Résistance à l'hormonothérapie et mutations ESR1 dans les cancers du sein

Sophie Léonard

▶ **To cite this version:**

Sophie Léonard. Résistance à l'hormonothérapie et mutations ESR1 dans les cancers du sein. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298127

HAL Id: hal-03298127
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298127

Submitted on 23 Jul 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

2020

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 15 juin 2020 sur un sujet dédié à :

RESISTANCE À L'HORMONOTHERAPIE ET MUTATIONS *ESR1* DANS LES CANCERS DU SEIN

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sophie LEONARD**

née le 07 Octobre 1993 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur
Juges : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur
M. Alexandre HARLE, MCU-PH
M. Vincent MASSARD, Oncologue médical
Mme. Marie SOCHA, MCU-PH

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication	Marie-Paule SAUDER
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référente dotation sur projet (DSP)	Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Pierre LEROY
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Philippe MAINCENT
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
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*
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

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hémato*logie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ¤	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT ¤	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN ¤	*86*	*Chimie thérapeutique*
Cédric BOURA ¤	*86*	*Physiologie*
Sandrine CAPIZZI BANAS	*87*	*Parasitologie*
Antoine CAROF □	*85*	*Informatique*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Natacha DREUMONT ¤	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY ¤	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS ¤	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
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*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*
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*
Arnaud PALLOTTA	*86*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
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 ZAIOU ¤	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

 En attente de nomination

¤ *Maître de conférences titulaire HDR*

***** *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 DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

« 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 ».

Remerciements

A Monsieur Jean-Louis Merlin, Professeur à la faculté de Pharmacie de Nancy,
Pour avoir accepté la présidence et la direction de mon jury de thèse ainsi que pour son enseignement tout au long de mon cursus.
Sincères remerciements.

A Monsieur Alexandre Harle, Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Nancy,
Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse ainsi que pour toutes les connaissances en cancérologie apportées tout au long de mon cursus.
Sincères remerciements.

A Monsieur Vincent Massard, Oncologue médical à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,
Pour avoir volontiers accepté de juger mon travail.
Sincères remerciements.

A Madame Marie Socha, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,
Tout d'abord merci pour ces 6 années d'enseignements en pharmacologie. Merci de vous être intéressée à mon travail et d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.
Sincères remerciements.

A mes parents, pour leur soutien durant toutes ces années d'études. Sans celui-ci, ces 6 années auraient été beaucoup plus difficiles.
Merci Maman pour tes bons petits plats que j'emportais souvent le dimanche soir avec moi. Merci pour tout l'amour que tu me transmets.
A Papa, malgré tes mises en garde j'ai su te prouver que j'avais les capacités pour réussir dans le milieu médical. J'espère te rendre fier.
Cette réussite est aussi la vôtre. Merci pour tout.

A tous les membres de ma famille également présents depuis toutes ces années.
Mamie Marie-Thérèse, toi que le cancer du sein n'a pas épargné, tu t'es toujours battue, ce sujet de thèse t'est dédié. Papi Armand, la force tranquille, toujours apaisant et de bon conseil.
Marraine, toi qui es également pharmacien et qui as su me donner les bons conseils pour réussir. Merci à toi également tonton Philippe pour tes conseils concernant l'avenir de la pharmacie !
Papi Jacky, Mamie Madeleine, pour tous les mardis midi passés chez vous et bien plus, votre soutien a été d'une grande aide car vous avez toujours cru en moi.
Tata Rosario, tonton Didier, merci pour les bons repas de famille du dimanche qui ont aussi permis de me vider la tête !

A mes cousins de Lorraine, Céline future pharmacien également, Magali et Jérôme, c'était un plaisir de vous retrouver le dimanche et de changer d'air, alors merci !
A mes cousins parisiens, Bénédicte et Guillaume, vous êtes loin mais vous retrouver quelques jours pour Noël m'a également permis de puiser de la motivation pour continuer.

A toi Loïc, pharmacien hors pair et membre intégrant de ma famille. Tout d'abord collègue ou surtout formateur puis amant, merci pour ton positivisme inégalable et ta joie de vivre. Merci également d'avoir pris le temps de relire ma thèse à maintes et maintes reprises afin de peaufiner les moindres détails. Pour tous les moments de stress que tu as su effacer, et tous les moments de bonheur que tu m'apportes tous les jours, merci ! Car tu m'as attendue, je nous souhaite maintenant de créer la pharmacie qui nous ressemblera à tous les deux. Je t'aime.

A Jade, pour toutes ces séances de ronron-thérapie. Depuis ton arrivée, je ne me suis plus jamais sentie seule.

A mes amis présents, plus que jamais.
A Manon, ma meilleure amie depuis le lycée, alchimie parfaite et délires en tous genres. Amoureuses de pizzas et raclettes, merci de m'avoir soutenue jusqu'au bout, bien au-delà de la fac.
A Anaïs, collègue de TP depuis le premier jour, amie et voisine, merci ma binôme adorée de m'avoir supportée, nous y sommes arrivées !
Merci Steven également, on aura bien ri durant toutes ces années qui finalement sont passées bien vite.
A Hélène, studieuse étudiante et superbe amie. Tu es une maman formidable, l'éloignement ne nous séparera pas.
A mes amis rencontrés sur les bancs de la PACES à Metz.
A Orianne, Benoît, Romain et Matthieu, on peut être si fiers de notre parcours, amis médecins !
A Charlotte, toi qui vas très certainement passer ta thèse dans quelques mois également, à mon amie stressée, plus que moi encore ! Merci pour tout.
Aux « copines de danse », Lison et Pauline, vous qui m'avez vue plus d'une fois pleurer et danser en même temps, merci de vous être intéressées à un milieu totalement différent du vôtre. Par-dessus tout, merci pour votre amitié sans faille.

A Madame Weizman, maître de stage qui avez su me former et m'inculquer les règles pour devenir un pharmacien respecté. Merci pour tout.

A mes collègues rencontrées lors de mes expériences professionnelles.
A Laure et à Céline de la pharmacie des Hauts de Vallières, merci pour votre patience lors de mes premiers pas derrière un comptoir !
A Géraldine, Elodie, Marina et Chloé de la pharmacie de l'Amphithéâtre, merci pour votre soutien et votre gentillesse. Vous avez été des collègues en or.

Je sais que la phrase « vous le rangez où ça ? » raisonnera encore très longtemps dans votre tête ! A Justine, collègue et amie, future mariée, merci d'avoir été là quand il le fallait et merci pour tous ces fous rires.

A toutes les personnes qui m'ont formée au métier de pharmacien d'officine, merci surtout pour votre patience.

Pour finir, merci à toutes les personnes que j'oublie certainement.

-

Ces remerciements ont un sentiment d'inachevé car en ce jour de soutenance et de fin d'épidémie de COVID-19, je ne peux pas vous compter à mes côtés. L'année 2020 nous laissera un arrière-goût amer mais c'est avec plaisir que je vous exposerai, plus tard, le fruit de longs mois de travail.

SOMMAIRE

Introduction **3**

I. Généralités sur le cancer du sein **5**

A. Qu'est-ce que le cancer du sein ? **6**

B. Epidémiologie et facteurs de risque **9**

II. L'hormonothérapie **21**

A. Les anti-œstrogènes **23**

1. Les SERM 24
2. Les SERD 26

B. Les anti-aromatases **28**

C. Les agonistes de la LH-RH **34**

D. Les effets secondaires possibles **37**

1. La fatigue/asthénie 37
2. Les nausées/vomissements 37
3. La prise de poids 37
4. La baisse de libido 38
5. La « ménopause » provoquée par le traitement 38
6. La réaction de flambée tumorale 38
7. La diarrhée 38
8. Les arthralgies et/ou myalgies 39
9. Les accidents vasculaires 39
10. L'ostéoporose 39
11. Le cancer de l'utérus 40

E. Gérer les effets secondaires **41**

1. La fatigue/asthénie 41
2. Les nausées/vomissements 41
3. La prise de poids 42
4. La baisse de libido 42
5. La « ménopause » provoquée par le traitement 42
6. La diarrhée 43
7. Les arthralgies et/ou myalgies 43
8. L'ostéoporose 43

III. Résistance à l'hormonothérapie et mutations *ESR1* **45**

A. Mécanismes de mutations **46**

1. Mutations du gène *ESR1* 46
2. Translocation chromosomique *ESR1* 48

B. Méthodes de détection des mutations *ESR1* **52**

C. Quels traitements en cas de résistance ? **59**

Conclusion **69**

Table des illustrations **72**
Index des tableaux **74**
Bibliographie **75**
Sites internet consultés **85**

Introduction

Le cancer du sein est celui touchant le plus les femmes dans le monde. L'allongement de l'espérance de vie dans les pays industrialisés est pour beaucoup dans la progression des cancers et notamment, du cancer du sein. C'est dans les pays en voie de développement que la mortalité par cancer du sein est la plus importante. En effet, le peu de programmes de dépistage précoce engendre de nombreuses découvertes tumorales à des stades avancés, de plus en plus difficiles à traiter (Selon l'OMS, s.d.).

Dans les pays développés, l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des cancers du sein est en constante évolution et permet une prise en charge au cas par cas selon chaque patiente. Le choix des traitements dépend majoritairement de la localisation et du stade de la tumeur. Cependant, l'équipe médicale doit prendre en compte l'âge et l'état général des patientes. La chirurgie est considérée comme le traitement de référence des cancers du sein car l'analyse anatomopathologique de la tumeur réséquée permettra d'orienter l'équipe soignante pour la suite du traitement. L'étude des ganglions lymphatiques irriguant la tumeur est systématiquement effectuée. La première technique est un curage ganglionnaire qui consiste en un retrait de la chaîne de ganglions associée. La seconde est la méthode du ganglion sentinelle : les chirurgiens vérifient que le premier ganglion de la chaîne ganglionnaire ne soit pas porteur de foyers cancéreux secondaires. A la suite d'une tumorectomie, il est possible d'avoir recours à la radiothérapie. Cette méthode permet un traitement local des cellules cancéreuses ayant pu échapper à l'opération. Outre le recours à la radiothérapie, il est possible que la chirurgie soit complétée de cures de chimiothérapie : on parle de *protocole* de chimiothérapie adjuvante. Très souvent avant 50 ans, ou pour les femmes non ménopausées, ce protocole est proposé seul ou en association à l'hormonothérapie. Parmi les traitements anticancéreux les plus innovants, on trouve les thérapies ciblées, qui contrairement à la chimiothérapie, permettent d'agir directement sur les foyers cancéreux diminuant ainsi les effets secondaires souvent redoutés. L'hormonothérapie est également de plus en plus utilisée. Elle a pour but, lorsqu'elle est administrée après des cures de chimiothérapie, de diminuer le risque de récidives. En effet, le principe général de l'hormonothérapie est de bloquer l'action des hormones sexuelles (œstrogène et/ou progestérone) sur leurs récepteurs (respectivement abrégés « RE » et « RP »). Pour que le traitement soit efficace, les cancers doivent donc être « hormonosensibles », ou également appelés « cancers luminaux », c'est-à-dire qu'ils doivent exprimer les récepteurs aux hormones sexuelles. C'est le cas de plus de 70% des cancers du sein. Les cancers présentant l'expression de ces récepteurs sont associés à un meilleur pronostic que les cancers qui ne les expriment pas. Les molécules les plus utilisées pour bloquer ces récepteurs sont les anti-œstrogènes (tamoxifène, torémifène et fulvestrant) et les anti-aromatases (exémestane, anastrozole et létrozole) (ESPIE M., 2020).

Si pour certaines patientes, l'hormonothérapie se révèle particulièrement efficace, pour d'autres il apparaît de plus en plus d'échecs au traitement. En effet, certaines mutations observées au niveau du récepteur aux œstrogènes sont responsables de résistances, notamment aux anti-aromatases (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

I. Généralités sur le cancer du sein

A.Qu’est-ce que le cancer du sein ?

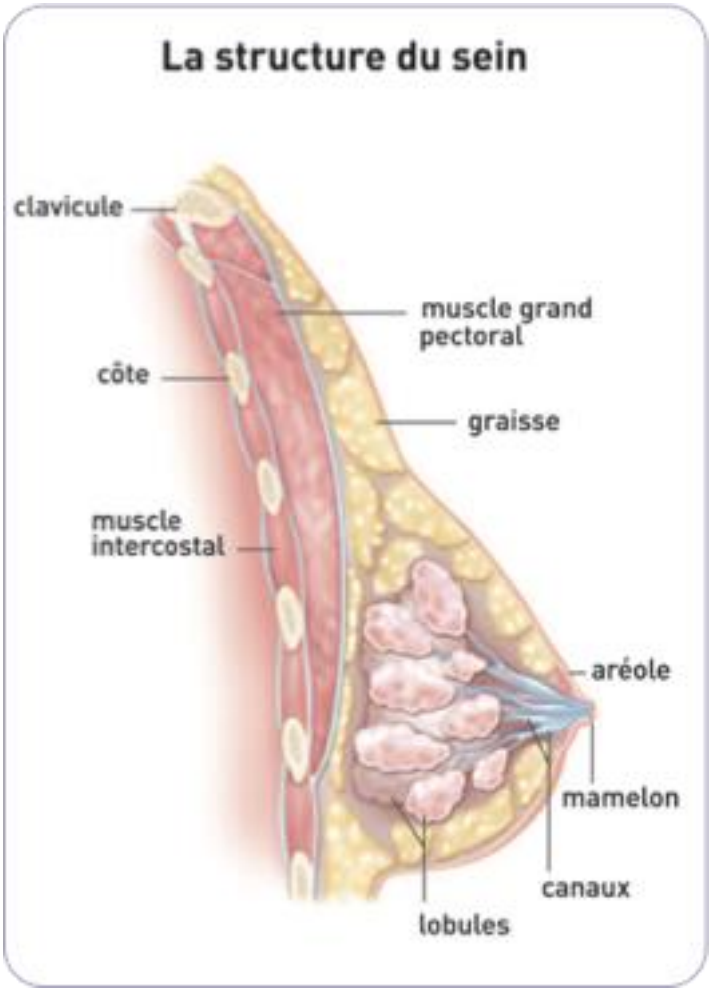

Figure 1 : Structure normale du sein (Institut National Du Cancer, 2016)

Le cancer du sein se développe au niveau de la glande mammaire. Le développement de cette glande est régulé par des hormones sexuelles : les œstrogènes et la progestérone. Les œstrogènes jouent un rôle important, notamment au cours de la puberté et de la grossesse. Quant à la progestérone, elle permet la différenciation des cellules du sein et prépare l’utérus à une éventuelle grossesse. Lors d’un cancer, on observe la formation d’une masse, résultat de la transformation et multiplication de façon anarchique, d’une cellule initialement saine. Cette masse est également appelée tumeur maligne ou tumeur cancéreuse (Selon l’Institut National Du Cancer, 2016).

La tumeur est maligne lorsque les cellules cancéreuses ont la capacité d’envahir les tissus environnants ou de se propager pour former des métastases à des régions éloignées de la tumeur initiale. 95% des cancers du sein sont des adénocarcinomes, c’est-à-dire qu’ils se développent à partir de cellules épithéliales des glandes mammaires.

Le plus souvent, la tumeur naît au niveau des cellules des canaux qui transportent le lait jusqu'au mamelon, ce n'est que plus rarement qu'elle croît au niveau des lobules, dans les glandes qui fabriquent le lait maternel (cf. figure 1).

Lors de la découverte de la tumeur à un stade peu avancé, on parle de carcinome *in situ* ; les cellules cancéreuses sont limitées en nombre et en capacité d'invasion. Si ces cellules parviennent néanmoins à franchir la membrane basale, elles peuvent infiltrer le tissu environnant : on parle alors de cancer ou carcinome infiltrant. Ces cellules déréglées ont parfois la capacité de se détacher de la tumeur d'origine et de migrer à travers les réseaux veineux et lymphatiques. Elles peuvent ensuite former des tumeurs à distance appelées métastases (Selon l'Institut National Du Cancer, 2016).

Un cancer du sein peut se propager par le système veineux ou par le système lymphatique. Lorsque les cellules cancéreuses ont pénétré dans le réseau lymphatique, elles se développent dans les ganglions lymphatiques qui correspondent à des amas de cellules du système immunitaire. Si les ganglions lymphatiques sont atteints, le risque de métastases est augmenté et donc il est possible que le cancer se retrouve dans d'autres organes. Cependant, toutes les femmes ayant des cellules cancéreuses au niveau de leurs ganglions lymphatiques ne développent pas de métastases. Au contraire, certaines femmes chez qui aucun ganglion n'a été atteint peuvent, par la suite, en développer (Selon l'*American Cancer Society,* s.d.).

La transformation de cellules mammaires saines à cellules mammaires cancéreuses peut être causée par des mutations au niveau de l'ADN. Ces mutations peuvent être transmises par hérédité ou acquises au cours du temps. Lorsqu'elles sont transmises à la descendance, les mutations sont présentes dès la naissance et sont susceptibles d'augmenter le risque de certains cancers. Ces cancers dits « familiaux » touchent des femmes plus jeunes que les cancers « classiques » ayant tendance à se développer plus tardivement. La grande majorité des modifications au niveau de l'ADN de nos cellules est acquise au cours du temps. L'ADN muté peut conduire à des gènes mutés. Si ces gènes contrôlent le cycle cellulaire, leur mutation aura pour conséquence une perte de contrôle et un développement anarchique des cellules pouvant conduire à un cancer (Selon l'*American Cancer Society,* s.d.).

La mutation peut également avoir lieu au niveau d'un proto-oncogène. Les proto-oncogènes sont des gènes naturellement présents dans l'organisme et ne sont nocifs que lorsqu'ils se transforment ou mutent. Sains, ils permettent le développement normal des cellules. Lorsqu'ils mutent ou s'ils présentent un trop grand nombre de copies, les cellules qu'ils contrôlaient se développent anarchiquement ; cela peut conduire à un cancer. On ne parle alors plus de proto-oncogène, mais d'oncogène (Selon l'*American Cancer Society*, s.d.).
Pour corriger ces anomalies de développement sont présents des gènes suppresseurs de tumeur, également appelés anti-oncogènes. Ils permettent de ralentir la croissance cellulaire, de réparer les erreurs au niveau de l'ADN ou encore d'amener les cellules en apoptose, c'est-à-dire en mort cellulaire programmée. Lorsque ces gènes ne fonctionnement plus correctement, les cellules continuent de se développer de manière incontrôlée : le risque de cancer est alors augmenté.

Le gène *BRCA* (*BRCA1* sur le chromosome 17 et *BRCA2* sur le chromosome 13) est un gène suppresseur de tumeurs largement impliqué dans des cas héréditaires de cancers. En effet, lorsqu'un de ces gènes mute, il ne supprime plus la croissance cellulaire anormale, le cancer est donc plus susceptible de se développer. Cette mutation peut être transmise à la descendance. A l'heure actuelle, de nombreuses femmes ont tiré parti des progrès réalisés dans la compréhension des bases génétiques du cancer du sein en réalisant des tests permettant d'identifier si cette mutation est présente ou non.
Moins fréquents, les biologistes vérifient l'absence de mutations d'autres gènes tels que *PALB2, CHEK2* et *ATM* (Selon l'*American Cancer Society*, s.d.). D'après les résultats actuels, une femme a de 51% à 75% de risque de développer un cancer si elle est porteuse d'une mutation du gène *BRCA1*. Si la mutation atteint le gène *BRCA2*, le risque est de 33 à 55%. Pour comparaison, une femme ne présentant aucune mutation voit le risque de développer un cancer du sein réduit à environ 12%, soit une femme sur huit (Selon BRCA France, 2019).

Ces mutations acquises de proto-oncogènes et/ou d'anti-oncogènes peuvent résulter de facteurs externes tels que des radiations ou des produits chimiques cancérigènes. Cependant, à l'heure actuelle, les causes de la plupart des mutations génétiques acquises qui pourraient entraîner un cancer du sein restent inconnues (Selon l'*American Cancer Society*, s.d.).

L'oncogène *HER2* présent sur le chromosome 17 est très impliqué dans le développement de tumeurs malignes. Lorsqu'il est surexprimé à la surface des cellules, il augmente la taille tumorale. Le risque que des métastases ganglionnaires se développent est alors plus important, impliquant ainsi un plus mauvais pronostic et une baisse de la survie globale. Cette surexpression est observée dans environ 20% des carcinomes mammaires ; elle réduit considérablement la réponse à une hormonothérapie par tamoxifène. Les femmes atteintes par cette surexpression recevront un traitement par un anticorps monoclonal et des cures de chimiothérapie. Il est donc essentiel de vérifier par des méthodes appropriées si la surexpression est présente afin de mettre en place sans plus tarder le traitement adapté. Actuellement, les techniques utilisées sont l'hybridation *in situ* en fluorescence abrégée « FISH » et l'immunohistochimie (Selon BRCA France, 2019).

De nombreux facteurs de risque sont depuis longtemps incriminés dans le développement du cancer du sein, notamment le tabagisme, l'alcool, la sédentarité ou encore l'alimentation. Les hormones sexuelles sont largement impliquées dans son développement (Selon l'*American Cancer Society*, s.d.).

