure 23 :** Répartition des patients selon la cardiotoxicité (n=70)

Afin d’identifier les facteurs impliqués dans le développement de cardiotoxicité suite au traitement par l’Herceptin, nous avons étudié la possible association de certains paramètres qui peuvent avoir un effet délétère sur le système cardiovasculaire. Comme le traitement par radiothérapie, le type de médicaments de chimiothérapie, la dose administrée pour chaque patient.

### 6-1- Association de la cardiotoxicité avec la radiothérapie



**Figure 24** : La répartition des patients selon la radiothérapie (n=70)

D'après les résultats observés dans la population d'étude, **51.42%** avaient subi un traitement par radiothérapie (**Figure 24**). Parmi ces patients environ 7,14% (5patients/70patients) ont présenté une cardiotoxicité suite à un traitement par l'Herceptin soit 62% (5patients/8patients) du totale des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque après traitement par l'Herceptin.

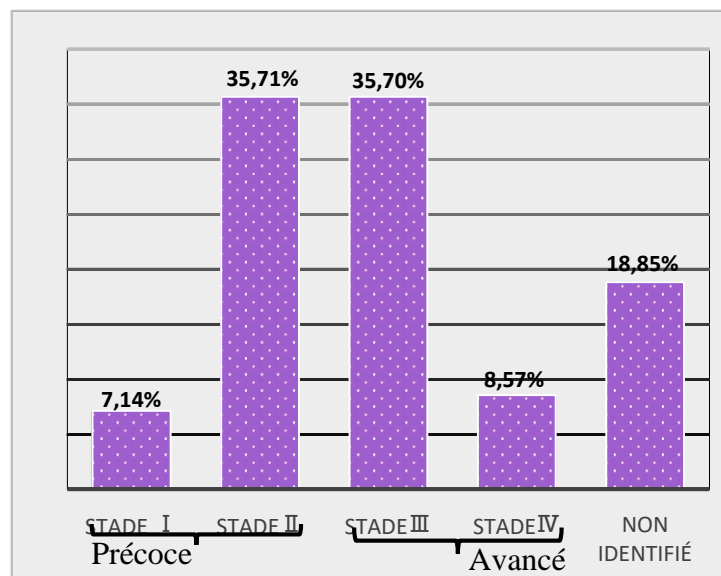
On remarque que le pourcentage des patients ayant développés une cardiotoxicité suite à un traitement par l'Herceptin avait subi une radiothérapie en néo-adjuvant est élevé (62%). Ceci peut suggérer que l'irradiation a augmenté le risque cardiovasculaire chez ces patients.

Une étude similaire a rapporté qu'environ 27,27% des patients ayant subi une radiothérapie en association avec l'Herceptin ont développé une cardiotoxicité (Blancas, Martín-Pérez et al. 2020).

D'après Ahmet Dirican *et al*, la radiothérapie représente un facteur de risque de cardiotoxicité chez les patients atteints du cancer du sein, il paraît que les rayonnements émis par ce type de traitement peuvent altérer les propriétés élastiques vasculaires entraînant des dommages cardiovasculaires (Dirican, Levent et al. 2014).

Il a été rapporté que l'association de l'herceptin avec la radiothérapie peuvent entrainer des modifications caractéristiques des lésions micro vasculaires. L'irradiation pouvait induire une maladie micro vasculaire, qui déclenchait des réactions inflammatoires ultérieures et une nécrose ischémique du myocarde dont 37.9 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et qui avaient reçu l'Herceptin et la radiothérapie sont exposé à un risque de dysfonctionnement diastolique (Yi, Li et al. 2020).

### 6-2- Association de la cardiotoxicité avec le stade du cancer



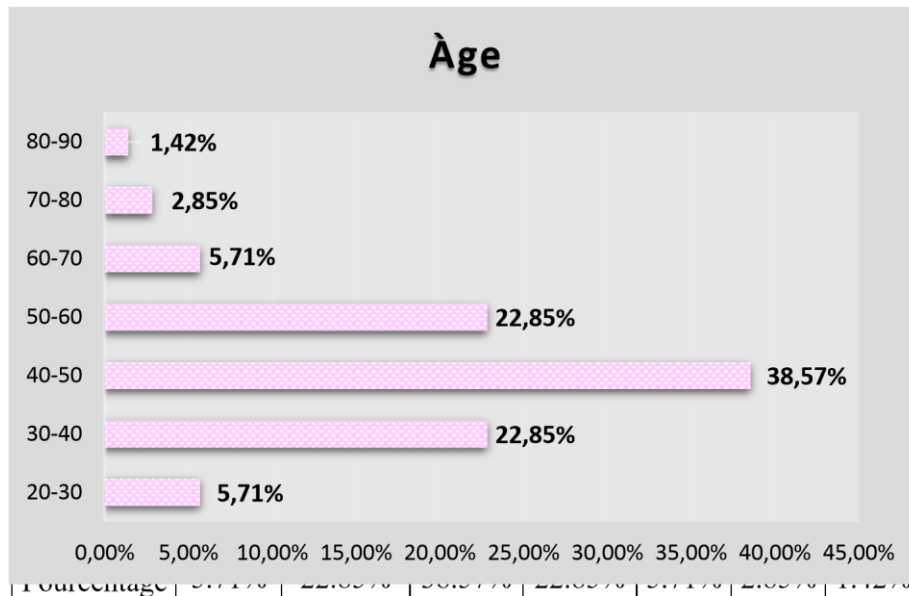
**Figure 25 :** Répartition des patients selon les stades du cancer du sein (n =70)

Dans notre population d'étude on a remarqué une prédominance pour les stades avancé avec un pourcentage de 44,27% par rapport au stade précoce soit un pourcentage de 42,85% (**Figure 25**). Parmi les 8 patients qui ont développé une insuffisance cardiaque modérément réduite (stade A), on a révélé 2 patients de stade **II**(précoce), 5 patients de stade **III** 1 seul patient de stade **IV**(avancé).

Une étude similaire menée par Isabel Blancas et al. sur 66 patients parmi 18 patients ont développé une cardiotoxicité, dont 1 patient de stade **IV**(1,5%) ,2 patients de stade **III**(3%), 11 patients stade **II**(16,7%) et 3 patients stade **I**(4,5%) .

D'après ces résultats, il parait que l'apparition de cardiotoxicité chez les patients atteint du cancer du sein sous traitement par l'Herceptin est indépendante du stade de la pathologie.

### 6-3- Association de la cardiotoxicité avec l'âge avancé



**Figure 26** Répartition des patients selon l'âge n=70

Dans notre étude, la plus jeune patiente avait 21ans et la plus âgée avait 85ans, toutes les tranches d'âge étudiées sont touchées par le cancer du sein. Nous observons une nette prédominance des patients dans la tranche d'âge entre 40-50ans avec un pourcentage de 38.57%.

