



**HAL**  
open science

# Place du schéma métronomique dans les stratégies d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du cancer du sein métastatique

Hélène Demarquet

► **To cite this version:**

Hélène Demarquet. Place du schéma métronomique dans les stratégies d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du cancer du sein métastatique. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932000

**HAL Id: hal-01932000**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932000>**

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2017**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 septembre 2017, sur un sujet dédié à :

**Place du schéma métronomique dans les stratégies  
d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du  
cancer du sein métastatique**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Hélène DEMARQUET**

né(e) le 06 avril 1991

**Membres du Jury**

Président :	Monsieur Stéphane GIBAUD,	Praticien Hospitalier Maitre de Conférences de Pharmacie Clinique
Juges :	Monsieur Gérard MILANO,	Docteur en Sciences Pharmaceutiques Responsable du laboratoire d'Oncopharmacologie, Centre Antoine Lacassagne, Nice
	Madame Hanane AMAL-BEN AHMED,	Pharmacien industriel
	Madame Haifa ALLOUCHE,	Médecin Oncologue

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2016-2017**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément**

**des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé

Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✎ En attente de nomination

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



Aux Membres du Jury,

Un grand Merci d'avoir accepté de suivre mon travail et d'être présent aujourd'hui.

A Monsieur Stéphane GIBAUD pour avoir accepté la présidence et la co-direction de cette thèse d'exercice, qu'il trouve ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Monsieur Gérard MILANO pour avoir accepté d'être le directeur de ce travail bibliographique. Il a su se montrer disponible malgré son emploi du temps bien chargé. J'ai eu un immense plaisir de travailler avec vous.

A Madame Hanane AMAL-BEN AHMED, pour sa disponibilité et ses conseils avisés.

A Madame Haifa ALLOUCHE, pour son éclairage sur la réalité de la prise en charge des cancers du sein métastatique.

A Matthieu, disponible et aimant, pour avoir été très présent ces derniers mois,

A mes Parents,

Toujours à l'écoute, leur confiance et leur amour inconditionnel m'ont fait grandir,  
Ma Maman qui m'a transmis sa détermination et sa joie de vivre,  
Mon Papa qui m'a transmis sa curiosité, et qui m'a beaucoup appris par son humilité,  
Pour qui j'ai l'immense douleur qu'il ne soit pas parmi nous,

A mes sœurs, pour m'avoir encouragé à chaque étape de mes études et pour le grain de folie que nous partageons,

Anna, pour avoir été là pendant mes années lycée,

Aude, pour m'avoir encouragé à entreprendre ce qui me plaisait,

Léa, pour toutes nos années de colocation qui resteront gravées dans mon cœur,

A mes beaux-frères, Christophe, Pierre-Arnaud, Rémy,

A mes neveux et nièces, Jeanne, Gabrielle, Paul, Adrien et Guillaume, Charlotte et Arthur,

A Grand Maman et Thierry,

A M. et M<sup>me</sup> COLLINET, pour leur aide et leur bienveillance dans la découverte de l'officine,

A mes ami(e)s, pour leur soutien inconditionnel, leur affection, leur joie de vivre,

Gabrielle, mon amie de toujours,

Pauline, Laura, pour notre amitié partagée depuis le collège,

Romain, Cécile, mes amis d'oxyjeunes,

Marisa et Clotilde, mes chères amies de P1,

Jean Félix, Anne, Justine, Maud, Clémence, Aurélie, Mathilde, Enguerrand, pour tous les bons moments passés ensemble à la Fac et en dehors,

Pour le bonheur de vous avoir rencontré, Xavier, Madeline, Claire.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Table des Matières

<b>I. Le cancer du sein métastatique .....</b>	<b>4</b>
A. Epidémiologie du cancer du sein en France.....	4
B. Prévention et facteurs de risques .....	5
C. Dépistage .....	7
D. Comment une cellule somatique saine peut donner une cellule cancéreuse ? .....	8
E. Approche du développement des mutations lors du cycle cellulaire .....	9
F. Régulation du cycle cellulaire.....	11
G. Le sein .....	11
1. Anatomie et physiologie du sein.....	11
2. Différents types de cancer du sein.....	12
H. Diagnostic du cancer du sein métastatique .....	14
1. Clinique .....	14
2. Examen anatomopathologique.....	15
I. Facteurs pronostiques .....	19
<b>II. Stratégies thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein métastatique .....</b>	<b>20</b>
A. Contexte .....	22
B. Les différentes options de traitements dans le cancer du sein métastatique et leur mécanisme d'action .....	25
1. La chimiothérapie .....	26
2. L'hormonothérapie.....	29
3. Les thérapies ciblées.....	31
C. Stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique .....	33
1. Cancer du sein métastatique HER2+ RH+.....	34
2. Cancer du sein métastatique RH+ HER2-.....	35
3. Cancer du sein métastatique triple négatif.....	36
<b>III. La chimiothérapie cytotoxique, des limites connues et une efficacité reconnue : quelles stratégies sont développées pour l'optimiser ?.....</b>	<b>38</b>
A. Les effets indésirables induits par la chimiothérapie cytotoxique.....	38
B. L'hétérogénéité des cellules cancéreuses et le développement de résistance thérapeutique.....	39
C. Développement de stratégies d'optimisation de la chimiothérapie cytotoxique .....	39

1.	<i>Les voies d'administration : la chimiothérapie orale</i> .....	40
2.	<i>L'adaptation du schéma d'administration</i> .....	40
<b>IV.</b>	<b>De la chimiothérapie conventionnelle à la chimiothérapie métronomique</b> .....	<b>42</b>
A.	Découverte de la chimiothérapie métronomique.....	42
B.	Définition de la dose biologique optimale.....	42
C.	Mécanisme d'action de la chimiothérapie métronomique.....	43
1.	<i>Première cible : le système vasculaire de la tumeur</i> .....	45
2.	<i>Deuxième cible : activation de l'immunité antitumorale</i> .....	48
<b>V.</b>	<b>Application actuelle du schéma métronomique dans le cancer du sein métastatique</b> <b>50</b>	
A.	Taxol® hebdomadaire (paclitaxel).....	50
B.	Navelbine® (vinorelbine) .....	50
C.	Résultats cliniques d'essais métronomiques .....	51
1.	<i>En mono chimiothérapie</i> .....	51
2.	<i>Combinaison de chimiothérapie</i> .....	52
D.	Limites de la chimiothérapie métronomique .....	54
1.	<i>Recherche de biomarqueurs</i> .....	54
2.	<i>Possibilité de résistances acquises aux antiangiogéniques</i> .....	54
<b>VI.</b>	<b>Perspectives de la chimiothérapie métronomique dans le cancer du sein métastatique</b> .....	<b>55</b>
A.	Une alternative chez le sujet âgé .....	55
B.	Un impact pharmaco-économique acceptable .....	55
C.	L'adaptation de l'organisation des soins .....	55
D.	Le contrôle tumoral à long terme .....	55
E.	La combinaison de la chimiothérapie métronomique aux thérapies ciblées .....	56

## Table des Figures

Figure 1 : Incidence et mortalité par âge au diagnostic en France métropolitaine en 2012 (12).....	4
Figure 2 : Evolution au cours des années de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France métropolitaine (12) .....	5
Figure 3 : Les différents facteurs de risque du cancer (19).....	6
Figure 4 : Le cycle cellulaire (24) .....	10
Figure 5 : Etapes de la formation d'une métastase (30).....	13
Figure 6 : Pathogenèse et type histologique des cancers du sein (44).....	18
Figure 7 : Désignation des traitements en fonction de leur positionnement.....	23
Figure 8 : Arsenal thérapeutique dans le cancer du sein métastatique (30) .....	26
Figure 9 : Schéma d'administration de la chimiothérapie conventionnelle.....	27
Figure 10 : L'action des différentes classes de chimiothérapie sur le cycle cellulaire (57) ...	28
Figure 11 : Mécanismes d'action des agents cytotoxiques (62).....	29
Figure 12 : Les mécanismes périphériques de l'hormonothérapie (63) .....	30
Figure 13 : Localisation de l'action du trastuzumab et du pertuzumab (68).....	31
Figure 14 : Actions TDM1 et lapatinib (71).....	32
Figure 15 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK4/6 (74) .....	33
Figure 16 : Arbre thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2 positif .....	34
Figure 17 : Arbre thérapeutique du cancer du sein métastatique RH+ .....	36
Figure 18 : Arbre thérapeutique du cancer du sein métastatique RH+ avec atteinte viscérale .....	36
Figure 19 : Arbre thérapeutique dans le cancer du sein métastatique triple négatif .....	37
Figure 20 : Fenêtre thérapeutique étroite (83) .....	43
Figure 21 : Réponse prédictive en fonction du schéma d'administration de la chimiothérapie (77).....	44
Figure 22 : Schéma d'administration métronomique .....	44

Figure 23 : Comparaison de l'action des schémas d'administration sur les cellules cancéreuses (77) .....	46
Figure 24 : Les différents niveaux d'actions de la chimiothérapie métronomique (59).....	47
Figure 25 : Actions propres de la chimiothérapie métronomique (89).....	49

## Table des Tableaux

Tableau 1 : Les différentes hormonothérapies disponibles en 2017(66) .....	31
Tableau 2 : Analyse comparative de l'action de la chimiothérapie conventionnelle et métronomique (90).....	49
Tableau 3 : Essais cliniques et résultats disponibles concernant l'utilisation du schéma métronomique dans le cancer du sein métastatique (89) .....	53

## Liste des Abréviations

ABC3 : Advanced Breast Cancer 3

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AKT : pro-oncogène qui code une protéine sérine-thréonine kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARN : Acide Ribonucléique

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BRCA : BReast CAncer

CDK4/6 : protéine Kinase Cycline-Dépendante

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CR : Complete Response

CSM : Cancer du Sein Métastatique

cTNM : Clinical Tumor-Node-Metastasis

DME : Dose Minimale Efficace

DMT : Dose Maximale Tolérée

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ER : Récepteur d'œstrogènes

ESMO : European Society for Medical Oncology

ESO : European School of Oncology

HER : Human EGF Receptor related

HIF1a :Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha

INCa : Institut National Du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique



LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases

mTor : Mechanistic Target Of Rapamycin

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OS : Overall Survival

PET Scan : Tomographie par Emission de Positrons

PFS : Progression Free Survival

ORR : Overall Response Rate

PI3K : Phospholinositide 3-Kinase

PR : Partial Response

pTNM : Pathological Tumor-Node-Metastasis

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RH : Récepteur aux Hormones

SABC : San Antonio Breast Cancer

SERD : Selective Estrogen Receptor Downregulators

SERM : Selective Estrogen Receptor modulators

SSP : Survie Sans Progression

TDM1 : Trastuzumab Emtansine

TNM : Tumor-Node-Metastasis

TTP : Time To Progression

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

De nos jours, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent avec plus de 54 000 nouveaux cas en France en 2015, loin devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il se situe ainsi au deuxième rang des cancers tous sexes confondus. Bien que son incidence soit en diminution tout comme son taux de mortalité, il reste le cancer le plus meurtrier chez la femme avec près de 12 000 décès annuels, soit presque un décès féminin par cancer sur cinq. Nous sommes donc face à un enjeu majeur de santé publique.

Au début des années 2000, le Président de la République Jacques Chirac a créé le premier Plan National de Lutte Contre le Cancer afin de garantir un accès aux soins équitable dans chacun des centres de traitement du cancer en France et de faire en sorte que les innovations thérapeutiques soient accessibles plus rapidement aux patients. Chaque plan se donne cinq ans pour atteindre une série d'objectifs définis.

En 2014, le plan Cancer III a été lancé avec quatre ambitions :

- Guérir plus de malades ;
- Donner plus de moyens à la recherche fondamentale et à la recherche clinique ;
- Améliorer la vie des malades pendant et après le cancer ;
- Faire de la prévention une priorité pour réduire le nombre de cancers aux causes évitables (favorisés par des facteurs de risques connus) (1).

Ces ambitions sont le résumé de dix-sept objectifs se traduisant eux mêmes en un nombre important d'actions concrètes. L'Institut National du Cancer (InCa), agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'Etat créée en 2004 sous l'impulsion du premier plan Cancer et chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer, réalise chaque année un état des lieux de l'avancée des actions sous la forme d'un rapport adressé au Président de la République. Ce rapport est publiée sur le site internet de l'INCa (2).

Ce plan s'inscrit dans le cadre de l'évolution actuelle des pratiques en cancérologie. Le développement de la chimiothérapie orale figure dans l'objectif III relatif à l'accompagnement des évolutions technologiques et thérapeutiques (3).

Le développement d'une maladie telle que le cancer peut être influencé par le mode de vie, les facteurs environnementaux, l'histoire familiale personnelle : son étiologie multifactorielle témoigne de sa prise en charge complexe (4).

Le terme cancer provient du latin *Cancer* signifiant « Crabe » ; utilisé pour la première fois par Hippocrate au V<sup>ème</sup> siècle avant J.-C., il compare le cancer à un crabe du fait de sa forme lors de sa propagation dans le corps humain (5) (6).

Le terme cancer a un sens astronomique chez Lucrèce, poète et philosophe latin ayant vécu un siècle avant J.-C., alors qu'il est utilisé pour son sens médical chez Celse, auteur romain

ayant vécu au 1<sup>er</sup> siècle après J.-C. Dans son œuvre principale, le traité de médecine « De arte medicina », il consacre un chapitre entier à la manifestation du cancer, à sa symptomatologie et à ses traitements. Il décrit le cancer comme une lésion dépendante d'un vice interne. Cette affection se développe principalement au niveau des parties supérieures et plus particulièrement « aux mamelles » chez les femmes. Les médecins prennent en charge à l'époque cette affection soit par cautérisation avec des médicaments ou par le fer soit par la chirurgie de la tumeur. Selon ses écrits, la durée du cancer témoigne de son incurabilité. Il avait déjà identifié que « le cancer détruit les tissus qu'il a d'abord envahi, mais encore il tend à s'étendre ». Galien, 131-201 après J.-C., décrit quant à lui le cancer comme une tumeur due à un excès d'humeur, de bile noire qui finissaient par se solidifier. Le traitement recommandé était la réalisation de purges pour dissoudre la bile solidifiée. En l'absence de régression, l'excision était pratiquée. Dès l'antiquité, le cancer a été décrit par des personnes aujourd'hui considérées comme étant les Pères de la Médecine et de la Pharmacie (7) (6).

Au XVI<sup>ème</sup> siècle, le système lymphatique est découvert par Aselli mais sa relation avec le cancer n'est pas encore identifiée à ce moment-là. Les différentes formes de cancer reposent sur l'observation clinique et sont décrites et illustrées par des dessins.

Au XVII<sup>ème</sup> siècle, les médecins pensent que le cancer est une maladie contagieuse. Des hôpitaux destinés exclusivement aux personnes atteintes de cancer sont construits à l'extérieur des villes. La découverte du microscope a révolutionné les notions sur les mécanismes de la carcinogenèse. C'est un biologiste français, M. Raspail, qui a étudié le premier les cellules cancéreuses au XVIII<sup>ème</sup> siècle. Paul Erlich, médecin allemand au XIX<sup>ème</sup> siècle est à l'origine du terme de « chimiothérapie » (8) (9).

Suite à l'utilisation du gaz moutarde au cours de la deuxième guerre mondiale, les médecins mettent en évidence son action suppressive sur la moelle osseuse conduisant à une aplasie médullaire. Suite à cet épisode, des pharmacologues américains M. Gilman et M. Goodman découvrirent les alkylants (10).

Aujourd'hui les traitements ont évolué et permettent aux personnes atteintes d'une pathologie cancéreuse de diminuer leur risque de rechutes métastatiques. Un diagnostic de cancer du sein métastatique est différent dans la mesure où la personne est traitée activement pour son cancer pour le reste de sa vie. Par ailleurs, le cancer du sein métastatique est considéré aujourd'hui comme une maladie chronique pour laquelle on peut proposer plusieurs lignes thérapeutiques changeant ainsi l'histoire naturelle du cancer du sein.

En 2017, quelles options thérapeutiques sont disponibles pour traiter le cancer du sein métastatique ?

Dans ce manuscrit, nous nous sommes attachées à décrire la prise en charge médicamenteuse actuelle des patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein métastatique. Depuis l'émergence des thérapies ciblées et de l'hormonothérapie, la chimiothérapie a vu sa place rediscutée dans les lignes thérapeutiques. Malgré les réponses engendrées par les innovations thérapeutiques, la chimiothérapie conserve toujours une place de choix dans les stratégies thérapeutiques.

Nous nous sommes intéressées au schéma adapté « métronomique » de chimiothérapie encore peu étudié et pourtant prometteur. Optimiser des cytotoxiques efficaces, peu chers, dont on connaît de mieux en mieux les mécanismes d'action et qui ont fait leurs preuves depuis des décennies s'avère être une stratégie à explorer (11).

## I. Le cancer du sein métastatique

Le cancer du sein métastatique est le stade le plus avancé du cancer du sein. Le cancer s'est alors éloigné de la poitrine et des ganglions lymphatiques pour atteindre d'autres parties du corps et former des métastases le plus fréquemment au niveau des os, des poumons, du foie ou du cerveau. 5% des cancers du sein sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique.

### A. Epidémiologie du cancer du sein en France

Plus de 50 000 nouveaux cas de cancer du sein tout stade confondu ont été détectés en 2015. Parmi ces nouveaux cas, près de 30% des femmes sont diagnostiquées à un stade précoce et vont développer un cancer du sein métastatique. L'âge médian au diagnostic d'un cancer du sein est de 63 ans, ce qui est 5 ans plus jeune que l'âge médian tout cancer confondu. Plus de 50% des nouveaux cas dépistés concernent des femmes âgées entre 50 et 74 ans. Le risque de décès est plus important avec l'âge ; l'âge médian au décès est de 77 ans pour la femme (Figure 1).

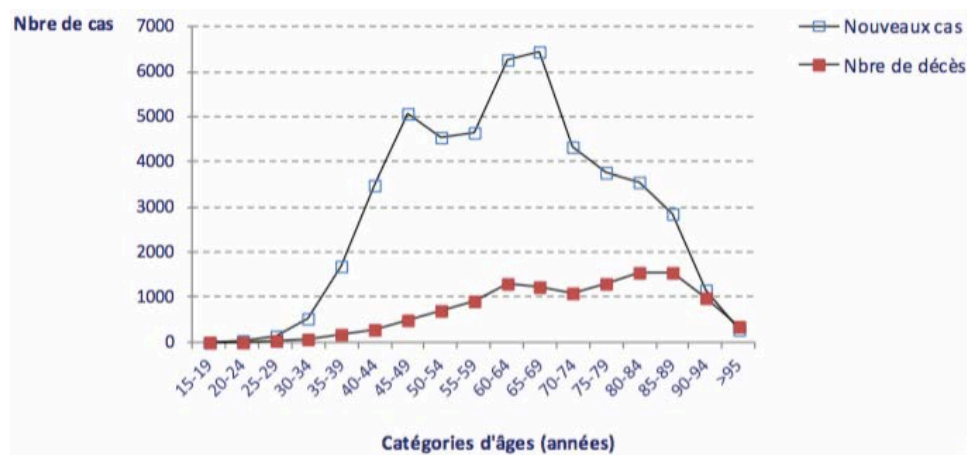
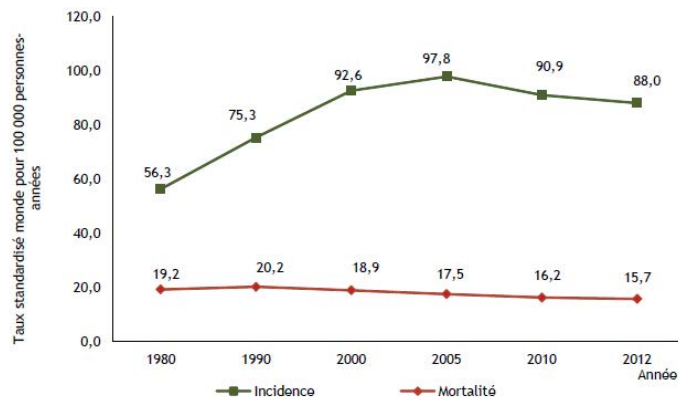


Figure 1 : Incidence et mortalité par âge au diagnostic en France métropolitaine en 2012 (12)

Au cours des 30 dernières années, l'incidence a eu tendance à augmenter et le taux mortalité du cancer du sein a baissé de façon régulière. Cette évolution inverse peut être expliquée par le développement du dépistage organisé en France : le diagnostic se fait plus précocement et la prise en charge a évolué. Le cancer du sein chez la femme est hissé au premier rang de décès par cancer. Depuis 2005, son incidence est en diminution (Figure 2).



**Figure 2 : Evolution au cours des années de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France métropolitaine (12)**

La survie globale des personnes atteintes de cancer du sein métastatique est de 2-3 ans. La survie à 5 ans est environ de 25%. Ces chiffres n'ont pas beaucoup changé ces 10 dernières années. L'incidence du cancer du sein continue à augmenter et on estime à 500 000 décès par an à cause de la maladie (13)(14).

## **B. Prévention et facteurs de risques**

La prévention consiste à identifier et limiter l'impact des facteurs environnementaux et du style de vie qui peuvent favoriser le développement d'un cancer. Elle ne se limite pas aux facteurs extérieurs mais s'intéresse aussi aux facteurs de risques constitutifs de l'individu.

La Ligue Contre le Cancer est une association reconnue d'utilité publique qui communique sur le cancer auprès du grand public à travers des campagnes d'information : on parle de prévention primaire. Elle assure la promotion de mesures destinées à réduire la survenue de cancer tels que les mesures hygiéno-diététiques (15).