Plus le cancer est dépisté à un stade peu évolué, plus les chances de succès du traitement sont importantes. C'est la mammographie qui permet de détecter les tumeurs de petite taille, avant même l'apparition de symptômes. Cette méthode de détection peut être le fruit d'une démarche individuelle, notamment en cas de suspicion ou de facteurs de risque. Pour le reste de la population, elle fait partie du dépistage organisé, qui a été généralisé en France en 2004. Il concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans.

Ce plan de dépistage regroupe une mammographie et un examen clinique des seins tous les deux ans. Il est pris en charge à 100% par l'assurance maladie.
Le dépistage organisé n'exclut pas un examen clinique mammaire tous les ans à partir de 25 ans. Il est réalisé par le gynécologue qui évalue l'aspect global du sein, une inflammation ou une quelconque déformation du galbe (Selon E Cancer, 2017).

D'autres signes facilement repérables peuvent alerter ; un gonflement anormal de tout ou une partie du sein, un aspect capitonné de la peau ou une douleur au sein ou au niveau du mamelon. Il en est de même pour une rétractation du mamelon, une rougeur de la peau voire un écoulement du mamelon autre que le lait maternel. Si le cancer s'est propagé au niveau des ganglions lymphatiques adjacents, une grosseur ou un gonflement peuvent apparaître avant même que la tumeur initiale du sein ne soit suffisamment grosse pour être ressentie (Selon l'*American Cancer Society*, s.d.).

B. Epidémiologie et facteurs de risque

En France, le cancer du sein est classé au deuxième rang des cancers avec 54 000 nouveaux cas par an, et au troisième rang en terme de décès attribués aux cancers avec 12 000 décès à l'année relevés en 2015. L'incidence a largement augmenté durant des décennies mais depuis 2005, on observe une diminution de cette incidence et de la mortalité (respectivement -1,4% et -1,5% par an en moyenne). Il reste néanmoins la troisième cause de mortalité par cancer et la première cause de mortalité chez la femme avec un taux de mortalité de 14,6 pour 100 000 femmes en 2015. La majorité des décès attribués au cancer du sein survient chez les femmes âgées de 60 ans et plus (Données de l'Institut National de Veille Sanitaire, 2019).

D'un point de vue européen, la France présente les taux de survie les plus élevés. En effet, entre 2005 et 2010, 9 femmes sur 10 (soit 87%) diagnostiquées survivent à leur cancer après 5 ans.

Bien évidemment, la survie varie avec l'âge des patientes : la survie à 5 ans est moindre chez les femmes âgées de plus de 74 ans (75%), tandis qu'elle est maximale chez les femmes entre 45 et 74 ans (92-93%). La survie à 5 ans tend à augmenter au fil du temps, et ce en lien avec le développement des méthodes de dépistage et l'amélioration des traitements au cours de ces dernières années. Le programme de dépistage par mammographie proposé aux femmes de plus de 50 ans a permis, en 2011-2012, de dépister près de 37 000 cancers du sein. (Données de l'Institut National de Veille Sanitaire, 2019).
Bien que le cancer du sein soit très souvent associé aux femmes, certains hommes peuvent en développer. Ils représentent seulement 1% du nombre total de ces cancers (Selon La Ligue Contre Le Cancer, 2018).

Le facteur de risque le plus important du cancer du sein est l'âge. La courbe d'incidence est plus importante entre 30 et 70 ans puis décroît après 80 ans (Espie M., Hamy A.S., Eskenazy S. et al., 2012) (The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives, 1990). Le pic observé se situe entre 60 et 69 ans et l'âge moyen du diagnostic a lieu à 61 ans.
Comme cités précédemment, les cancers du sein avec mutation chromosomique héréditaire se déclarent plus tôt, généralement avant 50 ans.

Le deuxième grand facteur de risque est le sexe. En effet, le cancer du sein est cent fois moins fréquent chez l'homme que chez la femme. S'il vient à se développer chez l'homme, le pronostic est similaire à celui des cancers du sein de la femme, à âge et stade égaux (Espie M., Hamy A.S., Eskenazy S. et al., 2012).

Le pays de naissance ou celui dans lequel on vit influe également sur le risque futur de développer un cancer du sein. Dans le monde, l'incidence est maximale dans les pays d'Amérique et d'Europe du Nord alors qu'elle est minimale au Japon et dans les pays en voie de développement. Il a été observé que des japonais résidant aux Etats-Unis présentent, après trois générations, le même profil épidémiologique que la population américaine. Il a également été observé que de jeunes émigrés d'un pays à faible risque vers un pays à risque important adoptent le profil épidémiologique du pays accueillant.
Ceci traduit le rôle protecteur ou néfaste de l'environnement lors du début de la vie (Stanford J.L., Herrinton L.J., Schwartz S.M. et al., 1995).

D'autre part, des études ont démontré que le poids à la naissance peut influencer le développement ou non d'un cancer du sein. Il semblerait que les nourrissons les plus légers développent moins de cancers du sein, avec un risque relatif (RR) à 1,23. De ce fait, les nourrissons minces ont 1,23 fois plus de chance de ne pas développer de cancer du sein. En effet, un poids important à la naissance serait lié à un taux élevé de facteurs de croissance.
Il semblerait que les facteurs de croissance exercent une influence en augmentant le nombre de cellules souches dans la glande mammaire. Ils augmenteraient également la prolifération cellulaire provoquant ainsi l'apparition de tumeurs par le biais de mutations de l'ADN (Michels K.B. et Xue F., 2007).

Un autre groupe de chercheurs a mis en évidence le rôle des œstrogènes lors de la grossesse dans l'apparition future d'un cancer du sein. Si la mère développe au cours de sa grossesse une toxémie gravidique, c'est-à-dire une forte élévation de la pression artérielle, le risque serait diminué. Au contraire, il serait augmenté en cas d'ictère néonatal, également appelé jaunisse. Ces observations sont directement liées aux modifications hormonales : faible taux d'œstrogènes dans un cas et taux élevé dans l'autre. De même, un placenta de poids élevé augmenterait le risque futur de développer un cancer du sein (Ekbom A., Adami H.I., Hsieh C.C. et al., 1997).

En outre, l'âge des premières menstruations semble notamment faire partie intégrante des facteurs de risque. Des premières règles précoces induisent un sur-risque ultérieur de cancer du sein. Cependant, l'explication de cette observation reste encore très discutée.

Tandis que certains chercheurs l'expliquent par le fait que les jeunes filles réglées avant 12 ans présentent pour la plupart des cycles anovulatoires pendant de nombreuses années, d'autres démentent cette hypothèse. Il a également été avancé que cette élévation du risque serait due à une plus longue exposition aux œstrogènes lors des règles précoces.

D'autres études ont montré que l'âge de la puberté serait lié au statut socio-économique lors de l'enfance et donc que les facteurs environnementaux entraîneraient une hausse du risque futur de cancer du sein. En France, l'épidémiologiste *Françoise Clavel-Chapelon* a observé un risque relatif (RR) de 0,84 pour les adolescentes réglées à 15 ans et plus par rapport aux jeunes filles réglées avant 12 ans. Dans sa cohorte, elle a aussi mis en lumière une réduction de 3% du risque par année supplémentaire sans menstruations (Clavel-Chapelon F. et the E3N-EPIC Group, 2002). A l'heure actuelle, il est encore difficile d'évaluer exactement les causes expliquant cette observation du fait de très nombreux facteurs de confusion. Pour ce faire, il faudrait inclure de nombreuses femmes permettant d'aboutir à une réponse moins discutable (Espie M., Hamy A.S., Eskenazy S. et al., 2012).

Hormis l'âge de la puberté, celui de la ménopause ressort également comme facteur de risque dans le développement d'un cancer du sein, bien qu'il semble s'agir d'un facteur de risque léger. Il s'agirait ici d'un âge avancé lors de la ménopause qui s'afficherait comme facteur délétère. Une longue vie génitale favoriserait donc le développement d'un cancer du sein. Dans l'étude en question, la ménopause induite chirurgicalement par ovariectomie était associée à une réduction du risque de cancer du sein d'environ 60% en comparaison aux femmes ménopausées naturellement avant 35 ans.
Les femmes ménopausées naturellement âgées de 55 ans et plus présentaient un risque de cancer du sein deux fois plus élevé que celles dont la ménopause était survenue avant 45 ans. Cet effet protecteur de l'ovariectomie est retrouvé jusqu'à 30 ans après l'intervention (Trichopoulos D., Macmahon B et Cole P., 1972).

Toutes les études s'accordent sur le fait que l'âge de la mère lors de sa première grossesse joue un rôle déterminant dans l'éventuelle propagation d'un cancer du sein. Le risque paraît en effet moindre lorsque la première grossesse est menée à terme avant 30 ans (Espie M., Hamy A.S., Eskenazy S. et al., 2012).

De même, le risque est plus élevé si la grossesse a lieu après 35 ans que chez les femmes nullipares ou chez les femmes ayant accouché aux alentours de 20 ans. Les naissances suivant la première grossesse, même si elles se produisent à un âge précoce, n'ont pas ou peu d'effet protecteur (Macmahon B., Cole P., Lin T.M. et al., 1970). Une première grossesse précoce protégerait donc ainsi d'un éventuel cancer du sein, tout comme le nombre d'enfants que la mère a au cours de sa vie. Plusieurs études retrouvent un risque relatif de 0,5 chez une femme ayant eu cinq enfants par rapport à une nullipare ou chez une femme ayant mené à terme une ou deux grossesses (Layde P.M., Webster L.A et Baughman A.L. et al., 1989) (Bruzzi P., Negri E., La Vecchia C. et al., 1988).

Une autre étude menée au Costa Rica rapporte une baisse du risque de développer un cancer du sein de 9% par grossesse supplémentaire, tout en tenant compte de l'âge de la mère lors du premier accouchement (Rosero Bixby L., Oberle M.W. et Lee N.C., 1987).

En France, *Clavel-Chapelon* a confirmé ces données. Son étude a été menée sur 1718 cas de cancers du sein provenant de 100 000 françaises. Elle a trouvé un risque relatif à 1,63 en cas de première grossesse menée à terme après 30 ans pour les cancers du sein pré-ménopausiques et de 1,35 pour les cancers post-ménopausiques. Ces résultats suggèrent que les évènements se produisant au cours de la reproduction ont des effets complexes sur le risque de cancer du sein.

L'action des carcinogènes est rendue beaucoup plus difficile lors d'une grossesse en raison de la différenciation qu'elle entraine sur la glande mammaire. En effet, lors de la grossesse on observe une différenciation dite sécrétoire au cours de laquelle les cellules épithéliales alvéolaires deviennent des cellules qui sécrètent le lait. Les cellules épithéliales constituant des cibles directes pour les carcinogènes, cette différenciation est à l'origine de l'effet protecteur des grossesses sur le cancer du sein. Une grossesse tardive faciliterait donc l'action des carcinogènes, du fait d'une concentration élevée en cellules épithéliales (Russo J., Moral R., Balogh G.A. et al., 2005).

Le cancer du sein prend naissance dans les structures terminales indifférenciées de la glande mammaire ou lobules de type 1 contenant des cellules souches de type 1. Ces cellules souches constituent la cible directe de l'événement néoplasique. Lors de la grossesse, la différenciation de la glande mammaire forme des cellules souches de type 2, moins capables de proliférer. Si le passage des cellules souches de type 1 aux cellules souches de type 2 n'est pas terminé, un stimulus cancérigène suffisamment puissant peut surcharger le système et déclencher un processus néoplasique (Russo J., Moral R., Balogh G.A. et al., 2005).

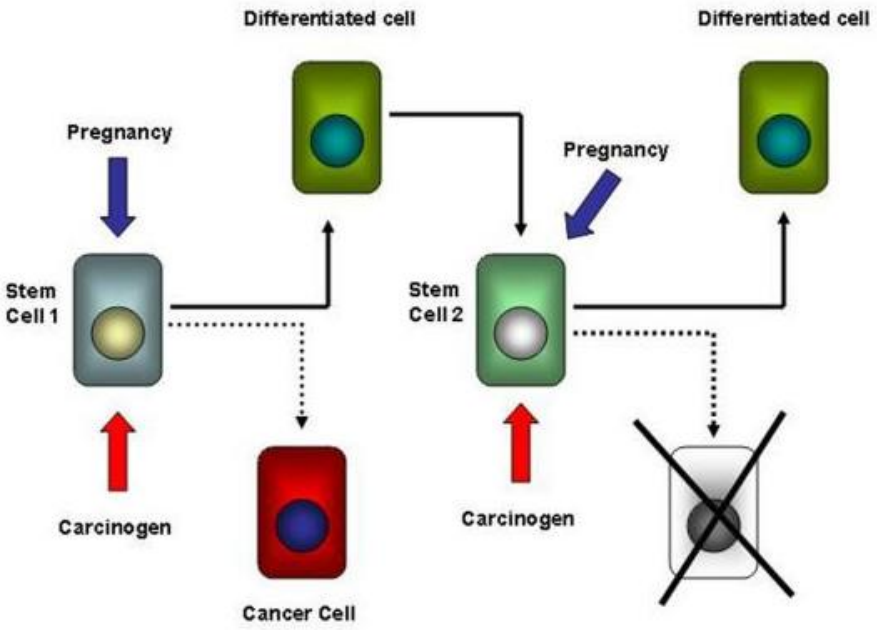

Figure 2 : Différenciation des cellules souches de la glande mammaire au cours de la grossesse (Russo J., Moral R., Balogh G.A. et al., 2005)

Ces observations s'appliquent dans le cas de cancers du sein acquis mais ne se transposeraient pas dans des cas d'antécédents familiaux de cancer du sein. En effet, *Haile* retrouve, dans une étude cas-témoins, des résultats contraires en cas de cancers familiaux avec un risque moindre en cas de nulliparité ou de grossesses tardives (Haile R.W., Witte J.S., Ursin G. et al., 1996). Deux autres chercheurs ont rapporté que des femmes atteintes de mutations *BRCA1* ou *BRCA2* authentifiées ont un risque augmenté de développer un cancer du sein en cas de grossesse ; ce risque semblant multiplié avec le nombre de grossesses. Lors d'études sur les souris, ils ont observé que les concentrations d'ARN messager de *BRCA1* augmentent pendant la grossesse, en association avec la prolifération épithéliale et restent élevées tout au long de la grossesse (Johnannsson O., Loman N., Borg A. et al., 1998).

L'allaitement est souvent considéré comme un facteur protecteur contre le cancer du sein. En effet, plusieurs hypothèses ont été présentées sur l'effet de la lactation. Lors de l'allaitement, on observe une diminution de la production d'œstrogènes tandis que les taux de prolactine sont démultipliés ; c'est cette baisse de la durée d'exposition aux œstrogènes qui protégerait la mère (Key T.J. et Pike M.C., 1988).

Dans une étude plus ancienne menée à New York, des chercheurs ont retrouvé une association négative entre la durée d'allaitement et le risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées, ce qui n'était pas le cas chez les femmes ménopausées (Byers T., Graham S., Rzepka T. et al., 1985).

Une deuxième hypothèse présente l'allaitement comme facteur protecteur car la phase d'allaitement diffère la poursuite de l'ovulation et réduit ainsi le nombre de cycles ovulatoires. *Henderson* en expliquerait son rôle protecteur (Henderson B.E., Paganini Hill A. et Ross R.K., 1991). Enfin, la différenciation complète de la glande mammaire engendrée par l'allaitement expliquerait également qu'elle soit protégée des carcinogènes (Haile R.W., Witte J.S., Ursin G. et al., 1996).

L'allaitement reste donc un facteur protecteur du cancer du sein, mais il semble l'être pour des allaitements de plus d'un an ou deux. En 2002, une méta-analyse publiée dans le journal scientifique *Lancet* rapporte qu'une année d'allaitement diminue le risque de cancer du sein de 4,3%. Cette méta-analyse regroupe des études menées dans trente pays développés et incluant au total 50 302 femmes avec un cancer du sein et 96 973 sans cancer du sein. Cet important recensement leur a permis de conclure que plus les femmes allaitent longtemps, plus elles sont protégées contre le cancer du sein. L'absence ou la courte durée d'allaitement des femmes contribuerait largement à l'incidence élevée du cancer du sein dans les pays développés (Collaborative Group On Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).

Une étude a tenté de déterminer si l'effet protecteur de l'allaitement sur le cancer du sein s'appliquait dans le cas de cancers du sein héréditaires chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1* et *BRCA2*. Cette étude cas-témoin a comparé 965 femmes présentant la mutation (685 avec mutation *BRCA1* et 280 avec mutation *BRCA2*) et 965 femmes sans antécédents de cancer du sein. Parmi les femmes ayant des mutations *BRCA1*, la durée moyenne d'allaitement était significativement plus courte que chez les témoins (respectivement 6 mois *versus* 8,7 mois). La durée totale de l'allaitement était associée à une réduction du risque de cancer du sein pour chaque mois d'allaitement. Les femmes atteintes de mutations *BRCA1* ayant allaité pendant plus d'un an étaient moins susceptibles de développer un cancer du sein que celles n'ayant pas allaité. Cependant, aucune association de ce type n'a été observée dans le cas des mutations *BRCA2* (Jernström H., Lubinski J., Lynch H.T. et al., 2004).

La majorité des études actuellement publiées ne retrouve pas d'élévation du risque de cancer du sein liée à la prise de contraception orale. En 1996, une méta-analyse a regroupé les données de 54 études antérieures. Globalement, le RR de cancer du sein chez les femmes ayant eu recours aux contraceptifs oraux par rapport aux femmes qui n'en ont pas utilisé était de 1,07. Aucune augmentation du risque n'a été constatée chez les femmes ayant cessé d'utiliser des contraceptifs oraux depuis dix ans ou plus (RR = 1,01).
De plus, l'âge au moment de la première utilisation, la durée de prise ainsi que la dose et le type d'hormone n'ont eu que peu d'effets supplémentaires sur le risque de développer un cancer du sein.
Ce regroupement de données a permis de conclure qu'il existe un risque légèrement accru de cancer du sein pendant que les femmes sont sous pilule et dans les dix ans qui suivent leur arrêt. Aucune preuve n'a cependant été trouvée pour un risque chez les femmes qui ont cessé d'utiliser la contraception orale plus de dix ans auparavant (Collaborative Group On Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996).

De plus récentes études montrent des résultats discordants. C'est le cas d'une étude menée en Suède et en Norvège de 1991 à 1999. Publiée en 2002, les résultats de cette étude montrent un risque relatif de 1,6 en cas de prise de pilule progestative et de 1,5 en cas de prise de pilule œstro-progestative. Le risque semble donc augmenté en cas de traitement par contraceptif oral, bien que les chercheurs ne retrouvent toujours pas de différence significative selon le type d'hormone ingéré (Kumble M., Weiderpass E., Braaten T. et al., 2002).
Une étude a pointé du doigt le risque excessif de cancer du sein suite à l'utilisation de contraceptif oral contenant du lévonorgestrel. En effet, elle retrouve un RR de 3,05 pour des femmes ayant utilisé des pilules en contenant. Ce risque disparaîtrait quatre ans après l'arrêt.

Outre la contraception hormonale, le traitement hormonal substitutif (THS) est souvent incriminé dans la survenue de cancers du sein. Ce traitement a pour objectif de diminuer les effets indésirables survenant au moment de la ménopause, lorsque l'organisme cesse de produire son taux habituel d'hormones sexuelles. Pour ce faire, il est possible de substituer cette déplétion par des hormones naturelles ou de synthèse, afin de remplacer celles que l'organisme ne synthétise plus lui-même. Le traitement peut inclure des œstrogènes, un progestatif ou les deux combinés. Il est actuellement recommandé que le THS soit utilisé à la dose efficace la plus faible et la durée la plus courte possible (Hunter D.J., Colditz G.A., Hankinson S.E. et al., 2010).

Dans ce domaine, une méta-analyse publiée eu 1997 fait foi. Elle retrouve un RR de 1,31 pour 5 à 9 ans de prise, un RR de 1,24 pour un traitement de 10 à 14 ans et enfin un RR de 1,5 pour 15 ans de prise. De plus, cette méta-analyse a rapporté que la hausse du risque disparaissait lors de l'arrêt du traitement hormonal substitutif. Il semblerait également que les cancers diagnostiqués lors de THS l'étaient à un stade plus précoce et avec peu d'envahissement des ganglions associés. Ce regroupement de données a donc montré que pour 1000 femmes il apparaît deux cancers du sein en plus lors d'un traitement de 5 ans, six pour 10 ans et douze pour 15 ans de prise (Collaborative Group On Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).