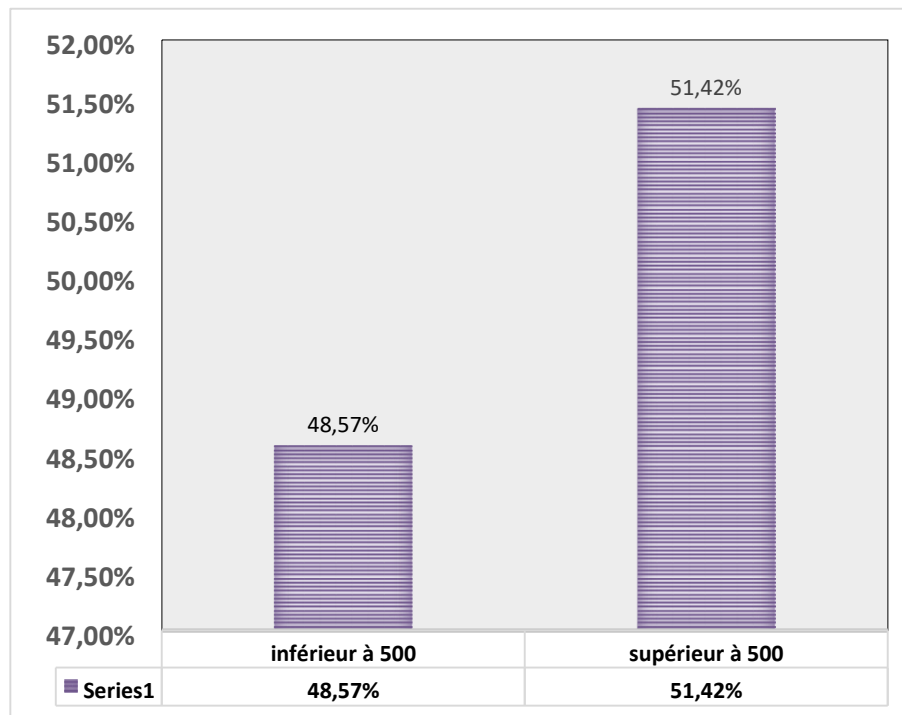
Nous observons également que les patientes ayant développé une cardiotoxicité après traitement par l'Herceptin sont des femmes plus jeunes avec un âge inférieur de 50ans qu'il soit un pourcentage de 38.57%, suivi par 22.85% des femmes dont la tranche d'Age était entre 50-60ans.

Une étude de Gennaro Riccio et al confirme que le rapport de risque relatif associé au traitement par l'Herceptin est plus élevé chez les femmes plus jeunes (<64ans) par rapport aux femmes plus âgées (>74ans). Bowles et al, ont également rapporté que le rapport de risque relatif de développer une cardiotoxicité suite à un traitement par l'Herceptin est de 15.46% ou 10.16%chez les femmes de moins de 55ans et les femmes âgées de 55 à 64 ans respectivement, après 5ans du début du traitement (Riccio, Coppola et al. 2016).

Une autre étude a montré que l'utilisation d'Herceptin était associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire (HR = 2,08, IC à 95 % 1,77–2,44, p < 0,001). Il paraît que l'Herceptin peut doubler le risque de maladie cardiovasculaire chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du sein. Ces résultats renforcent la nécessité de prévenir et de gérer le risque de développer une cardiotoxicité chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du sein recevant d'Herceptin (Tsai, Isaacs et al. 2014).



**6-4- Association de la cardiotoxicité avec la dose de l’herceptin**



**Figure 27 : Répartition des patients selon la dose de l’herceptin (n=70)**

Dans cette étude, nous avons constaté que parmi les 70 patients ayant reçu un traitement par l’Herceptin, 34 patients ont pris une dose inférieure à 500 mg avec un pourcentage de (48,57%) et 36 patients ont pris une dose élevée supérieure à 500 mg avec un pourcentage de (51,42%) . ,et parmi ces 70 patients seulement 8 ont développés une insuffisance cardiaque modérément réduite (Stade A) et ce pourcentage faible de cardiotoxicité observés dans notre population peut être expliquer par la prise en charge particulière retrouvés au niveau de l’hôpital militaire, dont une surveillance régulière est dédiée à chaque patient, aussi la mise en évidence d’un traitement préventif dès le début du traitement par l’Herceptin, là où le corps médical militaire prennent en considération l’indication d’une dose préventive (selon le poids, état de santé et la prise de d’autres médicaments).

Selon la littérature, la prise en charge des effets indésirables comme la diminution de la FEVG peut nécessiter une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose ou bien l’arrêt définitif du traitement (**Tableau 7**) (Decorads, Salleron et al. 2022).

**Tableau 7 : Modification posologiques en cas d'effet indésirable**

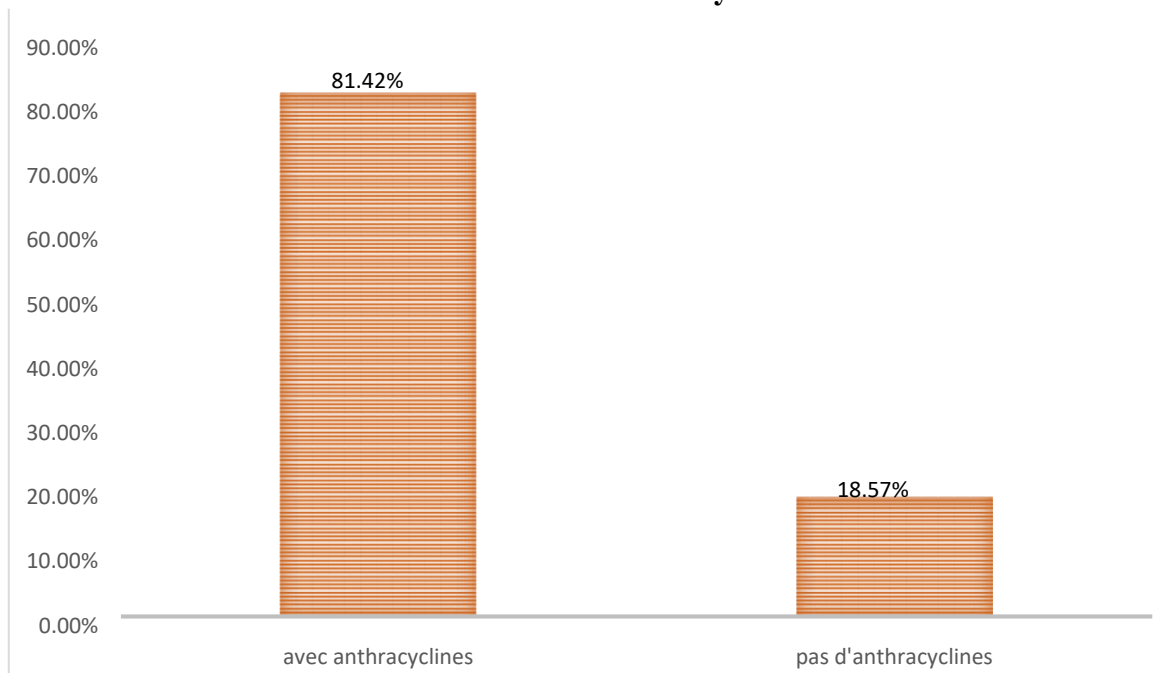
Effet indésirable	Intensité	Modification du traitement
Diminution de la fraction Déjection ventriculaire gauche (FEVG)	FEVG supérieure a >45% avec réduction absolue de 10% à 20% à la valeur initiale	Poursuivre le traitement normal
	FEVG entre 40 % à 45% et réduction absolue de 10 % à la valeur initiale	Poursuivre le traitement et répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines
	FEVG entre 40% à 45% et réduction absolue de 10% à 20% à la valeur initiale	Interrompre immédiatement le traitement et répété l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines si ne s'est pas rétablie à la valeur dans les 10% de la référence interrompre définitivement le traitement, si la valeur est normale, reprendre le Traitement a la même dose
	FEVG <40% ou réduction absolue supérieure à 20% à la valeur initiale	Interrompre immédiatement du traitement répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines Si la FEVG reste inferieure a 40% ou la réduction absolue de plus de 20% est confirmée, interrompre immédiatement et définitivement le traitement