Les facteurs de risques liés à notre style de vie sont aujourd'hui bien connus : l'exposition au tabac, à l'alcool, l'obésité ou le surpoids. L'importance de l'activité physique fait l'objet de nombreuses études. Les résultats démontrent qu'une activité physique régulière (trente à soixante minutes au moins quatre fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35% et ceci d'autant plus chez les femmes ménopausées (16) (17).

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec :

- L'âge ;
- La survenue précoce des premières règles (avant 12 ans) soit une exposition hormonale tôt et prolongée ;
- L'exposition aux hormones avec la prise de contraceptifs oraux et/ou d'un traitement hormonal substitutif lors de la ménopause.

Les antécédents familiaux (mutations, histoire familiale significative), la densité mammaire et les facteurs personnels histologiques sont des facteurs constitutifs de l'individu qui conduisent à discuter les stratégies de prévention et de dépistage.

Plusieurs prédispositions génétiques au cancer du sein ont été identifiées dont la plus connue est la présence d'une mutation du gène BRCA1 (BREast Cancer) et/ou du gène BRCA2.

La transmission de ce gène s'effectue sur un mode autosomique dominant. La mutation du gène BRCA1 multiplie par dix le risque de développer un cancer du sein. Le risque de la population française étant de 8%, les porteurs de cette mutation ont un risque de 80% de développer un cancer du sein au cours de leur vie. 0,1% à 0,2% des femmes seraient porteuses de cette mutation. BRCA2 attribue un risque moins élevé.

Une consultation d'onco-génétique peut être demandée dès que le risque familial est réellement significatif. Dans le cadre de la médecine préventive, un test génétique d'une prédisposition héréditaire peut être mené. Le nombre de parents atteints et le degré de parenté sont les éléments de base qui vont concourir à la recherche ou non de l'existence d'anomalies génétiques. Lorsqu'une femme est porteuse de cette altération, elle a une chance sur deux de la transmettre à son enfant étant donné que l'on ne transmet à son enfant que la moitié de son patrimoine génétique (18).

Dans les cas où le risque familial est élevé mais non lié à BRCA1 ou BRCA2, il est recommandé d'estimer la probabilité de survenue d'un cancer. Si la probabilité est supérieure à 30%, le dépistage est proposé.

L'INCa a publié un diagramme représentant le poids des différents facteurs de risque de développer un cancer. Plus le cercle est grand, plus son implication est importante (Figure 3).

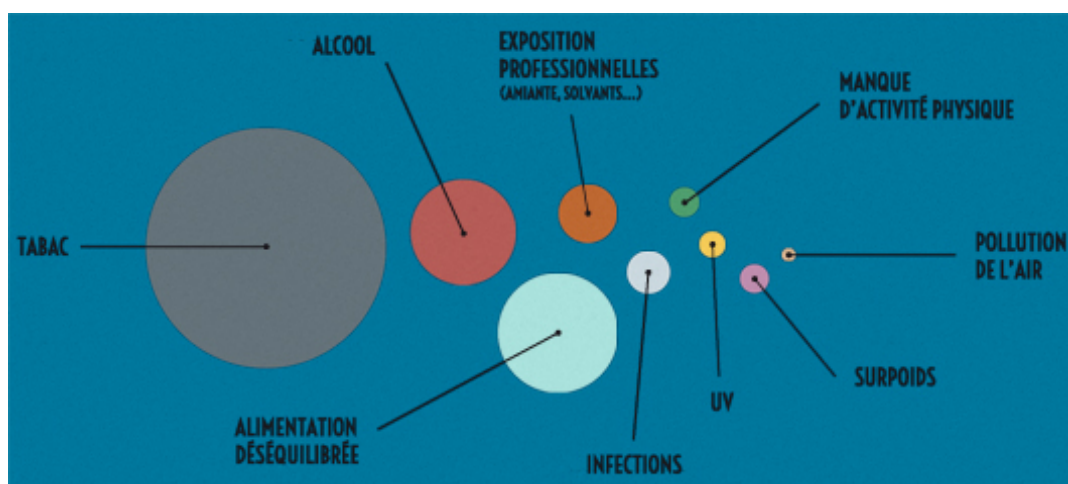


Figure 3 : Les différents facteurs de risque du cancer (19)

Des facteurs individuels dit protecteurs ont été identifiés :

- La multiparité : le risque de cancer du sein diminuerait proportionnellement au nombre d'accouchement ;
- L'âge précoce de la première maternité : la conduction d'au moins une grossesse avant trente ans diminuerait de 25% le risque ;
- Jusqu'à présent controversé, des méta analyses ont montré qu'une durée supérieure à trois mois d'allaitement est également un facteur protecteur (16)(20).

### **C. Dépistage**

Le dépistage concerne les personnes qui ne sont pas malades mais qui présentent un certain risque de développer un cancer du sein ; il s'agit d'une action de prévention secondaire.

L'objectif des campagnes de dépistage est double :

- Détecter tôt la lésion cancéreuse pour mieux soigner ;
- Éduquer les femmes afin qu'elles identifient les signes d'alerte. Il s'agit d'éducation thérapeutique.

Le dépistage du cancer du sein est organisé par tranche d'âge. Jusqu'à peu, avant 50 ans, aucun dépistage n'était proposé aux femmes. En avril 2017, le Ministre de la Santé a communiqué une nouvelle organisation du dépistage à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2018. Désormais dès l'âge de 25 ans, les jeunes femmes auront le droit à une consultation de dépistage qui sera l'occasion de faire un point sur les facteurs de risque. A l'âge de 50 ans, une deuxième consultation sera proposée (21).

Actuellement, le dépistage organisé se concentre sur la tranche d'âge 50-74 ans sauf dans le cas d'un risque familial élevé. En effet, le risque augmente avec l'âge d'où l'organisation d'une surveillance régulière dès 50 ans.

Lors de cette consultation ayant lieu tous les 2 ans, une mammographie et un examen clinique sont effectués, pris en charge à 100% par la sécurité sociale. Environ 7% des cancers sont détectés chaque année dans le cadre de cette démarche de dépistage.

Le bénéfice de la mammographie est indéniable : les diagnostics sont faits à des stades plus précoces (22).



#### **D. Comment une cellule somatique saine peut donner une cellule cancéreuse ?**

Les cellules sont des éléments essentiels à notre organisme. Elles assurent le bon fonctionnement de nos organes en se renouvelant sous l'action d'interactions existantes entre les cellules et le milieu extracellulaire.

Les cellules cancéreuses sont des cellules qui ne répondent plus aux signaux qui contrôlent la croissance et la mort cellulaire.

Lors de la réplication cellulaire, les cellules se multiplient jusqu'à un certain point. A un moment donné, lorsqu'une cellule sent la présence des cellules voisines, elle va stopper sa multiplication : on parle d'inhibition de contact permettant de garantir une prolifération cellulaire contrôlée.

Régulièrement une cellule acquiert une mutation et les mécanismes de contrôle de la cellule détectent que son patrimoine ne correspond pas à celui des autres et ceci indépendamment des signaux extérieurs : dans ce cas son apoptose est déclenchée. Ces mutations sont fréquentes d'autant plus que 100 milliards des cellules de l'organisme se répliquent chaque jour sur les 100 000 milliards de cellules dans le corps soit 1 millième des cellules de l'organisme. Certaines mutations peuvent être sans effet et non détectées par la cellule c'est-à-dire sans dommages pour l'organisme ; la cellule ne déclenche pas forcément l'apoptose. L'acquisition de mutations peut inhiber les signaux d'arrêt de prolifération et la cellule va détenir une autonomie de croissance. Elle peut également conduire à une capacité de division cellulaire sans limites. Normalement lorsque les chromosomes ont atteint la taille limite définie par leurs télomères, la cellule entre en sénescence. Dans une cellule cancéreuse, plusieurs mécanismes concourent à la réactivation de la télomérase qui permet de rallonger l'extrémité des chromosomes et d'inhiber le phénomène naturel de sénescence (23).

Lorsqu'une cellule subit une ou des mutations et qu'elle ne se suicide pas, c'est parce qu'elle ne la ou les détecte pas ou qu'elle décide de ne pas avoir recours à l'apoptose. Cette perte d'apoptose va contribuer à l'oncogenèse et à la prolifération des cellules anormales. Lorsque cette cellule va entrer en mitose et se répliquer à l'identique, l'ensemble des cellules vont être porteuses de cette mutation. Cette masse cellulaire s'appelle un néoplasme, son terme synonyme est la tumeur. Il existe différents types de néoplasmes :

Si cette masse cellulaire n'est pas fonctionnelle, elle est qualifiée de tumeur bénigne. La tumeur bénigne est caractérisée par : des cellules différenciées, des mitoses rares et donc la croissance lente de Ki67 (indice mitotique), pas d'invasion locale, pas de récurrence, ni d'atteinte ganglionnaire, et ainsi pas de risque métastatique.

Si cette masse cellulaire acquiert d'autres mutations au cours de sa réplication et les accumulent, d'autres propriétés anormales peuvent concourir à un développement sans aucun contrôle de cette masse cellulaire. On parle alors de tumeur maligne et donc de cancer. De plus, à force de proliférer, les cellules deviennent indifférenciées et sont en état de souffrance : elle se mettent à sécréter des facteurs de croissance pro-angiogéniques qui se fixent sur les cellules vasculaires voisines. Ces sécrétions vont stimuler la formation de vaisseaux sanguins, appelée angiogenèse, qui vont nourrir les cellules cancéreuses. Ces cellules ont une croissance rapide, elles envahissent les tissus adjacents sans limite nette. Ces cellules peuvent se détacher et infiltrer d'autres tissus, on parle alors de métastases.

La difficulté de la recherche de traitement contre le cancer réside dans ces mécanismes de mutation des cellules cancéreuses qui évoluent sans cesse au cours de leur multiplication. Les modifications somatiques du génome sont le résultat de mutations spontanées ou favorisées par un agent mutagène.

Comment traiter sans endommager les autres cellules sachant que les cellules saines et les cellules cancéreuses sont une seule et même entité contrairement aux virus ou aux bactéries : on entrevoit bien la difficulté de cibler un type cellulaire.

Le cancer est dû à une ou des anomalies qui ne sont plus détectées par les mécanismes de régulation de la cellule lors de la mitose et plus particulièrement au cours de la réplication de l'ADN. La perte de contrôle du cycle cellulaire est la signature du cancer. L'origine de l'anarchie cellulaire peut être multiple : une prédisposition héréditaire ou des facteurs environnementaux qui libèrent le pouvoir cancérogène de certaines cellules (24)(25)(26).

### **E. Approche du développement des mutations lors du cycle cellulaire**

L'organisme se renouvelle sans cesse et ceci grâce à un cycle cellulaire organisé en 4 phases clés également classées en 2 grandes phases : l'Interphase et la Mitose. La cellule grandit lors de l'Interphase pour permettre ensuite le déroulement de la phase de Mitose.

L'interphase représente 90% du temps du cycle cellulaire. Elle est divisée en trois phases :

- la phase G1 (G pour « gap » intervalle en anglais) comprise entre la fin de la Mitose M et le début de la phase S. Lors de cette phase si les cellules ne reçoivent pas de signaux de division, celles-ci peuvent entrer dans une phase de quiescence appelée phase G0. G0 concerne par exemple les cellules souches hématopoïétiques (précurseurs des cellules du sang) ;

- la phase S, qui correspond à la réplication (synthèse de l'ADN), indispensable au bon déroulement de la Mitose. Au début de cette phase on comptabilise  $2n$  chromosomes à un chromatide puis à son terme  $2n$  chromosomes à 2 chromatides ;
- la phase G2 située entre la phase S et le début de la Mitose. Lors de cette phase les cellules se préparent à la Mitose.

La cellule duplique ses organites et croît lors de la phase G1 et de la phase G2.

- La quatrième phase est la Mitose qui se conclut par la cytotédiérèse qui correspond à la séparation des deux cellules par une cloison. La mitose se compose d'un dédoublement du noyau et des chromosomes de la cellule mère permettant de voir naitre lors de sa séparation, deux cellules filles disposant du même nombre de chromosomes que leur cellule mère. Cette phase comprend cinq phases successives : Prophase, Pro-Métaphase, Métaphase, Anaphase et Téléphase (24) (Figure 4).

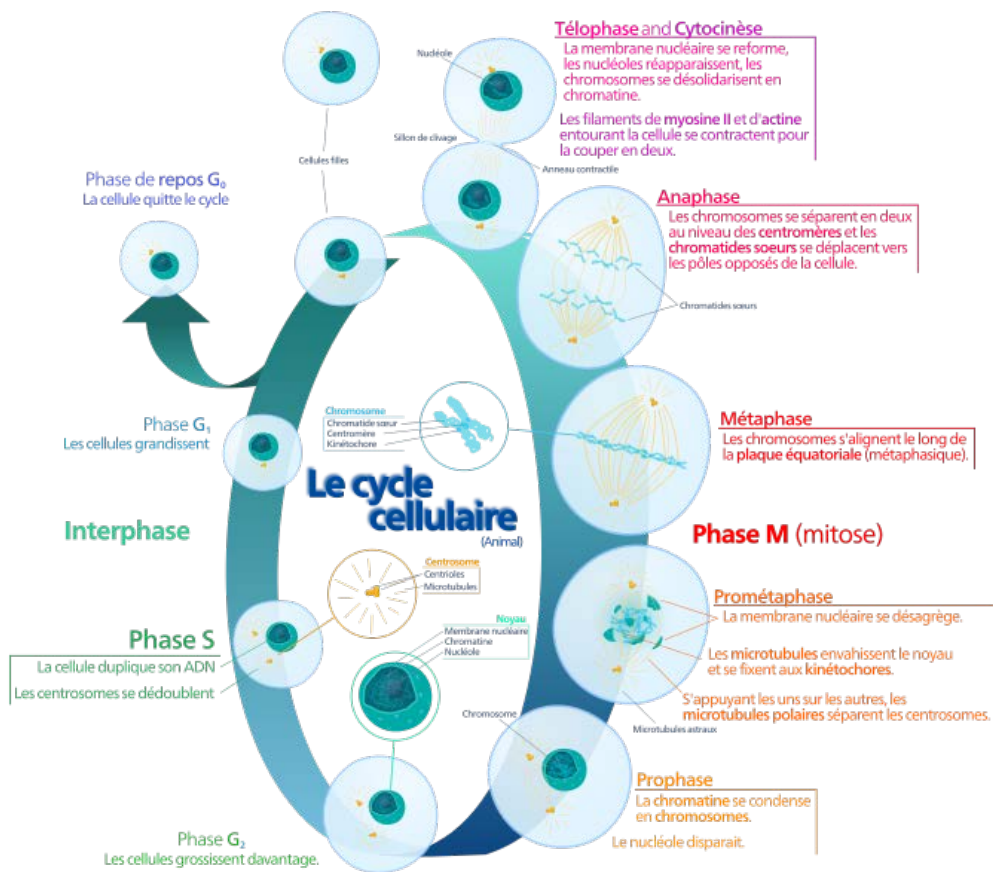


Figure 4 : Le cycle cellulaire (24)

## F. Régulation du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est régulé à chacune des étapes au niveau de checkpoints :

Entre la phase G1 et la phase S : la taille de la cellule et le matériel génétique sont contrôlés avant que soit débutée la réplication de l'ADN.

Entre la phase G2 et la phase M : vérification que le matériel génétique de la cellule mère est transmis à ces deux cellules filles.

Les signaux extérieurs transmis par les cellules environnantes contrôlent ces étapes, elles peuvent à tout moment envoyer des messages de prolifération ou d'inhibition.

La cellule en division est hautement régulée par des signaux activateurs et des freins. Quand ce cycle cellulaire est proprement exécuté, il est responsable de divisions cellulaires physiologiques normales (24).

La dérégulation du cycle cellulaire est un élément clé de la carcinogenèse. Les cellules cancéreuses échappent aux signaux de contrôle de la croissance et maintiennent ainsi une prolifération continue.

## G. Le sein

### 1. Anatomie et physiologie du sein

Le sein a pour fonction de produire du lait pour nourrir le nouveau né. Il abrite une glande mammaire constituée de lobules et de canaux. Les lobules sont le lieu de production du lait maternel après avoir donné naissance et les canaux permettent son acheminement au mamelon. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques parcourent la glande mammaire. Les ganglions lymphatiques du sein se situent au niveau axillaire, sus claviculaire et au niveau de la chaîne mammaire interne (27).

Le sein se développe à la puberté sous l'influence de deux hormones, la progestérone et les œstrogènes :

- La progestérone joue un rôle dans le cycle menstruel et la différenciation des cellules du sein principalement ;
- Les oestrogènes participent au développement des cellules du sein lors de la puberté et ont un rôle de régulation du cycle menstruel, avec la progestérone ils participent au métabolisme de régénérescence des os, au désir sexuel et à l'hydratation de la peau.

## 2. Différents types de cancer du sein

Il existe deux grands types de cancer du sein :

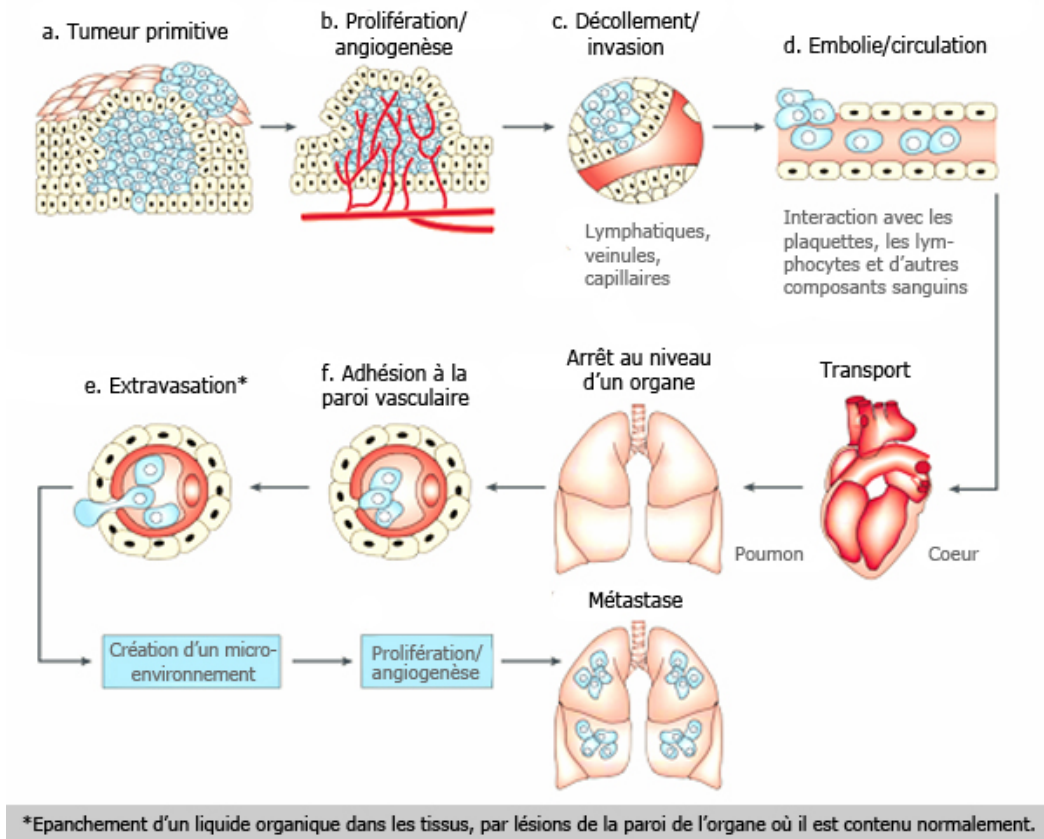
- Les cancers du sein ou carcinomes *in situ* pour lesquels les cellules cancéreuses ont un développement limité aux lobules et/ou aux canaux. Elles ne franchissent pas la membrane basale. Les cancers canauxaires sont les plus fréquents des cancers du sein *in situ* : ils représentent 8 à 9 cancers *in situ* sur 10. Selon la littérature ils ne représentent que 5 à 10% des cancers du sein.
- Les cancers du sein infiltrants ou invasifs. Ils naissent le plus souvent des cellules canauxaires que des cellules lobulaires. C'est ce type de cancer qui présente un risque de se développer au sein des ganglions lymphatiques ou de développer des métastases vers d'autres parties du corps.

Les cancers du sein métastatiques sont des adénocarcinomes invasifs ayant évolué et s'étant disséminés vers les ganglions locorégionaux lymphatiques et d'autres organes (28)(13)(12).

Lorsqu'un cancer du sein a déjà été diagnostiqué avant que les métastases n'apparaissent : on parle de maladie récurrente ; certaines des cellules cancéreuses primaires ont survécu aux traitements reçus après le diagnostic. La rechute peut intervenir rapidement ou des années après le traitement initial.

De nombreux chercheurs ont étudié le processus de métastase. À ce jour, personne ne peut prédire combien de temps les cellules cancéreuses seront en sommeil avant qu'elles ne commencent à croître. La formation de métastases est le fruit d'une série d'étapes qui commencent par le détachement des cellules cancéreuses qui vont pénétrer dans les vaisseaux après la lyse de la matrice extracellulaire. Les cellules cancéreuses pénètrent essentiellement dans les vaisseaux néoformés de la tumeur. Un agrégat plaquettaire formé au contact de ces cellules permet une mobilité protégée dans la circulation. Les cellules cancéreuses du sein vont s'éloigner de la poitrine et entrer dans la circulation sanguine assez facilement. A un moment donné, les cellules vont s'arrêter et s'extraire de la circulation pour venir se loger dans des tissus organiques. Seulement quelques-unes survivent et se développent dans d'autres organes. Généralement, le corps rejette ou attaque ce qu'il ne reconnaît pas, comme par exemple les germes. Dans le cas des métastases, les cellules cancéreuses semblent assez familières pour que différentes zones du corps leur permettent de se développer (Figure 5) (29).