Depuis, l'étude WHI publiée en 2002 a apporté de nouveaux éléments. Cette étude randomisée inclut 16 608 femmes ménopausées dont la moyenne d'âge était de 63 ans (entre 50 et 79 ans). Elle a comparé deux groupes de femmes, l'un recevant un placebo, l'autre une association œstrogène 0,625 mg et acétate de médroxyprogestérone (AMP) 2,5mg avec un suivi moyen de 5,6 ans. Ils ont observé le développement de 245 cancers du sein pour les femmes traitées contre 185 cas sous placebo. Ce résultat correspondrait à huit cas de cancers supplémentaires pour 10 000 femmes traitées.
Cependant, il n'a pas été noté de différence de mortalité entre les deux groupes. Finalement, la majoration du risque n'a été démontrée que chez les femmes ayant avant l'étude un traitement hormonal substitutif. En effet, sans traitement antérieur, le *hazard ratio* ou « HR » correspondant au rapport des risques instantanés dans le groupe traité par rapport au risque dans le groupe recevant le placebo est de 1,06 pour 3 à 7 ans de traitement au sein de l'étude. A un an, les chercheurs ont aperçu 9,4% de mammographies anormales dans le groupe traité contre 5,4% dans le groupe sous placebo (Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al., 2002).
D'autres études viennent compléter les précédentes en retrouvant un « effet durée ».

L'étude *Million Women Study* réalisée en Grande-Bretagne trouve un risque relatif de 2,31 pour plus de dix ans de traitement œstroprogestatif. Le risque demeure identique que le THS soit séquentiel ou continu. Dans cette étude, ils suggèrent que les patientes actuellement sous traitement substitutif sont plus que jamais susceptibles de développer un cancer du sein (RR de 1,66) et d'en mourir (RR de 1,22). Les anciennes utilisatrices de THS ne présentaient pas de risque accru de maladie incidente ou mortelle avec un RR de 1,01. Les chercheurs considèrent que l'utilisation du THS par les femmes âgées de 50 à 64 ans au Royaume-Uni au cours de la dernière décennie a entraîné environ 20 000 cancers du sein supplémentaires, dont 15 000 associés à un œstrogène-progestatif (Beral V. et Million Women Study Collaborators, 2003).
Compte tenu de ces résultats, il est important de la part du médecin mettant en place un THS et du pharmacien le délivrant, de rappeler que la prise doit être la plus courte possible et à des dosages efficaces les plus faibles possibles.

De nombreuses études se sont interrogées sur la relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer du sein. L'IMC représente la corpulence d'une personne. Il correspond au rapport entre le poids exprimé en kilogrammes et la taille en mètres au carré. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une corpulence normale correspond à un IMC entre 18,50 et 24,99. Une personne en surpoids a un IMC supérieur ou égal à 25 et une personne atteinte d'obésité voit son IMC dépasser 30. Toutes les données s'accordent à dire qu'une surcharge pondérale lors de l'adolescence protégerait contre le cancer du sein pré-ménopausique. Au contraire, un IMC trop élevé après la ménopause constitue un risque accru de développer un cancer du sein.
Il existerait un sur-risque de 18% pour 5 kg/m2 supplémentaires d'IMC après la ménopause. Ce résultat est compatible avec l'hypothèse selon laquelle l'augmentation du risque de cancer du sein avec l'augmentation de l'IMC chez les femmes ménopausées est en grande partie due à la hausse associée des œstrogènes biodisponibles. L'explication la plus plausible de la relation entre l'IMC et le cancer du sein après la ménopause est l'hyper-œstrogénie liée à la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase au niveau des adipocytes. Cette élévation du risque est d'autant plus marquée que la surcharge pondérale est localisée au niveau abdominal (Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K. et al., 2003).

Ces données sont confirmées par l'étude de *Bergstrom* qui retrouve un sur-risque de 16% pour 5kg/m2 supplémentaires. Les estimations de son étude prédisent que le risque est de 12% pour les femmes en surpoids et de 25% pour les femmes obèses.
Au total, 8,5% des cas de cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans et 6,6% pour tous les âges pourraient être attribués au surpoids et à l'obésité. En tout, 13 000 cas de cancer du sein pourraient être évités chaque année dans l'Union européenne si le surpoids et l'obésité étaient éliminés. Il ajoute que l'excès de masse corporelle représenterait 5% de tous les cancers, 3% chez l'homme et 6% chez la femme. Ces pourcentages correspondent à 27 000 cas de cancers chez les hommes et 45 000 chez les femmes.

En terme de nombre de cas, la réduction de la masse corporelle aurait les effets les plus importants sur les cancers de l'endomètre, du sein et du côlon (Bergström A., Pisani P., Tenet V. et al., 2001).

Selon une étude cas-témoins réalisée en Suède, une prise de poids importante après 18 ans représente un risque accru de développement de cancer du sein par rapport aux femmes ayant gardé un poids stable. Les variations pondérales semblent donc jouer un rôle majeur dans le développement futur d'un cancer du sein.
De plus, chez les femmes de 50 à 74 ans incluses dans l'étude, les femmes minces à l'âge de 7 ans ont développé trois fois plus de cancers du sein que les femmes plus fortes, au même âge. Un surpoids aux alentours de 18 ans aurait quant à lui un effet protecteur (Magnusson C., Baron J., Persson I. et al., 1998).

L'activité physique est souvent considérée comme un facteur protecteur de nombreux cancers. La majorité des études confirme cette hypothèse, mais uniquement lors de cancers du sein post-ménopausiques. Une étude publiée en 2007 a regroupé 29 études cas-témoins et 19 études de cohorte et retrouve une réduction du risque de 15 à 20%. Elle considère qu'une heure d'activité physique par semaine entraînerait une réduction de 6% (entre 3 et 8%) du risque de cancers du sein, en supposant que le niveau d'activité soit maintenu (Monninkhof E.M., Elias S.G., Vlemsf A. et al., 2007).

De même que l'activité physique, une alimentation variée et équilibrée permettrait de se maintenir en bonne santé. Un excès d'apport en matières grasses est souvent considéré comme néfaste dans les maladies cardiovasculaires. Il n'en est pas de même en cancérologie. En effet, toutes les études menées à ce sujet ne retrouvent pas de réduction du risque liée à une moindre consommation de matières grasses. Il apparaîtrait que ce soit en réalité l'apport global calorique qui soit incriminé dans l'augmentation du risque tumoral (Espie M., Hamy A.S., Eskenazy S. et al., 2012).

La viande rouge et les produits laitiers font de moins en moins partie de notre alimentation, tant leur image s'est dégradée depuis quelques années. Cependant, l'étude EPIC ne retrouve aucune corrélation entre le risque de développer un cancer du sein et la consommation de viande rouge et/ou de produits laitiers après avoir suivi 7 119 femmes durant 8,8 ans.
Ils soulèvent cependant l'intérêt de prendre en compte, lors de futures études, le mode de cuisson utilisé (Pala V., Krogh V., Berrino F. et al., 2009). En effet, les amines hétérocycliques des agents mutagènes formés dans les viandes cuites à haute température, sont déjà incriminés comme carcinogènes mammaires chez les animaux. Une étude a tenté de refléter ces résultats chez l'être humain. Une relation dose-réponse a été trouvée entre les niveaux de cuisson de la viande consommée et le risque de cancer du sein. Les femmes qui consommaient régulièrement de la viande très bien cuite présentaient un risque 4,62 fois plus élevé que celui des femmes consommant des viandes saignantes ou moyennement cuites (Zheng W., Gustafson D.R., Sinha R. et al., 1998).

A l'inverse, le poisson a « bonne réputation ». Certaines études *in vitro* et sur des animaux ont suggéré un effet inhibiteur des acides gras oméga-3 marins sur la croissance tumorale mammaire. Cependant, les résultats d'études épidémiologiques portant sur le lien entre la consommation de poisson et le risque de cancer du sein chez l'Homme ne sont pas cohérents.

Lors de l'étude EPIC, la consommation de poisson total et de poisson maigre et gras a été estimée et aucune association significative entre la consommation totale de poisson et le risque de cancer du sein n'a été observée. De plus, aucune association avec le risque de cancer du sein n'a été observée lorsque les participantes à l'étude étaient subdivisées en fonction du statut ménopausique (Engeset D., Alsaker E., Lund E. et al., 2006).

En ce qui concerne les fibres, leur apport est très souvent vu comme favorable pour ses effets bénéfiques au niveau de l'intestin et donc pour l'immunité. Dans le cas des cancers du sein, elles inhiberaient une partie de la réabsorption des œstrogènes sécrétées par la bile.
Cependant, toutes les fibres n'auraient pas la même action et l'exactitude de cet effet n'est pas totalement élucidé. Une étude ne retrouve aucune association entre le risque de cancer du sein et l'apport total en fibres alimentaires (Terry P., Jain M., Miller A.B. et al., 2002).

Concernant les glucides ou hydrates de carbone, la corrélation est franche. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre une forte consommation de desserts ou boissons sucrés avec un risque plus élevé de cancer du sein. En effet, certains glucides augmentent plus que d'autres les taux de glucose et d'insuline. A son tour, l'insuline peut augmenter les niveaux de facteurs de croissance liés à l'insuline, influençant ainsi le risque de cancer du sein. Dans une étude italienne, des associations directes sont apparues entre l'index glycémique et/ou la charge glycémique et le risque de cancer du sein. Les aliments à indice glycémique élevé tels que le pain blanc majoraient le risque tandis que la consommation de pâtes alimentaires à indice glycémique moyen semblait n'avoir aucune incidence (Augustin L.S., Dal Maso L., La Vecchia C. et al., 2001).

Après plusieurs études non concluantes sur les antioxydants tels que le ß-carotène, les vitamines C et E, l'étude EPIC, citée précédemment, s'est également penchée sur le sujet. Après plus de 8 ans de suivi et 7 502 patientes atteintes par un cancer du sein incluses, les chercheurs ne retrouvent pas non plus d'association bénéfique avec les vitamines E et C, ni avec le ß-carotène. Cette conclusion est aussi bien valable pour les femmes ménopausées que pour les femmes non ménopausées (Nagel G., Linseisen J., Van Gils C .H. et al., 2010).

Concernant un régime alimentaire riche en fruits et légumes, plusieurs études divergent. L'étude EPIC, qui a regroupé 285 526 femmes suivies de 1992 à 1998, parmi lesquelles sont apparus 3 659 cancers du sein, ne retrouve pas d'effet protecteur significatif. En effet, elle retrouve un RR de 0,98 chez les fortes consommatrices de légumes, un RR de 1,09 chez les fortes consommatrices de fruits et un RR de 1,05 chez les buveuses habituelles de jus de fruits et de légumes (Van Gils C.H., Peeters P.H.M., Bueno De Mesquita H.B. et al., 2005).

Selon *Freudenheim*, il s'agit de la consommation globale de fruits ou légumes et non d'un seul nutriment ou à un autre qu'un effet protecteur peut être expliqué. En effet, dans son étude menée sur des femmes non ménopausées, il retrouve une réduction du risque associée à la consommation élevée de plusieurs nutriments. Aucun facteur alimentaire unique n'expliquerait cet effet (Freudenheim J.L., Marshall J.R., Vena J.E. et al., 1996).

En réalité, il serait judicieux de parler de régime alimentaire puisqu'il qui permet de juger une qualité alimentaire globale. De ce fait, les modèles alimentaires méditerranéen (riche en légumes, fruits, légumineuses, céréales) et occidental (dit carné et sucré) sont souvent comparés. D'après cette même étude, il existe un sur-risque chez les patientes consommant majoritairement un régime alimentaire occidental (HR = 1,20). Cependant, cette augmentation du risque ne serait observée que chez les femmes dont l'IMC est inférieur à 25 et pour les cancers hormonodépendants. Les femmes au régime alimentaire dit « sain » ou « méditerranéen » étaient associées négativement au risque de cancer du sein avec un RR de 0,85 (Cottet V., Touvier M., Fournier A. et al., 2009).

La consommation excessive d'alcool ne fait plus aucun doute sur son rôle néfaste en cancérogenèse. Une méta-analyse parue en 2002 incluant 58 515 femmes atteintes contre 96 067 témoins a mis en évidence une hausse du risque de 7% par 10 grammes d'alcool consommés par jour. Plus précisément, elle retrouve un RR de 1,32 pour 35 à 44 grammes d'alcool par jour et un RR de 1,46 pour 45 grammes et plus (Hamajima N., Hirose K., Tajima K. et al., 2002). Certaines études ont tenté de prouver un lien entre la consommation d'alcool et l'apparition d'un cancer du sein en fonction du statut ménopausique, mais les études sont discordantes. Certains auteurs retrouvent une interférence entre un traitement hormonal substitutif de la ménopause et la consommation d'alcool. En effet, ils ont observé une hausse des cancers du sein uniquement à récepteurs à œstrogènes positifs (RE+), ce qui renforce l'idée d'une corrélation entre médiation hormonale et consommation d'alcool (Enger S.M., Ross R.K., Paganini Hill A. et al., 1999).

Au contraire, le café ne semble pas s'imposer comme un facteur de risque. En effet, une étude publiée en 2006 retrouve le café comme élément protecteur dès lors que le cancer possède une mutation génétique de type *BRCA1* ou *BRCA2*. L'étude retrouve des rapports de cotes (ou *Odds ratio* abrégé OR) très bas en cas de fortes consommations de café. L'*odds ratio* s'interprète de la même manière que le risque relatif. Ils retrouvent un OR = 0,9 pour 1 à 3 tasses consommées par jour, 0,75 pour 4 ou 5 tasses et enfin 0,31 pour 6 tasses et plus (Nkondjock A., Ghadirian P., Kotsopoulos J. et al., 2003). Concernant les femmes ne présentant pas de mutation génétique, aucune élévation du risque n'a été recensée.

Quant au thé, des études expérimentales ont montré que les polyphénols qu'il contient ont des propriétés anticancéreuses contre le cancer du sein. Une méta-analyse publiée cette même année a étudié les effets des thés vert et noir. Elle met en lumière un risque diminué pour de fortes consommations de thé vert en comparaison à de faibles consommations (OR = 0,78). En revanche, les études sont moins tranchées à propos du thé noir (Sun C.L., Yan J.M., Koh W.P. et al., 2006).

Le tabac, bien qu'extrêmement nocif pour l'organisme n'apparaît pas dans les facteurs de risque de cancer du sein. La méta-analyse publiée en 2002 incriminant l'alcool comme facteur de risque majeur, ne montre pas de corrélation entre le tabagisme et le cancer du sein avec un RR global de 1,03 (0,98 – 1,07) et pour les fumeuses en cours un RR de 0,99 (Hamajima N., Hirose K., Tajima K. et al., 2002).

Cette même année était publiée l'étude rétrospective de *Band* menée sur 318 patientes comparées à 340 témoins. Cette dernière évoquait des effets irréguliers selon la grossesse, l'âge et le statut ménopausique. L'équipe a observé un risque accru avant la ménopause en cas de tabagisme avant la première grossesse, ceci uniquement si le tabagisme avait été entamé dans les 5 ans suivant l'âge de la puberté (RR = 1,69). Toujours avant la ménopause, ces mêmes chercheurs ont observé chez les nullipares fumant plus de vingt cigarettes par jour un RR de 7,08. Cependant, il ne retrouve aucune corrélation entre tabac et cancer du sein survenant après la ménopause (Band P.R., Le N.D., Gang R. et al., 2002).

De plus en plus de chercheurs tentent de faire le lien entre l'exposition aux pesticides et le risque croissant de développer un cancer. Cette exposition est majeure dans certaines professions, mais elle peut également passer par l'alimentation. Dans de nombreux pays et notamment en Europe, le marché des aliments biologiques explose, poussé par des préoccupations environnementales mais aussi pour des raisons de santé publique.
Une récente étude de cohorte réalisée en France a tenté de montrer une corrélation entre la fréquence de consommation d'aliments biologiques et le risque de cancers (tous cancers confondus). L'étude NutriNet-Santé a été menée de 2009 à fin 2016 et porte sur 68 946 français adultes. 78% des volontaires étaient des femmes et l'âge moyen au départ était de 44,2 ans. Au cours de ces années de suivi, parmi les 1 340 cancers apparus, le plus répandu était le cancer du sein avec 459 cancers identifiés. Les résultats de l'étude suggèrent qu'une consommation plus élevée d'aliments biologiques est associée à une réduction du risque de cancer en général et notamment des cancers du sein post-ménopausiques.
Bien que ces données doivent être complétées par d'autres études prospectives, la promotion de la consommation d'aliments biologiques dans la population pourrait être une stratégie de prévention prometteuse contre les cancers (Baudry J., Assman K.E., Touvier M. et al., 2018).

Les données épidémiologiques sont essentielles dans la quête de l'étiologie du cancer du sein. Bien que de nombreuses études soient menées, la majorité des patientes développant un cancer du sein n'a pas de facteurs de risque actuellement reconnus.

II. L’hormonothérapie

Nous devons la découverte de l'hormonothérapie à *Sir George Thomas Beatson* en 1896. Cet homme est vu comme un pionnier dans le domaine de l'oncologie et est largement considéré comme l'une des personnalités les plus influentes dans le traitement du cancer. C'est en 1896 qu'il publia l'article intitulé en français « Traitement de cas inopérables de carcinomes chez la femme : suggestions pour une nouvelle méthode de traitement avec des exemples de cas ». Dans cette publication, il explique avoir observé une rémission complète chez 3 patientes atteintes d'un cancer du sein inopérable après une ovariectomie bilatérale. C'est à la suite de cet écrit que l'ablation des ovaires est devenue le traitement standard du cancer du sein avancé durant les années suivantes. *Sir George Thomas Beatson* est depuis reconnu comme le Père du traitement anti-hormonal du sein (Massard V., Harle A., Uwer L. et al., 2019) (University of Glasgow).

En 1932, Antoine Lacassagne, médecin et biologiste français, observe une hausse de la fréquence du cancer du sein chez des souris après injection d'œstrogènes. Il ouvre ainsi la voie à une nouvelle thérapie : l'hormonothérapie. En son hommage, le centre de lutte contre le cancer de Nice porte son nom.

Figure 3 : Logo du centre de soins Antoine Lacassagne, Nice (Centre Antoine Lacassagne)

Les tumeurs hormonosensibles peuvent donc être traitées par hormonothérapie. Cette méthode permet de bloquer l'action naturelle des hormones sexuelles sécrétées par le corps humain sur les récepteurs des cellules cancéreuses. Les cellules hormonosensibles possèdent des récepteurs hormonaux. Ces récepteurs sont représentés par des protéines situées à la surface des cellules cancéreuses. Elles ont la capacité de capter les hormones sexuelles circulant dans le sang, entraînant la croissance des tumeurs.

Le terme « hormonothérapie » peut entraîner quelques confusions. En effet, il s'agit en réalité d'un traitement « anti-hormones » et non d'un traitement à base d'hormones comme son nom semble l'indiquer. De plus, il peut être rapproché du traitement hormonal de la ménopause (THM), également appelé THS pour « traitement hormonal de substitution », qui lui, est à base d'hormones. Or, le THS, tout comme les contraceptifs hormonaux, est contre-indiqué chez les femmes ayant eu un cancer du sein ou à qui il vient d'en être diagnostiqué un (Selon l'Institut National Du Cancer, 2016).

Il existe deux types principaux d'hormonothérapie. Le premier, non médicamenteux, consiste en un retrait ou une irradiation des ovaires, producteurs d'œstrogènes, stoppant ainsi toute circulation de l'hormone dans le sang. Le second est le traitement hormonal médicamenteux. Il est administré par voie orale ou injecté, et exerce une action systémique en empêchant les hormones sexuelles de se fixer sur leurs récepteurs (ESPIE M., 2020).

Nous aborderons dans cette partie le traitement médicamenteux uniquement car cette classe thérapeutique relativement récente ne doit pas rester inconnue du pharmacien d'officine qui est amené à les délivrer dans l'exercice de ses fonctions.

A.Les anti-œstrogènes

Les œstrogènes sont essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. Ils sont majoritairement produits par les ovaires lorsque la femme est non ménopausée, puis leur production devient périphérique à partir de la ménopause.
Actuellement, deux récepteurs des œstrogènes (abrégés RE) sont identifiés : RE α (*alpha*) et RE ß (*bêta*). RE α est codé par le gène *ESR1* situé sur le chromosome 6 tandis que RE ß est codé par le chromosome 14. Ces deux récepteurs sont très similaires au niveau de leur structure linéaire (cf. figure 4). Ils sont constitués de deux extrémités N-terminale et C-terminale qui sont nécessaires dans la régulation transcriptionnelle du récepteur. Elles sont respectivement nommées « AF1 » et « AF2 ». C'est au niveau de la région E/F que se lient les œstrogènes (comme l'œstradiol par exemple). Cette région est significativement différente en fonction des deux isoformes α et ß ; l'affinité et les effets biologiques en résultant peuvent donc varier (Maudelonde T., Solassol J., Boulle N. et al., 2005).