Plusieurs études ont confirmé que l'Herceptin peut induire un apoptose des cardiomyocytes, résultants à une insuffisance cardiaque voir Tableau.

## Résultats et discussion

Plusieurs études ont confirmés que l'herceptin peut induire un apoptose des cardiomyocytes, résultants à une insuffisance cardiaque voir Tableau

### 6.5 - Association de la cardiotoxicité avec les Anthracyclines



**Figure 28 : Répartition selon l'association des anthracyclines.**

Parmi, les 70 patients étudiés dans notre travail, on a enregistré 81.42% des femmes ayant subi un traitement par l'herceptin combinée avec les Anthracyclines tels que Epirubicine et Adrimycine (Doxorubicine) et alors que 18.57% des femmes ont reçu uniquement l'herceptin (en monothérapie).

Dans notre étude 8 patientes atteintes du cancer de sein sous traitement par l'herceptin ont développé une insuffisance cardiaque, dont 3 patientes ont reçu le traitement par l'herceptin en monothérapie et 5 patientes ont reçu l'herceptin en combinaison avec les anthracyclines.

L'herceptin est un anticorps monoclonal humain ciblant le facteur de croissance épidermique récepteur 2 (HER2; ErbB2). Il induit une dysfonction cardiaque pendant la monothérapie ou la combinaison aux anthracyclines. La doxorubicine (Adriamycin; DOX) est un antibiotique de type anthracycline, qui a été largement utilisé pour traiter une large éventail de cancers (Hu, Zhang et al. 2020).

Il agit en s'intercalant dans la double hélice de l'ADN, conduisant à l'inhibition de la topoisomérase II, empêchant ainsi la réplication de l'ADN. L'administration combinée du

cardiaque, résultant ainsi à une perte de myofibrilles et des endommagements à l'ADN induisant l'apoptose des cellules cardiaques (Ebrahim, Al Saihati et al. 2022). Des études en co-culture des cellules cardiaques humaines et chez des souris ont démontré que l'Herceptin induit l'apoptose des cardiomyocytes. Ceci augmente le risque de cardiotoxicité chez les patients ayant reçu un protocole à la base d'Herceptin.

Chen j et al ont observé dans une cohorte de 45537 femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce que l'incidence cumulée d'Insuffisance cardiaque était plus élevée chez les patients qui traité par l'Herceptin pendant trois ans seul (Ricchio, Coppola et al. 2016).

Une étude a suivi la cardiotoxicité dans 42 patients montre que la chute de moins de 40% de la FEVG entraîne un dysfonctionnement cardiaque (la FEVG a ensuite diminué à six mois de suivi chez les 10 patients, nécessitant l'arrêt du médicament). Donc l'Herceptin induit le dysfonctionnement cardiaque lorsqu'il est utilisé en série après une chimiothérapie à base d'anthracycline. Car lorsque l'Herceptin a été utilisé en association avec la DOX, le développement de la dysfonction cardiaque était potentialisé. Il est connu que la DOX peut augmenter le stress oxydatif via la réduction des antioxydants ce qui conduit à une oxydation favorisant ainsi le dysfonctionnement cardiaque. Cette augmentation du stress oxydatif au niveau des cardiomyocytes, est due à une surexpression de l'angiotensine II (ANG II) en circulation (Zeglinski, Ludke et al. 2011).

Une autre étude a confirmé que la cardiotoxicité est élevée lorsque les patients reçoivent l'Herceptin et en association avec les anthracyclines, car l'exposition aux anthracyclines entraîne l'apoptose des cardiomyocytes et donc la production des ROS (Onitilo, Engel et al. 2014).

Martin nicol et al montrée que les souris traitées avec Dox + Herceptin ont montré une augmentation du stress oxydatif au niveau cardiaque ( $164 \pm 14$  noyaux marqués à la dihydroéthidine par zone contre  $56 \pm 9,5$  pour les souris témoins,  $P < 0,01$ ) et une augmentation de la fibrose cardiaque (le score de fibrose semi-quantitatif était trois fois plus élevé pour les souris traitées avec Dox + Herceptin par rapport aux témoins,  $P < 0,01$ ). Il paraît que ce modèle murin de cardiotoxicité chronique induite par une séquentielle doxorubicine et Herceptin se caractérise par une diminution de la fonction cardiaque expliquée par une atrophie cardiaque liée à l'apoptose, à la nécrose et à la fibrose cardiaques s'accompagnant d'une atrophie des cardiomyocytes (Hu, Zhang et al. 2020).

L'étude de Nesrinee brahim et al a montré que la cardiotoxicité dans le groupe traité par (DOX/Trz) a confirmé une élévation significative des marqueurs sériques indiquant une lésion myocardique. (Ebrahim, Al Saihati et al. 2022).

En conclusion, plusieurs facteurs peuvent être à l'origine du développement de cardiotoxicité, tels que l'utilisation de traitement qui potentialise le risque d'apparition des effets secondaires de l'Herceptin, notamment la radithérapie et l'association du traitement avec aux anthracyclines.