## Principales étapes de la formation d'une métastase



**Figure 5 : Étapes de la formation d'une métastase (30)**

Même si les cellules cancéreuses se propagent dans une zone différente du corps appelée tumeur secondaire, le patient est toujours pris en charge pour son cancer du sein. Un patient diagnostiqué avec une métastase osseuse ne correspond pas au même diagnostic que celui atteint d'un cancer des os. Au microscope, on trouve des cellules cancéreuses d'origine mammaire qui ont envahi le tissu osseux. C'est pourquoi ces patients vont mieux répondre aux traitements pour le cancer du sein.

Dans un tiers des cas, le cancer du sein est découvert suite à une localisation secondaire, à distance de la tumeur mammaire initiale. Le diagnostic du cancer du sein se porte sur un examen anatomopathologique qui met en évidence la présence de cellules cancéreuses d'origine mammaire au niveau de la localisation secondaire (on parle de site métastatique). Le traitement spécifique se base sur l'organe à l'origine du cancer.

## H. Diagnostic du cancer du sein métastatique

### 1. Clinique

#### *Circonstances de découverte du cancer du sein*

Dans 90% des cas, le cancer du sein est asymptomatique lorsqu'il est dépisté.

Dans tous les autres cas, les signes cliniques évocateurs peuvent être une tumeur mammaire palpable, la rétractation ou l'inflammation de la peau, un écoulement spontané du mamelon et/ou une adénopathie axillaire.

#### *Démarche diagnostique*

Devant une suspicion de cancer du sein, l'interrogatoire conduit par le clinicien s'intéresse à :

- L'appréciation du potentiel évolutif de la tumeur (présence ou non de signes inflammatoires, rapidité d'évolution) ;
- La prise d'un traitement hormonal par le passé ou actuellement ;
- Le statut ménopausique ;
- L'historique familial des cancers.

Lors de l'examen clinique, il examine :

- L'aspect du revêtement cutané des seins : il peut être modifié lors d'un cancer du sein ;
- La forme de l'aréole et du mamelon ; elles peuvent être modifiées ;
- La taille de la tumeur par rapport à la taille du sein ;
- La mobilité de la tumeur par rapport au plan profond et superficiel sur les différents cadrans du sein ;
- La localisation de la tumeur ;
- La palpation des ganglions à la recherche d'adénopathie satellite.

Suite à l'examen clinique, une mammographie bilatérale est réalisée systématiquement par un radiologue. Dans le cas où l'image est douteuse ou le sein est dense, une échographie des deux seins et des ganglions complète le bilan. La confirmation du diagnostic de cancer réside dans l'examen anatomopathologique de la lésion identifiée. Les prélèvements sont généralement réalisés selon deux techniques : micro biopsie (tumeur palpable) ou macro biopsie stéréotaxique (présence de macro calcification sans tumeur) ou dans certain cas par exérèse chirurgicale.

L'objectif du diagnostic est d'identifier le cancer du sein en déterminant son type histologique, son stade, son agressivité et les facteurs prédictifs connus de réponse aux traitements.

Face à un examen clinique qui laisse suspecter une migration des cellules cancéreuses (douleurs osseuses par exemple), un bilan d'extension est réalisé par PET scan ou bien par le biais d'une tomodensitométrie thorax/abdomen/pelvis et d'une scintigraphie osseuse, associé à une biologie et un dosage des marqueurs. La méthode de détection est propre à l'organe étudié : une scintigraphie du thorax pour le poumon, une scintigraphie osseuse et plus largement une IRM ou un scanner peuvent être demandés. Un bilan sanguin complet est réalisé. Ce bilan d'extension est indiqué devant toute tumeur : T3, T4, N+, triple négative, HER+ et en situation néoadjuvante (30) (31).

## 2. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique de la biopsie est essentiel pour établir le diagnostic. L'analyse de l'anomalie au microscope a plusieurs objectifs :

- Déterminer l'étendue des cellules cancéreuses, le stade de la maladie ;
- Définir le type histologique de cancer et son grade : canalaire ou lobulaire, in situ ou invasif, cellules différenciées ou indifférenciées ;
- Préciser les caractéristiques moléculaires des cellules qui vont aider à prédire la réponse aux traitements.

La détermination microscopique de la tumeur est cruciale pour la décision de la stratégie thérapeutique appliquée (32).

### a) Les stades du cancer

L'Union Internationale Contre le Cancer a défini une classification internationale appelée TNM (tumeur, ganglions, métastases) permettant de standardiser le diagnostic de cancer. Trois critères sont pris en compte par les médecins :

- La taille et l'infiltration de la tumeur : le degré d'atteinte des tissus par la tumeur indique le degré d'évolution de la maladie (un carcinome in situ est moins agressif qu'une tumeur invasive)
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre et leur emplacement : la dissémination des cellules aux ganglions donne des informations sur la propagation du cancer ;
- La présence ou non de métastases : la propagation des cellules cancéreuses au niveau d'autres organes intervient dans la décision de la stratégie thérapeutique.



Une échelle régit chacun des 3 critères pour identifier le stade de la façon la plus précise possible.

Cette investigation est d'abord menée lors de l'examen clinique, il s'agit de la classification cTNM (c pour clinique) puis sur pièce opératoire, on parle de pTNM :

- Tumeur (ou T) est classée graduellement de 1 à 4 en fonction de l'extension histologique
- Ganglions (ou N) va de 1 à 3 selon le nombre de ganglions et la localisation des adénopathies. N- ou N+ sont utilisés pour décrire respectivement l'absence ou la présence d'une atteinte ganglionnaire.
- Métastase (ou M) correspond à l'absence (M0) ou à la présence (M1) de métastases.

Les stades sont classés de cette façon :

- Stade I : T1 N0 M0 ;
- Stade II : T1 N1 M0 et T2 N0 ou N1 M0 ;
- Stade III : T1 N2, T2 N2, T3 N0 ou N1 ou N2 M0 ;
- Stade IV : T4 et/ou N3 et/ou M positif.

Le cancer du sein métastatique correspond au stade IV (33)(34).

#### b) Les grades du cancer

L'examen anatomopathologique de la tumeur va également permettre de définir son agressivité, son grading histopronostique. Trois critères sont évalués :

- Le degré de différenciation architecturales ;
- Le pléomorphisme nucléaire ;
- Le nombre de mitoses par rapport au champ observé.

Des notes à haute valeur pronostique sont attribuées pour chacun des trois critères. Celles-ci sont additionnées pour établir le grade du cancer. Le score utilisé universellement est le grade histopronostique Scarff-Bloom Richardson SBR mis à jour par Elston-Ellis, classé de I à III. Un marqueur de prolifération Ki67 est identifié en immunohistochimie.

La classification s'organise du grade I pour les tumeurs les moins agressives c'est-à-dire bien différenciées jusqu'au grade III qui correspond aux tumeurs les plus agressives, les cancers indifférenciés. Plus le grade est élevé plus le risque d'évolution métastatique est présent. La détermination du grade est menée sur la tumeur initiale ; il peut être fait sur le métastase si rechute (35) (36).

### c) Biologie et microenvironnement moléculaire du cancer du sein : facteur prédictif

Lors du diagnostic, les paramètres cliniques tels que la taille de la masse tumorale et sa dissémination dans l'organisme sont étudiés. Lors de l'examen anatomopathologique qui fait parti du diagnostic, l'anatomopathologiste va s'intéresser au lieu de développement des anomalies et au profil moléculaire des cellules cancéreuses afin de stratifier les patients et d'aider à la décision thérapeutique. Nous avons vu que les cellules se développent et se différencient en particulier sous l'action des hormones œstrogène et progestérone. Or en fonction du grade, les cellules perdent leurs caractères propres. Un des critères moléculaires étudié est donc la présence ou non de récepteurs hormonaux aux estrogènes (ER+) et à la progestérone (PR+) à la surface des cellules cancéreuses (37) (38).

Les cellules mammaires s'engagent dans un processus mitotique sous l'impulsion de facteurs de croissance se liant à leurs récepteurs présents à leur surface. Les avancées de la recherche génomique ont permis de mettre en évidence la surexpression du récepteur HER2, appartenant à la superfamille des récepteurs à « *epidermal growth factor* » *EGF*, facteur de croissance épidermique humain, dans certains cancers du sein. 20 à 30% sont concernés par cette surexpression significative. Activé, ce récepteur implique la prolifération cellulaire. Dans le cas où la protéine HER2 est présente en quantité excessive, on parle d'un statut HER2 positif (HER2+).

L'évaluation du statut HER2 est systématique chez les patientes atteintes de cancer du sein (39)(40).

L'analyse génomique des carcinomes met en évidence une hétérogénéité des sous-types de cancer du sein qui s'additionne à la propre hétérogénéité des patients et à leur histoire personnelle. La détection des récepteurs hormonaux et des récepteurs HER2 est faite par immunohistochimie.

Cette technique a permis d'identifier trois types moléculaires de tumeur :

- Tumeurs à récepteurs hormonaux positives (RH+). Elles sont le sous-type le plus fréquent, représentant environ 70% des tumeurs du sein (tout stade confondu). Les récepteurs hormonaux sont situés au niveau des cellules luminales en contact avec le lait maternel. Lorsqu'une hormone se fixe sur son récepteur, ce dernier ordonne à la cellule de croître et de se diviser par Mitose. Le cancer du sein à récepteurs hormonaux positif signifie que le cancer se développe à partir d'une de ces cellules soit de type luminal A, de bas grade, ou de type luminal B, de haut grade. La croissance du cancer est stimulée par des hormones, l'œstrogène (ER+) ou la progestérone (PR+) ou les deux à la fois (41) ;

- Tumeurs HER2 positives (HER2+) caractérisées par une surexpression de la protéine HER2. HER2 est exprimée à la surface de toutes cellules. Dans le cas des tumeurs HER2+, les cellules expriment plus de protéine HER2 à leur surface, ce qui entraîne une croissance et une division incontrôlée des cellules ;
- Tumeurs dites « triples négatives » ou basal-like (ER-, PR- et HER2-) se développant au niveau des cellules basales des canaux et lobules. Dans ce cas, la croissance du cancer n'est ni stimulée par l'œstrogène ou la progestérone ni par la protéine HER2. Ces cellules indifférenciées sont en interaction avec le microenvironnement, susceptibles de recevoir des signaux. Ce phénotype correspond à un cancer de grade 3, associé à un mauvais pronostic (Figure 6) (42) (43).

### Breast cancer pathogenesis and histologic vs. molecular subtypes

Eric Wong and Jenna Rebelo

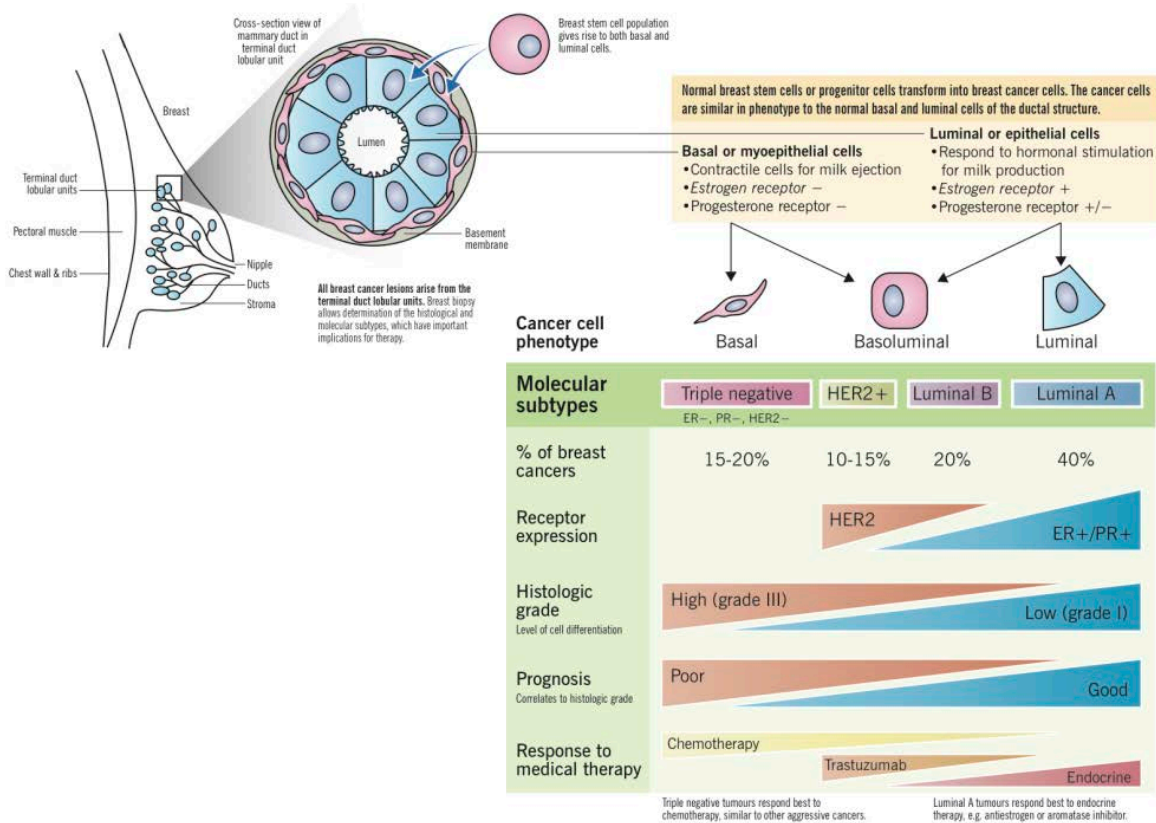


Figure 6 : Pathogénèse et type histologique des cancers du sein (44)

Ces biomarqueurs ont une forte valeur prédictive, ils témoignent du degré de réponse à différents traitements.

La probabilité de réussite d'un traitement du cancer du sein métastatique repose sur les facteurs prédictifs suivants : la positivité aux récepteurs hormonaux, une surexpression de l'oncoprotéine HER2 ou encore la réponse à une première ligne qui conditionneront la réponse à une deuxième ligne.

## I. Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques sont :

- La taille de la tumeur ;
- La présence ou non d'envahissement ganglionnaire axillaire ou susclaviculaire ;
- La présence de lésion métastatique ;
- La présence ou l'absence de récepteurs hormonaux ;
- La présence ou l'absence de récepteurs HER2 ;
- L'âge.

Plus le diagnostic est précoce, meilleures sont les chances de guérison (45).

En 2017, le pronostic est fortement conditionné par :

- La signature moléculaire. La présence de récepteurs hormonaux indique que les cellules ont gardé ce caractère identitaire des cellules mammaires normales. Par conséquent, leur présence est un facteur de bon pronostic. Des traitements visant ces récepteurs sont disponibles ; ils sont abordés dans la partie II. La présence ou l'absence des récepteurs hormonaux permet de prédire l'efficacité du traitement par hormonothérapie. C'est pourquoi leur présence en plus d'être un facteur pronostique sont également un facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie. D'autre part la surexpression du récepteur HER2 caractérise le potentiel mitotique de la cellule cancéreuse. Ce récepteur est désormais une cible thérapeutique dans la stratégie de traitement. Sa présence est un facteur prédictif à la réponse au thérapie ciblée.
- La prolifération des cellules cancéreuses et leur infiltration lymphatique et/ou sanguine comprenant le nombre de métastases et leur localisation, sont des facteurs à haute valeur pronostique.

## **II. Stratégies thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein métastatique**

Une chaîne active de professionnels de santé s'organise autour de la personne atteinte de pathologie cancéreuse telle que le cancer du sein métastatique. La première personne qui fait face à cette incertitude est la personne seule qui subit une série d'exams effectués par des médecins spécialistes. Dans le meilleur des cas, un proche ou une personne de confiance est présent lors de l'annonce faite par l'oncologue. Le ou la patiente peut parler ou se confier auprès de sa famille proche, ses amis proches, à l'écoute. L'accompagnement du patient et de ses proches, souvent démunis face à l'annonce du cancer est un axe d'amélioration pour les équipes soignantes.

La coordination des professionnels de santé est primordiale afin de garantir la qualité sanitaire des prises en charge. C'est un des objectifs des Réseaux Régionaux de Cancérologie créés pour garantir une amélioration continue des pratiques en cancérologie en émettant des recommandations de bonnes pratiques. L'objectif est de renforcer le lien entre les médecins de ville et les médecins exerçant à l'hôpital afin d'augmenter l'efficacité des prises en charge. L'amélioration de la coordination ville-hôpital et des échanges d'information est un des enjeux prioritaires du Plan Cancer 2014-2019. D'autant plus avec le changement actuel des pratiques qui s'orientent vers des prises en charge des cancers en ville que ce soit par la chirurgie ambulatoire et/ou la chimiothérapie par voie orale (objectif III du plan Cancer 2014-2019).

Dans le cadre des actions définies par le plan cancer 2014-2019, l'INCa met à disposition des médecins libéraux sur son site des documents expliquant l'organisation de la prise en charge des patients à l'hôpital par type de cancer afin qu'ils les accompagnent au mieux. Le rôle du médecin généraliste est primordial. Il assure avec l'oncologue la surveillance médicale par la recherche d'effets indésirables et de séquelles liés au traitement. Il veille à la qualité de vie en organisant d'éventuels soins de support. Il joue un rôle dans l'accompagnement social du patient : il reste son interlocuteur privilégié dans la durée. Par exemple, un médecin généraliste va pouvoir accompagner un patient dans sa décision d'arrêter le tabac ou encore identifier et prévenir les risques d'un second cancer primitif. Des infirmiers coordinateurs interviennent dans cette chaîne humaine afin de faciliter l'articulation des professionnels de santé ville/hôpital, patients et des proches. Actuellement une enquête médico-économique est menée à ce sujet dans le cadre du Plan Cancer.

Les pharmaciens exerçant à l'hôpital et en officine de ville ont un rôle plus que jamais important dans cette évolution des pratiques professionnelles : ils sont au cœur de l'éducation thérapeutique des patients. Ces évolutions ne peuvent avoir lieu sans une prise

de conscience par les laboratoires pharmaceutiques et des autorités de santé de l'importance de faire des rappels produits aux équipes hospitalières mais également aux pharmaciens d'officine de ville et aux médecins généralistes. La formation continue de ces professionnels de santé ne doit pas être négligée : une meilleure formation et information contribuent à une amélioration de l'accompagnement et de la surveillance. Les pharmaciens ont un rôle de sentinelle ; ils font partie de la chaîne de professionnels qui officient pour améliorer la prise en charge des patients et pourtant ils sont très peu visités par les laboratoires pharmaceutiques ayant des molécules anticancéreuses. Néanmoins de plus en plus de Réseaux Régionaux de Cancérologie aidés ou non par des laboratoires pharmaceutiques organisent des réunions réunissant les professionnels de santé exerçant en ville (médecin généraliste, infirmière, pharmacien...) et de l'hôpital afin d'échanger autour de la prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses. Ce type d'opération naît également sous l'impulsion de laboratoires pharmaceutiques.

Les établissements hospitaliers peuvent pratiquer des soins en cancérologie uniquement après avoir reçu une accréditation délivrée par l'Agence Régionale de Santé pour une période de 5 ans. Elle correspond à un type de traitement contre le cancer. L'ARS gère également le renouvellement des autorisations de traitement, un gage de qualité et de sécurité (46).

Le taux de mortalité n'aurait pas diminué ces trente dernières années sans le travail de recherche en oncologie mené par les organismes de recherche (INSERM, CNRS...), établissements de santé, les centres de lutte contre le cancer (CLCC), les unités mixtes de recherche et les laboratoires pharmaceutiques.

Lorsqu'une molécule a été identifiée comme efficace en stade préclinique, cette molécule continue son développement en stade clinique. A la fin des essais cliniques, l'autorité en charge de décider de la commercialisation de la molécule, l'Autorité Nationale de Sécurité du Médicament intervient (ANSM). L'ANSM évalue la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament avant de délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans une indication précise. Les industriels assurent ensuite la commercialisation et la communication sur le bon usage du nouveau médicament auprès des prescripteurs. A travers son indication, le médicament va devoir se positionner dans la stratégie thérapeutique de la maladie par rapport à l'arsenal de traitements déjà disponibles. Plusieurs dispositifs ont été créés pour harmoniser les pratiques.

Les réunions de concertation pluridisciplinaire sont organisées entre professionnels de santé de différentes spécialités pour décider ensemble de la prise en charge de chaque patient en

fonction des données personnelles, cliniques et biologiques. La prise en charge d'un patient n'incombe pas à la pratique d'un seul médecin mais à celle d'un ensemble de confrères.

A plus large échelle, les congrès organisés par des sociétés savantes mettent au point des consensus de prise en charge ayant pour objectif d'échanger sur les échecs et les réussites de chacun mais surtout d'être en accord sur une prise en charge globale. L'objectif étant de standardiser les stratégies thérapeutiques. Ces manifestations sont suivies de près par les professionnelles de santé concernées car les résultats des essais cliniques y sont présentés en avant première. Les congrès les plus renommés en oncologie sont le congrès de l'American Society Of Oncology (ASCO) et le congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) qui se tiennent chaque année. San Antonio Breast Cancer (SABC) est le congrès international dédié aux avancées dans le cancer du sein. Les recommandations établies par l'Advanced Breast Cancer ABC, réunion développée par l'ESMO et l'European School of Oncology ESO, sont soutenues par de nombreuses sociétés savantes. L'ABC, spécialisée dans le cancer du sein avancé est regardée avec intérêt par les professionnels de santé concernés. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) est une association de centres d'oncologie basée aux Etats Unis qui émettent des recommandations de pratiques cliniques (47)(48)(49)(50)(51).