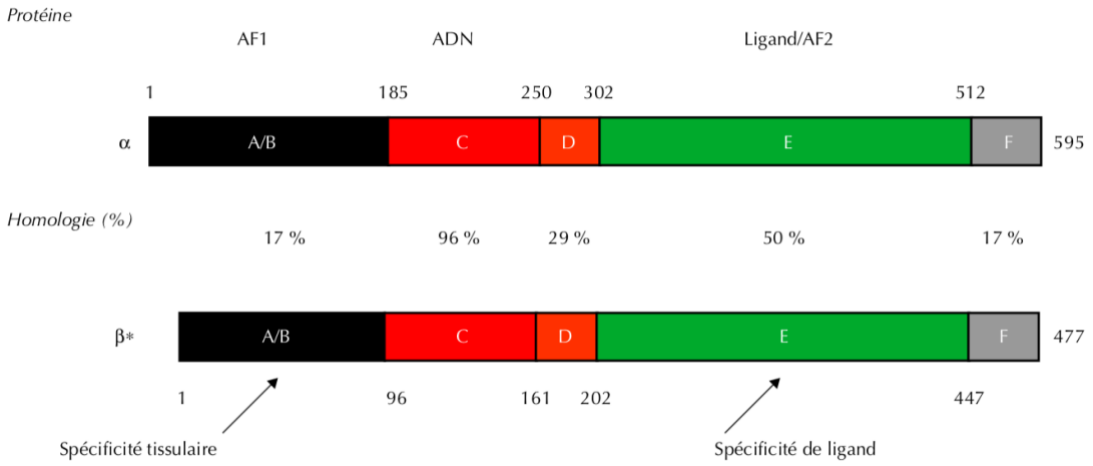

Figure 4 : Structure linéaire des RE α et ß (Maudelonde T., Solassol J., Boulle N. et al., 2005)

Les œstrogènes ont une action majoritairement nucléaire, c'est-à-dire que l'œstradiol doit entrer dans le noyau pour se lier à son récepteur et l'activer en modifiant sa conformation. C'est au niveau du domaine C que sont situés les éléments de réponse aux œstrogènes, abrégés ERE. Ce domaine tient le rôle de lien avec l'ADN. Une fois le RE lié à l'ADN, il va pouvoir moduler l'expression des gènes cibles.
Lors de cette étape, des protéines intermédiaires peuvent intervenir ; elles sont soit co-activatrices soit co-inhibitrices. Il a été observé que le sein et l'utérus possèdent une majorité de récepteurs RE α alors que dans les cellules épithéliales ou les vaisseaux c'est le RE ß qui est majoritaire. La forme α des récepteurs est plus impliquée dans la prolifération, la forme ß, elle, participe davantage aux processus de différenciation cellulaire liée aux œstrogènes (This P., 2004).

Les anti-œstrogènes empêchent l'action des œstrogènes au niveau de leurs récepteurs. Sans bloquer la sécrétion hormonale, certains anti-œstrogènes se fixent sur les mêmes récepteurs que les hormones, leur empêchant ainsi de stimuler les cellules cancéreuses. Cette première classe constitue les « SERM » pour « *Selective Estrogen Receptor Modulators* ». Autrement dit, le médicament entre directement en compétition avec les œstrogènes au niveau de leurs récepteurs. La seconde classe disponible regroupe les « SERD », de l'anglais « *Selective Estrogen Receptor Degradation* ». Les SERD bloquent l'action des œstrogènes en abîmant les récepteurs hormonaux. Les SERM ou les SERD peuvent aussi bien être utilisés chez des femmes non ménopausées ou ménopausées (Selon l'Institut National Du Cancer, 2016).

Les anti-œstrogènes sont généralement proposés comme premier traitement, et ce pour une durée de 5 ans chez les femmes ménopausées ou non ménopausées.
Chez les femmes ménopausées, ils peuvent cependant être pris pendant 2-3 ans avec un relais par inhibiteur de l'aromatase. Dans tous les cas, si le traitement par hormonothérapie est débuté, sa durée sera de 5 ans (Selon l'Institut National Du Cancer, 2016).

1. Les SERM

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) sont soit naturels (tels que les phytoestrogènes), soit de synthèse à visée thérapeutique. Ils ont la capacité de lier les RE avec des affinités plus ou moins fortes et, par accumulation, occupent ces récepteurs, pouvant ainsi influer sur leur fonctionnement (Maudelonde T., Solassol J., Boulle N. et al., 2005).

Les SERM de synthèse sont classés en 3 catégories. Les SERM de première génération sont des composés triphényléthyléniques représentés par le tamoxifène, le torémifène (Fareston®) ou le clomifène (Clomid®). Le tamoxifène peut présenter une action antagoniste aux œstrogènes au niveau des cellules mammaires mais agoniste sur certains tissus, et notamment l'endomètre. Le citrate de clomifène n'est pas utilisé dans le cas de cancers du sein. Il peut être retrouvé en tant qu'inducteur de l'ovulation dans le traitement d'hypofertilités.

La deuxième classe de SERM inclut le raloxifène (de structure chimique benzothiphène). Contrairement au tamoxifène, il présente une action antagoniste aussi bien au niveau mammaire qu'au niveau de l'endomètre. Une dernière génération de SERM est actuellement à l'étude, avec comme molécule représentative l'arzoxifène (This P., 2004). L'arzoxifène, semblable au raloxifène, se lie aux récepteurs des œstrogènes et interagit avec eux. Cet agent en étude présente une biodisponibilité et un pouvoir anti-œstrogénique plus élevés au niveau mammaire que le raloxifène ou le tamoxifène. Contrairement au tamoxifène, il semblerait qu'il soit dépourvu d'effet agoniste au niveau de l'endomètre. Cette découverte suggère que cette molécule présente peu de risque de développement d'un carcinome de l'endomètre. De plus, il présenterait des effets bénéfiques sur les os et le système cardiovasculaire (Données de *National Cancer Institute*, s.d.).

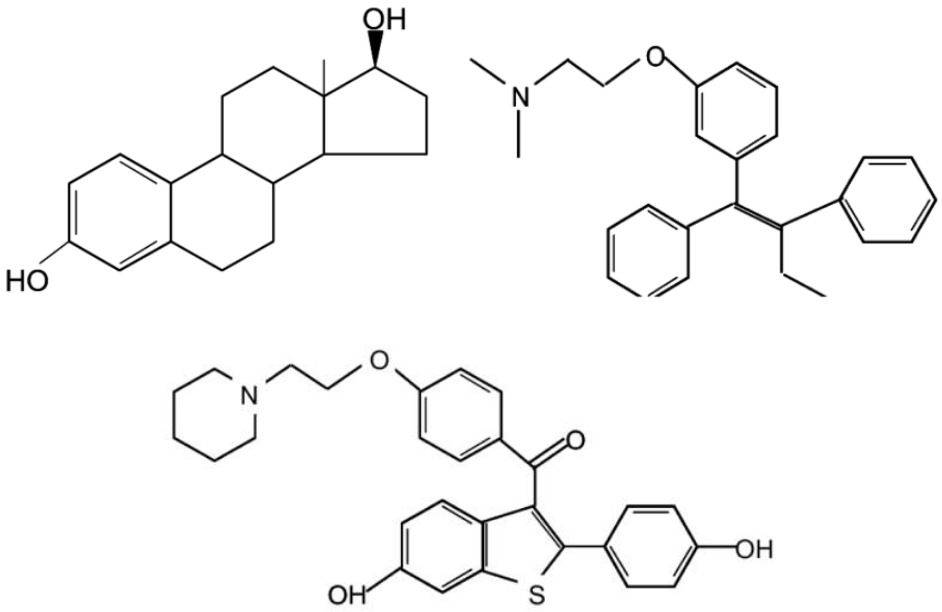

Figure 5 : *Structures chimiques du 17 ß-œstradiol, tamoxifène et raloxifène (Research Gate)*

Le tamoxifène reste actuellement la molécule de référence dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants (RE+) et est efficace dans 60% d'entre eux. Utilisé en thérapie adjuvante, il entraîne une baisse significative de l'incidence des cancers controlatéraux, c'est-à-dire qu'il persiste moins de risque de développer un cancer dans l'autre sein.
Ces résultats positifs ont conduit à réaliser des essais cliniques dans le cadre de l'utilisation du tamoxifène en prévention. Parmi quatre essais randomisés réalisés en double aveugle, dont un incluant plus de 13 000 patientes, deux ont montré une baisse significative de l'incidence de cancer du sein pour une prise de tamoxifène à 20 mg/jour *versus* placebo. Ces études ont été réalisées sur une durée minimale de cinq ans. Les deux autres essais ont noté une tendance non significative à la diminution du risque. Le tamoxifène est actuellement commercialisé sous le nom de marque Nolvadex® et en médicaments génériques (This P., 2004).

Le raloxifène ne bénéficie à l'heure actuelle pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du cancer du sein RE+. Il est cependant indiqué dans la prévention de l'ostéoporose. En effet, plusieurs études ont démontré qu'il augmente significativement la densité minérale osseuse notamment au niveau du rachis lombaire et de la hanche. Il permet ainsi de diminuer l'incidence de fractures vertébrales chez les femmes à risque ou ayant une ostéoporose densitométrique. Le raloxifène est commercialisé en France sous les noms de marque Evista® et Optruma® en comprimés dosés à 60 milligrammes. Il est également disponible en médicaments génériques.

Bien que le raloxifène ne soit pas indiqué dans le traitement ou la prévention des cancers du sein, l'étude MORE (*Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation*) a prouvé son impact dans la réduction de l'incidence des cancers du sein RE+. Cette étude avait comme objectif principal de montrer l'effet du traitement par raloxifène sur le risque de fractures vertébrales et non vertébrales. Les chercheurs en ont cependant profité pour déterminer si les femmes traitées par raloxifène ont un risque moindre de développer un cancer du sein invasif (This P., 2004).
Un total de 7705 femmes ménopausées de moins de 81 ans ont été incluses dans cet essai multicentrique randomisé mené en double aveugle. Elles ont été suivies durant une moyenne de trois ans dans vingt-cinq pays, principalement aux Etats-Unis et en Europe. Certaines patientes ont reçu 60 mg de raloxifène deux fois par jour (soit 120 mg par jour), d'autres, 60 mg et un placebo ou deux comprimés placebo.
Les résultats sont les suivants : 13 cas de cancer du sein ont été confirmés parmi les 5129 femmes assignées au raloxifène contre 27 parmi les 2576 femmes assignées au placebo. Le raloxifène a donc diminué de 76% le risque de cancer du sein invasif au cours des trois années de traitement observées. De plus, le raloxifène n'augmenterait pas le risque de cancer de l'endomètre, il présenterait cependant un risque de développer une maladie thromboembolique veineuse (Cumings S.R., Eckert S., Krueger K.A. et al., 1999).

Des tests effectués sur les animaux ont prouvé que le raloxifène présente des effets tératogènes et perturbe les cycles et l'implantation embryonnaire. Il est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et ne peut être strictement utilisé que chez les femmes ménopausées.

2. Les SERD

L'acronyme « SERD » provient de l'anglais « *Selective Estrogen Receptor Degradation* ». Cette classe de médicaments anti-œstrogènes exerce son action sur les récepteurs hormonaux en les dégradant, empêchant ainsi l'action naturelle des œstrogènes sur les cellules cancéreuses (Selon l'Institut National Du Cancer, 2016).

La molécule chef de file de cette classe médicamenteuse est le fulvestrant. Elle est actuellement commercialisée sous le nom de marque Faslodex® et en médicaments génériques. Le fulvestrant est un traitement du cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes présentant une progression de la maladie après un traitement par anti-œstrogènes.

C’est un antagoniste des récepteurs aux œstrogènes sans effet agoniste, qui agit à la fois en régulant à la baisse et en dégradant les récepteurs aux œstrogènes (Melvin Crasto A., 2014).
Faslodex® 250 mg et ses génériques se présentent sous la forme de solution injectable à administrer en deux injections consécutives de 5 millilitres par injection. Il s’agit d’une injection intramusculaire lente (IML) à réaliser dans le muscle fessier une fois par mois.

La croissance du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs dépend des kinases 4 et 6. Les kinases sont des enzymes réalisant des réactions de phosphorylation sur d’autres protéines. Lors de la phosphorylation, on observe le déplacement d’un groupement phosphate (ou phosphoryle) sur un autre substrat. Il en résulte une modification de l’activité des protéines. Les processus de phosphorylation peuvent induire des changements de conformation dans la protéine substrat, entraînant des perturbations, des interactions ou la création de surfaces d’interaction protéine-protéine. Ces changements de conformation conditionnent l’activité des protéines, la localisation cellulaire ou l’association avec d’autres protéines. Une activité kinase incontrôlée, résultat par exemple de mutations activatrices ou de la perte de médiateurs inhibiteurs, est couramment retrouvée dans les cancers humains. Ces mutations peuvent conduire à la prolifération cellulaire, à la différenciation ou à l’inhibition de l’apoptose. A cet égard, plusieurs kinases ont été considérées comme oncogènes car leur activité de transformation peut déterminer la survie et la progression de cellules cancéreuses (Garcia Aranda M. et Redondo M. , 2017).

Le fulvestrant peut être utilisé seul ou en association avec le palbociclib (Ibrance®). L’étude PALOMA-3 a prouvé l’intérêt d’associer ces deux molécules. Les kinases 4 et 6 sont elles-mêmes dépendantes des cyclines (CDK4 et CDK6). Les cyclines ne possèdent pas d’activité enzymatique propre mais activent les kinases dépendantes des cyclines pour les rendre fonctionnelles. Leurs liaisons favorisent la progression de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.

Cette étude a évalué l'efficacité du palbociclib (un inhibiteur de CDK4 et CDK6) et du fulvestrant dans le cancer du sein avancé. Cette étude de phase III a été menée chez 521 patientes atteintes d'un cancer du sein *HER2*- à récepteurs hormonaux positifs, qui avait rechuté ou progressé au cours d'un traitement endocrinien antérieur. Les résultats ont montré que parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs et ayant présenté une progression de la maladie au cours d'un traitement endocrinien antérieur, le palbociclib associé au fulvestrant a entraîné une survie sans progression du cancer plus longue que le fulvestrant seul.
De plus, l’étude « PALOMA-3 » a montré que les effets indésirables rencontrés lors du traitement avec palbociclib étaient similaires à ceux rencontrés chez les femmes traitées par fulvestrant et placebo. La neutropénie était l’effet indésirable le plus courant chez les patientes traitées par palbociclib, mais une très faible incidence de neutropénie fébrile a été observée dans les deux groupes de traitement (Turner N.C., Ro J., Andre F. et al., 2015).

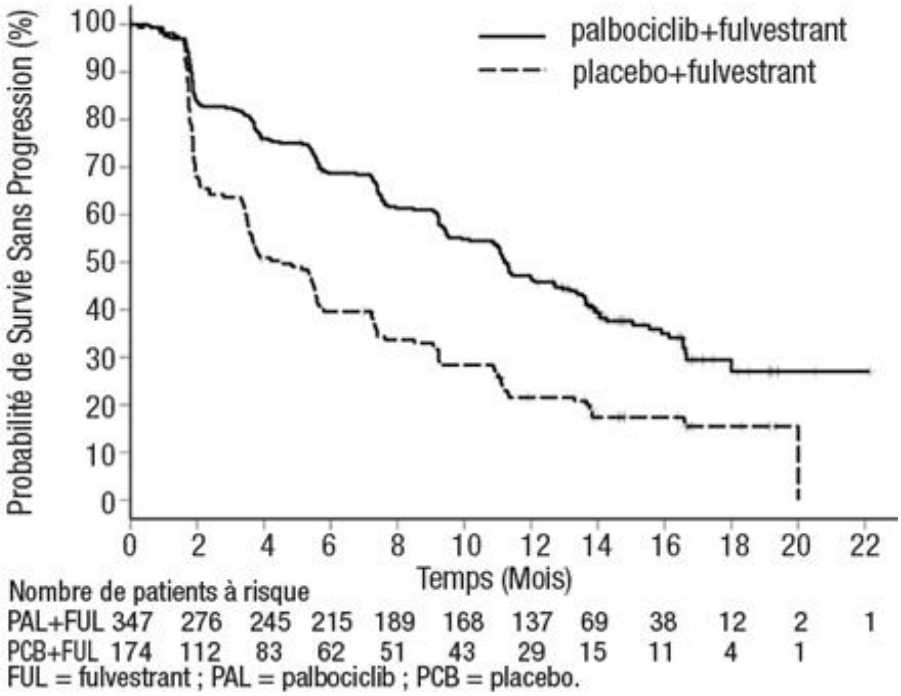

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression fulvestrant + palbociclib vs fulvestrant + placebo (Turner N.C., Ro J., Andre F. et al., 2015)

B. Les anti-aromatase

L'aromatase est un complexe enzymatique au rôle essentiel dans la stéroïdogenèse. En effet, elle permet la transformation des androgènes en œstrogènes en induisant, comme son nom l'indique, l'aromatisation de la testostérone en œstradiol et de l'androstènedione en estrone (cf. figure 7). En chimie, « l'aromatisation » consiste en une déshydrogénation afin d'extraire un composé aromatique (De Cremoux P., 2009).

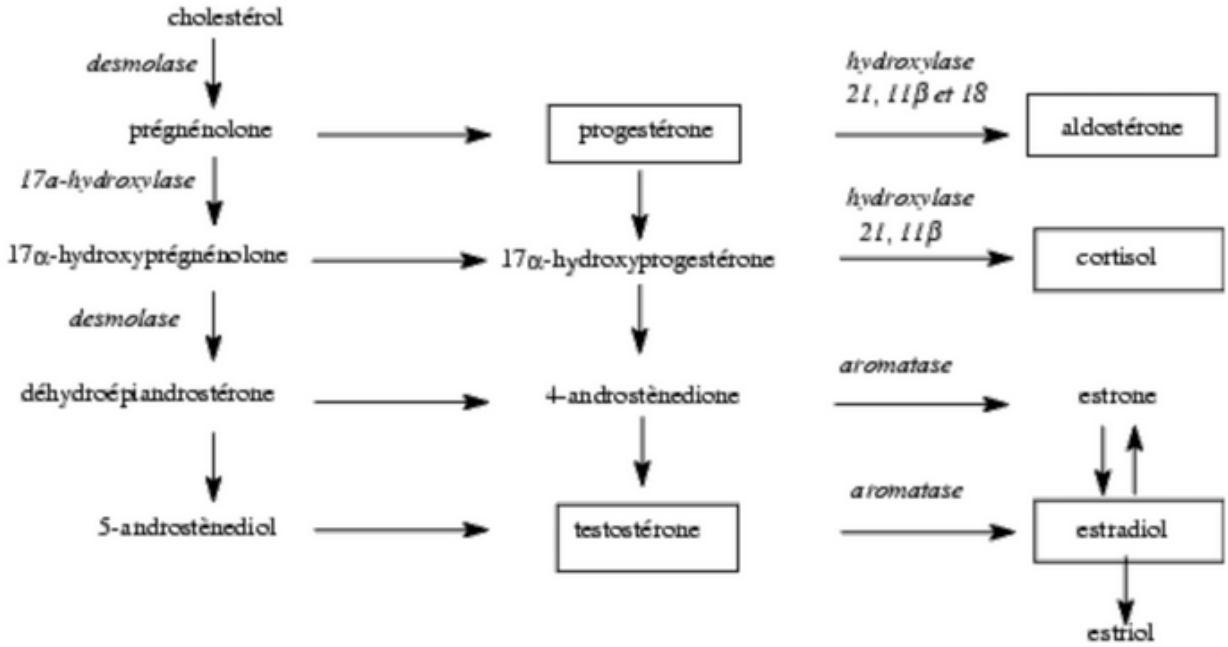

Figure 7 : *La voie de synthèse des hormones sexuelles ou stéroïdogenèse (Fontaine R., 2014)*

Chez la femme, c'est après la ménopause que cette enzyme tient son rôle majeur car avant la ménopause, la source principale d'œstrogènes est l'ovaire. Quand les ovaires cessent de fonctionner, la production d'œstradiol devient périphérique : l'aromatisation a lieu dans les os, la peau, le tissu adipeux mais également au niveau du tissu mammaire, qu'il soit sain ou tumoral. Les œstrogènes ont largement prouvé leur rôle dans la genèse et dans la prolifération des cancers du sein hormonodépendants. En dehors des œstrogènes circulants, il a été observé une sécrétion *in situ* d'œstrogènes directement au niveau de la tumeur. Cette sécrétion est rendue possible par la présence de pré-adipocytes et de fibroblastes autour des cellules épithéliales. Il a également été observé que la quantité d'œstrogènes peut être supérieure au niveau du tissu tumoral que celle rencontrée au niveau périphérique. L'aromatase constitue donc une cible clé pour bloquer cette sécrétion chez la femme ménopausée (De Cremoux P., 2009).

Il existe actuellement deux classes d'inhibiteurs de l'aromatase de 3ème génération (abrégés « IA ») : les IA de type 1 et les IA de type 2, différenciés en fonction de leurs structures chimiques respectives.
Les inhibiteurs de l'aromatase de type 1 sont dits « stéroïdiens ». Ce sont des analogues du substrat par structure androgénique : ils peuvent donc se lier directement à l'enzyme de façon covalente. Une fois entrés en compétition avec le substrat naturel, ils peuvent se lier de façon irréversible à l'enzyme, entraînant ainsi son inactivation. La molécule utilisée en thérapeutique est l'exémestane, commercialisée sous le nom de marque Aromasine® et en médicaments génériques.