**Tableau 08 : Résumé des études allant de 2014 AU 2023.**

Année	Auteur	Nombre des patients	Type de thérapie	L'association des anthracyclines	Population	Définition de la cardiotoxicité
2014	(Plana, Galderisi et al. 2014)	/	Herceptin monothérapie	/	Her2positif	Une diminution de >10 points de pourcentage à une FEVG <53%
2014	(Ky, Putt et al. 2014)	<b>78</b>	Thérapie combiné avec l'herceptin	<b>Oui avec doxorubicine</b>	HER2 positif	Risque >7fois plus élevé d'IC . 15%des patient a une réduction FEVGde 5à <55%avec des symptômes d'IC. 18 patient avaient une diminution de 10%à55%sans symptômes d'IC. 4 patient avaient une baisse de 10%à<55%avec des symptômes d'IC
2015	(Calleja, Poulin et al. 2015)	<b>30</b>	Thérapie combiné avec anthracyclines	<b>Oui</b>	Her2positif	5 %des patients ont été identifié subi une cardiotoxicité avec une faible FEVG(59±2%)
2010	(Cardinale, Colombo et al. 2010)	<b>251</b>	Herceptin monothérapie	/	Her2positif	La diminution de la FEVG de >10

2020	(Blancas, Martín-Pérez et al. 2020)	<b>66</b>	Herceptin monothérapie	/	Her2positif	18 patients avaient une cardiotoxicité (27,3%),6 patients avaient une cardiotoxicité 9,1%avec une diminution de <50% FEVG,12 patients présentent une cardiotoxicité cliniquement symptomatique .et les 48 patients 72,7% non pas développées une cardiotoxicité par TRZ a tout moment de suivi .
2021	(Obasi, Abovich et al. 2021)	<b>117</b>	Herceptin combiné avec anthracyclines	<b>Oui</b>	Her2 positif	Réduction de FEVG de >10%à <55% sans symptômes d'insuffisance cardiaque ou chute de >5%à<55%avec symptômes ou réduction de la FEVG à<50%
2023	(Eaton and Timm 2023)	/	Herceptin monothérapie	/	Her2 positif	La réduction de FEVG ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestif présente chez 7% des patients
2015	(Caram, Guo et al. 2015)	<b>165</b>	Herceptin combiné avec anthracyclines	<b>Oui</b>	Her2positif	La dysfonction systolique =FEVG<55%
2015	(Yu, Yadav et al. 2015)	<b>608</b>	herceptin combiné avec anthracyclines	<b>Oui</b>	Her2positif	Diminution de ≥16%point de FEVG ou la diminution de 10-15%points de FEVG
2017	(Serie, Crook et al. 2017)	<b>800</b>	herceptin combiné avec anthracyclines	<b>Association de doxorubicine ,paclitaxel</b>	Her2positif	Diminution de 10%-50% de FEVG ou la diminution <45%de FEVG c'est la résultat d'insuffisance cardiaque congestif

# **CONCLUSION GENERALE**



# Conclusion Générale

En conclusion, les thérapies ciblées par des anticorps monoclonaux, telles que l'herceptin, représentent une avancée majeure dans le traitement du cancer du sein HER2 positif. Elles ont considérablement amélioré le pronostic et la survie des patientes atteintes de cette forme spécifique de cancer du sein. Cependant, malgré leurs effets bénéfiques, ces traitements peuvent également entraîner des effets secondaires graves, en particulier la cardiotoxicité.

La cardiotoxicité induite par l'herceptin est un risque important pour les patients atteints de cancer du sein HER2 positif, limitant ainsi l'utilisation de ce médicament essentiel. Elle se manifeste principalement par une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et, dans certains cas, par une insuffisance cardiaque clinique.

De plus, l'association de l'herceptin avec d'autres agents chimiothérapeutiques potentiellement cardiotoxiques, tels que les anthracyclines, ou avec la radiothérapie, peut augmenter le risque de complications cardiaques intolérables.

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la cardiotoxicité induite par l'herceptin, notre connaissance actuelle reste incomplète. Cependant, grâce aux essais cliniques et à l'expérience pratique, des lignes directrices ont été développées pour gérer de manière optimale ces effets indésirables cardiovasculaires. Ces directives comprennent la surveillance cardiaque régulière, l'ajustement de la posologie ou l'arrêt des thérapies anticancéreuses, ainsi que l'utilisation de traitements pharmacologiques précoces pour atténuer les effets cardiotoxiques.

Il est essentiel de poursuivre les recherches dans ce domaine afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la cardiotoxicité de l'herceptin et d'identifier des stratégies préventives et thérapeutiques plus efficaces. Cela permettra d'optimiser l'utilisation de ces thérapies ciblées, de réduire les risques cardiovasculaires associés et d'améliorer les résultats cliniques pour les patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif.

En fin, malgré les défis posés par la cardiotoxicité, les thérapies ciblées, telles que l'herceptin, offrent de réelles perspectives d'amélioration de la prise en charge du cancer du sein HER2 positif. Grâce à une approche personnalisée, tenant compte des facteurs de risque individuels et de l'évolution des connaissances scientifiques, il est possible de minimiser les effets indésirables et d'optimiser les bénéfices de ces traitements novateurs.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## *Références Bibliographiques*

### *A*

- Akimana, G., Onana, R., Lkhooyali, S., & Errihani, H.** (2022). [Acute congestive heart failure due to Bevacizumab in metastatic breast cancer: a case report]. *Pan Afr Med J*, 43, 50. doi:10.11604/pamj.2022.43.50.34743
- Andrieu, N., & Bendriss-Vermare, N.** (2018). Immunothérapie et thérapies ciblées, une combinaison d'avenir dans la lutte contre le cancer. *Med Sci (Paris)*, 34(10), 872-875. Retrieved from <https://doi.org/10.1051/medsci/2018217>
- Andrieu, N., & Bendriss-Vermare, N.** (2018). [Immunotherapy and targeted therapy, a promising combination to fight cancer]. *Med Sci (Paris)*, 34(10), 872-875. doi:10.1051/medsci/2018217
- Antoine, M., Teilhac, M. F., Poulet, B., & Cros, J.** (2010). De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse. *Médecine Nucléaire*, 34(1), 14-22. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2009.11.003>

### *B*

- Bian, Y., Sun, M., Silver, M., Ho, K. K., Marchionni, M. A., Caggiano, A. O., . . . Yan, X.** (2009). Neuregulin-1 attenuated doxorubicin-induced decrease in cardiac troponins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(6), H1974-1983. doi:10.1152/ajpheart.01010.2008
- Billaud, M.** (2012). L'hétérogénéité intratumorale. *Med Sci (Paris)*, 28(12), 1116-1119. Retrieved from <https://doi.org/10.1051/medsci/20122812023>
- Blancas, I., Martín-Pérez, F. J., Garrido, J. M., & Rodríguez-Serrano, F.** (2020). NT-proBNP as predictor factor of cardiotoxicity during trastuzumab treatment in breast cancer patients. *The Breast*, 54, 106-113