### **A. Contexte**

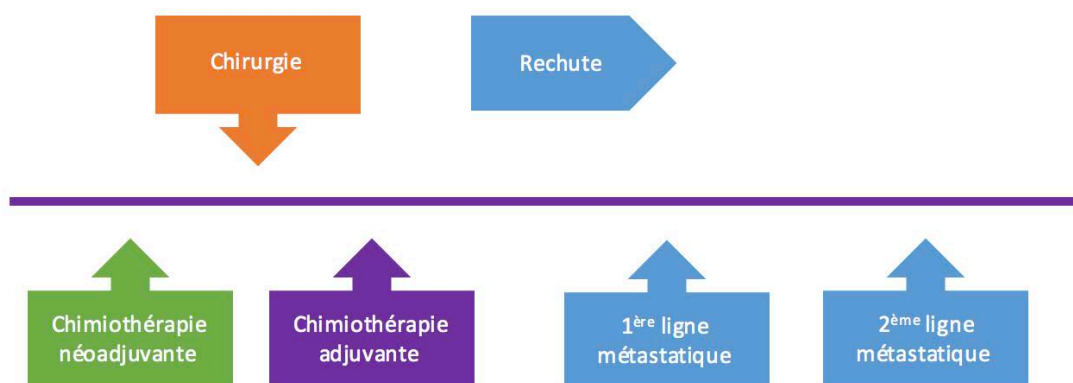
L'arsenal thérapeutique disponible dans le cancer du sein métastatique CSM et les découvertes nécessitent de réviser fréquemment la place des traitements. De plus, les récurrences possibles obligent les professionnels de santé à réfléchir à la prise en charge dans sa globalité, au traitement administré aujourd'hui et aux prochains : on parle de lignes de traitement. Les résultats des essais cliniques ou d'études rétrospectives de vie réelle sont des aides à la décision thérapeutique. Une étude sur la réponse au traitement des CSM au cours des différentes lignes a été présentée au congrès de l'ESMO 2016. Celle ci étudie les prises en charge des différents immunotypes du CSM pendant huit lignes de traitement. Cette étude conclue que la réponse aux traitements est meilleure dans les lignes précoces. Les traitements les plus efficaces sont à prioriser dès le départ afin d'augmenter les chances d'obtenir des bénéfices cliniques durables pour le patient. Les comorbidités et les souhaits de la patiente interviennent dans la détermination du traitement et ses modalités (52).

Malgré de nombreux progrès dans les traitements, le CSM est une maladie incurable. La médiane de survie varie d'un profil moléculaire à un autre : les cancers triples négatifs ont une médiane de survie de 13 mois et les cancers HER2+ de 56 mois (53)(54).

L'objectif est d'administrer le bon traitement à la bonne patiente.

La prise en charge du cancer du sein métastatique fait appel à différentes options de traitement : loco-régional avec la chirurgie, la radiothérapie ou général par l'administration de traitement systématique tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la thérapie ciblée.

Les options de traitement et leur séquence sont discutées en RCP. Lorsque le traitement systémique est administré avant la chirurgie, on parle de chimiothérapie néoadjuvante ; lorsqu'il est administré après, on parle de chimiothérapie adjuvante ; et lorsqu'on est face à une maladie métastatique on parle de ligne de traitement. Le CSM est une maladie chronique ; la chimiothérapie est qualifiée d'active puis devient palliative car son objectif est de stabiliser la maladie (Figure 7).



**Figure 7 : Désignation des traitements en fonction de leur positionnement**

Lors de la confirmation du diagnostic de cancer du sein métastatique, les objectifs de traitement sont discutés. Le patient est informé que cette maladie est incurable. Certains peuvent vivre pendant de longues périodes avec un cancer du sein métastatique (parfois de nombreuses années) (55).

Au cours de ces dix dernières années, l'approche thérapeutique du cancer du sein a été bouleversée par l'arrivée de petites molécules bloquant spécifiquement l'activation de protéines impliquées dans l'oncogenèse.

Différentes cibles sont encore à l'étude actuellement :

- L'échappement à la mort programmée par la mutation de la protéine P53. Elle est appelée la gardienne du génome. Elle est mutée dans environ 60% des cancers. Cette protéine est responsable de l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S et de la mort cellulaire par le phénomène d'apoptose.
- La prolifération cellulaire ;
- La capacité métastatique de la cellule cancéreuse ;
- Le développement particulier du micro-environnement au profit de la tumeur (56).



La décision de la stratégie thérapeutique adaptée la plus pertinente repose sur le jugement clinique. Les congrès scientifiques tels que l'ASCO ou l'ESMO tentent de peaufiner la stratégie thérapeutique et d'ajuster le choix des traitements en fonction des bénéfices attendus et des risques encourus. Différents paramètres interviennent dans cette décision thérapeutique : le statut des récepteurs hormonaux et HER2, les thérapies précédentes et leurs toxicités, l'intervalle sans maladie, l'environnement tumoral (défini par le nombre de métastases), l'âge biologique, le performance status PS, les comorbidités (incluant les dysfonctions des organes), le statut ménopausique (intervient dans le choix de l'hormonothérapie), le besoin d'un rapide contrôle de la maladie ou des symptômes, les facteurs socio-économiques et psychologiques, les thérapies disponibles et la préférence du patient. Le performance status PS est utilisé par les équipes médicales pour définir l'état général du patient. L'avantage de ce score est qu'il apporte une homogénéité de langage. Il est universellement reconnu et facilite l'écriture des recommandations. L'échelle s'étend de 0 à 4 où zéro correspond à un individu en bonne santé.

Les objectifs d'un traitement d'un cancer du sein à un stade précoce sont différents de ceux d'un cancer du sein avancé. Eliminer les cellules cancéreuses est un objectif commun mais l'équipe médicale se concentre particulièrement sur le contrôle de la maladie au stade métastatique appelé « disease control » dans les études cliniques.

Lors de la prise en charge d'un cancer du sein métastatique, on cherche :

- Contrôler la maladie afin de permettre une espérance de vie la plus longue possible (augmentation de la survie globale) ;
- Contrôler les symptômes et prévenir les complications (augmentation de la survie sans progression) ;
- Assurer la meilleure qualité de vie possible

L'objectif ultime est de permettre aux patients de vivre plus longtemps (on parle d'amélioration de la survie globale) avec une meilleure qualité de vie. Cela équivaut à obtenir une réponse avec le minimum de toxicité.

Lors de la prise en charge, il faut tenir compte de :

- L'intervalle libre (le délai entre la fin du traitement adjuvant et la rechute métastatique)
- Le statut RH et HER2
- L'agressivité de la maladie tumorale (présence ou non de lésion viscérale)
- Les traitements antérieurs afin de prévenir les toxicités cumulatives
- Le terrain du patient (qualité de vie versus l'espérance de vie)

La décision doit être prise dans un milieu pluridisciplinaire et le patient doit être bien informé.

« Les découvertes de biologie moléculaire, suscitées par le projet 'Cancer' du Président Nixon au cours des années 1970, débouchent maintenant (près de 30 ans plus tard) sur de nouveaux axes thérapeutiques n'utilisant plus l'atteinte cytotoxique comme moyen de guérir le malade, mais plutôt le frein de l'évolution métastatique ou du développement des métastases n'entraînant pas obligatoirement la mort des cellules cancéreuses mais réduisant considérablement leur potentiel délétère. » : la prise en charge du cancer métastatique évolue.

La survie sans progression et le contrôle de la maladie sont des éléments majeurs dans le choix du traitement adapté. L'équipe médicale réfléchit à la prise en charge optimale pour le patient afin qu'il puisse continuer à vivre comme il le souhaite. Le médecin parle avec le patient de la progression, croissance des tumeurs, et de la régression, diminution de la taille de la tumeur. Quand un traitement cesse de fonctionner, les médecins réfléchissent à de nouvelles options.

L'équipe médicale explore avec le patient les effets secondaires des différents traitements. Maintenir les activités quotidiennes habituelles et pouvoir participer aux choses que le patient apprécie est essentiel à son bien-être général.

La présence de métastases osseuses peut être à l'origine de douleurs et de risque de complications de fractures. Ces métastases sont contrôlées par la chirurgie, la radiothérapie et la thérapie ciblée osseuse (57)(58).

Avec la maladie de stade IV, il est difficile d'éliminer complètement le cancer avec une intervention chirurgicale ou des médicaments. De nouvelles tumeurs peuvent apparaître dans le temps, ou les cellules peuvent cesser de répondre à différents traitements. Alors que le cancer du sein métastatique n'est pas considéré comme curable, il existe des périodes où le cancer ne se développe pas : on parle alors d'une maladie stable.

## **B. Les différentes options de traitements médicamenteux dans le cancer du sein métastatique et leur mécanisme d'action**

Avant toute prise en charge, l'équipe médicale prend connaissance des informations qui vont conditionner leur choix thérapeutique :

- Est-ce une rechute métastatique ? La biopsie est indispensable d'autant plus dans le cas où la patiente a une lésion unique ou tardive.
- Le bilan initial et en particulier le statut osseux (confirmé par scintigraphie, radiologie ou encore IRM)

L'importance pour l'équipe médicale de tenir compte dans le choix du traitement :

- du choix du patient entre la qualité de vie ou l'espérance de vie ;
- de la biologie de la tumeur (statut HER2 et RH) ;
- de la durée de l'intervalle libre entre le dernier traitement et ce diagnostic (en raison des toxicités cumulatives et des résistances potentielles) ;
- de l'agressivité de la maladie : crise viscérale, progression rapide ou non ;
- des traitements antérieurs.

Au cours de l'évolution métastatique, une biopsie de la maladie peut être à nouveau réalisée en cas d'évolution dissociée ou inattendue ou encore d'essais cliniques.

Les biopsies faisables par abord percutané simple sans risque sont privilégiées plutôt que les biopsies de l'os.

Les traitements systémiques actuellement disponibles dans le cancer du sein métastatique sont abordés ci après. Ils visent à tuer les cellules cancéreuses présentes dans la poitrine ainsi que celles qui ont commencé à se déplacer vers d'autres parties du corps sous la forme de métastases (Figure 8).

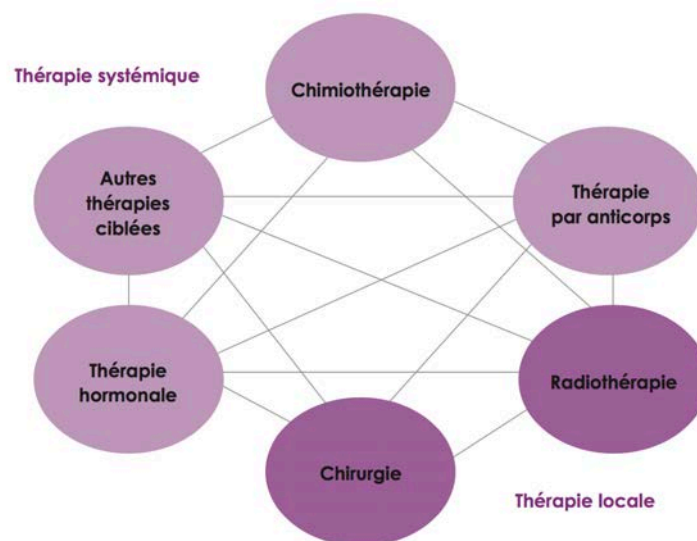


Figure 8 : Arsenal thérapeutique dans le cancer du sein métastatique (30)

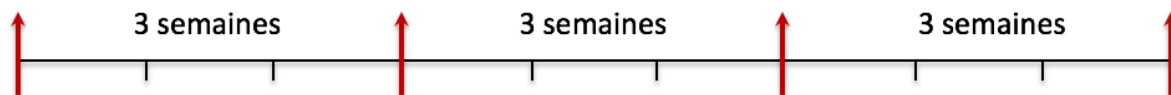
### 1. La chimiothérapie

Historiquement, les protocoles cliniques standards de chimiothérapie anticancéreuse utilisent la dose maximale d'agent cytotoxique tolérée par le patient : on parle de dose maximale tolérée (DMT). Cette dose nécessite des intervalles de temps prolongés entre chaque administration. En oncologie, on appelle cet intervalle un cycle de traitement. Suite aux agressions cytotoxiques, les tissus ont besoin de récupérer pour fonctionner normalement. Lors de cet intervalle, toutes les cellules dont les cellules tumorales réinitialisent leur

croissance. Cet intervalle entretient la néovascularisation tumorale grâce à la mobilisation de cellules progénitrices endothéliales circulantes.

Le principal mécanisme des agents cytotoxiques est de causer des dommages à l'ADN et de perturber la réplication de l'ADN dans les cellules qui prolifèrent. Ils s'attaquent donc à la prolifération cellulaire et ceci sans cibler un type cellulaire particulier. Leur action se manifeste plus particulièrement au niveau des cellules avec une forte capacité de renouvellement telles que les cellules cancéreuses, les cellules sanguines et les cellules épithéliales et les muqueuses. Plus le volume de la tumeur est important, moins la chimiothérapie est efficace. En effet, arrivé à ce stade moins de cellules sont en renouvellement.

La chimiothérapie conventionnelle est administrée par voie injectable ou par voie orale généralement toutes les 3 semaines : on parle de J1 pour le premier jour du cycle d'administration et J21 (21<sup>ème</sup> jour) pour la première administration du cycle suivant soit trois semaines plus tard. Les protocoles de traitements prévoient un nombre de cycles, en général six cycles d'affilée sont organisés. Le nombre de cycle dépend du protocole décidé de traitement et de la ou les molécule(s) administrées. Les molécules de chimiothérapie peuvent être administrées de façon séquentielle, l'une après l'autre ou de façon concomitante lorsque les molécules ont un effet synergique en association. Par exemple, dans le cas d'une tumeur de taille importante, l'utilisation d'une combinaison d'agents cytotoxiques sera privilégiée (59) (Figure 9).



**Figure 9 : Schéma d'administration de la chimiothérapie conventionnelle**

Les agents de chimiothérapie utilisés dans le cancer du sein métastatique en 2017 diffèrent par leurs mécanismes d'actions.

Les inhibiteurs des topo-isomérases regroupent différentes familles de cytotoxiques dont les anthracyclines et l'étoposide dans le cas du CSM. Les topoisomérases (I et II) sont des enzymes permettant le surenroulement positif et négatif de l'ADN avant et après la réplication ou la duplication de la molécule d'ADN.

Les anthracyclines appartiennent à la famille des antibiotiques cytotoxiques. Les molécules d'épirubicine et de doxorubicine en font partie et sont comprises dans certains protocoles de chimiothérapie dans le CSM. Ces molécules agissent en s'intercalant entre les paires de bases de l'ADN empêchant son surenroulement et donc la production du brin d'ARN. Ces molécules sont connues pour leur toxicité cardiaque limitante suite à l'administration de

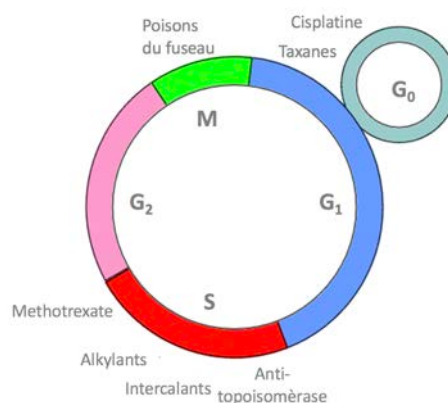
doses cumulées. Les études cliniques ont montré une résistance aux anthracyclines après une exposition adjuvante. La condition pour qu'ils puissent être administrés à nouveau en situation métastatique, est que l'intervalle libre ; c'est-à-dire sans traitement ; soit supérieur ou égal à un an et la dose cumulée ne doit pas avoir été atteinte (60).

L'étoposide (Etopophos®) est dérivée d'une racine végétale. Elle inhibe l'entrée en Mitose de cellules tumorales par son interaction avec la topoisomérase II.

Les agents alkylants correspondent à une autre classe inactivateur de l'ADN. Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la molécule d'ADN et provoquent l'arrêt de la réplication. L'interaction entre l'agent et le brin d'ADN produit différents types d'adduits : monovalent (liaison à un seul nucléotide) ou bivalent (l'agent relie deux nucléotides en formant un pont inter ou intrabrin). Parmi les agents alkylants, les molécules de cyclophosphamide et de cisplatine sont le plus couramment utilisées. En dépit de son action sur les cellules tumorales, le cyclophosphamide active libère un métabolite inactif qui est à l'origine de cystites hémorragiques. Il a un fort effet myélosuppresseur. Quant au cisplatine, il provoque des nausées et des vomissements violents.

Les agents cytotoxiques spécifiques de la phase M sont les taxanes, les alcaloïdes de la pervenche ou encore les halochondrines. Le terme de poisons du fuseau les désigne également. La molécule de vinorelbine, dérivé alcaloïde de la pervenche de Madagascar, empêche la formation du fuseau mitotique qui permet la séparation des chromosomes lors de l'anaphase. La molécule de paclitaxel tout comme la molécule d'éribuline agissent sur la dynamique du fuseau provoquant un arrêt de la Mitose.

Les agents antimétabolites bloquent la voie de synthèse des folates et provoquent ainsi une interruption de la synthèse d'ADN en phase S. Les molécules gemcitabine et capécitabine sont des analogues nucléotidiques. La molécule de méthotrexate est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase nécessaire à la synthèse de l'ADN. La molécule de capécitabine est une prodrogue du 5 fluorouracile qui inhibe la thymidylate synthétase. La gemcitabine est un analogue pyrimidique (61) (Figure 10).



**Figure 10 : L'action des différentes classes de chimiothérapie sur le cycle cellulaire (57)**

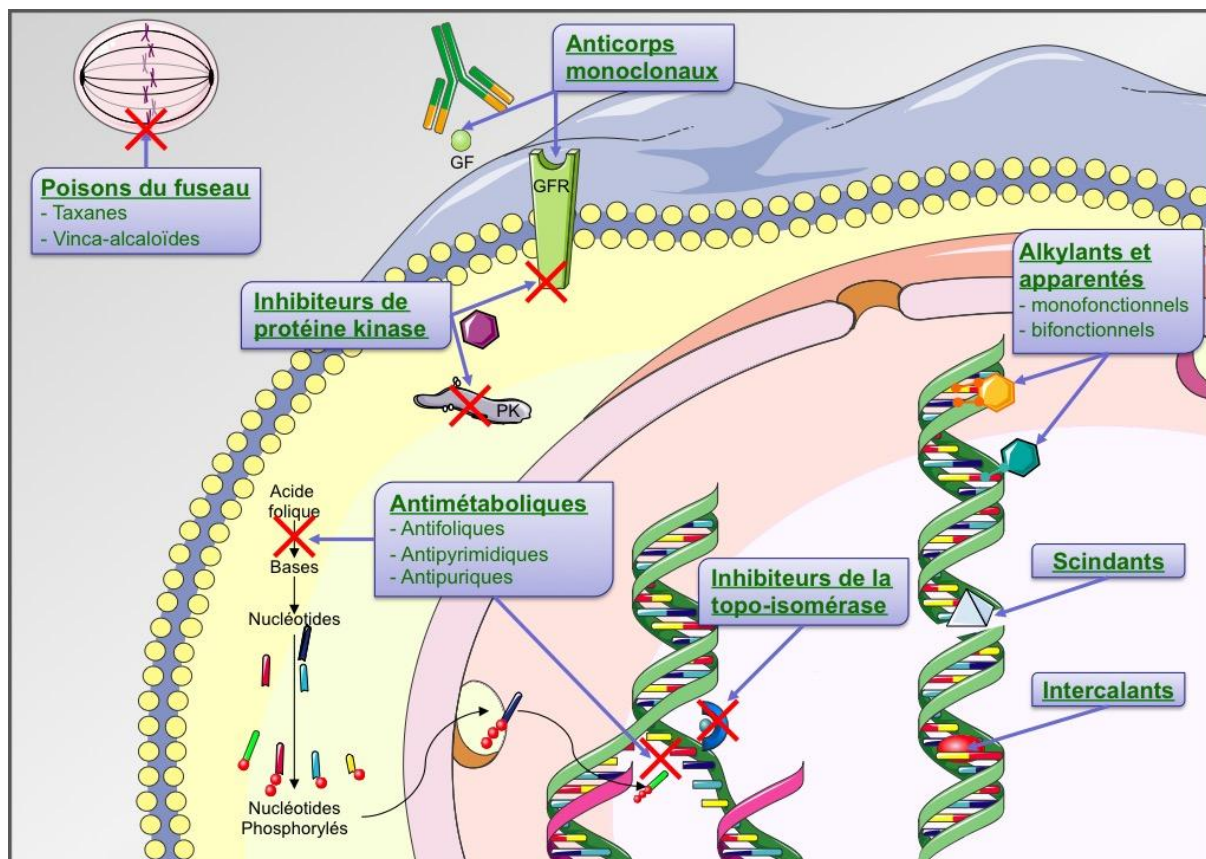


Figure 11 : Mécanismes d'action des agents cytotoxiques (62)

La réponse cellulaire induit par la chimiothérapie est majoritairement dépendante de la cassure de l'ADN (Figure 11).

## 2. L'hormonothérapie

En cas de cancer du sein métastatique présentant un taux considéré comme positif de récepteurs hormonaux (ER+ et/ou PR+), une hormonothérapie peut être proposée seule ou en association. Dans ce cas, il s'agit de traitements bloquant l'action des hormones.