La seconde classe d'inhibiteurs est représentée par des dérivés triazoles qui se lient, cette fois, de façon non covalente à l'enzyme, empêchant ainsi l'androgène de se fixer à son site catalytique. Ils sont représentés par l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Fémara®) (De Cremoux P., 2009).

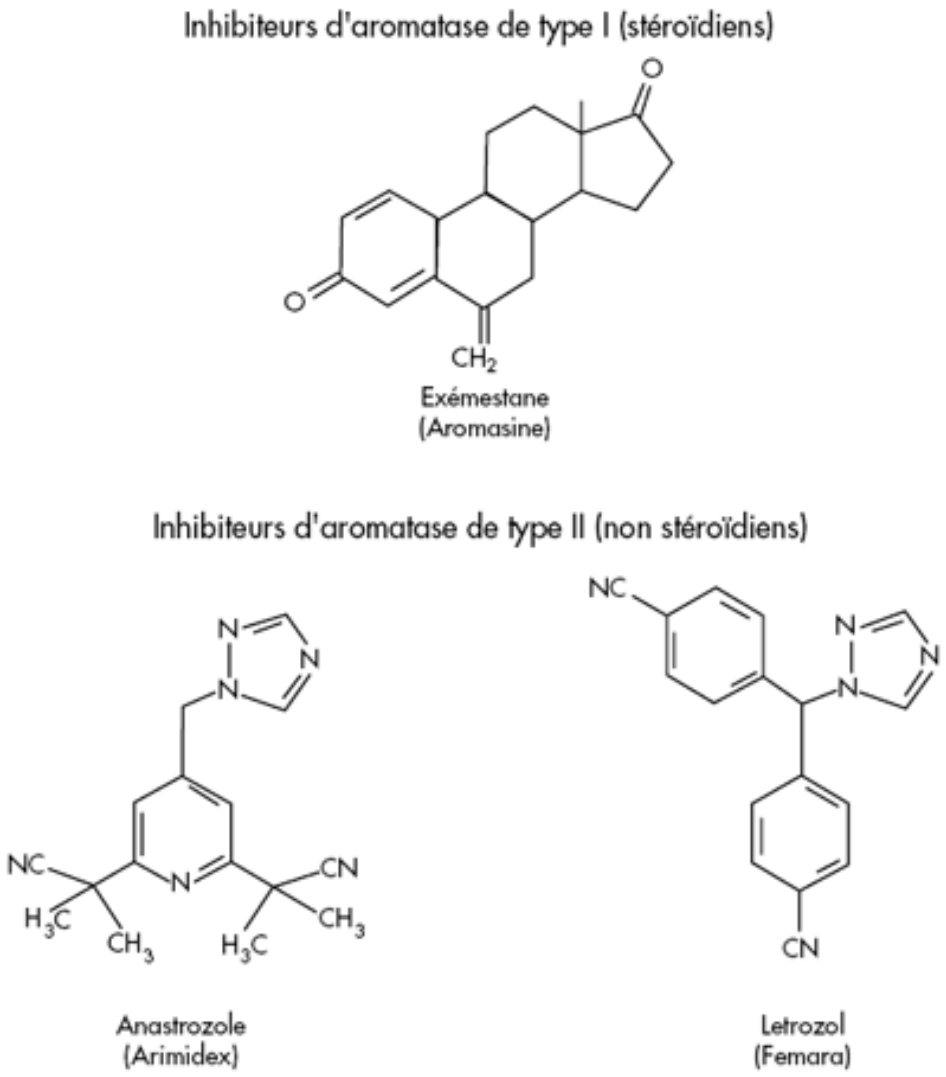

Figure 8 : Structures chimiques des inhibiteurs de l'aromatase (Institut Français de l'Education, 2017)

Certaines études cliniques ont montré que les IA de type 1 et 2 permettent une large inhibition de la sécrétion œstrogénique chez les patientes ménopausées traitées. La force de blocage de la synthèse œstrogénique de ces trois molécules a été testée *in vitro*. Il semblerait que le létrozole permette une meilleure persistance de bas taux d'œstradiol et d'estrone circulants par rapport à l'exémestane et l'anastrozole. Ces trois IA présentent cependant tous une forte spécificité d'action et induisent une privation d'œstrogènes profonde sur les tissus cibles.

En effet, ils permettent une inhibition de l'activité de l'enzyme de 96% à 99% (De Cremoux P., 2009).

Afin de comparer la différence d'efficacité entre un traitement par tamoxifène et un traitement par IA, les données de l'étude BIG 1-98 pour « *Breast International Group* » sont particulièrement intéressantes. Cette étude randomisée a suivi 8 010 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec RH+ pendant un suivi médian de 8,1 ans. L'essai compare cinq années de monothérapie au tamoxifène ou au létrozole, ou un traitement séquentiel avec l'un de ces médicaments pendant deux ans suivi de trois années par l'autre molécule.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans maladie. Les événements étaient une récidive du cancer du sein invasif, un cancer controlatéral ou le décès sans événement antérieur de cancer. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale, l'intervalle sans récidive à distance (abrégé « DRFI ») et l'intervalle sans cancer du sein (abrégé « BCFI »). L'analyse en monothérapie inclut 4 922 patientes assignées au hasard à une monothérapie par létrozole ou par tamoxifène dans le cadre de l'option de randomisation à deux ou à quatre bras (suivi médian de 8,7 ans). L'analyse de traitement séquentiel inclut 6 182 patientes assignées au hasard à l'un des quatre groupes de traitement dans le cadre de l'option de randomisation à quatre bras (suivi médian de 8,0 ans) (Regan M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al., 2011).

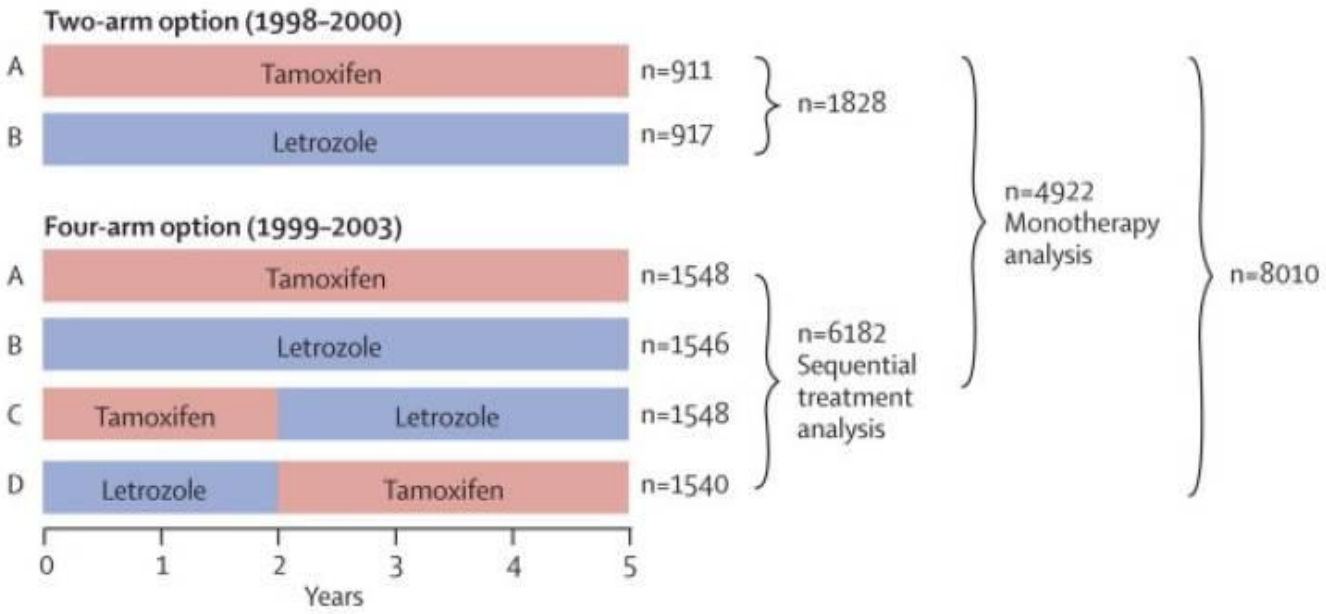

Figure 9 : Répartition des 8010 patientes incluses dans l'étude BIG 1-98 (Regan M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al., 2011)

Cette étude a permis de conclure que chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce répondant au système endocrinien, on obtient une meilleure réduction de la récurrence du cancer du sein et de la mortalité par létrozole en monothérapie par rapport à la monothérapie au tamoxifène. Les traitements séquentiels impliquant le tamoxifène et le létrozole n'améliorent pas les résultats par rapport au létrozole en monothérapie. Ils pourraient cependant constituer des stratégies utiles pour évaluer le risque de récurrence d'une patiente et la tolérance au traitement (Regan M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al., 2011).

Les résultats obtenus ont été recensés sous forme de courbe de Kaplan-Meier :

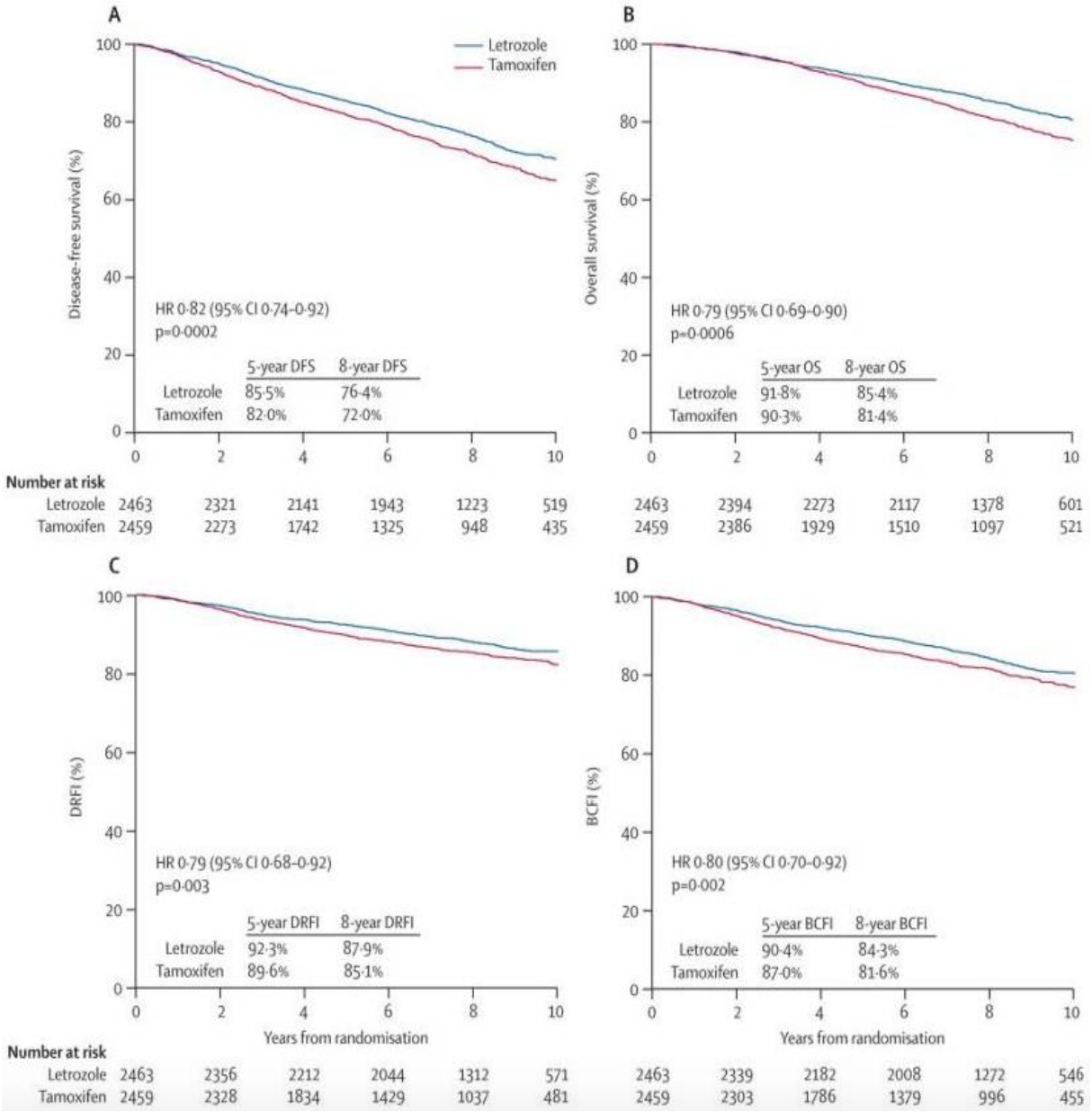

Figure 10 : *Courbes de Kaplan-Meier de l'analyse en monothérapie par tamoxifène (courbe rose) ou létrozole (courbe bleue)*

A. Survie sans maladie

B. Survie globale

C. Intervalle sans récidive à distance

D. Intervalle sans cancer du sein

(Regan M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al., 2011)

C. Les agonistes de la LH-RH

De la puberté jusqu'à la ménopause, les œstrogènes sont, chez la femme, majoritairement produits par les ovaires. Le point de départ de production des œstrogènes a lieu au niveau de l'hypothalamus qui va produire la LHRH pour « *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone* ». La LHRH représente l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires. Elle peut parfois être retrouvée sous les termes « lulibérine » ou GnRH pour « *Gonadotrophin Releasing Hormone* ».
C'est la LHRH qui va stimuler l'hypophyse, une petite glande située à la base du cerveau. A son tour, l'hypophyse va sécréter la lutéonostimuline (LH). C'est cette dernière hormone qui va permettre de stimuler les ovaires, et alors déclencher la sécrétion des œstrogènes (Selon l'Institut National du Cancer, s.d.).

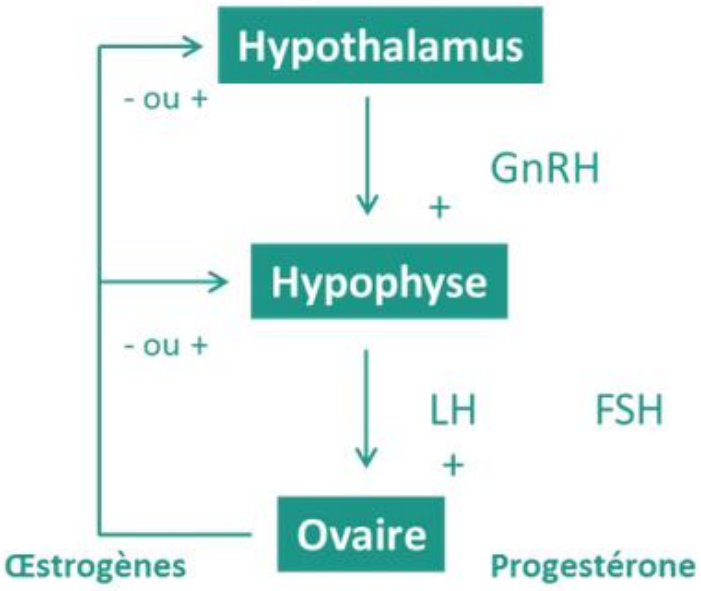

Figure 11 : Schématisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien (Le Médicament Vétérinaire, s.d.)

Les agonistes ou analogues de la LHRH constituent la dernière classe de médicaments utilisée dans le cadre de l'hormonothérapie. Ils entraînent la suppression de production d'hormones féminines par les ovaires, cette fois-ci, chez les femmes non ménopausées (Selon l'Institut National Du Cancer, 2016).
Du fait de leur structure chimique semblable à la lulibérine, les analogues de la LHRH ont la capacité de prendre la place de celle-ci en se faisant passer pour elle. Ils peuvent alors hyperstimuler l'hypophyse qui, saturée, va finir par ne plus répondre et ne pourra à son tour plus stimuler les ovaires. La production œstrogénique est alors stoppée.

Les cellules cancéreuses hormonosensibles ne sont donc plus stimulées par les œstrogènes et leur croissance est ainsi maîtrisée (Selon l'Institut National du Cancer, s.d.).

Il existe à l'heure actuelle deux analogues de la LHRH utilisés dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant et métastatique chez les femmes non ménopausées : la goséréline et la leuproréline. Ces deux molécules peuvent également être retrouvées dans le traitement du cancer de la prostate.

La goséréline (Zoladex®) 3,6 mg est présentée sous forme d'implant injectable en seringue pré-remplie et doit être administré par voie sous cutanée au niveau de la paroi abdominale tous les 28 jours. La leuproréline (Enantone® LP) 3,5 mg se présente sous la forme d'une seringue pré-remplie ou d'un flacon à administrer par voie intramusculaire ou sous-cutanée une fois par mois. Les agonistes de la LHRH constituent une alternative à l'ovariectomie. Ils permettent une interruption temporaire de la synthèse des œstrogènes, tandis que l'ovariectomie ou la radiothérapie sont deux méthodes irréversibles de la synthèse œstrogénique ovarienne.

Une étude a rassemblé les données de plusieurs essais ayant étudié les agonistes de la LHRH comme traitement adjuvant chez des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Quatre groupes de traitements ont été comparés. Le premier groupe a permis de comparer un traitement par agonistes de la LHRH *versus* un autre traitement (tamoxifène ou chimiothérapie). Le deuxième a étudié « agonistes de la LHRH + tamoxifène *versus* un autre traitement (tamoxifène seul, LHRH seul, chimiothérapie ou LHRH + inhibiteur de l'aromatase) ». Le troisième groupe comparait « agonistes de la LHRH + chimiothérapie *versus* un autre traitement (LHRH seul ou chimiothérapie seule) ». Enfin, le dernier comparait « agonistes de la LHRH + tamoxifène + chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule ». La survie globale, la survie sans récidive, la toxicité et la qualité de vie ont été estimées. Au total, 13 000 femmes ont été recensées dans 13 essais randomisés différents. Dans la plupart de ces essais, l'agoniste de la LHRH utilisé était la goséréline (Goel S., Sharma R., Hamilton A. et al., 2009).

Les résultats observés dans le premier groupe suggèrent que la monothérapie par agoniste de la LHRH présente une efficacité similaire aux protocoles de chimiothérapie classiques (tels que le protocole CMF (cyclophosphamide + méthotrexate + fluorouracile). De même, la survie sans récidive semble comparable entre la monothérapie par agoniste de la LHRH et le tamoxifène seul. Dans le deuxième groupe, les données sont insuffisantes pour comparer l'association « LHRH + tamoxifène » au tamoxifène seul. Cependant, les résultats suggèrent que la combinaison « LHRH + tamoxifène » pourrait être supérieure à un agoniste de la LHRH seul ou à la chimiothérapie seule.
Les données comparant les agonistes de la LHRH + inhibiteurs de l'aromatase aux agonistes de la LHRH + tamoxifène n'ont pas été concluantes.
Dans l'avant-dernier groupe, une étude suggère une efficacité comparable entre un traitement par « LHRH + chimiothérapie » et un traitement par agoniste de la LHRH seul (Goel S., Sharma R., Hamilton A. et al., 2009).

De plus, il existe une tendance à l'amélioration de la survie globale et à l'absence de récidive chez les patientes recevant une combinaison agoniste de la LHRH + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. En ce qui concerne le dernier groupe, la combinaison « agoniste de la LHRH + chimiothérapie + tamoxifène » permet une amélioration de la survie sans récidive et de la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule. Les auteurs en ont donc conclu que les données soutiennent la poursuite des essais en cours comparant de manière définitive diverses combinaisons d'agonistes de la LHRH et de stratégies anti-œstrogéniques à la norme de cinq ans de tamoxifène (Goel S., Sharma R., Hamilton A. et al., 2009).