### *C*

- Chen, D. S., & Mellman, I.** (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Cohen-Haguenaer, O.** (2019). Prédilection héréditaire au cancer du sein (1). *Med Sci (Paris)*, 35(2), 138-151. Retrieved from <https://doi.org/10.1051/medsci/2019003>
- Cherbal, F., Gaceb, H., Mehemmai, C., Saiah, I., Bakour, R., Rouis, A. O., . . . Mahfouf, H.** (2015). Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: a population-based study. *Breast Dis*, 35(2), 95-102. doi:10.3233/bd-150398

## D

**Decorads, C., Salleron, J., Chawki, M., Roch, V., Perrin, M., Claudin, M., . . . Marie, P.** (2022). Détection par angioscintigraphie cardiaque à très faible dose de la cardiotoxicité de la chimiothérapie dans le cancer du sein. *Médecine Nucléaire*, 46(2), 77-78.

**Dirican, A., Levent, F., Alacacioglu, A., Kucukzeybek, Y., Varol, U., Kocabas, U., . . . Tarhan, M. O.** (2014). Acute cardiotoxic effects of adjuvant trastuzumab treatment and its relation to oxidative stress. *Angiology*, 65(10), 944-949. doi:10.1177/0003319714523112

## E

**Ebrahim, N., Al Saihati, H. A., Mostafa, O., Hassouna, A., Abdulsamea, S., Abd El Aziz M. El Gebaly, E., . . . Madboly, A. G.** (2022). Prophylactic evidence of MSCs-derived exosomes in doxorubicin/trastuzumab-induced cardiotoxicity: beyond mechanistic target of NRG-1/Erb signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5967.

**Ebrahim, N., Al Saihati, H. A., Mostafa, O., Hassouna, A., Abdulsamea, S., Abd El Aziz M. El Gebaly, E., . . . Salim, R. F.** (2022). Prophylactic Evidence of MSCs-Derived Exosomes in Doxorubicin/Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Beyond Mechanistic Target of NRG-1/Erb Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11). doi:10.3390/ijms23115967

**ElZarrad, M. K., Mukhopadhyay, P., Mohan, N., Hao, E., Dokmanovic, M., Hirsch, D. S., . . . Wu, W. J.** (2013). Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PLoS One*, 8(11), e79543. doi:10.1371/journal.pone.0079543

## F

**Fouad, A., Yousra, A., Kaoutar, Z., Omar el, M., Afaf, A., & Sanae, B.** (2012). [Molecular classification of breast cancer in Morocco]. *Pan Afr Med J*, 13, 91.

**Fouhi, M. E., Benider, A., Gaëtan, K. Z. A., & Mesfioui, A.** (2020). [Epidemiological and anatomopathological profile of breast cancer at the Ibn Rochd University Hospital, Casablanca]. *Pan Afr Med J*, 37, 41. doi:10.11604/pamj.2020.37.41.21336

## G

**Gemmete, J. J., & Mukherji, S. K.** (2011). Trastuzumab (herceptin). *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(8), 1373-1374. doi:10.3174/ajnr.A2619

## H

**He, J., Yu, S. F., Yee, S., Kaur, S., & Xu, K.** (2018). Characterization of in vivo biotransformations for trastuzumab emtansine by high-resolution accurate-mass mass spectrometry. *MAbs*, 10(7), 960-967. doi:10.1080/19420862.2018.1494487

**Hu, C., Zhang, X., Zhang, N., Wei, W.-Y., Li, L.-L., Ma, Z.-G., & Tang, Q.-Z.** (2020a). Osteocrin attenuates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clinical and Translational Medicine*, 10(3), e124. doi:https://doi.org/10.1002/ctm2.124

**Hu, C., Zhang, X., Zhang, N., Wei, W. Y., Li, L. L., Ma, Z. G., & Tang, Q. Z.** (2020b). Osteocrin attenuates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clinical and Translational Medicine*, 10(3), e124.

## J

**Jacobs, A. T., Martinez Castaneda-Cruz, D., Rose, M. M., & Connelly, L.** (2022). Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. *Biochem Pharmacol*, 204, 115209. doi:10.1016/j.bcp.2022.115209

## K

**Klauber, N., Parangi, S., Flynn, E., Hamel, E., & D'Amato, R. J.** (1997). Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol. *Cancer Res*, 57(1), 81-86.

**Kong, C.-Y., Guo, Z., Song, P., Zhang, X., Yuan, Y.-P., Teng, T., . . . Tang, Q.-Z.** (2022). Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *International Journal of Biological Sciences*, 18(2), 760-770. doi:10.7150/ijbs.65258

**Khalil, A. I., Bendahhou, K., Mestaghanmi, H., Saile, R., & Benider, A.** (2016). [Breast cancer in Morocco: phenotypic profile of tumors]. *Pan Afr Med J*, 25, 74. doi:10.11604/pamj.2016.25.74.9966

**Kim, H. S., Lee, J., Cho, Y. K., Park, J.-Y., Lee, W. J., Kim, Y.-J., & Jung, C. H.** (2021). Differential Effect of Metabolic Health and Obesity on Incident Heart Failure: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, 12. doi:10.3389/fendo.2021.625083

## L

**Lee, J. D., Cai, Q., Shu, X. O., & Nechuta, S. J.** (2017). The Role of Biomarkers of Oxidative Stress in Breast Cancer Risk and Prognosis: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *J Womens Health (Larchmt)*, 26(5), 467-482. doi:10.1089/jwh.2016.5973

**Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Wang, S., Chen, R., Sun, K., . . . Wei, W.** (2021). Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (Lond)*, 41(11), 1183-1194. doi:10.1002/cac2.12207

**Lemonnier, M.** (2013). Toxicité cardiaque du trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein entre 2005 et 2010 à la clinique Sainte Clotilde, La Réunion. Retrieved from <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00954649> Mem-univ-bordeaux Dumas database.

## M

**Masoud, V., & Pagès, G.** (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*, 8(2), 120-134. doi:10.5306/wjco.v8.i2.120

**Métayer, R.** (2016). Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux.

**Moccia, C., & Haase, K.** (2021). Engineering Breast Cancer On-chip—Moving Toward Subtype Specific Models. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9. doi:10.3389/fbioe.2021.694218

**Montisci, A., Palmieri, V., Liu, J. E., Vietri, M. T., Cirri, S., Donatelli, F., & Napoli, C.** (2021). Severe cardiac toxicity induced by cancer therapies requiring intensive care unit admission. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 959.