60% des cancers du sein (tous stades confondus) sont hormono-sensibles, cela signifie que la tumeur présente des récepteurs aux œstrogènes et ou à la progestérone. Dans ce cas la patiente sera traitée à un moment donné dans sa séquence de traitement par une hormonothérapie. Le principe de ce traitement consiste à bloquer leur action favorisant le développement des cellules cancéreuses. Deux possibilités : l'inhibition de la synthèse de ces hormones ou empêcher leur fixation sur les récepteurs présents à la surface des cellules cancéreuses. Le choix de l'hormonothérapie dépend principalement du statut ménopausique de la patiente. Le plus souvent une hormonothérapie est proposée pour une durée de 5 ans excepté en cas de rechute durant le traitement ; dans ce cas la stratégie de traitement est adaptée au profil de la rechute et au choix patient (Figure 12).

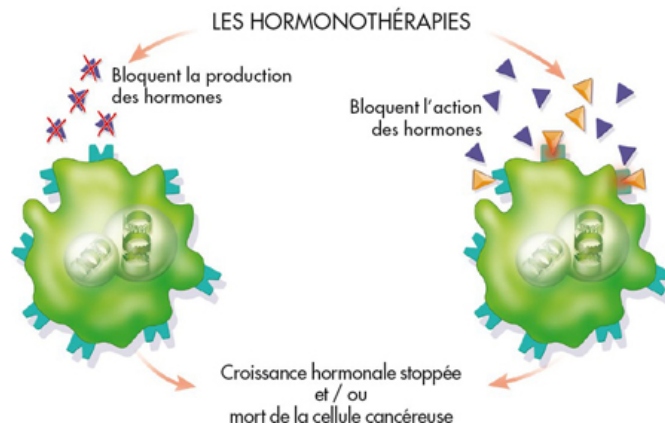


Figure 12 : Les mécanismes périphériques de l'hormonothérapie (63)

Il existe différentes classes avec des actions ciblées visant à bloquer l'action des androgènes :

- La molécule de tamoxifène (modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes ou SERM) et la molécule de fulvestrant (régulateur négatif sélectif du récepteur des œstrogènes ou SERD) se fixent sur les récepteurs aux œstrogènes empêchant ainsi l'interaction avec l'hormone physiologique, on parle d'antagonisme : action anti tumorale. Le fulvestrant est indiqué dans la prise en charge des femmes ménopausées contrairement au tamoxifène qui est indiqué chez les femmes non ménopausées.
- Les agonistes LHRH agissant au niveau du cerveau et plus particulièrement du centre de contrôle de la production d'hormones. Ils exercent un rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse : les molécules de goséréline et leuproréline. Ils sont indiqués chez la femme non ménopausée.
- Les anti-aromatases bloquent l'enzyme aromatase impliquée dans la production d'œstrogènes par transformation des androgènes chez la femme ménopausée : les molécules de létrozole, anastrozole et exemestane appartiennent à cette classe.
- Les progestatifs tel que l'acétate de mégésterol ont un double mécanisme d'action : une action sur l'hypothalamus et une sur les récepteurs aux androgènes. Ils sont utilisés en raison de la présence de récepteurs de progestérone dans le cancer du sein (63) (64) (65) (Tableau 1).



Tableau 1 : Les différentes hormonothérapies disponibles en 2017(66)

Type d'hormonothérapie	Molécules	nom commercial
Anti-œstrogènes SERM	tamoxifène	Nolvadex ®, Tamoxifène ®
	toremifèn	Fareston®
Anti-œstrogènes SERD	fulvestrant	Faslodex ®
Anti-aromatases	letrozole	Femara ®
	anastrozol	Arimidex ®
Hormonothérapie	exémestan	Aromasine ®
Analogues de la LH-RH	goséréline	Zoladex ®
	leuproréline	Enantone ®

### 3. Les thérapies ciblées

Les molécules bloquant HER2 agissent selon deux modes d'actions différents sur le récepteur HER2 de la cellule cancéreuse :

L'anticorps monoclonal humanisé trastuzumab (Herceptin®) se fixe sur le domaine extra membranaire du récepteur HER2, son mécanisme d'action bloque la signalisation intracellulaire du récepteur HER2 et donc le blocage des voies de signalisation MAPK et PI3K indépendamment de la fixation du ligand. Son mécanisme d'action implique une composante immunologique. Il y aurait des facteurs immunologiques responsables de la réponse, de la non réponse ou de l'acquisition d'une résistance au traitement qui apparaît systématiquement au cours du traitement. Des études sont en cours pour identifier l'état immunologique de la patiente avant et après le traitement par trastuzumab.

La molécule de pertuzumab (Perjecta®) est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur le domaine extra membranaire du récepteur HER2 et empêchant la dimérisation du récepteur et donc son activation (67) (Figure 13).

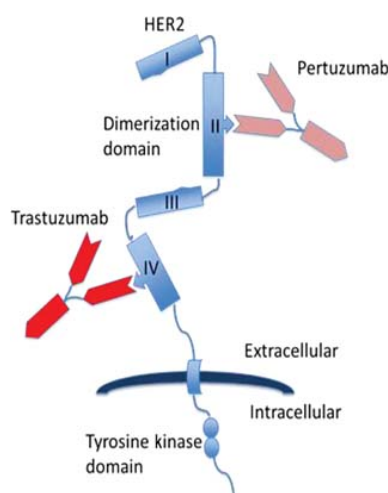


Figure 13 : Localisation de l'action du trastuzumab et du pertuzumab (68)



Le Lapatinib (Tyverb®) se fixe au domaine intracellulaire des protéines kinases des récepteurs EGFR (HER1) et HER2 ainsi il inhibe la prolifération cellulaire. Il passe la barrière hémato méningé contrairement au trastuzumab (69).

Le TDM-1 trastuzumab emtansine (Kadcyla®) est un anticorps conjugué : la molécule de trastuzumab est liée de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubule. L'association de cet agent cytotoxique au trastuzumab permet de sélectionner les cellules dans lesquelles il se libère : son action s'exerce sur les cellules surexprimant le récepteur HER2 (70) (Figure 14).

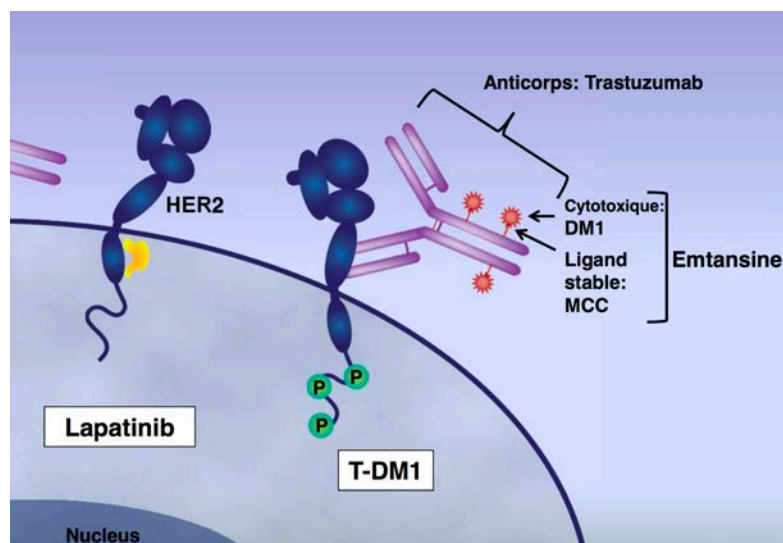


Figure 14 : Actions TDM1 et lapatinib (71)

En ce qui concerne les cancers luminaux (RH+), les traitements ciblés sont :

La molécule d'everolimus (Afinitor®) ayant une action inhibitrice ciblée sur mTOR, une sérine thréonine kinase reconnue pour être dérégulée dans de nombreux cancers : son action se situe en phase G1 lors de la préparation de la réplication de l'ADN. Elle est utilisée en combinaison avec un inhibiteur d'aromatase pour inhiber la prolifération cellulaire (72).

La molécule de palbociclib (Ibrance®) est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK4/6) impliqué dans l'activation des voies de signalisation de la prolifération cellulaire (Figure 15).

La molécule de bévacizumab (Avastin®) cible et inhibe le VEGF qui stimule la croissance des cellules endothéliales néoformées. Cette molécule est uniquement indiquée dans le cancer du sein métastatique triple négatif (73).

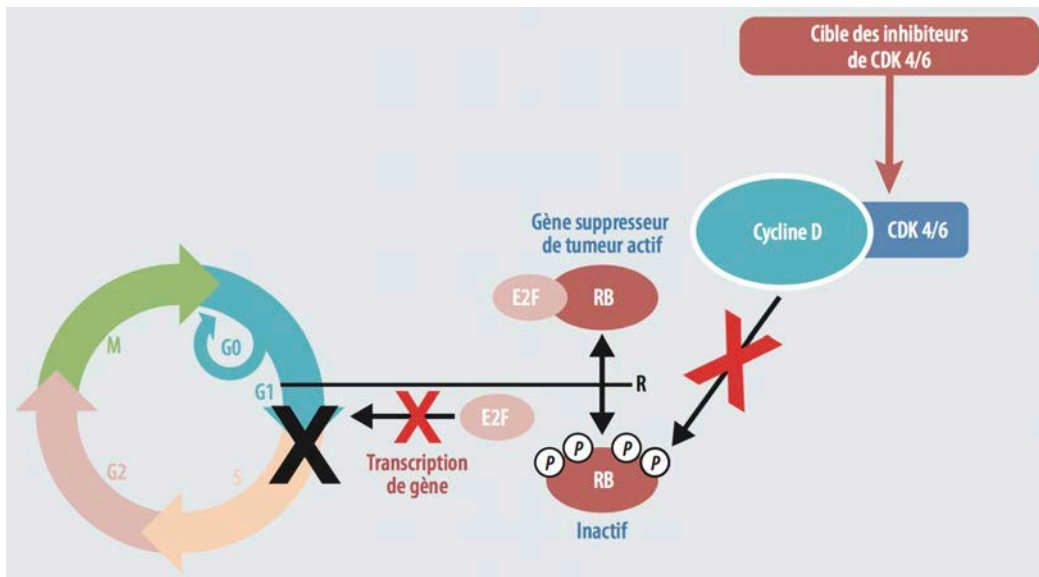


Figure 15 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK4/6 (74)

Les trois essais cliniques randomisés sur lesquels repose l'autorisation de mise sur le marché octroyé par la commission européenne ont démontrés que l'association du palbociclib à un traitement anti hormonal prolongeait la survie sans progression (SSP), comparativement à un traitement anti-hormonal seul ou associé à un placebo (75).

### C. Les stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique

Les essais cliniques sont faits pour répondre à des questions cliniques importantes et pas seulement pour approuver de nouveaux médicaments. Même après avoir obtenu cette approbation clinique, les essais continuent afin d'alimenter les données de vie réelle. Ces données permettent de comprendre exactement comment ce nouveau traitement agit chez des patientes qui ne sont pas sélectionnées comme les patientes des essais cliniques. Les données de vie réelle vont permettre de confirmer les stratégies thérapeutiques appliquées.

La recommandation concernant la chirurgie primaire, pour les patientes diagnostiquées au stade métastatique d'emblée suite aux résultats de deux études ne montre pas de bénéfices sur la survie. On ne recommande pas de le faire à tout le monde mais cela peut être considéré chez certaines patientes sélectionnées ayant un bon contrôle de toute la maladie systémique. Si une chirurgie est faite, elle sera effectuée comme ci c'était un cancer du sein précoce.

Les recommandations de l'ABC3 sont une référence pour élaborer la stratégie de prise en charge de chaque sous type de cancer du sein métastatique. Les attitudes diagnostiques et thérapeutiques décrites ci-après et les figures les illustrant sont issues du référentiel émanant de l'institut Curie et de l'institut Gustave Roussy, centres experts dans le traitement du cancer et notamment du cancer du sein. Les protocoles de traitements pour chaque sous

type de cancer du sein sont soigneusement décrit dans ce mémoire, uniquement les premières et secondes lignes de traitement sont abordées.

### 1. Cancer du sein métastatique HER2+ RH+

La décision de la thérapie en première ligne d'un cancer triple positif est fonction de l'état général, de l'âge de la patiente, du type de rechute (tardive, indolente) et si la patiente présente une contre indication à la chimiothérapie.

Concernant les patientes étant éligible à la chimiothérapie et celles n'ayant jamais reçues d'agent anti HER2 en traitement adjuvant (on parle de patientes naïves), le standard de traitement est la triple combinaison du trastuzumab + pertuzumab + chimiothérapie (taxanes tels que docétaxel ou paclitaxel) pendant si possible six cycles puis la patiente reçoit en entretien la combinaison trastuzumab + pertuzumab jusqu'à progression et si la tolérance est bonne. L'injection du trastuzumab et du pertuzumab associés à une chimiothérapie est responsable d'une augmentation du taux de survie (76).

Dans le cas où l'état général du patient est mauvais, la combinaison unique d'un anti HER2 et d'une hormonothérapie en première ligne est décidée.

En 2<sup>ème</sup> ligne, l'administration du T-DM1 en agent seul est conseillée ou l'association d'une chimiothérapie avec la molécule de trastuzumab. L'étude Marianne s'intéressant à l'association TDM1 avec pertuzumab n'a pas montré de bénéfice majeur. Ce double blocage n'est pas préconisé.

En maintenance, lors des lignes ultérieures de traitement, le trastuzumab est associé consécutivement à différents agents anticancéreux tels que les molécules de capécitabine, vinorelbine, lapatinib ou encore gemcitabine. Ces molécules sont utilisées selon le schéma défini dans leur autorisation de mise sur le marché AMM.

Actuellement aucune étude clinique ne définit la durée d'un traitement anti HER2 et notamment chez les patientes en rémission complète. A noter que la re-biopsie est à envisager pour vérifier le statut HER2, celui-ci pouvant être modifié tout au long du traitement de la maladie (Figure 16).

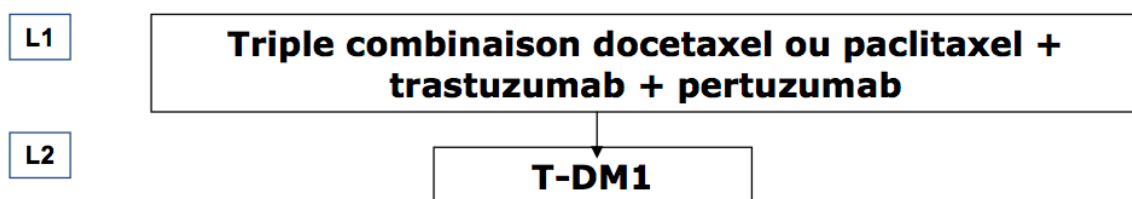


Figure 16 : Arbre thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2 positif

## 2. Cancer du sein métastatique RH+ HER2-

La stratégie de traitement dans ce sous types de CSM dépend de :

- Statut ménopausique
- Survenue du CSM durant ou après combien de temps à l'arrêt de l'hormonothérapie

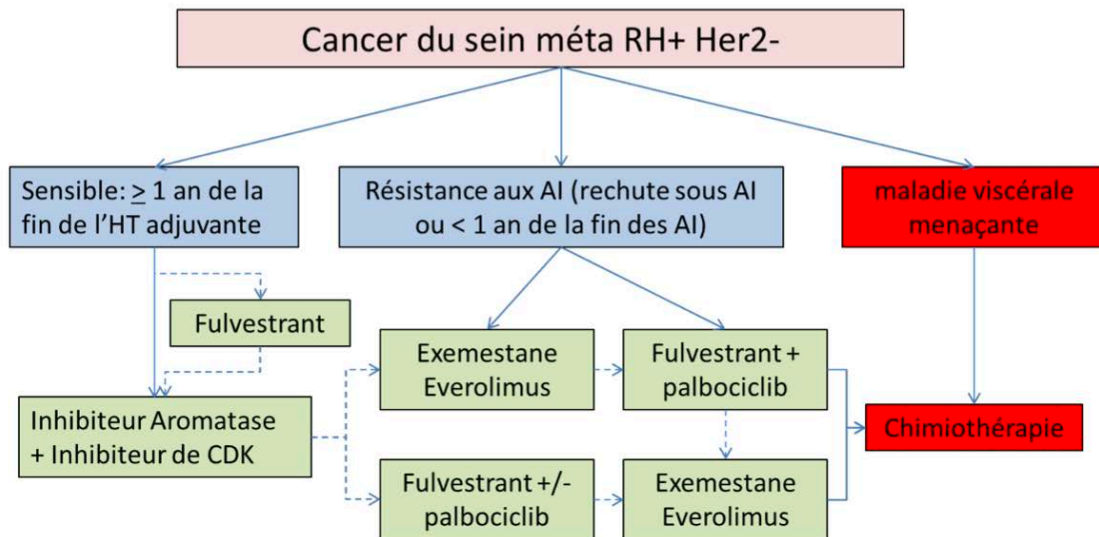
Les patientes non ménopausées sont traitées avec une association de deux hormonothérapies : un agoniste de LH RH (pour l'action centrale) et un inhibiteur d'aromatase.

Concernant les patientes ménopausées, si la survenue de la rechute est supérieure à un an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante, un inhibiteur d'aromatase associée à un inhibiteur de CDK est à privilégier tel que l'association palbociclib et letrozole. Récemment, deux études de phase III randomisées ont montré une amélioration très significative de la survie sans progression grâce à l'association d'une hormonothérapie (letrozole ou fulvestrant) au palbociclib.

Dans le cas où une résistance aux anti aromatases s'est développée, deux options sont possibles en première ligne, l'association exemestane et everolimus ou l'association fulvestrant et palbociclib.

En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement c'est-à-dire s'il y a eu une progression, le traitement recommandé est palbociclib associé au fulvestrant (Figure 17).

L'hormonothérapie n'étant efficace qu'à partir de 2 mois de traitement, lorsque la maladie viscérale est menaçante, une chimiothérapie à base de taxane en première ligne est à initier. Les associations de chimiothérapie augmente le taux de réponse mais également la toxicité. La balance de ces deux paramètres est à considérer dans le choix d'une monothérapie ou d'une association (Figure 18)(77).



En pointillé : options à niveau de preuve faible, à valider en RCP

Figure 17 : Arbre thérapeutique du cancer du sein métastatique RH+

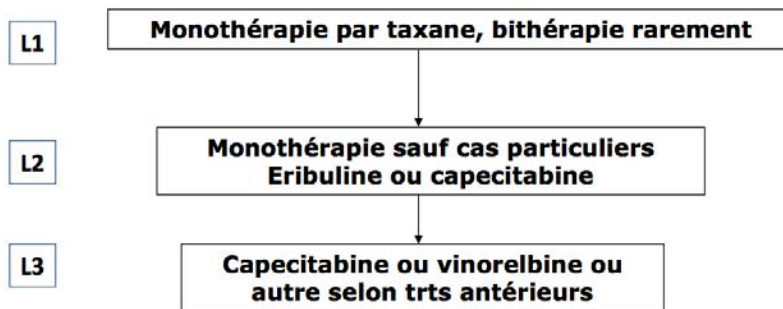


Figure 18 : Arbre thérapeutique du cancer du sein métastatique RH+ avec atteinte viscérale

### 3. Cancer du sein métastatique triple négatif

Actuellement aucune thérapie anticancéreuse autre que la chimiothérapie a une place dans la stratégie thérapeutique du CSM triple négatif.

La première ligne de traitement d'un CSM triple négatif repose sur une combinaison de chimiothérapie à base de taxane ou de platine. Le traitement est poursuivi en fonction de la réponse. Si une réponse maximum est obtenue, une fenêtre thérapeutique, c'est-à-dire sans traitement, peut être engagée.

Le traitement recommandé en deuxième ligne est une chimiothérapie en monothérapie. Un patient ayant toléré sa précédente ligne de traitement peut recevoir une combinaison de gemcitabine et cisplatine (Figure 19).

Les éventuelles autres lignes sont au choix du médecin fait en fonction de la tolérance, de l'état du patient, de son accord et du désir du patient. Le facteur limitant est l'état général du patient : les lignes successives de chimiothérapie affaiblissent le patient et compliquent le choix des séquences successives de traitements.

Dans ce sous type de CSM, la recherche de la mutation BRCA est recommandée uniquement si le test va changer la décision clinique. Les taxanes ont une efficacité comparable que le gène BRCA soit muté ou non muté.

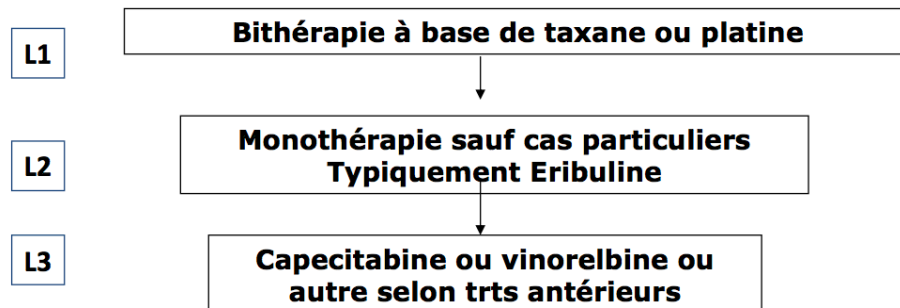


Figure 19 : Arbre thérapeutique dans le cancer du sein métastatique triple négatif

Certaines recommandations mentionnent l'association du paclitaxel avec le bévacicumab mais cette association fait l'objet de réserves en raison de l'avantage modéré en terme d'allongement de la survie sans progression et de l'absence d'avantage en terme de survie globale (78).