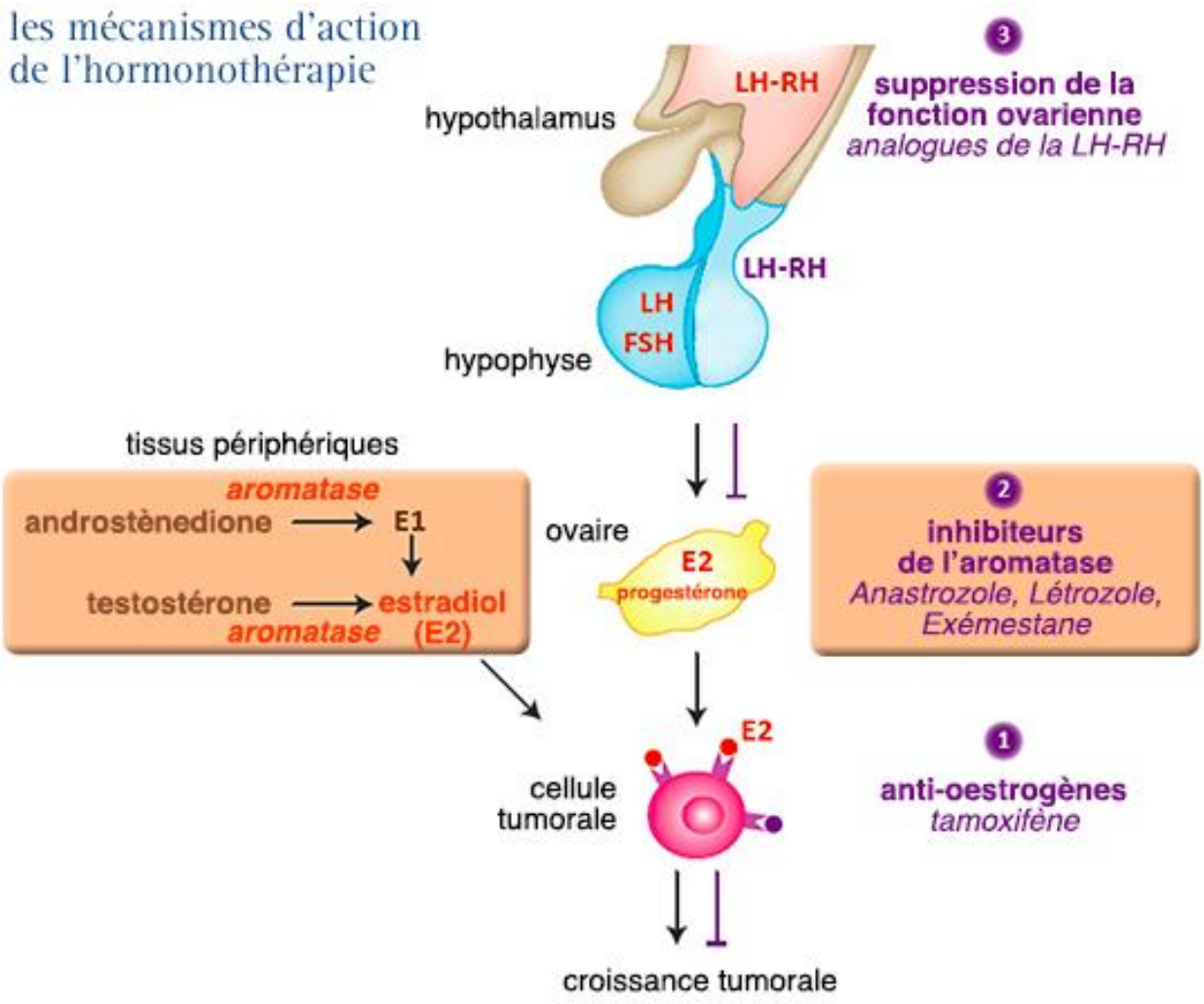

Figure 12 : Résumé des différents modes d'action des traitements par hormonothérapie dans les cancers du sein (ARCAGY – GINECO Info Cancer, 2019)

D.Les effets secondaires possibles

Les effets secondaires liés à l'hormonothérapie sont fréquents et relativement nombreux. Ils sont également personne-dépendants car chaque patient les ressent différemment. Ils dépendent principalement du type d'hormonothérapie effectuée, des associations de médicaments administrées et de la dose utilisée.

1. La fatigue/asthénie

Elle est caractérisée par un manque important d'énergie. Cette sensation de lassitude peut ralentir les patientes dans leurs actes de la vie de tous les jours et nuire à la qualité du sommeil. Elle est accentuée si l'hormonothérapie est accompagnée de radiothérapie ou de chimiothérapie. La fatigue liée à la maladie et au traitement peut amener à des difficultés de concentration ou de mémorisation entraînant des sentiments de frustration ou d'irritabilité.
Il est parfaitement possible que la fatigue ressentie puisse perdurer quelques mois après que le traitement par hormonothérapie a été interrompu (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

2. Les nausées/vomissements

Les nausées sont fréquentes à la mise en place du traitement et diminuent progressivement lorsque l'organisme s'est habitué à la molécule. Dans le cas de l'hormonothérapie, les évènements de nausées voire de vomissements sont rares par rapport à ceux rencontrés lors d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

3. La prise de poids

Le gain de poids est souvent lié à une augmentation de l'appétit, une baisse des dépenses énergétiques et une rétention hydrique. L'anxiété induite par l'annonce du diagnostic et la prise d'un nouveau traitement peut conduire certaines patientes à manger davantage. De plus, la baisse d'énergie entraîne une dépense énergétique moindre qu'auparavant et donc une prise de poids est facilitée.
Dans le cas de l'hormonothérapie, cette prise de poids peut également s'expliquer par la structure stéroïdienne des inhibiteurs de l'aromatase de type 1 abordés précédemment conduisant à des phénomènes de rétention hydro-sodée (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

4. La baisse de libido

C'est majoritairement le blocage de la production hormonale qui est à l'origine de cet effet indésirable.
De plus, les effets secondaires cités précédemment (fatigue, nausées et vomissements) affectent le désir sexuel de nombreuses patientes. Il est à noter que les femmes sous inhibiteurs de l'aromatase peuvent également souffrir de sécheresse vaginale, influençant également négativement leur désir sexuel (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

5. La « ménopause » provoquée par le traitement

Elle est temporaire chez les femmes sous hormonothérapie mais elle peut devenir permanente pour celles approchant de la ménopause. Les symptômes sont les mêmes que ceux rencontrés lors de la ménopause naturelle. Cependant, leur apparition étant brusque et rapide, ils sont moins bien tolérés. Parmi ces effets déplaisants, on peut citer les bouffées de chaleur, la dépression, les troubles du sommeil ou une irritabilité. D'une manière générale, les bouffées de chaleur, tout comme les nausées, s'atténuent lorsque l'organisme s'est habitué au traitement ou lorsqu'on termine sa prise (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

6. La réaction de flambée tumorale

Elle correspond à une aggravation des symptômes engendrés par la tumeur. Cette réaction est un effet secondaire temporaire qui peut être observé à l'instauration du traitement, notamment lors de la prise d'analogues de la LHRH. En effet, du fait de l'hyperstimulation qu'ils engendrent au niveau de l'hypophyse en début de traitement, cet effet indésirable est à surveiller (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

7. La diarrhée

La diarrhée correspond à une émission fréquente de selles non moulées, au moins deux fois en l'intervalle de quatre heures. Certains traitements peuvent affecter les cellules tapissant le tractus gastro-intestinal et entraîner des troubles digestifs comme les diarrhées. Elle est cependant moins fréquente que lors de chimiothérapies. Elle apparaît le plus souvent en cours de traitement mais peut, dans certains cas, se déclencher des mois après la fin du traitement (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

8. Les arthralgies et/ou myalgies

Les douleurs sont fréquentes lors d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase avec une prévalence de 20 à 50%. Il semblerait que la baisse du taux d'œstrogènes engendrée par la prise d'anastrozole ou létrozole soit à l'origine des douleurs. En effet, les taux circulants d'œstrogènes moduleraient la sensibilité nociceptive. Cependant, à l'heure actuelle, les mécanismes d'action précis restent inconnus.
Les douleurs peuvent se manifester quelques jours seulement après avoir commencé le traitement et le plus souvent dans les premiers mois. Les douleurs sont parfois telles qu'elles peuvent amener à une interruption de traitement. Les symptômes les plus souvent décrits sont des raideurs matinales bilatérales et symétriques qui se dissipent quelques semaines à quelques mois à la fin de l'hormonothérapie. Si l'intensité des douleurs est trop importante, une rotation de l'inhibiteur de l'aromatase pour du tamoxifène peut s'avérer nécessaire (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

9. Les accidents vasculaires

Certains signes peuvent alerter. En effet, les patientes peuvent ressentir une douleur au niveau des mollets, une veine qui se durcit, un gonflement des membres inférieurs, une douleur thoracique ou des difficultés à respirer. C'est le tamoxifène qui est le plus incriminé dans le risque thromboembolique, de par son action agoniste de l'œstrogène. En effet, bien que le mécanisme ne soit pas entièrement élucidé, le tamoxifène semble diminuer les taux sanguins de protéine C et d'antithrombine III (deux inhibiteurs majeurs de la coagulation). Parallèlement, il augmenterait la protéine S libre et les facteurs VIII, IX de la coagulation.
Le risque d'accidents vasculaires est maximal lors des deux premières années de traitement et augmenté chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

10. L'ostéoporose

Elle correspond à une perte de densité minérale osseuse. C'est un phénomène naissant naturellement à partir de la ménopause lorsque le taux d'œstrogènes dans le sang diminue (les œstrogènes ayant un effet protecteur sur la qualité des os). Il n'est donc pas surprenant de le retrouver chez les femmes dont la production d'œstrogènes est bloquée. Un traitement par analogue de LHRH en préménopause ou par inhibiteur de l'aromatase en post-ménopause favorise donc l'ostéoporose et augmente ainsi le risque de fractures. Une ostéodensitométrie est donc le plus souvent réalisée avant la mise en place d'une hormonothérapie. Ce résultat initial permettra à l'équipe soignante de suivre l'évolution de la densité osseuse au cours du traitement, celle-ci étant contrôlée environ tous les deux ans. A la fin de l'hormonothérapie, la perte de densité osseuse cesse.

Le tamoxifène, quant à lui, présente un effet protecteur chez la femme ménopausée de par son action agoniste aux œstrogènes au niveau des os. Cependant, chez la femme non ménopausée, il soutient la déperdition de densité osseuse car son effet agoniste reste insuffisant (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

11. Le cancer de l'utérus

Le tamoxifène est incriminé dans l'augmentation du risque de cancer de l'utérus de par son effet agoniste à l'œstrogène au niveau de l'endomètre. Le risque est d'autant plus augmenté que la patiente est âgée, celui-ci étant très faible avant 55 ans. Les patientes traitées sous tamoxifène doivent donc scrupuleusement effectuer leurs contrôles gynécologiques annuels.
L'échographie transvaginale n'est plus recommandée du fait de sa faible valeur prédictive et de sa spécificité jugée insuffisante (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.) (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013).

TABLEAU I : Résumé des principaux effets indésirables rencontrés en hormonothérapie adjuvante du cancer du sein (Odermatt R., Wolfer A. et Zaman K., 2013)

Symptômes	**Tamoxifène**	**Inhibiteurs de l'aromatase**
Baisse de la libido	+	++
Bouffées de chaleur	+	+
Cancer de l'utérus	+	-
Hypercholestérolémie	-	+/-
Modifications pondérales	+	+
Ostéopénie/ostéoporose	En préménopause	+
Pertes vaginales	+	-
Sécheresse vaginale	Surtout en préménopause	+
Thromboembolie	+	-
Troubles cognitifs	+	+
Troubles du sommeil	+	+

E. Gérer les effets secondaires

Les effets secondaires rencontrés lors d'une hormonothérapie doivent être signalés. L'équipe de soignants pourra alors juger de leur gravité. Le rôle du pharmacien officinal est primordial. Il est de notre responsabilité de questionner les patientes afin de savoir si la vie avec leur traitement se déroule correctement. Si ce n'était pas le cas, nous pourrions les orienter vers des spécialistes ou leur conseiller des médicaments n'interférant pas avec le traitement anticancéreux.

1. La fatigue/asthénie

La fatigue est ressentie différemment par chaque patiente. Elle peut paraître dérangeante voire nuire de façon importante aux tâches de la vie quotidienne. Le pharmacien peut conseiller aux patientes se plaignant de fatigue de réaliser un suivi de leurs périodes de repos et d'activité au cours de la journée. En parallèle, les patientes ajoutent les moments où elles se sont senties le plus fatiguées ou le plus en forme.

De ce fait, elles peuvent trouver le moyen de gérer au mieux leur fatigue comme par exemple s'assurer que leurs activités se déroulent lorsqu'elles ont le plus d'énergie. Il est important de leur rappeler de se reposer plus souvent qu'avant, de limiter leur stress et de pratiquer des activités physiques adaptées.
Il est également possible, en accord avec le médecin référent, de conseiller des suppléments nutritionnels ou des compléments alimentaires. Si un bilan sanguin indique un faible taux de globules rouges (4,2-5,4 millions/mm^3 chez la femme), une transfusion sanguine peut être envisagée (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

2. Les nausées/vomissements

Des conseils nutritionnels simples peuvent diminuer considérablement les sensations nauséeuses des patientes. Le pharmacien peut leur conseiller de boire et manger dans un environnement calme et de ne pas s'allonger dans les deux heures suivant le repas. Préférer les aliments froids ou tièdes qui dégagent moins d'odeurs que les aliments chauds. Il est souhaitable d'éviter de boire lors du repas mais préférer boire de nombreux verres d'eau ou boissons fraîches en dehors des repas (sirops, jus…). Il est possible d'effectuer plusieurs petits repas au cours de la journée, notamment à base d'aliments secs comme les céréales ou les fruits secs. Tous les aliments à odeur forte ou risquant de produire des flatulences sont à éviter (concombre, poivron, chou de Bruxelles…). Il en est de même pour les aliments gras et épicés. En cas de vomissements, les patientes peuvent boire des liquides clairs, tels une boisson gazeuse ou un bouillon (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

3. La prise de poids

Bien que la prise de poids ne soit pas totalement évitable, il existe des solutions pour la limiter. Un suivi par un diététicien peut parfois s'avérer nécessaire chez les patientes ayant tendance à augmenter leurs rations alimentaires lors du traitement. Le pharmacien d'officine peut également leur prodiguer quelques conseils ; par exemple manger varié et équilibré en privilégiant les fruits, légumes et céréales et en réduisant les portions. Dans la mesure du possible, les patientes doivent limiter l'utilisation de matières grasses et éviter les aliments contenant des graisses cachées (feuilletages, lait, sauces préparées…). En cas de fringale entre les repas, il est conseillé de boire de l'eau ou un jus et détourner l'attention en s'occupant à d'autres activités.
Si la patiente souffre de rétention hydrique, il convient de limiter les apports en sel car il incite l'organisme à retenir l'eau dans les cellules. Si nécessaire, le médecin peut prescrire un diurétique afin d'aider l'élimination d'excès de liquide (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

4. La baisse de libido

Il est parfois délicat pour les patientes d'aborder ce sujet avec leur partenaire ou l'équipe soignante. Pour certaines patientes, l'activité sexuelle est totalement délaissée lorsqu'elles combattent le cancer ; pourtant, l'attention et l'affection qui l'accompagnent ne peuvent être que bénéfiques. Il est important de faire comprendre aux patientes que l'équipe soignante est présente pour elle et qu'elle ne doit pas se sentir gênée d'aborder le sujet. Si cela ne suffit pas, un suivi par un psychologue ou un sexologue est également possible (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

5. La « ménopause » provoquée par le traitement

Il est nécessaire de rappeler aux patientes d'être actives, sans trop en faire. Pratiquer une activité adaptée à chacune (marche, vélo, yoga…) permet de maintenir un bon état de santé général. Pour limiter les bouffées de chaleur, l'équipe de soignants conseillera de porter des vêtements amples et en plusieurs couches afin d'adapter l'épaisseur aux variations de température. Il reste important de boire régulièrement. Si les bouffées de chaleur sont majoritairement présentes la nuit, le pharmacien conseillera aux patientes de prendre leur hormonothérapie le matin, et inversement. Malheureusement, pour les femmes développant un cancer du sein, un traitement substitutif de la ménopause permettant de diminuer les désagréments liés à la ménopause ne peut être prescrit car il contient des œstrogènes. D'autres méthodes peuvent aider à soulager les symptômes abordés précédemment ; on parle de méthodes alternatives telles que l'acupuncture, la relaxation ou la phytothérapie. Il est toujours nécessaire de parler de son souhait de pratiquer ces autres méthodes aux médecins, qui pourront alors éliminer tout risque d'interaction potentielle avec le traitement (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

6. La diarrhée

La diarrhée peut être évitée en diminuant l'apport d'aliments riches en fibres et qui accélèrent le transit intestinal. La patiente doit alors éviter les fruits séchés tels que les pruneaux ou le raisin, les légumineuses (lentilles) ou encore les légumes et fruits crus. Elle peut les remplacer par des aliments faibles en fibres mais riches en calories et en protéines comme les pâtes, la viande blanche, le yaourt ou les fruits cuits comme de la compote de pommes. Après chaque épisode de diarrhées, il est important de se réhydrater (boire 8 à 10 verres d'eau par jour). Si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, du lopéramide (Imodium®) pourrait être prescrit afin de ralentir le transit.
Il convient de rappeler aux patientes que les diarrhées sont bien moins fréquentes et importantes sous hormonothérapie que lors d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

7. Les arthralgies et/ou myalgies

Si la douleur s'installe et semble persister, de même si elle se modifie, il est important d'en discuter avec son médecin traitant ou d'en faire part à l'équipe de soignants. Lorsque les douleurs sont installées, il est difficile de prédire si elles seront amenées à disparaître ou non, c'est pourquoi il est conseillé d'en parler rapidement afin d'établir une prise en charge la plus précoce possible. Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être utilisées. La première inclut les antalgiques du palier I comme le paracétamol au palier III comme la morphine. On peut les associer à des co-antalgiques afin de renforcer l'action du traitement : les biphosphonates peuvent être utilisés en cas de douleurs osseuses et les myorelaxants en cas de douleurs musculaires. Dans certains cas, un traitement par antidépresseurs peut être instauré en cas de dépression associée à la douleur et/ou à la maladie. De plus, ils permettent de traiter les douleurs dites « neuropathiques » (liées à une lésion nerveuse) qui sont les douleurs les plus associées au cancer. Pour soulager au mieux les douleurs, il est recommandé d'associer des techniques médicamenteuses et non médicamenteuses. Un soutien psychologique, de la sophrologie, de l'acupuncture ou de la kinésithérapie permettent une prise en charge globale de la douleur.
Ces méthodes non médicamenteuses ont un effet bénéfique sur le bien être moral, physique et ainsi, sur la qualité de vie des patientes.

8. L'ostéoporose

Bien qu'on ne puisse pas la guérir, il est possible de contrôler la perte de masse osseuse. Un apport suffisant en calcium permet de garder les os plus forts : il convient de privilégier les poissons gras tels que le saumon ainsi que les produits laitiers. Une supplémentation en calcium et/ou vitamine D peut être instaurée en cas d'apports alimentaires insuffisants et de faible exposition au soleil.
Une activité physique adaptée permet également de garder des os sains (renforcement musculaire, marche, danse, yoga, étirements…).

Cités précédemment, les biphosphonates qui inhibent l'activité des ostéoclastes tiennent une place importante pour prévenir et traiter l'ostéoporose. Parmi eux, on peut citer le Fosamax® (Alendronate) ou Actonel® (Risédronate). Le raloxifène, quant à lui, accroît la densité minérale osseuse et est indiqué en traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.
Le pharmacien d'officine peut également être amené à délivrer du tériparatide (Forsteo®), une solution injectable en stylo pré-rempli. Cette molécule permet de maintenir une homéostasie calcique au niveau des hormones parathyroïdiennes. Le tériparatide constitue la séquence active de la parathormone humaine. Son rôle est de stimuler la formation osseuse via les ostéoblastes. Son injection quotidienne entraîne l'absorption intestinale du calcium ainsi que la réabsorption tubulaire du calcium. Il est prescrit en cas d'ostéoporose sévère ou si les autres traitements se sont révélés inefficaces. L'administration a lieu au niveau de la cuisse ou de l'abdomen à raison de 20 microgrammes par injection (Données de la Société Canadienne du Cancer, s.d.).

L'hormonothérapie est pour beaucoup dans l'amélioration du pronostic du cancer du sein observé ces vingt dernières années. En effet, elle tient un rôle majeur dans la prévention des récidives lorsque les cancers sont hormonodépendants. C'est pourquoi une gestion scrupuleuse des effets indésirables qui lui sont associés permet d'améliorer l'observance et la qualité de vie des patientes.

III. Résistance à l'hormonothérapie et mutations *ESR1*

Lorsqu'une patiente s'avère insensible à l'hormonothérapie ou qu'une résistance secondaire apparaît, il convient d'en déterminer l'origine. Récemment, des altérations du gène *ESR1* ont été identifiées comme phénomène de résistance important aux anti-aromatases ou au tamoxifène. La recherche des mécanismes de résistance et des méthodes de détection est primordiale pour réorienter à temps les patientes qui développeraient une résistance à leur traitement.

A. Mécanismes de mutations

Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase constituent actuellement le traitement adjuvant de référence dans la prévention des rechutes. Cependant, et malgré l'efficacité de ce traitement, environ 20% des patientes présentant la maladie au stade précoce subissent une rechute. Dans certains cas, cette rechute peut survenir des années voire des décennies après le diagnostic (Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al., 2015).

On distingue cliniquement deux types généraux de résistance : la résistance intrinsèque, pour laquelle les tumeurs RE+ ne répondent jamais au traitement endocrinien et la résistance acquise, qui va se développer à la suite d'une réponse initiale positive. Les mutations *de novo* ou intrinsèques sont relativement rares mais les mutations acquises touchent 10 à 20% des patientes sous hormonothérapie. La prédiction d'une résistance à l'inhibiteur de l'aromatase dans les tumeurs primitives est un effort de recherche crucial. En effet, il permettrait la mise en place d'un traitement adapté lorsque la tumeur reste encore curable (Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al., 2015).