## N

**Nik-Zainal, S., Davies, H., Staaf, J., Ramakrishna, M., Glodzik, D., Zou, X., . . . Stratton, M. R.** (2016). Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 534(7605), 47-54. doi:10.1038/nature17676

## O

**Olaleye, O., Spanov, B., Bults, P., van der Voort, A., Govorukhina, N., Sonke, G. S., . . . Bischoff, R.** (2023). Biotransformation of Trastuzumab and Pertuzumab in Breast Cancer Patients Assessed by Affinity Enrichment and Ion-Exchange Chromatography. *Drug Metab Dispos*, 51(2), 249-256. doi:10.1124/dmd.122.001094

**Onitilo, A. A., Engel, J. M., & Stankowski, R. V.** (2014). Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*, 5(4), 154-166. doi:10.1177/2042098614529603

## P

**Perez, E. A., Koehler, M., Byrne, J., Preston, A. J., Rappold, E., & Ewer, M. S.** (2008). Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*, 83(6), 679-686. doi:10.4065/83.6.679

**Petricevic, B., Laengle, J., Singer, J., Sachet, M., Fazekas, J., Steger, G., . . . Bergmann, M.** (2013). Trastuzumab mediates antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and phagocytosis to the same extent in both adjuvant and metastatic HER2/neu breast cancer patients. *J Transl Med*, 11, 307. doi:10.1186/1479-5876-11-307

## R

**Rochette, L., Guenancia, C., Gudjoncik, A., Hachet, O., Zeller, M., Cottin, Y., & Vergely, C.** (2015). Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*, 36(6), 326-348.

**Rushton, M., Kappel, C., Lima, I., Tuna, M., Pritchard, K., Hawken, S., & Dent, S.** (2022). Cardiac Monitoring and Heart Failure in Advanced Breast Cancer Patients Treated With Trastuzumab in Ontario, Canada. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9.

**Riccio, G., Coppola, C., Piscopo, G., Capasso, I., Maurea, C., Esposito, E., . . . Maurea, N.** (2016). Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(5), 1124-1131. doi:10.1080/21645515.2015.1125056

## S

**SANDOO, A., KITAS, G. D., & CARMICHAEL, A. R.** (2014). Endothelial Dysfunction as a Determinant of Trastuzumab-mediated Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Research*, 34(3), 1147-1151. Retrieved from <https://ar.iijournals.org/content/anticancer/34/3/1147.full.pdf>

**Shuel, S. L.** (2022). Therapies ciblées contre le cancer: Perles cliniques à l'intention des soins primaires. *Can Fam Physician*, 68(7), e199-e203. doi:10.46747/cfp.6807e199

**Soria, J. C.** (2004). Traitements anti-angiogeniques des cancers. *Journal de Radiologie*, 85(9), 1375-1376. doi:[https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(04\)77217-0](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(04)77217-0)

**Smaili, F., Boudjella, A., Dib, A., Braikia, S., Zidane, H., Reggad, R., . . . Mesli, S.** (2020). Epidemiology of breast cancer in women based on diagnosis data from oncologists and senologists in Algeria. *Cancer Treatment and Research Communications*, 25, 100220. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100220>

**Sando, Z., Fouogue, J. T., Fouelifack, F. Y., Fouedjio, J. H., Mboudou, E. T., & Essame, J. L.** (2014). [Profile of breast and gynecological cancers in Yaoundé--Cameroon]. *Pan Afr Med J*, 17, 28. doi:10.11604/pamj.2014.17.28.3447

## T

**Treps, L., & Gavard, J.** (2015). Tumor angiogenesis: when the Tree of Life turns bad. *Medecine Sciences: M/S*, 31(11), 989-995.

**Tsai, H. T., Isaacs, C., Fu, A. Z., Warren, J. L., Freedman, A. N., Barac, A., . . . Potosky, A. L.** (2014). Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin®) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(1), 163-170. doi:10.1007/s10549-014-2836-7

## V

**Van Leeuwen, M. T., Luu, S., Gurney, H., Brown, M. R., Pearson, S. A., Webber, K., . . . Vajdic, C. M.** (2020). Cardiovascular Toxicity of Targeted Therapies for Cancer: An Overview of Systematic Reviews. *JNCI Cancer Spectr*, 4(6), pkaa076. doi:10.1093/jncics/pkaa076

**Vano, Y. A., Frenel, J. S., Peron, J., Wassermann, J., Albiges, L., Rodrigues, M. J., . . . Vincent-Salomon, A.** (2012, 2012//). Caractéristiques clinico-pathologiques des adénocarcinomes mammaires infracentrimétriques non métastatiques surexprimant HER2. Étude Aerio/Unicancer. Paper presented at the Cancer du sein : surdiagnostic, surtraitement, Paris.

## W

**Wilson, F. R., Coombes, M. E., Brezden-Masley, C., Yurchenko, M., Wylie, Q., Douma, R., . . . Cameron, C.** (2018). Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev*, 7(1), 191. doi:10.1186/s13643-018-0854-y

## Y

**Yi, P., Li, H., Fang, Y., Su, J., Xu, C., Cao, L., . . . Chen, J.** (2020). Administration of trastuzumab with heart irradiation induced acute cardiotoxicity in mice. *Am J Cancer Res*, 10(2), 536-544.

## Z

**Zhang, X., Zhu, Y., Dong, S., Zhang, A., Lu, Y., Li, Y., . . . Zhang, J.** (2019). Role of oxidative stress in cardiotoxicity of antineoplastic drugs. *Life Sciences*, 232, 116526. doi:https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.06.001

**Zeglinski, M., Ludke, A., Jassal, D. S., & Singal, P. K.** (2011). Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: a 'dual-hit'. *Experimental & Clinical Cardiology*, 16(3), 70.

**Zingue, S., Atenguena, E. O., Zingue, L. L., Tueche, A. B., Njamen, D., Nkoum, A. B., & Ndom, P.** (2021). Epidemiological and clinical profile, and survival of patients followed for breast cancer between 2010 and 2015 at the Yaounde General Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J*, 39, 182. doi:10.11604/pamj.2021.39.182.26866



**Znati, K., Bennis, S., Abbass, F., Akasbi, Y., Chbani, L., Elfatemi, H., . . . Amarti, A.** (2014). Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(3), 149-154. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.08.014>

# **ANNEXE**

# ANNEXE 01 : Questionnaire

## QUESTIONNAIRE

N° du dossier :

### 1/Information personnelles :

Nom	
Prénom	
Date de naissance	
Ville	
N° Tel	

Poids	
Taille	
IMC	
Age de diagnostic	

### 2/ATCDP :

Motifs	Oui	Non
HTA		
Diabète		
Prise des contraceptifs		
Le tabac		

Affectation bénigne	Sein gauche	Sein droit
Kyste		
Fibrome		

Cancer du sein :

Oui  \* Non Autre :.....