### **III. La chimiothérapie cytotoxique, des limites connues et une efficacité reconnue : quelles stratégies sont développées pour l'optimiser ?**

L'analyse des recommandations actuelles de traitements en fonction du type de CSM démontre que la chimiothérapie occupe une place incontournable et d'autant plus chez les patients triples négatifs.

#### **A. Les effets indésirables induits par la chimiothérapie cytotoxique**

La chimiothérapie cytotoxique dite classique, conventionnelle ou à large spectre est responsable d'effets secondaires qui peuvent amener le patient à arrêter son traitement en fonction de leur sévérité. Les soins dits de support sont utilisés pour prévenir ces effets indésirables et diminuer leur durée. Les thérapies ciblées ont des effets secondaires moins marqués.

Les effets indésirables les plus fréquents de la chimiothérapie cytotoxique sont :

- Quasi-systématiquement les nausées et vomissements qui arrivent plus ou moins tardivement après l'administration du traitement. Pour minimiser leur apparition les oncologues les anticipent en prescrivant un ou plusieurs médicaments anti émétiques ;
- Les risques infectieux dus à la neutropénie réversible. Cette diminution des globules blancs ou leucocytes, consécutive à la toxicité médullaire, intervient entre le huitième et le quatorzième jour suivant l'administration de la chimiothérapie. La durée, la profondeur et le nadir (concentration minimum observé de globules blancs) dépend des doses et du type de chimiothérapie utilisé. Elle est considérée comme sévère lorsque les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 500/millimètre ; le risque infectieux dû à des bactéries est important.
- L'anémie par la diminution du taux de globules rouges qui est à l'origine de pâleur, fatigue, palpitations cardiaques ou encore essoufflement.
- L'atteinte des cellules du sang par la chimiothérapie est expliquée par la forte prolifération des cellules médullaires.
- Les atteintes des phanères : alopecie ; perte de cheveux réversible ou encore érythrodermie et onychopathie peuvent être favorisés par des fortes doses d'agents cytotoxiques (79).

La toxicité hématologique peut-être le sujet d'une prévention primaire et ou secondaire en fonction de sa sévérité (administration de G-CSF en cas de neutropénie ou d'EPO en cas d'anémie).

## **B. L'hétérogénéité des cellules cancéreuses et le développement de résistance thérapeutique**

En plus de sa toxicité élevée et de ses effets délétères sur la qualité de vie des patients, elle est souvent suivie du développement d'une résistance thérapeutique. En particulier, dans le cas des tumeurs solides, elle tue les populations de cellules cancéreuses sensibles à la chimiothérapie, laissant les cellules chimio-résistantes derrière la colonisation du lit de la tumeur, conduisant finalement à une rechute de la maladie. Des études récentes ont montré que les cellules tumorales acquièrent des caractéristiques au fur et à mesure des cycles de traitement ; cette capacité adaptative les rend résistantes à la chimiothérapie.

Une stratégie visant à prévenir la rechute de la maladie a été de développer des régimes de médicaments de plus en plus intenses et donc plus toxiques, y compris des régimes combinés de chimiothérapie, dans l'espoir d'obtenir une éradication plus complète a priori de toutes les cellules cancéreuses (80).

La stratégie de traitement par chimiothérapie cytotoxique a entraîné des taux de réponse accrus et parfois des taux de survie accrus au cours de ces dernières années. Cependant, la majorité des patients cancéreux, après une période de régression ou de stabilisation de la maladie, ont eu une progression tumorale.

L'efficacité des programmes conventionnels est contournée par plusieurs facteurs, dont l'une est l'hétérogénéité et l'instabilité génomique des cellules tumorales. Les tumeurs sont caractérisées par des niveaux élevés d'hétérogénéité génotypique et phénotypique intratumorale et, par conséquent, la plupart des tumeurs sont susceptibles de contenir un ou plusieurs clones de cellules cancéreuses qui résistent même aux doses les plus élevées de médicaments cytotoxiques pouvant être administrés à un patient.

La principale préoccupation est de choisir le traitement qui va éliminer les tumeurs et les cellules cancéreuses périphériques de la manière la plus efficace.

## **C. Développement de stratégies d'optimisation de la chimiothérapie cytotoxique**

L'optimisation de la prise en charge du CSM passe par l'adaptation du protocole de traitement. Les variables qui peuvent être modifiées en fonction de la maladie et du patient sont : les voies d'administration, les doses, la fréquence des cures et les séquences d'association.



## 1. Les voies d'administration : la chimiothérapie orale

Les chimiothérapies cytotoxiques sont administrées le plus couramment par voie intraveineuse IV. Elles sont réalisées en hospitalisation complète ou généralement en ambulatoire c'est-à-dire l'entrée à l'hôpital et la sortie sont faites le même jour. La prise en charge dure le temps d'une demi-journée.

Cependant les années 2000 ont été marquées par l'arrivée de chimiothérapies sous forme orale. Par exemple la molécule de capécitabine existe uniquement sous forme orale alors que la molécule de vinorelbine coexiste sous forme orale et IV.

La forme orale peut être considérée comme une stratégie d'optimisation par certains aspects : le CSM est une maladie chronique, ce mode d'administration permet à la patiente de maintenir sa vie sociale. Notamment chez les personnes âgées, leurs habitudes ne sont pas bouleversées et le nombre d'aller retour à l'hôpital est diminué.

Cependant pour que ce mode d'administration demeure avantageux par rapport à la voie IV, il est important que :

- Le patient adhère au traitement pour qu'il soit observant ;
- L'éducation thérapeutique soit compréhensible et intégrée par le patient afin qu'ils prennent la bonne dose de traitement à la bonne fréquence et puissent réagir face à un symptôme indésirable grave. En effet, la forme per os n'est pas exempt d'effets indésirables. Ils sont proches de ceux observés par voie IV. La prévention des nausées et vomissements va permettre d'améliorer l'observance.

Le Plan Cancer 2014-2019 décrit la chimiothérapie orale comme une évolution technologique et thérapeutique. L'objectif III est de sécuriser leur utilisation et de faciliter leur accès. La chimiothérapie à domicile s'adresse principalement à des personnes valides et volontaires.

## 2. L'adaptation du schéma d'administration

### a) Les séquences d'administration

A la dose maximale tolérée appelée dose conventionnelle, les agents de chimiothérapie sont connus pour leurs toxicités sur les cellules à prolifération rapide telles que les cellules érythrocytaires, lymphoïdes, les follicules pileux. La chute du taux sanguins des globules blancs peut provoquer l'apparition d'une infection.

Différentes applications de la chimiothérapie sont faites afin de potentialiser les effets des agents cytotoxiques et de limiter leurs effets toxiques.

- L'utilisation d'un seul agent de chimiothérapie appelé mono-chimiothérapie a pour limite l'apparition d'une résistance au traitement
- La chimiothérapie combinée a pour but d'anticiper ces résistances. Elle augmente l'efficacité sans augmenter les effets secondaires ou en diminuant les effets secondaires si des doses inférieures sont utilisées. L'addition de molécules peut avoir un effet additif ou synergique.
- La chimiothérapie séquentielle permet d'administrer des agents les uns après les autres afin de prolonger l'exposition du patient à un agent anticancéreux. Un premier programme de chimiothérapie peut être administré jusqu'au moment où la toxicité devient limitante et nécessite alors soit une diminution de doses soit un arrêt du traitement. Dans un second temps et à la suite, une chimiothérapie dite d'entretien avec un agent différent peut être instaurée jusqu'à progression (81).

#### b) La dose et la fréquence d'administration

Un des freins de l'efficacité de la chimiothérapie conventionnelle réside dans l'intervalle thérapeutique entre chaque cycle : l'enchaînement le plus rapproché possible des cycles permet de limiter l'émergence de populations de cellules cancéreuses résistantes, de limiter la masse tumorale et de réduire le risque de développement de métastases. Cependant lorsque cet intervalle se réduit le risque de toxicité chimio-induite augmente.

En s'appuyant sur des doses plus faibles et administrées plus fréquemment, la chimiothérapie métronomique peut réduire les effets toxiques connus de la chimiothérapie conventionnelle. La fréquence d'administration prévient le rebond vasculaire dû à une croissance vasculaire rapide autour de la tumeur.

Les agents anticancéreux oraux sont particulièrement appropriés pour la chimiothérapie métronomique, par rapport aux médicaments administrés par voie intraveineuse. Ils évitent au patient de se rendre à l'hôpital pour prendre son traitement qui est plus récurrent que dans un schéma conventionnel. La dose et la récurrence de son administration sont définies lors des essais cliniques. A ce jour, le schéma hebdomadaire considéré comme métronomique est pratiqué communément (59).

## **IV. De la chimiothérapie conventionnelle à la chimiothérapie métronomique**

### **A. Découverte de la chimiothérapie métronomique**

Le terme « métronomique » provient du terme « métronome ». Il a été inventé en 2000 par des chercheurs aux Etats-Unis pour décrire le concept de chimiothérapie anti-angiogénique introduit en 1971 par les deux principales équipes de Judah Folkman et Robert Kerbel. La chimiothérapie métronomique était alors définie comme l'administration fréquente des médicaments de chimiothérapie à des doses bien inférieures à la dose maximale tolérée (DMT) sans rupture prolongée du médicament. Plus récemment, elle est définie par les chercheurs comme la dose minimale biologique efficace DME d'un agent de chimiothérapie administré en continu sans intervalle libre prolongé du médicament qui conduit à l'activité antitumorale.

Malgré les variations entre les études, les similitudes de ces deux définitions mettent clairement l'accent sur trois caractéristiques clés de la chimiothérapie métronomique : une administration fréquente, une faible dose et des pauses minimales sans médicament. D'autres terminologies ont également été utilisées, y compris la chimiothérapie anti-angiogénique à faible dose, la chimiothérapie de maintenance à faible dose et le schéma métronomique du traitement anticancéreux. Il est important de noter que, bien que la chimiothérapie métronomique repose sur l'administration de chimiothérapies à faible dose, les doses cumulatives administrées au cours des traitements métastatiques à long terme peuvent être similaires ou même plus élevés que ceux administrés dans les régimes conventionnels de MTD, pouvant rendre trompeuse la terminologie « faible dose de chimiothérapie » (59) (82).

### **B. Définition de la dose biologique optimale**

La dose biologique optimale est définie lors de la phase I des essais cliniques. Cette dose correspond dans le cas d'une chimiothérapie classique à la dose du pallier juste en dessous de la dose maximale tolérée qui associe une efficacité maximum avec un profil de tolérance acceptable ; c'est-à-dire sans créer de dommages irréversibles sur les cellules saines de l'organisme. Un des objectifs est de contrôler au mieux les toxicités sans être en zone infra-thérapeutique (Figure 20).

Cette dose est d'autant plus difficile à définir avec la variabilité pharmacocinétique inter et intra-patient et la variabilité de leurs caractéristiques.

La marge thérapeutique étroite des médicaments anticancéreux est à surveiller.

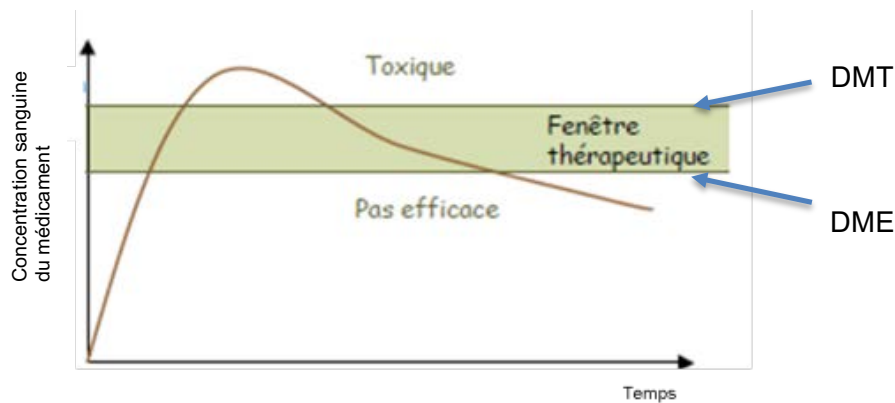


Figure 20 : Fenêtre thérapeutique étroite (83)

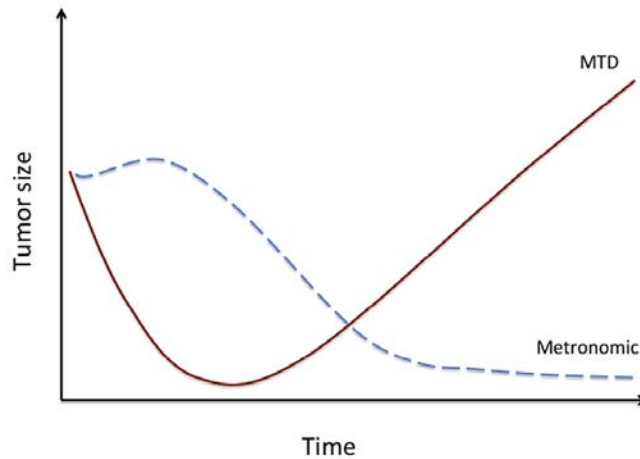
### C. Mécanisme d'action de la chimiothérapie métronomique

La chimiothérapie métronomique se distingue de la chimiothérapie classique par ses mécanismes d'actions alors que les molécules utilisées sont identiques. Kareva et al. ont montré leurs différences de cytotoxicité : leurs actions ne s'exercent pas sur les mêmes cibles. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique dépendent de la dose administrée (84).

Les recherches portant sur ce schéma ont mis en évidence une cytotoxicité directe sur les cellules cancéreuses, mais aussi d'autres effets n'existant pas dans le schéma conventionnel :

- Action sur le microenvironnement tumoral en inhibant la néo angiogenèse tumorale ;
- Modulation de la réponse immunitaire.

La mesure de ces effets est utile dans le cadre de la recherche pour obtenir des données d'activité des agents cytotoxiques et établir leur dosage métronomique efficace (85).

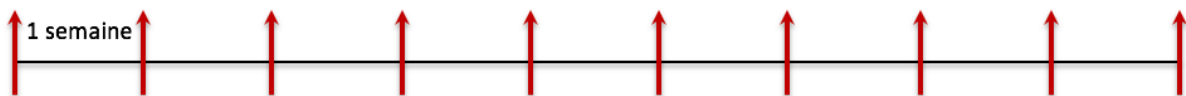


**Figure 21 : Réponse prédictive en fonction du schéma d'administration de la chimiothérapie (77)**

La taille de la tumeur diminue rapidement et de façon linéaire avec le schéma conventionnel d'administration toutes les trois semaines. Cette diminution est transitoire du fait de la vascularisation tumorale toujours présente et de l'apparition potentielle d'une chimiorésistance. Le schéma métronomique est à l'origine d'une diminution plus lente de la taille de la tumeur en raison de la dose utilisée mais cet effet est plus durable dans le temps (Figure 21). L'intensité de la lyse tumorale est fonction de la dose. Actuellement les molécules de chimiothérapie métronomique sont utilisées selon un schéma hebdomadaire dans le CSM, ce qui équivaut à administrer chaque semaine une dose de chimiothérapie (Figure 23). L'administration d'une dose trois fois par semaine est également à l'étude.

Le schéma métronomique vise deux objectifs :

- Atteindre le stroma tumoral (néo-vaisseaux) plus que la tumeur elle même ;
- Minimiser les effets toxiques (86).



**Figure 22 : Schéma d'administration métronomique**

Les progrès dans le domaine de la chimiothérapie métronomique ont été moins rapides que le développement des thérapies ciblées. Des thérapies telles que les inhibiteurs de l'EGFR ou les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont guidés en grande partie par le développement des biomarqueurs (85).

## 1. Première cible : le système vasculaire de la tumeur

La première preuve de l'action anti-angiogénique du schéma métronomique est venue en 2000. Browder et al. ont rapporté que les tumeurs murines constituées de cellules cancéreuses résistantes au cyclophosphamide étaient réfractaires au cyclophosphamide lorsqu'elles étaient administrées selon un protocole conventionnel. Au contraire, les tumeurs ont régressé lorsque le cyclophosphamide a été administré à des doses plus faibles et plus fréquemment, en raison de l'apoptose soutenue des cellules endothéliales. Cet effet est absent dans un protocole de chimiothérapie conventionnelle, en raison de la prolifération des cellules endothéliales pendant les périodes sans médicament. En même temps, Klement et al. ont démontré que l'administration régulière de doses non cytotoxiques de vinblastine inhibait la croissance tumorale en altérant la vascularisation tumorale. De plus, dans les deux études, la combinaison avec un agent antiangiogénique a agit de manière synergique.

L'angiogenèse est le processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants. Ce processus se fait naturellement. Les cellules cancéreuses sont capables de détourner ce processus à leur avantage afin d'accroître leur fourniture d'énergie et faciliter leur propagation dans l'organisme sous forme de métastases. Les cellules cancéreuses ne peuvent pas se développer sans éléments nutritifs et sans oxygène, apportés par le sang. Afin d'être irriguée, la tumeur va libérer des facteurs de croissance vasculaire qui vont stimuler les vaisseaux sanguins les plus proches pour former de nouveaux vaisseaux. Ces embranchements vont lui permettre de capter les éléments nutritifs nécessaires à son développement. On parle de néo-angiogenèse. Cibler les cellules endothéliales est moins soumis à des mécanismes de résistance en raison de leur stabilité génétique contrairement aux cellules tumorales (Figure 23).

Par le biais de ces vaisseaux sanguins, des cellules cancéreuses séparées de la tumeur primitive vont passer plus facilement dans le sang et venir se loger dans d'autres organes pour former des métastases (87).

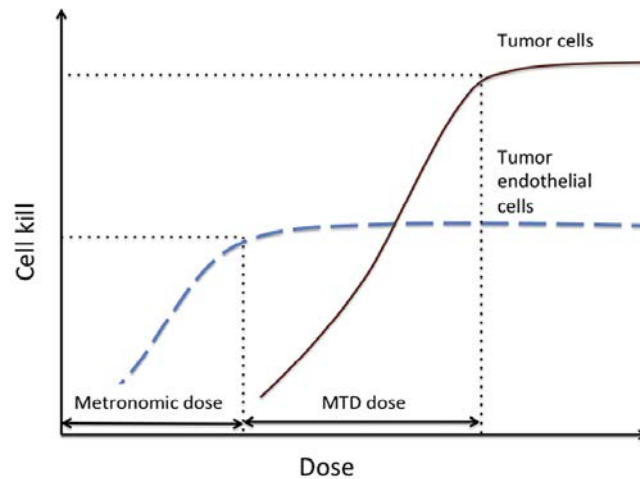


Figure 23 : Comparaison de l'action des schémas d'administration sur les cellules cancéreuses (77)

De nombreuses études précliniques ont confirmé cette hypothèse : en ciblant les cellules endothéliales tumorales, la chimiothérapie métronomique cible indirectement les cellules cancéreuses sensibles et pharmaco-résistantes, détruit les vaisseaux existants et empêche la néo-angiogenèse, entraînant ainsi une hypoxie et une privation de nutriments disponibles pour nourrir les cellules tumorales.

Les effets anti-angiogénique peuvent également être médiés par des thérapies ciblées ou une combinaison de médicaments qui provoquent une augmentation de l'inhibiteur de l'angiogenèse endogène thrombospondin-1 (Figure 24) (59).

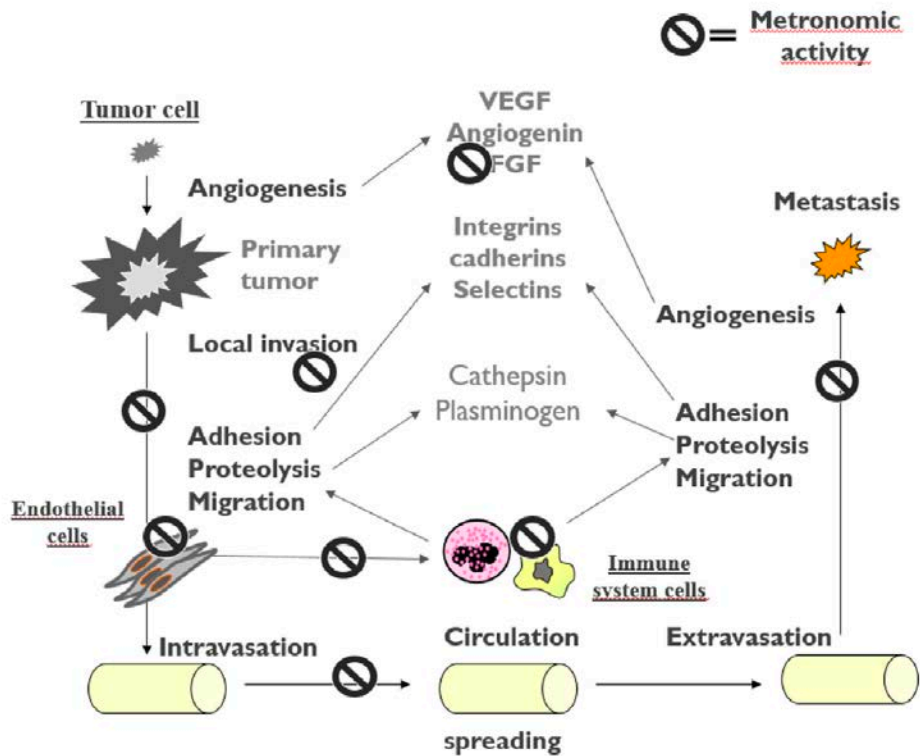


Figure 24 : Les différents niveaux d'actions de la chimiothérapie métronomique (59)

Lors du développement d'un cancer, l'angiogénèse est maintenue active par l'influence des protéines qui sont produites à la fois par les cellules cancéreuses et le microenvironnement. En réponse à l'hypoxie, des cellules endothéliales et d'autres cellules vont libérer des facteurs de croissance et des cytokines qui sont responsables de la formation des vaisseaux sanguins. Plusieurs études ont montré que la chimiothérapie métronomique inhibe la libération de ces facteurs. Le HIF-1a est le premier facteur de croissance libéré sur le site de la tumeur. L'inhibition de son activité a entraîné une destruction accrue de la vascularisation tumorale (59).