1. Mutations du gène *ESR1*

Les mutations du gène *ESR1* codant les récepteurs aux œstrogènes RE α induisent des mutations dans la région C-terminale de la protéine et correspondent à un mécanisme acquis de résistance aux inhibiteurs de l'aromatase. Nous les appellerons mutations *ESR1*. Ces mutations ont été identifiées suite à l'analyse d'échantillons RE+ dont la maladie au stade avancé avait progressé malgré une hormonothérapie prolongée. Il est à noter que ces mutations *ESR1* étaient absentes dans les tumeurs primaires au moment du diagnostic. Ceci conforte l'idée selon laquelle les mutations sont généralement un mécanisme de résistance acquis, apparaissant à la suite de plusieurs années de traitement. Les mutations observées en études précliniques se concentrent dans le domaine de liaison au ligand, les plus couramment retrouvées étant Y537S, C ou N et D538G (cf. figure 13). Ces mutations ont pour conséquences l'activation du gène et la prolifération cellulaire indépendamment de son ligand, l'œstrogène. L'observation structurelle des récepteurs aux œstrogènes mutés montre la formation de liaisons hydrogène entre S537 ou G538 et N351, conformation constitutive d'agoniste.

Dans les études précliniques, un traitement par tamoxifène ou fulvestrant demeure efficace, mais des concentrations de médicaments plus importantes ont dû être utilisées.
Des études cliniques sur l'augmentation progressive de la dose devraient être envisagées chez les patientes atteintes de tumeurs porteuses de mutations *ESR1* (Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al., 2015).

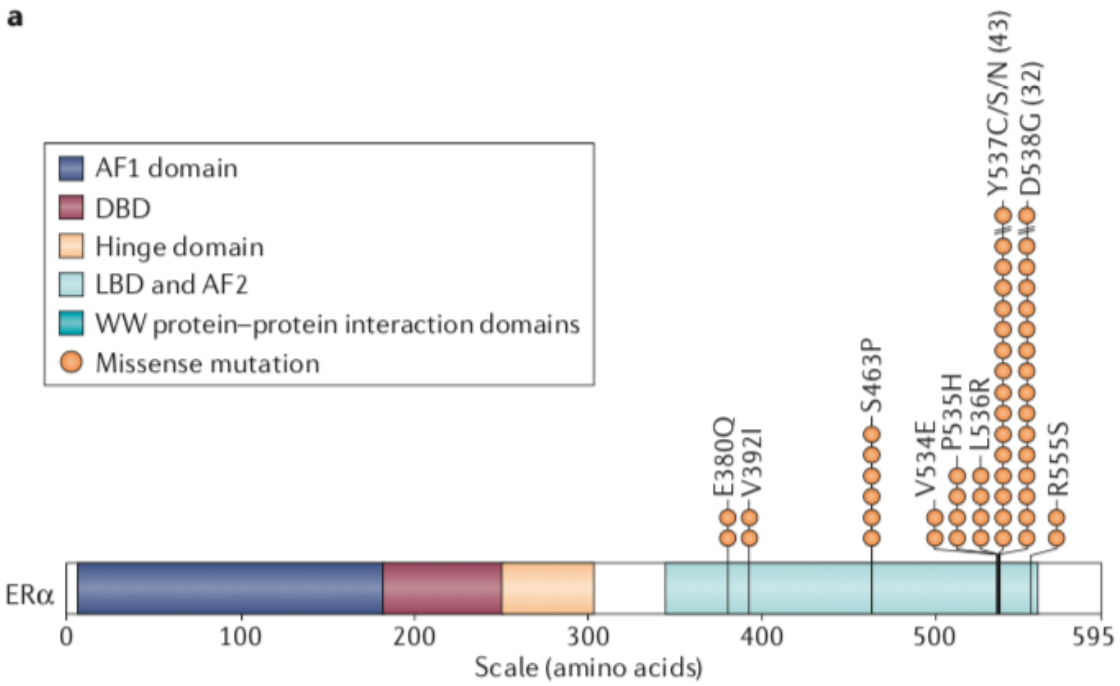

Figure 13 : Mutations du récepteur d'œstrogène alpha (ER α) et de leur fréquence dans le cancer du sein métastatique ER+ après un traitement par inhibiteurs de l'aromatase (IA) et d'autres agents endocriniens
AF1 domain : domaine d'activation de la transcription
DBD : domaine de liaison à l'ADN
Hinge domain : domaine de dimérisation et de localisation nucléaire (= région charnière)
LBD : domaine de liaison au ligand
WW protein-protein interaction domains : domaines d'interaction protéine-protéine
Missense mutation : mutations faux sens
(Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al., 2015)

D'autres mutations pour le moment moins étudiées existent telles que L536R, S463P ou E380Q. Ces mutations entraînent les mêmes conséquences : le récepteur est actif même en l'absence de son ligand œstrogène, conférant une résistance à plusieurs agents endocriniens. Tout comme les mutations Y537S, C ou N et D538G, ces variants *ESR1* mutés étaient toutefois sensibles au traitement par tamoxifène ou fulvestrant (Angus L., Beije N., Jager A. et al., 2017).

Des observations similaires ont récemment été faites pour les nouveaux traitements endocriniens hybrides SERM/SERD (abrégés « SSH ») tels que le bazédoxifène, actuellement en cours de développement clinique (Cf. suite partie III).

Comme citée précédemment, l'étude PALOMA-3 avait démontré l'intérêt majeur d'associer le fulvestrant (SERD) au palbociclib. De même, dans l'étude PALOMA-1, il a également été prouvé le bénéfice lié à l'association du létrozole au palbociclib. En effet, le palbociclib est un inhibiteur des CDK4/6, voie qui affecte la signalisation *ESR1*. La survie sans progression est encore une fois plus importante en utilisant cette combinaison. La prise de conscience récente de l'ampleur des mutations *ESR1* dans les cancers du sein en rechute, associée aux connaissances réduites concernant l'action des SERM et des SERD sur les récepteurs mutés, met en évidence la nécessité d'identifier des combinaisons SERM ou SERD + palbociclib efficaces contre ces mutations (Wardell S.E., Ellis M.J., Alley H.M. et al., 2015).

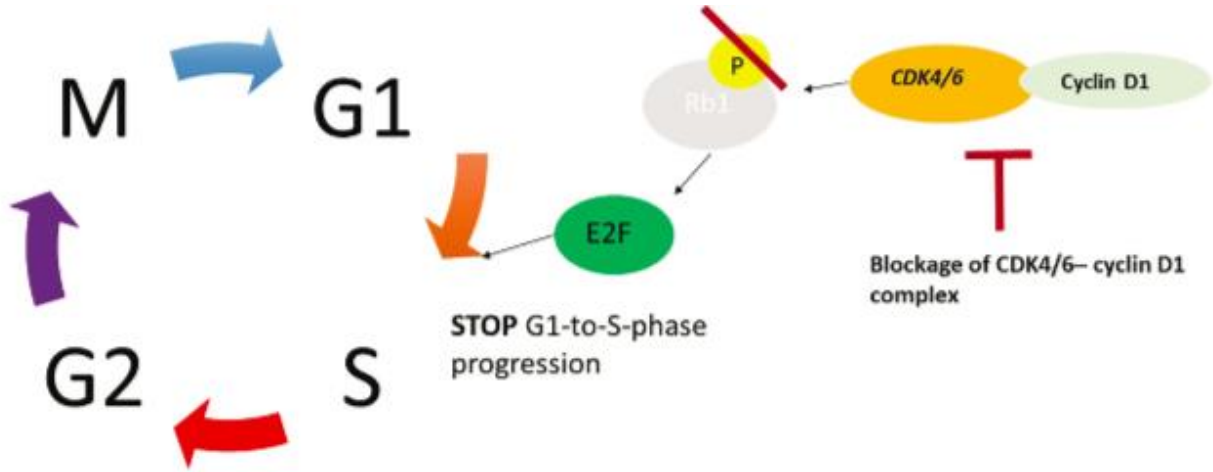

Figure 14 : Progression du cycle cellulaire dans le cancer et rôle des inhibiteurs 4/6 des kinases dépendantes des cyclines (CDK)
(Preusser M., De Mattos-Arruda L., Thill M. et al., 2018)

2. Translocation chromosomique *ESR1*

Un autre mécanisme de résistance à l'hormonothérapie a récemment été découvert. Il s'agit de la translocation chromosomique *ESR1*. Une translocation correspond à une mutation génétique entraînant la casse et l'échange de fragments entre des chromosomes qui n'appartiennent pas à la même paire. Cette translocation donne lieu à des gènes de fusion.
On retrouve notamment la protéine 1 associée à Yes (*ESR1e6-YAP1*), l'ADN polymérase êta appelée également pol η (*ESR1e7-POLH*) et la protéine d'ancrage des kinases (*ESR1e6-AKAP12*). A ce jour, c'est le premier gène de fusion qui est le mieux documenté (cf. figure 15).

La substitution du domaine de liaison au ligand (LBD) de ER *alpha* par la protéine YAP1 conduit à une signalisation indépendante des œstrogènes et à une résistance aux inhibiteurs de l'aromatase et aux anti-œstrogènes. YAP1 induit une forte croissance et une activation indépendantes des hormones sexuelles. YAP1 était déjà connu pour jouer un rôle dans le développement et la progression de multiples cancers en tant que régulateur de la transcription d'une voie de signalisation (Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al., 2015).
Ces résultats approfondissent la compréhension des mécanismes de résistance à l'hormonothérapie. Des gènes de fusion tel que *ESR1e6-YAP1* induisent également un processus de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Lors de la TEM, des cellules au caractère épithélial perdent leurs jonctions intercellulaires et entrent dans un phénotype mésenchymateux (embryonnaire). Cette transition permet aux cellules de perdre leurs adhésions et donc de migrer plus facilement conduisant à des phénomènes de métastases. Par conséquent, la formation de gènes de fusion *ESR1* pourrait expliquer les conséquences parfois létales chez les patientes pour lesquelles ces fusions ont été identifiées (Lei J.T., Gou X. et Ellis M.J., 2018).

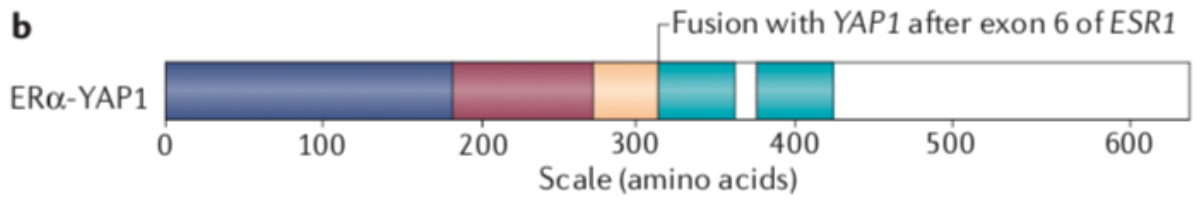

Figure 15 : Représentation schématique de la translocation donnant naissance au gène de fusion ESR1e6-YAP1 (Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al., 2015)

Un autre gène de fusion a été étudié : *ESR1-CCDC170*. Cette translocation implique des réarrangements de gènes localisés sur le chromosome 6 entre *ESR1* et un domaine en spirale enroulée contenant CCDC170. Cette fusion diminue la sensibilité endocrinienne, et donc entraîne une réponse à l'hormonothérapie moindre (Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al., 2015).

Des chercheurs ont voulu mettre en évidence la fréquence moyenne des mutations *ESR1* dans les cancers du sein récurrents RE+ en utilisant la technique de la PCR numérique par gouttelettes (ddPCR ou *Droplet Digital PCR*). Les 7 mutations *ESR1* les plus courantes ont été évaluées sur la base de 21 échantillons de plasma disponibles.
Les échantillons proviennent de femmes majeures présentant un cancer du sein RE+ anciennement traitées par hormonothérapie pendant 5 ans et ayant présenté une récidive de la maladie ou des métastases pendant ou après l'arrêt du traitement. Les mutations *ESR1* ont été analysées à partir de cfDNA (ADN libre circulant) par la méthode de ddPCR.

Dans cette étude, tous les échantillons ont été collectés, stockés et analysés dans le même laboratoire du département de pathologie de l'hôpital universitaire d'Anvers, afin d'éviter tous les biais inter-laboratoires (Najim O., Huizing M., Papadimitriou K. et al., 2019).
Parmi les 21 échantillons retenus, 4 ont présenté des mutations *ESR1*. Les quatre patientes présentant une mutation *ESR1* étaient plus jeunes au moment du diagnostic et lors de la récidive avec un âge moyen de 41,2 et 53,5 ans respectivement contre 55,8 et 63,2 ans pour les patientes ne présentant pas de mutations. Aucune caractéristique clinico-pathologique de prétraitement ne différait entre les deux groupes. Ceci suggère que la population de l'étude était équilibrée dans les groupes mutant et sauvage (Najim O., Huizing M., Papadimitriou K. et al., 2019).

Lors de l'évaluation par ddPCR, le premier test permettait la détection des mutations E380Q, L536R, Y537C et D538G, tandis que le second test détectait les mutations S463P, Y537S et Y537N. En primo-maladie, le tamoxifène était l'hormonothérapie adjuvante de première intention chez douze patientes, dont huit sous inhibiteur de l'aromatase (IA) après deux ans et quatre patientes sous tamoxifène pendant trois années supplémentaires, tandis que neuf patientes ont été traitées avec un IA pendant cinq ans en tant qu'adjuvant de première intention. Au moment de la rechute, l'IA a été instauré en tant que traitement hormonal de première intention chez seize patientes, le tamoxifène a été prescrit pour trois patientes et le fulvestrant en association avec un inhibiteur de CDK4/6 pour une patiente. Les quatre patientes ayant déclaré une mutation *ESR1* ont préalablement été traitées par tamoxifène et IA (cf. figure 16) (Najim O., Huizing M., Papadimitriou K. et al., 2019).

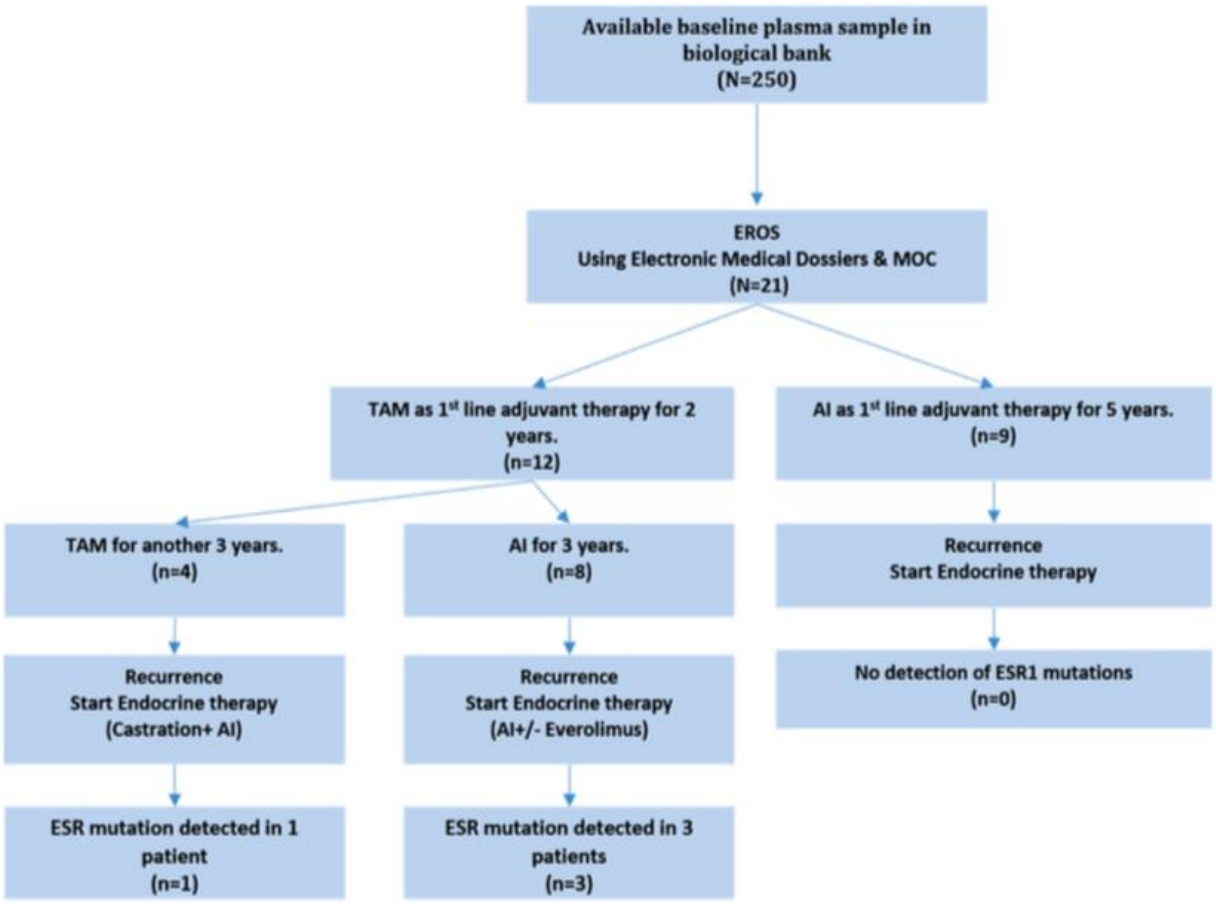

Figure 16 : Organigramme de l'apparition de la mutation ESR1 dans l'étude EROS1 (Najim O., Huizing M., Papadimitriou K. et al., 2019)

Étant donné l'impact supposé de la présence de mutations *ESR1* sur le traitement, l'évaluation de ces mutations chez les patientes atteintes d'un cancer du sein récurrent devrait présenter un intérêt pour individualiser davantage le traitement chez les patientes présentant une résistance à l'hormonothérapie. L'adoption de tests de dépistage de mutations *ESR1* de routine dépend non seulement de la démonstration de son utilité clinique pour guider le choix de la thérapie, mais également de coûts et de problèmes logistiques. En effet, la détermination de la fréquence de réalisation optimale des tests doit se faire en tenant compte de l'âge de la patiente. En général, les mutations *ESR1* peuvent indiquer une maladie évolutive et pourraient être associées à de mauvais résultats cliniques. Par conséquent, il sera particulièrement intéressant de voir si certains médicaments sont capables de surmonter la résistance au traitement par hormonothérapie « classique ». Avec ces informations, les cliniciens peuvent éviter la survenue de métastases chez de jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant (Najim O., Huizing M., Papadimitriou K. et al., 2019).

Dans l'étude rétrospective EROS1, des mutations *ESR1* sont apparues chez 19% des patientes atteintes d'un cancer du sein précédemment traitées par tamoxifène et par inhibiteurs de l'aromatase.

Ces mutations peuvent être détectées simplement et à moindre coût avec la ddPCR, dont la sensibilité est améliorée par des tests répétés dans le temps (Najim O., Huizing M., Papadimitriou K. et al., 2019).

B. Méthodes de détection des mutations *ESR1*

La première mutation du gène *ESR1* a été mise en évidence en 1997 lors d'un séquençage de tissu tumoral métastatique. Il s'agissait de la mutation Y537N. Actuellement, la biopsie liquide, en opposition à la biopsie tissulaire classique, a permis une recherche non invasive de mutations et avec un délai d'analyse réduit. De plus, et de par son caractère non invasif, la biopsie liquide permet de réaliser des prélèvements espacés dans le temps et donc de suivre l'apparition ou non de mutations. Pour ce faire, il faut que les tumeurs relarguent de l'ADN tumoral circulant (abrégé « ADNtc ») en quantité suffisante. De plus, le statut mutationnel retrouvé au niveau du plasma doit refléter le statut mutationnel de la tumeur ou de ses métastases. 50% des patientes présentant un cancer du sein localisé ont un ADNtc détectable. Lorsque des métastases sont présentes, la proportion d'ADNtc détectable passe à 80%. La recherche de mutations *ESR1* semble donc *a priori* plus judicieuse dans ce second cas de figure (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

Pour détecter de faibles quantités d'ADNtc, la méthode Sanger ou séquençage traditionnel n'était plus utilisable car sa sensibilité n'est que de l'ordre de 10%. Des alternatives ont été trouvées, avec un seuil de sensibilité amélioré allant de 0,1 à 0,01%. Il s'agit notamment de la PCR digitale (abrégée dPCR) et du séquençage de nouvelle génération (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018) (Massard V., Harle A., Uwer L. et al., 2019).
La dPCR permet, au sein d'un unique compartiment, d'isoler chaque fragment d'ADN présent dans l'échantillon. A la suite de cette dissociation, on peut réaliser des dizaines de milliers de réactions d'amplification indépendantes. Ces amplifications indépendantes permettent d'accroître uniquement le fragment muté et d'éviter qu'il soit « noyé » dans les fragments non mutés. Au-delà de sa très haute sensibilité, cette technique a un autre avantage : elle évalue une mutation donnée de façon quantitative. Cependant, une analyse par dPCR ne permet pas de mettre en évidence plusieurs mutations *ESR1*. Ainsi, les mutations Y537N, Y537C et Y537S, par exemple, nécessitent trois analyses indépendantes alors qu'elles affectent bien le même nucléotide. C'est pourquoi des approches multiplexées se développent pour permettre la recherche de diverses altérations en une seule analyse. Dans le cadre de la recherche de mutations *ESR1*, la dPCR reste un instrument de choix. Les résultats sont disponibles dans les 48 heures, un délai compatible avec une prise en charge des patientes en routine (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

Le séquençage de nouvelle génération ou NGS pour « *Next Generation Sequencing* » permet de séquencer l'intégralité du gène *ESR1* en une seule fois. Initialement, la mise en place et les résultats étaient plus longs à obtenir que lors de la dPCR, et la sensibilité plus limitée.