### 3/ATCDF :

Oui	Non
	*

### Age au moment de diagnostic :

Age	Votre mère	Votre sœur	Votre fille	autre
>50 an				
<50 ans				
Je ne me sais pas				

## DONNÉES CLINIQUE :

### 4/Anapath :

Type Histologique :

Sein gauche		Sein droit	

Localisation :

Taille de la tumeur :

Métastase :

<i>Métastase</i>		<i>Foie</i>	<i>Os</i>	<i>Autre</i>
<i>Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>No</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Stadification

<i>PTNM</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<i>Stade</i>			

### 5/Traitement :

<i>Type de traitement</i>	<i>Oui</i>	<i>Précisez le type</i>
<i>Chirurgie</i>	<input type="checkbox"/>	
<i>Radiothérapie</i>	<input type="checkbox"/>	Radiothérapie : Sein Gauche( )/ Sein Droit( ) . Concomitante( ) ou( ) séquentielle. De Irradiation de la Chaîne Mammaire Interne (CMI).
<i>Hormonothérapie</i>	<input type="checkbox"/>	

### 5.1. Chimiothérapie

<i>Type de chimiothérapie</i>	<i>Oui/non</i>	<i>Nombre de cure/Durée</i>	<i>Médicaments/Dose</i>
<i>Chimiothérapie Néo-adjuvant</i>	<input type="checkbox"/>		
<i>Chimiothérapie adjuvant</i>	<input type="checkbox"/>		
<i>Chimiothérapie palliative</i>	<input type="checkbox"/>		

### 5.2 Thérapie ciblée

<i>Trastuzumab</i>	<i>Mode d'indication</i>	<i>Durée</i>	<i>1<sup>ere</sup> ligne</i>	<i>Dose</i>	<i>Adjuvant</i>	<i>Nbr de cure</i>
<i>Monothérapie</i>						
<i>Combinée</i>						

### Traitement préventive ?

.....  
.....  
.....  
.....

**DONNÉES BIOLOGIQUES**

**6/FNS : (avant et après traitement par trastuzumab)**

<b><i>Globules blancs</i></b>	<b><i>Valeur</i></b>		<b><i>Intervalle</i></b>
<i>Leucocytes</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Neutrophiles</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Lymphocytes</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		

**7/Ionogramme :**

<b><i>Globules blancs</i></b>	<b><i>valeur</i></b>		<b><i>Intervalle</i></b>
<i>Na+</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>K+</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Mg<sup>++</sup></i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Ca<sup>++</sup></i>	<i>Avant.....</i>		
	<i>Après.....</i>		

**8/ Marqueurs tumoraux**

<b><i>Marqueurs tumoraux</i></b>	<b><i>CA15.3</i></b>	
	<b><i>Valeur</i></b>	<b><i>Intervalle</i></b>
<i>Avant traitement</i>		
<i>Après traitement</i>		

**9/Anémie :**

<b><i>Anémie</i></b>	<b><i>Valeur</i></b>	<b><i>Intervalle</i></b>
<i>HB avant traitement</i>		
<i>HB après traitement</i>		

**Les dyslipidémies :**

<b><i>dyslipidémies</i></b>	<b><i>valeur</i></b>		<b><i>Intervalle</i></b>
<i>Cholestérol</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Triglycérides</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		

<i>LDL</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>HDL</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		

**10/Etat générale :**

<i>BEG</i>	<i>AEG</i>

**11/ Score de l'immunohistochimie :**

<i>IHC</i>	<i>Score 0</i>	<i>Score 1</i>	<i>Score 2</i>	<i>Score 3</i>	<i>Score 4</i>	<i>Score 5</i>	<i>0/0</i>
<i>RE</i>							
<i>RP</i>							
<i>HER2</i>							
<i>Ki-67</i>							

**Classification moléculaire /sous-type du cancer du sein.**

<i>Luminal A</i>	
<i>Luminal B</i>	
<i>Her-2/neu</i>	
<i>Triplet négatifs</i>	

**12/ Réponse tumorale au trastuzumab :**

<i>Type de Réponse</i>	
<i>Réponse Complète</i>	
<i>Réponse Partielle</i>	
<i>Stabilité</i>	
<i>Progression</i>	

**13/ Suivi de la cardio-toxicité**

*FEVG <10 points*

*FEVG 10à15points*

*FEVG > 16points*

*Durée du suivi ?*

---

*Poursuite du traitement .....*

*Arrêt du traitement.....*

*Reprise de l'Herceptin.....*

*Interruption définitive .....*

**Type de trouble cardiaque**

- Insuffisance cardiaque
- Dysfonction ventriculaire gauche
- Ischémie myocardique
- Péricardite
- Myocardite
- Complication thrombo-embolique

**14/ Devenir**

- Rémissions complètes .....
- Apparitions de métastases .....
- Récidives loco régionales .....
- Décès.....
- perdus de vue.....

## ANNEXE 02 : *La surexpression de l'oncogène (HER2)*

	RP	RE	HER2	Ki-67	Score
Patient 01	positif 60%	positif 50%	positif 30%	35%	6
Patient 02	négative	négative	positif	30%	Non identifié
Patient 03	négative	négative	positif	<10%	Non identifié
Patient 04	positif	positif	positif	15%	1
Patient 05	négative	négative <1%	positif >20%	>20%	RP(0) RE(1)
Patient 06	positif 50%	positif 100%	positif 30%	20%	0
Patient 07	négative 10%	négative 30 %	positif	60%	0
Patient 08	positif 30%	positif 80%	positif >10%	40%	RP(5) RE(8)
Patient 09	positif 10%	négative	positif	15%	RP(3) RE(0)
Patient 10	positif	positif	positif	Non identifié	1
Patient 11	négative	négative	positif	50%	0
Patient 12	positif	positif	positif	15%	RP(6) RE(8)
Patient 13	négative	négative	positif	>50%	0
Patient 14	positif 10%	positif 30%	positif	Non identifié	RP(4) RE(5)
Patient 15	négative	négative	positif	Non identifié	0
Patient 16	négative	négative	positif	20%	1
Patient 17	négative	négative	positif	20%	0
Patient 18	négative	négative	positif	40%	0
Patient 19	négative	négative	positif	Non identifié	0
Patient 20	Positif 60%	positif 7%	positif 15%	Non identifié	RP(6) RE(5)
Patient 21	Positif 90%	Positif 90%	Positif 30%	80%	8
Patient 22	négative	négative	Positif 70%	30%	Non identifié
Patient 23	négative	négative	Positif 30%	50%	Non identifié
Patient 24	Négative 100%	Négative100%	Positif	>14%	0
Patient 25	Négative	Négative	30%	80%	0