## 2. Deuxième cible : l'activation de l'immunité antitumorale

L'échappement immunitaire est une caractéristique du cancer. Les tumeurs échappent à la destruction immunitaire en activant des mécanismes de tolérance immunitaire et de suppression. Les cellules cancéreuses n'expriment pas de façon sélective ses antigènes tumoraux. L'inversement de tels mécanismes peut favoriser l'élimination des tumeurs, il s'agit d'un des modes de fonctionnement de la chimiothérapie métronomique. Les traitements qui éliminent les populations de cellules immunosuppressives pourraient conduire à la restauration d'une réponse immunitaire antitumorale.

Les faibles concentrations non cytotoxiques d'agents antinéoplasiques semblent moduler le système immunitaire. De plus en plus de preuves indiquent que les réponses immunitaires anticancéreuses peuvent être cruciales pour le contrôle à long terme du cancer traité. En effet, les données précliniques ont montré que certaines chimiothérapies peuvent exercer un effet bénéfique en restaurant l'immunité antitumorale.

La chimiothérapie métronomique aurait pour effet d'induire la mort de cellules cancéreuses immunogènes par différents mécanismes :

- L'amélioration de la présentation de l'antigène par la modulation des cellules dendritiques ;
- L'immunogénicité accrue des cellules cancéreuses ;
- L'appauvrissement préférentiel des lymphocytes T régulateurs qui ont pour rôle de contrôler la prolifération de lymphocytes T effecteurs qui engendre une augmentation de la capacité proliférative des lymphocytes T
- les propriétés cytotoxiques des cellules Natural Killer NK apparaissent stimulées (88).

Ces mécanismes d'action restent encore à étudier pour comprendre comment la dose influe sur l'immunité antitumorale.

La régulation à la hausse des cellules dendritiques pourrait indiquer que l'utilisation de faibles concentrations de chimiothérapies sélectionnées, plutôt que de doses élevées, pourrait être utilisée en association avec une immunothérapie pour surmonter l'immunosuppression induite par le cancer. La synergie entre la chimiothérapie métronomique et l'immunothérapie est rapportée par les chercheurs (Figure 25).

Les futures immunothérapies contre le cancer vont probablement combiner de multiples traitements pour améliorer les réponses immunitaires au cancer grâce à des mécanismes synergiques et multimodaux

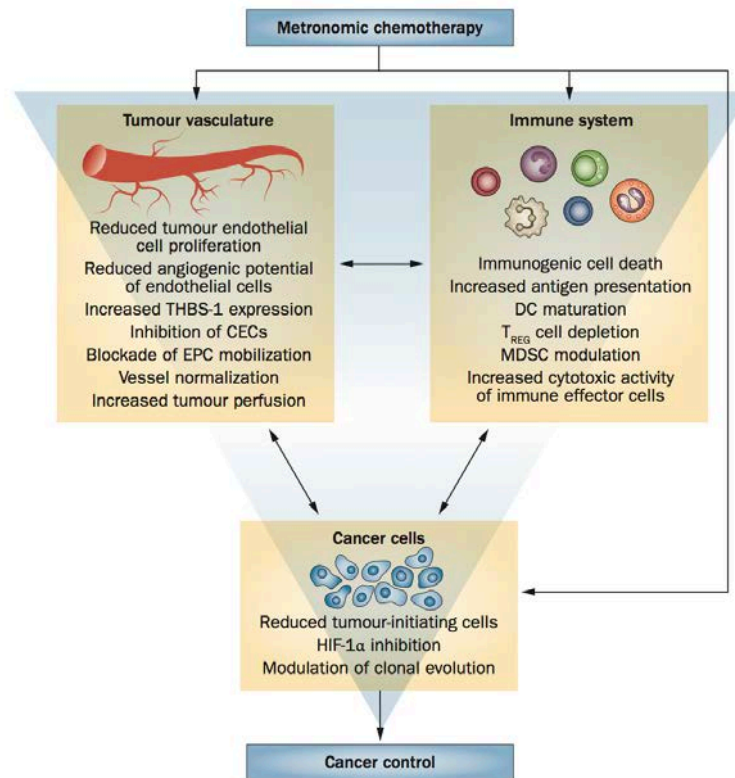


Figure 25 : Actions propres de la chimiothérapie métronomique (89)

La réduction de dose et du temps entre deux administrations d'un même agent de chimiothérapie entraîne une différence de mécanisme d'action et de cible cellulaire (Tableau 2).

Tableau 2 : Analyse comparative de l'action de la chimiothérapie conventionnelle et métronomique (90)

	<b>Chimiothérapie conventionnelle</b>	<b>Chimiothérapie métronomique</b>
Mécanisme d'action	Direct par induction de mort de cellules tumorales	Indirect par blocage de l'angiogenèse tumorale Restauration de la réponse immune antitumorale Induction de la dormance tumorale
Cible	Cellules tumorales en division	Cellules endothéliales, TPS-1, HIF, Treg, cellules dendritiques
Protocole	Périodique : souvent toutes les 3 semaines	Continu : quotidien ou hebdomadaire
Dose	Dose maximale tolérée (DMT)	Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de DMT)
Effets secondaires	Recours aux traitements de support plus fréquent	Recours aux traitements de support moins fréquent
Évaluation	Critères d'évaluation bien établis	Critères d'évaluation en cours d'études : taux des cellules endothéliales périphériques, de TSP1, VEGF, cytokines, ADN tumoral et imagerie fonctionnelle

## V. Application actuelle du schéma métronomique dans le cancer du sein métastatique

### A. Taxol® hebdomadaire (paclitaxel)

L'AMM de Taxol® (paclitaxel) dans le CSM a été délivrée en 1993 avec un schéma d'administration toutes les trois semaines. Dans les années 2000, la Haute Autorité de Santé (HAS) qui intègre chaque médicament dans l'arsenal thérapeutique, a mis en place un protocole thérapeutique temporaire d'utilisation du Taxol® hebdomadaire dans les cancers du sein en situation métastatique. La posologie est de 80 mg/m<sup>2</sup> voire 90mg/m<sup>2</sup> administré à J1, J8, J15 et J21 soit tous les 7 jours. La perfusion dure une heure et peut être effectuée en ambulatoire.

Le schéma hebdomadaire de paclitaxel semble donner des résultats supérieurs et surtout plus constants que le schéma toutes les 3 semaines. Le paclitaxel apparaît en option de traitement dès la première ligne dans chaque sous type de cancer du sein métastatique.

Afin d'augmenter le contact des cellules cancéreuses avec le médicament sans prolonger la durée de perfusion, certains auteurs ont préféré augmenter la fréquence de l'administration en adoptant un schéma hebdomadaire selon l'approche de la dose-densité et de la dose-intensité. En complément de l'effet cytotoxique, les propriétés antinéoangiogéniques et proapoptotiques de Taxol® sont aussi favorisées par l'exposition hebdomadaire. D'autres arguments plaident en faveur d'une administration hebdomadaire : la sévérité de la neutropénie est liée à la durée pendant laquelle le Taxol® dépasse une certaine concentration et une diminution de la dose pourra être bénéfique en permettant de limiter le dépassement de ce seuil et de contrôler ainsi la toxicité ; les concentrations tissulaires restent supérieures aux concentrations plasmatiques, même au cours d'une perfusion d'une heure (91).

### B. Navelbine® (vinorelbine)

Navelbine® (vinorelbine) est un agent antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes appartenant à la classe des poisons du fuseau ; son action inhibitrice dirigée sur la polymérisation de la tubuline bloque la mitose en phase G2-M et provoque ainsi la mort cellulaire.

La molécule de vinorelbine par administration intraveineuse est commercialisée depuis 1991 dans le cancer du sein métastatique.

En 2001, la forme orale de la molécule de vinorelbine a reçu l'AMM dans le cancer du sein métastatique après échec aux taxanes sur la base d'une étude clinique de phase II

randomisée démontrant l'équivalence d'activité entre la forme orale et la forme IV. Les habitudes thérapeutiques sont essentiellement basées sur son utilisation en polychimiothérapie.

Ces agents anticancéreux visant les microtubules ont montré qu'ils possèdent des propriétés anti-angiogéniques et perturbatrices vasculaires à de faibles concentrations par effet direct sur les cellules endothéliales. Il a été démontré que les concentrations métronomiques nanomoléculaires faibles de la vinorelbine inhibaient toutes les étapes critiques de l'angiogenèse in vitro : la vinorelbine métronomique inhibe la prolifération des cellules endothéliales, la migration et la formation du tube. Cette action s'est produite avec une concentration métronomique cliniquement efficace et non toxique.

Le schéma d'administration actuellement autorisé est hebdomadaire, voie IV ou orale, pour un total de 8 semaines à moins qu'une progression ou une toxicité n'ait lieu.

La dose initiale recommandée est de 60 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour les trois premières administrations puis elle est augmentée à 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine si aucune neutropénie de grade 4 ou pas plus d'un épisode de neutropénie de grade 3.

Un schéma encore plus fractionné est actuellement à l'étude : un essai de phase I a établi la dose métronomique de vinorelbine à 50mg trois fois par semaine pendant trois semaines puis une semaine d'intervalle thérapeutique.

## C. Résultats cliniques d'essais métronomiques

### 1. En mono chimiothérapie

#### a) Vinorelbine

Dans une étude de phase II, Addeo et al. ont évalué chez 34 patients âgés atteints d'un cancer du sein métastatique, la sécurité et l'activité de la vinorelbine administrée par voie orale à 70 milligrammes par mètres carré, fractionnée aux jours un, trois et cinq pendant trois semaines toutes les quatre semaines et pour un nombre maximum de 12 cycles. La sécurité a été confirmée car aucune toxicité de grade 4 (niveau de toxicité maximale) n'a été déplorée pendant toute la durée du traitement. Le taux de réponse global (ORR), critère principal de cette étude, était de 38%, avec respectivement 6% et 32% de réponse complète (CR) et partielle (PR), Le contrôle de la maladie était de 68%, avec 7,7 mois de survie sans progression médiane (PFS) et 15,9 mois de survie médiane globale (OS) (85).

Une deuxième étude concernant vinorelbine en schéma métronomique avec une dose de 30mg administrée un jour sur deux chez les patients âgés atteint d'un CSM montre un taux de bénéfice clinique supérieur ou égal à 6 mois de 50% et un taux de contrôle de la maladie

de 87,4%. Une très bonne tolérance a été observée avec une amélioration de la qualité de vie après six mois de traitement et aucun événement indésirable de grade 3/4 n'ont été signalé (89).

Un essai appelé TEMPO Breast randomisé en phase II est actuellement en cours. Il compare la dose maximale tolérée de vinorelbine orale à la dose de vinorelbine orale métronomique comme thérapie de première intention chez les patients atteints d'un CSM récepteur hormonal positif, HER2 négatif. Des résultats d'essais sont attendus en 2017. Ils permettront de mieux définir la place de ce schéma dans la stratégie de prise en charge du CSM.

#### b) Capécitabine

L'efficacité de la capécitabine administrée avec un programme métronomique a été confirmée par une autre étude italienne de phase II. 58 patients fortement prétraités avec un cancer du sein métastatique ont été inclus. Le médicament a été administré à une dose spécifique une fois par jour. Le critère principal de l'étude était le taux de bénéfice clinique qui a atteint 62% avec une durée médiane de réponse de 7 mois. La durée médiane de la progression (TTP) et de l'OS était respectivement de 7 et 17 mois. Un bénéfice clinique a été enregistré chez 13 patients qui avaient précédemment reçu de la capécitabine de façon intermittente (2000 mg / m<sup>2</sup> / jour les jours 1-14 tous les 21 jours).

### 2. Combinaison de chimiothérapies

#### a) Vinorelbine - Capécitabine

Une étude de phase I-II conduit par un groupe de cliniciens italiens évalue l'utilisation de la vinorelbine avec un schéma métronomique combiné à la capécitabine chez les patients atteints d'un CSM précédemment traité avec des anthracyclines et des taxanes. La vinorelbine a été administrée en trois doses différentes à 3 cohortes de patients (20 à 30 mg / m<sup>2</sup> par semaine) et la capécitabine par voie orale à une dose de 500 mg trois fois par jour en continu. Sur les 31 patients évaluable pour l'efficacité, 58,1% ont obtenu un avantage clinique. En ce qui concerne la sécurité, deux cas de leucopénie de grade 4, un cas de thrombocytopénie de grade 3 et un cas de diarrhée de grade II ont été observés.

#### b) Vinorelbine - Cyclophosphamide

La vinorelbine a été évaluée conjointement avec le cyclophosphamide dans une étude de phase II de Jimenez et al. Dans cette étude, 20 patients précédemment traités avec des anthracyclines et des taxanes ont été évalués. La vinorelbine a été administrée par voie orale à une dose de 60 mg / m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant 3 semaines dans un cycle de

4 semaines, et le cyclophosphamide par voie orale à une dose de 50 mg une fois par jour en continu. Ces données ont confirmé un bénéfice clinique positif (60%), avec une sécurité réconfortante (seulement 1 cas de neutropénie de grade 4) pour cette combinaison.

**Tableau 3 : Essais cliniques et résultats disponibles concernant l'utilisation du schéma métronomique dans le cancer du sein métastatique (89)**

Selected trials of metronomic oral chemotherapy monotherapy in advanced breast cancer [31,72–75]

References	Agents and schedule	N	Line of treatment	ORR, %	CBR, %	PFS/TTP, months	OS, months
Stockler et al. J Clin Oncol 2011 [31]	Capecitabine (650 mg/m <sup>2</sup> bid continuously)	107	1 <sup>st</sup>	20	50	6	NR
Fedele et al Eur J Cancer 2012 [72]	Capecitabine (1500 mg daily continuously)	58	2 <sup>nd</sup> or later	24	62	7	17
Martin et al. Oncologist 2015 [73]	Capecitabine (800 mg/m <sup>2</sup> bid continuously)	97	1 <sup>st</sup> – 3 <sup>rd</sup>	32	71.2	6.8	23.3
Addeo et al. Clin Breast Can 2010 [74]	Oral vinorelbine (70 mg/m <sup>2</sup> weekly fractionated on days 1, 3, and 5 for 3 weeks on, 1 week off)	34	1 <sup>st</sup> (elderly)	38	68	7.7	15.9
De Iulius et al. Tumori 2015 [75]	Oral vinorelbine (30 mg one day on, one day off)	32	1 <sup>st</sup> – 3 <sup>rd</sup> (elderly)	68.7	87.4 <sup>a</sup>	9.2	NR

Selected trials of metronomic oral chemotherapy combinations in advanced breast cancer [79,81,83–92]

Reference	Agents and schedule	N	Line of treatment	ORR, %	CBR, %	PFS/TTP, months	OS, months
<b>Combination oral chemotherapy regimens</b>							
Colleoni et al. Ann Oncol 2002 [79]	Cyclophosphamide (50 mg/day continuously) + methotrexate (2.5 mg bid days 1 and 2 weekly)	63	1 <sup>st</sup> or later	19.0	31.7	2.8	NR
Colleoni et al. Ann Oncol 2006 [81]	Cyclophosphamide (50 mg/day continuously) + methotrexate (2.5 mg bid days 1 and 4 weekly)	90	1 <sup>st</sup> or later	20.9	41.5	3.8	18.2
VICTOR-1 Cazzaniga et al Int J Breast Cancer 2014 [83]	Vinorelbine (20–40 mg daily, d1,3,5 weekly) + capecitabine (500 mg tid continuously)	31	1 <sup>st</sup> or later	16.1	58.1	NR	NR
VICTOR-2 Cazzaniga et al ABC3 2015 [84]	Vinorelbine (40 mg daily, d1,3,5 weekly) + capecitabine (500 mg tid continuously)	85	1 <sup>st</sup> or later	NR	80	NR	NR
VEX trial Montagna et al Eur J Cancer 2015 [85]	Vinorelbine (40 mg daily, d1,3,5 weekly) + capecitabine (500 mg tid continuously) + cyclophosphamide (50 mg daily)	69	1 <sup>st</sup> or later	30.4	78.3	22 for untreated patients; 14 for pretreated patients	NR
Addeo et al Cancer Chemother Pharmacol 2012 [86]	Vinorelbine (70 mg/m <sup>2</sup> daily, d1,3,5 weekly) + temozolomide (75 mg/m <sup>2</sup> d1-21 q4w)	36	1 <sup>st</sup> or later, untreated brain mets	52	77	8	11
Wang et al Cancer Chemother Pharmacol 2012 [87]	Capecitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> bid) + cyclophosphamide (65 mg/m <sup>2</sup> daily) days 1-14 q3w	66	1 <sup>st</sup> – 5 <sup>th</sup>	30.3	53.0	5.2	16.9
Yoshimoto et al Cancer Chemother Pharmacol 2012 [88]	Capecitabine (828 mg/m <sup>2</sup> bid) + cyclophosphamide (33 mg/m <sup>2</sup> bid) days 1-14 q3w	45	1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup>	44.4	57.8	12.3	Not reached
<b>Combinations with targeted agents</b>							
Orlando BMC Cancer 2006 [89]	Cyclophosphamide (50 mg daily) + methotrexate (2.5 mg bid, days 1 and 4 weekly) + trastuzumab (6 mg/kg q3w)	22	1 <sup>st</sup> or later	18	46	6	NR
Dellapasqua et al J Clin Oncol 2008 [90]	Capecitabine (500 mg tid continuously) + cyclophosphamide (50 mg daily) + bevacizumab (10 mg/kg q2w)	46	1 <sup>st</sup> or later	48	68	10.5	NR
Garcia-Saenz et al J Chemother 2008 [91]	Cyclophosphamide (50 mg daily) + methotrexate (1 mg/kg q2w) + bevacizumab (10 mg/kg q2w)	22	2 <sup>nd</sup> or later	31.8	63.6	7.5	13.6
Saloustros et al J BUON 2011 [92]	Vinorelbine (50 mg 3 times a week) + bevacizumab (10 mg/kg q2w)	13	1 <sup>st</sup> or later	7.7	53.8	NR	NR

Abbreviations: bid, twice daily; CBR, clinical benefit rate; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; q2w, every 2 weeks; q3w, every 3 weeks; q4w, every 4 weeks; tid, thrice daily; TTP, time to progression

L'ensemble des études décrites ci-dessus montrent un bénéfice clinique et un taux de contrôle de la maladie en faveur de la chimiothérapie utilisée selon un schéma métronomique. La forme orale est privilégiée lors du développement d'études portant sur le schéma métronomique (Tableau 3).



## D. Limites de la chimiothérapie métronomique

### 1. Recherche de biomarqueurs

Actuellement, l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie métronomique par des biomarqueurs biologiques reste encore en suspens. Plusieurs travaux s'intéressent aux rôles des cellules endothéliales circulantes et à leurs cytokines régulatrices. Les équipes de recherches de Kerbel et de Bertolini ont évalué le taux de cellules épithéliales périphériques dans le sang chez 86 patientes atteintes d'un CSM traité par une association de cyclophosphamide et de méthotrexate à des doses métronomiques. Ils ont démontré qu'au delà d'une certaine concentration de cellules endothéliales périphériques, la survie sans progression et la survie globale étaient meilleures. Pour le moment, aucun consensus n'a été établi pour définir un standard dans les méthodes de dosage.

Des facteurs pro- et anti angiogène sont à l'étude comme biomarqueur ; aucun facteur n'a donné de résultats uniformes permettant de statuer sur la réponse tumorale.

Cependant, la mesure de l'ADN tumoral circulant semble être une piste pour évaluer la réponse au traitement. Des chercheurs ont constaté une diminution importante de la concentration d'ADN tumoral circulant dans les groupes de patients étant traités par une association de chimiothérapie métronomique avec les thérapies antiangiogéniques (90).

### 2. Possibilité de résistances acquises aux antiangiogéniques

Certaines études précliniques et cliniques semblent mettre en évidence l'acquisition d'une résistance à l'activité anti angiogénique des chimiothérapies à doses métronomiques. Trois mécanismes ont été suggérés :

- La sélection des cellules tumorales moins dépendantes de l'angiogénèse tumorale ;
- Le surnombre de facteurs de croissance pro-angiogénique ;
- Les vaisseaux sanguins de la tumeur qui a force d'être ciblés se couvrent de péricytes et deviennent moins sensibles aux anti angiogéniques (90).

## **VI. Perspectives de la chimiothérapie métronomique dans le cancer du sein métastatique**

### **A. Une alternative chez le sujet âgé**

La chimiothérapie métronomique est une option bien tolérée et ce même chez les femmes âgées. Cependant peu de personnes âgées participent aux essais cliniques, ce qui rend difficile l'établissement d'un standard de traitement pour ce type de population. Le développement d'études cliniques en oncogériatrie permettrait d'évaluer la réponse au schéma métronomique. Ce schéma est prometteur ; il ralentit la progression tumorale ; il permet de diminuer le traumatisme causé par la perfusion intraveineuse et si les études cliniques le confirment, une meilleure tolérance.

### **B. Un impact pharmaco-économique acceptable**

L'innovation des thérapies ciblées engendre un coût supérieur calculé en fonction du bénéfice apporté dans le traitement de la pathologie. Les molécules de chimiothérapie sont disponibles depuis longtemps et donc peu chères en comparaison aux nouvelles thérapies. La meilleure connaissance des chimiothérapies et leur optimisation constituerait une alternative solide dans le CSM. La disponibilité de la forme orale permet également de diminuer les coûts liés à l'utilisation de place en hôpital de jour.

### **C. L'adaptation de l'organisation des soins**

Le mode de financement des établissements de santé en France repose sur la mesure de leur activité. L'introduction des chimiothérapies orales bouscule l'organisation actuelle des soins. Le patient se rend à l'hôpital lors de l'instauration de son traitement mais il n'a pas vocation à revenir pour effectuer ses autres prises de chimiothérapies orales. Ce mode d'administration impacte la structure hospitalière en diminuant son activité et donc ses recettes. D'autres part, le patient nécessite d'être beaucoup plus éduqué sur son traitement, ces effets indésirables et son observance. Les hôpitaux s'organisent avec la mise en place d'un suivi téléphonique par une infirmière. Néanmoins, des adaptations restent à faire que ce soit du côté du mode de financement de la structure hospitalière, de la formation des professionnels de santé de ville ou encore de l'éducation thérapeutique des patients (92).

### **D. Le contrôle tumoral à long terme**

Des études in vitro ont montré que le retrait de l'agent anticancéreux induit une apoptose des cellules cancéreuses circulantes et une inhibition de la croissance tumorale. Cela semble suggérer que les pauses thérapeutiques auraient un intérêt pour prolonger la réponse tumorale aux traitements métronomiques. Ce processus est appelé « privation de



dépendance » : des recherches approfondies permettront de confirmer ce potentiel effet (90).

D'autre part l'inhibition de l'angiogenèse apportée par le schéma métronomique représente un mécanisme capable de contourner la résistance acquise aux agents antinéoplasiques. Le schéma métronomique est une approche alternative pour restaurer la sensibilité tumorale à la chimiothérapie.

### **E. La combinaison de la chimiothérapie métronomique aux thérapies ciblées**

Plusieurs axes de recherches sont à l'étude actuellement :

- L'association d'anti-angiogéniques à des agents de chimiothérapie à dose métronomique. Il a été démontré que le VEGF protégeait les cellules endothéliales de l'action du docétaxel (93).
- L'association d'hormonothérapie à des agents de chimiothérapie à dose métronomique ;
- L'association d'immunothérapie à des agents de chimiothérapie à dose métronomique.

## Conclusion

Bien que le traitement du cancer du sein métastatique soit principalement palliatif, l'intérêt des stratégies visant à optimiser le traitement et prolonger la survie demeure important. Le cancer du sein métastatique est sensible à la chimiothérapie mais avec une grande variabilité de réponse selon le traitement, les caractéristiques du patient et de la maladie. Même si la durée de traitement et la réponse diminuent au fur et à mesure des lignes de traitements, un certain nombre de patients continue à répondre au cours des lignes de traitements bien après la première ligne, permettant d'améliorer leur survie. Actuellement, la meilleure séquence de traitements et sa durée optimale demeurent encore à l'étude.

L'ABC3 a évalué la chimiothérapie métronomique comme une option de traitement très intéressante en particulier chez les patientes ne nécessitant pas une réponse tumorale rapide.

Actuellement, la base de données Medline qui recense l'ensemble des publications scientifiques, regroupe 50 000 publications sur le cancer du sein métastatique dont 100 seulement concernent le schéma métronomique. Sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), centralisant l'ensemble des essais cliniques, seulement 1% des études publiées dans le cancer du sein portent sur le stade métastatique. 25% de ces études concernent le schéma métronomique : le cancer du sein métastatique représente la tumeur disposant le plus de données sur ce schéma. Les essais cliniques actuellement disponibles sont des études de phase II. Les résultats des études de phases III permettront d'entériner la place du schéma métronomique dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique.

Les nouvelles thérapeutiques défient la place de la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique. Les cancers triples négatifs représentent le sous-type le plus agressif et pour lequel la chimiothérapie reste aujourd'hui la seule option thérapeutique. Son association avec les dernières avancées thérapeutiques telles que les immunothérapies, qui visent à aider le système immunitaire à se défendre contre les cellules tumorales, laisse présager une révolution dans l'avenir de la prise en charge.

## Bibliographie

1. Le plan cancer [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.gouvernement.fr/action/le-plan-cancer>
2. Les 17 objectifs du Plan - Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan>
3. Objectif 3 : Accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques - Les 17 objectifs du Plan | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan/Objectif-3-Accompagner-les-evolutions-technologiques-et-therapeutiques>
4. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
5. Dauzat A, Dubois J, Mitterand H. Nouveau dictionnaire étymologique. Paris: France loisirs; 1980.
6. Le cancer à travers les siècles... [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: [/article/105\\_le-cancer-a-travers-les-siecles](/article/105_le-cancer-a-travers-les-siecles)
7. Celse. Celse, Vitruve, Censorin. (Oeuvres complètes), Frontin (des aqueducs de Rome): avec la traduction en français. J. J. Dubochet le chevalier et Comp; 1846. 726 p.
8. Historique du Cancer - Institut Jules Bordet - Bruxelles [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <https://www.bordet.be/fr/presentation/historic/cancer/cancer.htm>
9. Rouesse J. Une histoire du cancer du sein en Occident: Enseignements et réflexions. Springer Science & Business Media; 2013. 245 p.
10. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Chimiothérapie conventionnelle – Médicaments - Les principes généraux [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-principes-generaux.html>

11. Robert J. Médicaments anticancéreux: de la chimiothérapie cytotoxique aux thérapies ciblées [Internet]. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/S0007455115305506/1-s2.0-S0007455115305506-main.pdf?\\_tid=525c5eae-8a76-11e7-bc73-00000aab0f02&acdnat=1503762825\\_05d45dd868557d848925a13ea022e122](http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/S0007455115305506/1-s2.0-S0007455115305506-main.pdf?_tid=525c5eae-8a76-11e7-bc73-00000aab0f02&acdnat=1503762825_05d45dd868557d848925a13ea022e122)
12. refces\_k\_du\_sein\_vf.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces\\_k\\_du\\_sein\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf)
13. Le point sur le cancer du sein - Décryptages | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Decryptages/Le-point-sur-le-cancer-du-sein>
14. Recommandations [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.oncolr.org/fr/espace-professionnels/recommandations\\_506.html](http://www.oncolr.org/fr/espace-professionnels/recommandations_506.html)
15. Cancer: prévention et dépistage | Ligue contre le Cancer [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: [https://www.ligue-cancer.net/article/743\\_prevention-les-mecanismes-d-action](https://www.ligue-cancer.net/article/743_prevention-les-mecanismes-d-action)
16. risque\_cancer\_sein.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.inserm.fr/content/download/10174/75953/version/2/file/risque\\_cancer\\_sein.pdf](http://www.inserm.fr/content/download/10174/75953/version/2/file/risque_cancer_sein.pdf)
17. Principaux facteurs de risque de cancer - Comment prévenir au mieux les cancers ? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
18. Saglier J, Gligorov J, Namer M. Cancers du sein nouveaux traitements, nouveaux médicaments. Paris: O. Jacob; 2014.
19. general.jpg (JPEG Image, 530 × 237 pixels) [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/var/inca/storage/images/media/images/campagne-prevention-juin-2015-quizz-hierarchisation-des-risques/general/1454252-1-fre-FR/general.jpg>
20. L'allaitement diminue le risque de cancer du sein [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://sante.journaldesfemmes.com/genital-urinaire/1104318-10-idees-recues-sur-le-cancer-du-sein/1104337-allaitement>
21. Un nouveau plan de dépistage du cancer du sein. La Croix [Internet]. 6 avr 2017 [cité 22 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/Un-nouveau-plan-depistage-cancer-sein-2017-04-06-1200837711>

22. Dépistage du cancer du sein : vous avez moins de 50 ans - Dépistage du cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Vous-avez-moins-de-50-ans>
23. Télomères et télomérase [Internet]. [cité 17 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/telomeres-et-telomerase>
24. Le cycle cellulaire - Cours de biologie, sur eBiologie [Internet]. [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.ebiologie.fr/cours/s/24/le-cycle-cellulaire>
25. Hames BD, Hooper NM, Houghton JD. Biochimie. Paris: Berti; 2000.
26. Delamare J, Garnier M. Dictionnaire des termes de médecine. Paris: Maloine; 1999.
27. Anatomie du sein - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
28. Cancers du sein - Les maladies du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
29. Anatomie pathologique générale - Faculté Broussais - Hôtel-Dieu [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: [http://anopathbhd.free.fr/cours/tumoral/dissemination\\_cancereuse.html](http://anopathbhd.free.fr/cours/tumoral/dissemination_cancereuse.html)
30. INCa. Cancers du sein /du diagnostic au suivi [Internet]. 2016 [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/164989/2115178/file/Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf>
31. Diagnostic - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic>
32. Examen anatomopathologique - Diagnostic | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Examen-anatomopathologique>
33. FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.1.3.html>

34. Les stades du cancer - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-stades-du-cancer#top>
35. Les grades du cancer - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
36. Grading histologique du cancer du sein [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06\\_Classification/sch04\\_sein/sch04\\_br20.php](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06_Classification/sch04_sein/sch04_br20.php)
37. cancers-sein-institut-curie\_0.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.cancersdusein.curie.fr/sites/default/files/cancers-sein-institut-curie\\_0.pdf](http://www.cancersdusein.curie.fr/sites/default/files/cancers-sein-institut-curie_0.pdf)
38. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* févr 2011;5(1):5-23.
39. Penault-Llorca F. Cancer du sein et HER2. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2003.
40. Des cancers du sein très différents | Cancers du Sein [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://cancersdusein.curie.fr/fr/infos-cancers-du-sein/des-cancers-du-sein-tres-differents/des-cancers-du-sein-tres-differents-00756>
41. La biologie moléculaire [Internet]. [cité 25 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.aphp.fr/la-biologie-moleculaire>
42. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Localisations – Cancers féminins – Cancer du sein - Formes de la maladie - La classification biomoléculaire [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-classification-biomoleculaire.html>
43. Sicard J, Véron F. EPCO LIVE Cancer 2016 — Points de vue des pharmaciens sur les faits marquants de l'ASCO 2016 (Chicago, 3–7 juin 2016). *Oncologie.* 21 oct 2016;1-23.
44. Breast Cancer, McMaster Pathophysiology review [Internet]. Disponible sur: <http://www.pathophys.org/breast-cancer/>
45. Delalogue S, Bachelot T, Bidard F-C, Espie M, Brain E, Bonnefoi H, et al. Dépistage du cancer du sein : en route vers le futur. *Bull Cancer (Paris).* sept 2016;103(9):753-63.
46. RDP\_2017\_5\_557.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2017]. Disponible sur: [http://ns226617.ovh.net/RDP/2017/5/RDP\\_2017\\_5\\_557.pdf](http://ns226617.ovh.net/RDP/2017/5/RDP_2017_5_557.pdf)

47. Expérimentation du parcours - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Experimentation-du-parcours>
48. NewsLetter Mobile - ONP [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: [http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/mercure\\_letter\\_mobile/accueil-lettre-39/Plan-cancer-2014-2019-les-pharmaciens-appelles-a-s-impliquer](http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/mercure_letter_mobile/accueil-lettre-39/Plan-cancer-2014-2019-les-pharmaciens-appelles-a-s-impliquer)
49. Les acteurs de la recherche - Comprendre la recherche | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/Les-acteurs-de-la-recherche>
50. Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) | Oncolor [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.oncolor.org/espace-professionnels/reunions-de-concertations-pluridisciplinaires-rcp/>
51. Organisation des soins en cancérologie - Ref : RECOMGOSK16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Organisation-des-soins-en-cancerologie>
52. Media P. Cancer du sein métastatique de nouvelles données montrent que, l'efficacité des traitements diminue après chaque ligne de traitement [Internet]. Capital.fr. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.capital.fr/bourse/communiques/cancer-du-sein-metastatique-de-nouvelles-donnees-montrent-que-l-efficacite-des-traitements-diminue-apres-chaque-ligne-de-traitement-1172832>
53. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 28 avr 2015;112(9):1445-51.
54. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer — NEJM [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413513>
55. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) | ESMO [Internet]. [cité 13 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/3rd-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-3>
56. Points sur ... [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/genetic/mutation/html/pointp53.htm>

57. Traitement [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.cbcf.org/fr-fr/central/AboutBreastCancerMain/MetastaticBreastCancer/Pages/Treatment.aspx>
58. Traitement cancer - Les différents traitements du cancer | Roche [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitements-cancer.html>
59. André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*. juill 2014;11(7):413-31.
60. Reprise des anthracyclines en phase métastatique du cancer du sein : une stratégie efficace [Internet]. [cité 24 août 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18863.pdf>
61. VIDAL - Méthotrexate [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>
62. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
63. Les mécanismes de l'hormonothérapie | L'hormonothérapie [Internet]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <http://1dayforwomenwelove.com/L-hormonotherapie/les-mecanismes-de-l-hormonotherapie.html>
64. VIDAL - Fulvestrant [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22740/fulvestrant/>
65. Chapitre\_10.pdf [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g10\\_Hormonotherapie/Chapitre\\_10.pdf](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g10_Hormonotherapie/Chapitre_10.pdf)
66. Hormonothérapie - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
67. RCP pertuzumab [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161027136303/anx\\_136303\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161027136303/anx_136303_fr.pdf)



68. Compatibility and stability of pertuzumab and trastuzumab admixtures in i.v. infusion bags for coadministration (PDF Download Available) [Internet]. ResearchGate. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/233887795\\_Compatibility\\_and\\_stability\\_of\\_pertuzumab\\_and\\_trastuzumab\\_admixtures\\_in\\_iv\\_infusion\\_bags\\_for\\_coadministration](https://www.researchgate.net/publication/233887795_Compatibility_and_stability_of_pertuzumab_and_trastuzumab_admixtures_in_iv_infusion_bags_for_coadministration)
69. RCP lapatinib [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135381/anx\\_135381\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135381/anx_135381_fr.pdf)
70. RCP TDM-1 [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf)
71. Mille D. Actualités HER2 2013 [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Contenu/Lists/Items/Attachments/218/Actualit%C3%A9s%20HER2%202013%20Dr%20Dominique%20Mille%20Medipole%20de%20Savoie.pdf>
72. RCP everolimus [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx\\_135037\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx_135037_fr.pdf)
73. Les inhibiteurs du VEGF [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-de-l-angiogenese/les-inhibiteurs-du-vegf.html>
74. Inhibiteurs de CDK 4/6 et cancers du sein métastatiques hormonodépendants - Figure 2 [Internet]. [cité 11 août 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/ressources/inhibiteurs-cdk-4-6-cancers-sein-metastatiques-hormonodependants-figure-2>
75. IBRANCE® (palbociclib) reçoit une AMM européenne pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH /HER2- [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://kdc.pm/2KY>
76. D'accès P. Therapie ciblée : une révolution médicale ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: [/article/28456\\_therapie-ciblee-une-revolution-medicale](#)
77. Inhibiteurs de CDK4/6 et cancers du sein métastatiques hormonodépendants [Internet]. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24472.pdf>

78. HAS - Synthèse d'avis de la commission de la transparence - Avastin [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/avastin\\_sein\\_synthese\\_ct14879.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/avastin_sein_synthese_ct14879.pdf)
79. Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux [Internet]. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/B9782294734885000317/3-s2.0-B9782294734885000317-main.pdf?\\_tid=4916733c-8a5f-11e7-97a0-00000aab0f6b&acdnat=1503752931\\_a8f02ab8efdbca88bab3d77020623106](http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/B9782294734885000317/3-s2.0-B9782294734885000317-main.pdf?_tid=4916733c-8a5f-11e7-97a0-00000aab0f6b&acdnat=1503752931_a8f02ab8efdbca88bab3d77020623106)
80. Kareva I, Waxman DJ, Klement GL. Metronomic chemotherapy: An attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance. *Cancer Lett.* 28 mars 2015;358(2):100-6.
81. Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. *Actualités Pharmaceutiques* [Internet]. nov 2014 [cité 26 août 2017]; Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/S0515370014003243/1-s2.0-S0515370014003243-main.pdf?\\_tid=ef5de6f2-8a60-11e7-834d-00000aab0f6b&acdnat=1503753639\\_f857ba4d34fc08e1b93dc6fd7f968667](http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/S0515370014003243/1-s2.0-S0515370014003243-main.pdf?_tid=ef5de6f2-8a60-11e7-834d-00000aab0f6b&acdnat=1503753639_f857ba4d34fc08e1b93dc6fd7f968667)
82. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest.* 15 avr 2000;105(8):1045-7.
83. Prévenir les erreurs médicamenteuses liées aux insulines - « Never Event » INSULINE - L'insulinothérapie [Internet]. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/insuline\\_web\\_gen\\_web/co/insulinothérapie.html](http://www.omedit-centre.fr/insuline_web_gen_web/co/insulinothérapie.html)
84. Cazzaniga ME, Dionisio MR, Riva F. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients. *Cancer Lett.* 1 août 2017;400:252-8.
85. Rajasekaran T, Ng Q-S, Tan DS-W, Lim W-T, Ang M-K, Toh C-K, et al. Metronomic chemotherapy: A relook at its basis and rationale. *Cancer Lett.* 1 mars 2017;388:328-33.
86. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* juin 2004;4(6):423-36.
87. Les nouvelles thérapies ciblées : Fondation contre le cancer [Internet]. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.be/sites/default/files/publication/4.5.9%20Th%C3%A9rapies%20cibl%C3%A9es%20-%20BRO%20-%202014.12.pdf>
88. Ghiringhelli F. Effet du cyclophosphamide à dose métronomique sur les lymphocytes T régulateurs chez l'homme. 2006. 162 p.

89. Cardoso F, Colleoni M, Di Leo A, Francia G, Gennari A, Gligorov J, et al. Oral chemotherapy in advanced breast cancer: expert perspectives on its role in clinical practice. *Cancer Treat Commun.* 1 juin 2016;6:S1-10.
90. Benbrahim Z, Massard C, El Mesbahi O. Chimiothérapie métronomique en 2011 : actualités et perspectives. *Bull Cancer (Paris).* 1 déc 2011;98(12):1447-54.
91. La lettre du Cancérologue. Taxol 10 Après [Internet]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/5574.pdf>
92. Financement des établissements de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2010 [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/article/financement-des-etablissements-de-sante>
93. Mécanismes de résistance aux thérapeutiques moléculaires ciblées dans le cancer du sein : constats et perspectives [Internet]. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/S0007455117300929/1-s2.0-S0007455117300929-main.pdf?\\_tid=257321fe-8a74-11e7-b0a7-00000aab0f27&acdnat=1503761890\\_2e454c061fff2642f8e28e179bccb11](http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/S0007455117300929/1-s2.0-S0007455117300929-main.pdf?_tid=257321fe-8a74-11e7-b0a7-00000aab0f27&acdnat=1503761890_2e454c061fff2642f8e28e179bccb11)



N° d'identification :

**TITRE**

**Place du schéma métronomique dans les stratégies  
d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du  
cancer du sein métastatique**

Thèse soutenue le 28 septembre 2017

Par Héléna DEMARQUET

**RESUME :**

Le cancer du sein métastatique est une maladie incurable : prolonger la survie tout en préservant la qualité de vie des patients est le point d'ancrage de la prise en charge. La majorité des cas de cancers du sein métastatiques apparaît suite à la rechute d'un cancer du sein localisé préalablement traité. Historiquement, la chimiothérapie constituait le traitement de référence. Depuis quelques années, la découverte des biomarqueurs moléculaires et l'émergence des thérapies ciblées ont bousculé les stratégies de prise en charge. On distingue désormais les stratégies de traitement des cancers du sein métastatiques par leurs caractéristiques moléculaires. Néanmoins, les toxicités et les résistances qui émergent, nécessitent de repenser les traitements et de les optimiser. Des études ont mis en évidence un mécanisme différent de la chimiothérapie à une dose métronomique. Deux molécules sont autorisées sur le marché avec ce schéma dit « métronomique » et sont utilisées plus ou moins précocément dans la stratégie thérapeutique. Le schéma métronomique a démontré son efficacité et sa bonne tolérance. Il apporte une nouvelle perspective à l'utilisation de la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique.

**MOTS CLES :** Cancer du sein métastatique ; schéma métronomique ; recommandations ; chimiothérapie orale ; optimisation ; stratégie thérapeutique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Stéphane GIBAUD Praticien Hospitalier	Pharmacie du Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <b>X</b>
M. Gérard MILANO Docteur en Sciences	Laboratoire d'Oncopharmacologie Centre Antoine Lacassagne	<b>Thème</b> <b>3</b>

<b><u>Thèmes</u></b>	<b>1 – Sciences fondamentales</b> <b>3 – Médicament</b> <b>5 - Biologie</b>	<b>2 – Hygiène/Environnement</b> <b>4 – Alimentation – Nutrition</b> <b>6 – Pratique professionnelle</b>
----------------------	---	--

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28/09/2017

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Héléna DEMARQUET

Sujet : Place du schéma métronomique dans les stratégies d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du cancer du sein métastatique

Jury :

Président et codirecteur : M. Stéphane GIBAUD,  
Maître de Conférences et Pharmacien  
Directeur : M. Gérard MILANO, Biologiste  
Juges : Mme Hanane AMAL BEN AHMED, Pharmacien  
Mme Haifa ALLOUCHE, Médecin

Vu,

Nancy, le

21 Août 2017

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. S. GIBAUD

M. Gérard MILANO

H. ALLOUCHE

H. S. GIBAUD

Vu et approuvé,

Nancy, le 4.09.2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le

8 SEP. 2017

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9983