Patient 26	Négative	Négative30%	50%	30%	8
Patient 27	Négative	Négative	Positif	1%	0
Patient 28	Négative	négative	Positif	50%	0
Patient 29	Positif 80%	Positif 80%	>60%	80%	RP(4) RE(8)
Patient 30	Positif 70%	Positif 98%	70%	60%	5
Patient 31	<10%positif	Positif 80%	60%	80%	RP(0) RE(8)
Patient 32	non identifié	Non identifié	Positif	40%	Non identifié
Patient 33	Négative	Négative	10%	35%	0
Patient 34	Négative	Négative	Positif	<10%	0
Patient 35	Négative	Négative	10%	10%	0
Patient 36	Positif 80%	Positif 80%	60%	70%	RP(0) RE(5)
Patient 37	>80%positif	>80% positif	Positif	>50%	5
Patient 38	<1%négative	Négative	10%	70%	0
Patient 39	Négative	Négative	50%	30%	0
Patient 40	Non identifié	Non identifié	positif	Non identifié	Non identifié
Patient 41	négative	négative	60%	80%	0
Patient 42	Positif 30%	Positif 40%	positif	Non identifié	RP(4) RE(8)
Patient 43	Négative	négative	Positif 10%	50%	0
Patient 44	Négative	négative	positif 50%	70%	0
Patient 45	positif	positif	positif 50%	>50%	0
Patient 46	Négative	négative	positif	plus de 60%	0
Patient 47	Négative 10%	Négative 50%	80%	70%	RP(4) RE(7)
Patient 48	Positif 15%	Positif 10%	25%	67%	RP(4) RE(3)
Patient 49	positif	Positif 62%	Positif	>40%	Non identifié
Patient 50	Positif 50%	Positif 80%	80%	50%	Non identifié
Patient 51	Positif	Positif 40%	30%	50%	RP(0) RE(7)
Patient 52	Négative	Négative	25%	>60%	0

Patient 53	Positif 50%	Positif 40%	50%	70%	Non identifié
Patient 54	Positif	Positif 90%	90%	3%et 5%	RP(0) RE(5)
Patient 55	Négative	Négative	>10%	>60%	Non identifié
Patient 56	Positif 50%	Positif 50%	Positif	50%	RP(6) RE(5)
Patient 57	Positif	Positif	Positif	60%	Non identifié
Patient 58	Positif 30%	Positif 70%	Positif	>40%	Non identifié
Patient 59	Positif 25%	Positif	Positif	40%	RP(8) RE(5)
Patient 60	Négative	Négative	15%	5%	0
Patient 61	Négative	Négative	Positif	30%	Non identifié
Patient 62	Négative	Négative	Positif	10%	0
Patient 63	Positif>60%	Positif>60%	Positif	30%	6
Patient 64	Négative	Négative	Positif	Non identifié	Non identifié
Patient 65	Négative	Négative	Positif	90%	0
Patient 66	Positif (3%)	Positif (5%)	positif (30%)	10%	3
Patient 67	Positif 50%	Positif 40%	50%	70%	0
Patient 68	Négative	Négative	positif	<40%	0
Patient 69	Négative <1%	Négative <1%	Positif >10%	Non identifié	2
Patient 70	Positif 34%	Positif 67%	Positif	Non identifié	RP(7) RE(8)

**ANNEXE 03 : Le pourcentage du cancer et cancer du sein entre  
2013-2022**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	totale
Cancer	367	422	492	407	473	448	476	376	422	470	4353
Cancer du sein	98	75	96	102	103	101	110	94	124	135	1038

**ANNEXE 04 : Les types de cancer du sein dans les dix dernières  
années**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	total e
Lumina I A	33 (71.73%)	23 (56.09%)	54 (62.06%)	48 (60%)	46 (53.48%)	65 (65%)	62 (72.09%)	52 (73.23%)	46 (58.22%)	48 (55.81%)	477( 62.5 9%)
Lumina I B	4 (8.69%)	8 (19.51%)	11 (12.64%)	6 (7.5%)	16 (18.60%)	15 (15%)	6 (6.97%)	7 (9.85%)	5 (6.32%)	6 (6.97%)	84(1 1.02 %)
HER2/ neu	4 (8.69%)	5 (12.19%)	8 (9.19%)	11 (13.75%)	11 (12.79%)	7 (7%)	8 (9.30%)	7 (9.85%)	4 (5.06%)	9 (10.46%)	74(9 .71 %)
Triple négativ e	5 (10.86%)	5 (12.19%)	14 (16.09%)	15 (18.75%)	13 (15.11%)	13 (13%)	10 (11.62%)	5 (7.04%)	24 (30.37%)	23 (26.74%)	127( 16.6 6%)
Totale chaque année	46	41	120	80	86	100	86	71	79	86	762

**Année universitaire : 2022-2023**

**Présenté par : FELAHI GHADA  
MEDJANI NOURHANE  
BOUKRIBA CHAHINAZ**

**Etude de la cardiotoxicité de l'Herceptin chez les patients atteints du cancer de sein.**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en TOXICOLOGIE**

**Résumé**

L'herceptin est un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 positif. Notre travail consiste en une étude descriptive sur la cardiotoxicité de l'Herceptin chez les patients atteints du cancer du sein. Cette étude a été effectuée au niveau de service d'oncologie de l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine (HMRUC) durant 1 mois, qui porte sur 70 femmes atteintes d'un cancer du sein avec une moyenne d'Age de 46.68%. associées à une prédominance de sein gauche 57,35% et le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de 95,58%, les pourcentages des stades précoces ( I , II A, II B) est de 42,85% et les pourcentages des stades avancés ( III A, III B, III C, IV) est de 44,27% , notre résultat basé sur 2 sous types du cancer du sein le premier est HER-2 positif de 9,71% ,et le deuxième est Luminal B de 11,02 % .

Dans notre étude, On a noté une présence d'une cardiotoxicité chez 8 patients avaient développés une insuffisance cardiaque modérément réduite de pourcentages 11,42% par rapport à la diminution de la fraction d'éjection ventricule gauche (FEVG). On a également constaté que le risque d'apparition de la cardiotoxicité est potentialisé par d'autres facteurs tels que l'association avec les anthracyclines, la radiothérapie et l'Age avancé. Donc, un suivi cardiologique est indispensable pour prévenir les complications à long terme.

**Mots-clefs :** Herceptin, HER2, Cancer du sein, Cardiotoxicité

**Laboratoire de recherche :** Département de Biologie Animale, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Frères Mentouri Constantine 1.

**Président du jury :** BELMAHI M.H (Professeur - UC 3).

**Encadrant :** HAMADOU IMENE (MCB- UFM Constantine 1).

**Examineur :** BOUBEKRI NASSIMA (MCA - UFMC 1).