Des améliorations technologiques ont depuis été apportées au niveau du séquençage, du traitement des données et au niveau de l'automatisation des analyses. Cette technique est donc actuellement utilisable en pratique courante (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

La preuve de présence de mutations *ESR1* dans le plasma a été apportée en 2015. La mise en évidence de mutations circulantes a été observée dans le plasma de 9 patientes, sur 48 analysées, aux cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et atteintes de métastases.

Cette même équipe a également montré une forte corrélation entre le type de mutation *ESR1* retrouvé au niveau des biopsies tissulaires et les échantillons plasmatiques pour 7 patientes RH+ métastatiques traitées par anti-aromatases. De plus, l'excellente analogie entre le statut mutationnel tumoral du gène *ESR1* retrouvé entre la biopsie liquide et la biopsie tissulaire (sensibilité de 75% et spécificité de 100%) permet de se limiter aux analyses d'ADNtc (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

Chez les patientes traitées par anti-aromatases, le risque de survenue d'une mutation est estimé à 30%. Parmi ces mutations, cinq représentent plus de 80% des mutations détectées : Y537S/N ou C, E380Q et D538G. La localisation métastatique, l'âge de la patiente ou encore la présence d'amplifications *HER2* ne semblent pas influer sur l'incidence du taux de ces mutations (Chandarlapaty S., Chen D., He W. et al., 2016).

L'étude BOLERO-2 a recherché si la présence de mutations Y537S et D538G était associée à une survie globale diminuée par rapport aux patientes ne présentant pas de mutations. Cette étude de phase III menée en double aveugle s'est déroulée d'août 2015 à décembre 2016 et a inclus des patientes de 189 centres répartis dans 24 pays.
Les patientes ont été divisées afin de recevoir un traitement par exémestane à raison de 25 mg par jour associé à de l'évérolimus (10 mg par jour) ou à un placebo. Les résultats ont montré que parmi les 541 patientes incluses dans l'étude, 156 (28,8%) ont développé une mutation D538G et/ou Y537S et 30 avaient les deux. Les deux mutations étaient associées à une survie globale (SG) plus courte que le type sauvage (non muté). La survie globale était de 32,1 mois pour les patientes ne présentant pas de mutations, 25,99 mois pour les patientes présentant la mutation D538G et 19,98 mois en présence d'une mutation Y537S. Si les deux mutations étaient concomitantes, la survie globale était encore plus courte avec 15,15 mois (cf. figure 17) (Chandarlapaty S., Chen D., He W. et al., 2016).

Concernant les bénéfices de l'ajout d'évérolimus, l'étude a confirmé que la majorité des patientes en ayant bénéficié a montré une augmentation de la SSP, qu'il s'agisse du type sauvage ou mutant. Cet avantage était également démontré pour le sous-groupe D538G. Ceci étant, pour le sous-groupe Y537S, le nombre trop insuffisant de patientes n'a pas permis de tirer des conclusions sur le bénéfice de l'évérolimus (cf. figure 18) (Chandarlapaty S., Chen D., He W. et al., 2016).

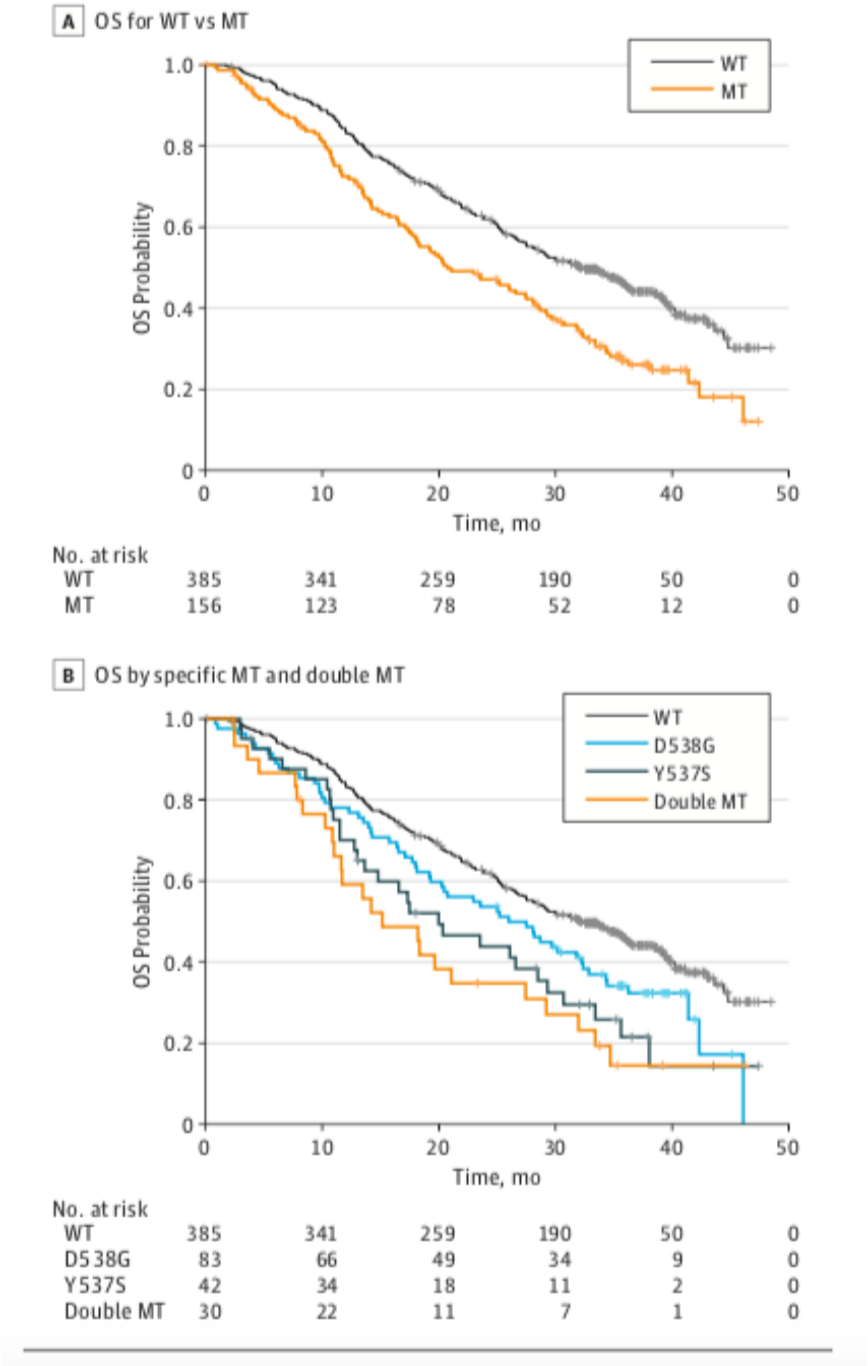

Figure 17 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale en fonction du statut de mutation
***A**. la SG est plus élevée chez les patientes sans mutation (WT - Wild type)*
***B**. la SG est présentée pour les WT, D538G seul, Y537S seul ou avec double mutation*
(Chandarlapaty S., Chen D., He W. et al., 2016)

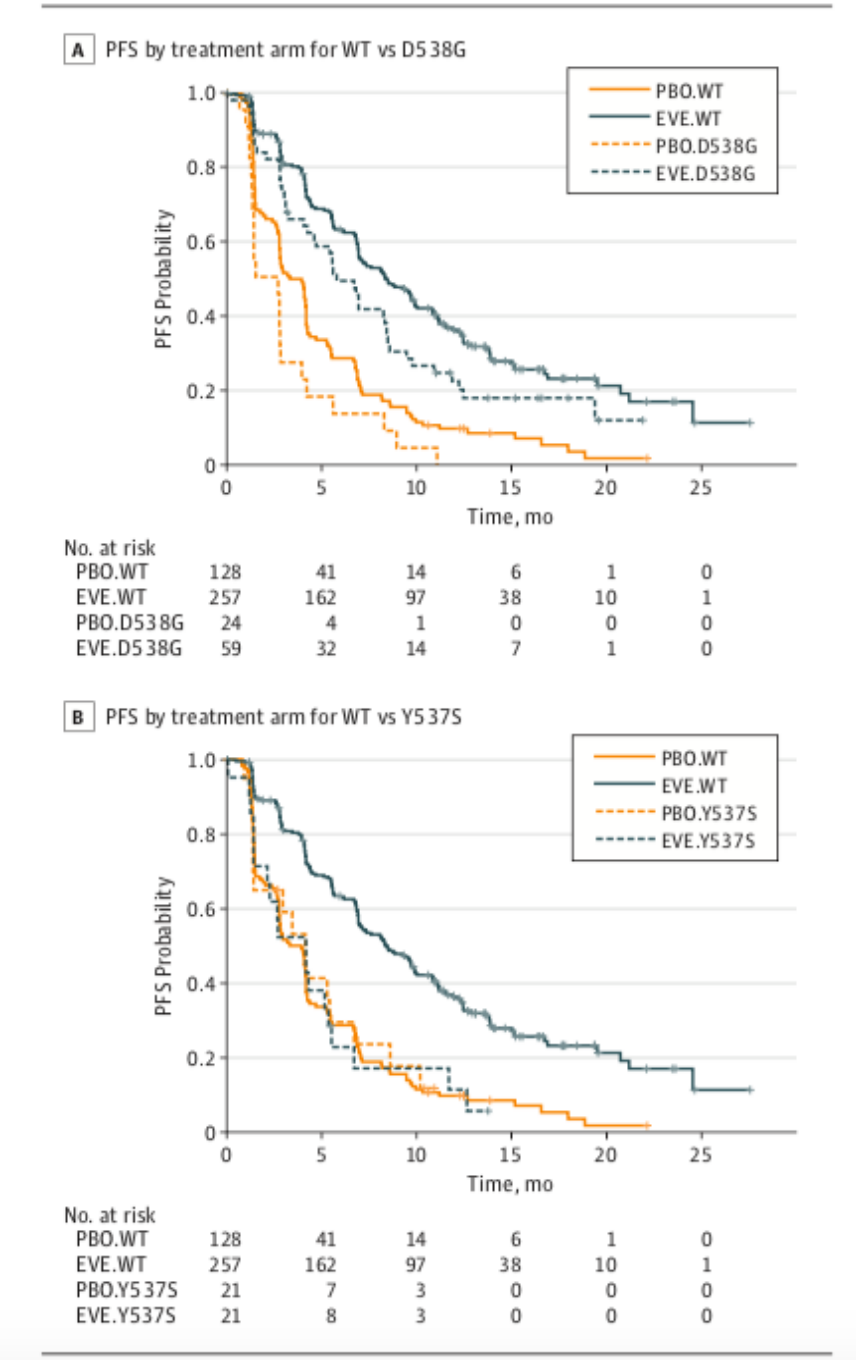

Figure 18 : Courbes de Kaplan-Meier sur l'effet de l'addition d'évérolimus à l'exémestane
***A**. SSP chez les patientes sans mutation ESR1 ou avec mutation D538G*
***B**. SSP chez les patientes sans mutation ESR1 ou avec mutation Y537S*
EVE = évérolimus
PBO = placebo
(Chandarlapaty S., Chen D., He W. et al., 2016)

Une étude vient compléter les données recueillies dans l'étude PALOMA-3. Il s'agit de l'étude SoFEA pour « *Study of Faslodex Versus Exemestane With or Without Arimidex* ». En effet, des plasmas récupérés dans l'étude PALOMA-3 ont été comparés à ceux de cette étude.

Le palbociclib (Ibrance®) a déjà démontré son activité clinique en combinaison avec le fulvestrant et les inhibiteurs de l'aromatase. De par son action inhibitrice de la CDK4/6, il redonne la sensibilité aux cellules présentant une résistance aux inhibiteurs de l'aromatase. De ce fait, les modèles porteurs de mutations *ESR1* sont sensibles aux combinaisons d'agents dégradants sélectifs du RE avec le palbociclib (Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. et al., 2016).

L'étude SoFEA est une étude de phase III multicentrique et randomisée menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé à RH+ ayant déjà démontré une sensibilité aux IA auparavant. Certaines patientes ont reçu 500 mg de fulvestrant à J1, 250 mg à J15 et à J29 puis tous les 28 jours. Le fulvestrant était associé à 1 mg d'anastrozole. Un autre groupe a reçu du fulvestrant et placebo ou exémestane 15 mg. Dans cette même étude, les chercheurs ont analysé l'ADNtc dans le plasma de 162 patientes.

Parmi ces 162 patientes, le taux de mutations *ESR1* a été analysé chez 161 patientes et représentait 39,1% (63 patientes). Chez les patientes avec ADNtc muté *ESR1*, la survie sans progression (SSP) médiane était de 2,6 mois pour les patientes ayant reçu l'exémestane et de 5,7 mois pour celles ayant reçu le fulvestrant. Les patientes ne présentant pas de mutations avaient une SSP médiane de 8,0 mois lorsqu'elles recevaient l'exémestane et une SPP médiane de 5,4 mois avec administration de fulvestrant. Le nombre de décès, quant à lui, n'a pas fourni une statistique suffisamment précise pour détecter une différence significative dans les courbes de survie, bien que les effets de la mutation *ESR1* sur la survie globale des patientes traitées par exémestane concordent avec l'analyse de la survie sans progression (Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. et al., 2016) (Massard V., Harle A., Uwer L. et al., 2019).

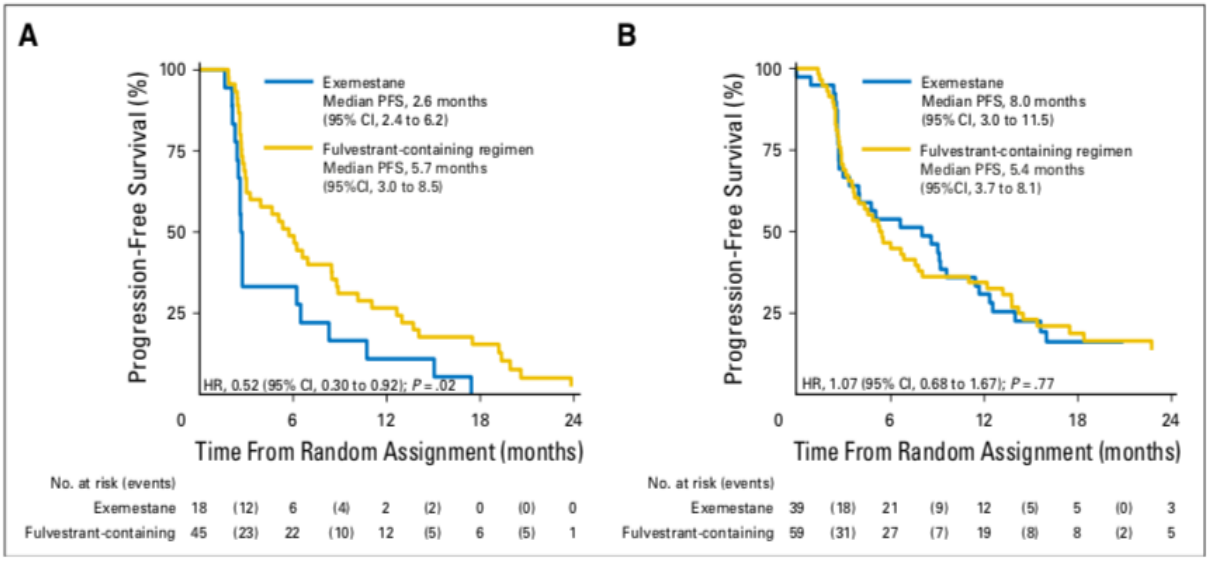

Figure 19 : Survies sans progression retrouvées dans l'étude SoFEA par statut de mutation ESR1

***A**. SSP de patientes porteuses de tumeurs ESR1 mutées ayant reçu de l'exémestane (courbe bleue) ou du fulvestrant (courbe jaune)*

***B**. SSP de patientes porteuses de tumeurs sans mutation ESR1 ayant reçu de l'exémestane (courbe bleue) ou du fulvestrant (courbe jaune)*

(Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. et al., 2016)

Chez les patientes de l'étude SoFEA, la détection de mutations *ESR1* dans l'ADN plasmatique a permis de prévoir la résistance relative à l'exémestane et la sensibilité au fulvestrant.
En revanche, les patientes sans mutation *ESR1* détectées peuvent tirer d'autres avantages de l'exémestane ainsi que du fulvestrant. Les patientes présentant un cancer du sein *ESR1* muté ont un plus mauvais pronostic. De plus, l'association du palbociclib au fulvestrant à 500 mg s'est révélée tout aussi efficace chez les patientes avec ou sans mutation du gène *ESR1* bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer l'efficacité des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cancer du sein porteur de mutations *ESR1* (Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. et al., 2016).

TABLEAU II : Résumé des 3 principales études basées sur la détection des mutations circulantes d'ESR1 (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018)

Nom de l'étude	Effectif	Population	Mutations *ESR1* recherchées	Méthode employée	Incidence globale	Points clés
PALOMA-3	360	Patientes M+ et résistantes à hormonothérapie	E380Q S436P L536R Y537 S/C/N D538G	ddPCR multiplexée	25%	SSP améliorée sous palbociclib + fulvestrant que les patientes soient profil muté ou non
BOLERO-2	541	Patientes M+ et résistantes aux IA non stéroïdiens	Y537S D538G	ddPCR	29%	Valeur pronostique péjorative en cas de mutation (SG altérée) SSP améliorée sous évérolimus + exémestane si patiente au profil muté ou non muté D538G. Mutation Y537S semble être associée à un profil de résistance majeur
SoFEA	161	Patientes M+ pré-exposées aux IA mais non résistantes	E380Q S436P L536R Y537 S/C/N D538G	ddPCR multiplexée	39%	Valeur prédictive péjorative d'une mutation du gène *ESR1* sur la réponse aux IA. Pas de valeur prédictive à une mutation du gène *ESR1* sur la réponse au fulvestrant.

Une étude de 58 patientes traitées par chimiothérapie après avoir reçu un traitement par anti-aromatase n'a montré aucune différence de survie en fonction du statut mutationnel du gène *ESR1*. Cependant, le nombre limité de patientes incluses dans cette étude ne permet pas de tirer une conclusion ferme sur ce point. De futures études devront compléter ces données (Clatot F., Perdrix A., Augusto L. et al., 2016).

A l'heure actuelle, aucune autre étude hormis l'étude BOLERO-2 ne suggère un impact prédictif variable en fonction des différentes mutations *ESR1*. Il existe cependant des données précliniques recueillies par *Toy* et son équipe, qui ont réalisé une analyse fonctionnelle sur des lignées MCF7 correspondant à des lignées de cancer du sein RH+. Parmi les cinq mutations les plus fréquemment retrouvées, E380Q semble associée à une faible auto-activation du récepteur aux œstrogènes ; ce récepteur reste donc sensible aux œstrogènes.
Au contraire, la mutation Y537S entraîne une forte auto-activation du récepteur dont l'activité devient alors indépendante à la stimulation hormonale. De ce fait, une dose plus importante de fulvestrant doit être utilisée pour obtenir un effet antiprolifératif sur des lignées de cellules MCF7 mutées Y537S par rapport aux autres mutations. Par conséquent, les patientes dont la tumeur est porteuse de la mutation Y537S présentent un profil de résistance particulièrement important (Toy W., Weir H., Razavi P. et al., 2017).

L'étude de *Clatot* et de son équipe a montré que dans 75% des cas, la détection de mutations *ESR1* circulantes suivant un traitement par anti-aromatase annonçait une progression clinique dans les trois à six mois suivants. Parmi les 33 patientes présentant une mutation, ils ont observé qu'une hausse de la fréquence allélique mutationnelle (abrégée « FAM ») était à coup sûr associée à une détérioration clinique. Cependant, une baisse, voire une disparition totale de la FAM n'était pas systématiquement synonyme de contrôle du cancer (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

C. Quels traitements en cas de résistance ?

Le bazédoxifène, un ligand *ESR1* développé pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique présente des propriétés SSH (SERM/SERD hybrides) utiles et permet une inhibition efficace de la croissance des tumeurs de xénogreffe résistantes. Dans la recherche anticancéreuse, la xénogreffe consiste à introduire des cellules humaines malignes à des lignées de souris porteuses d'une particularité génétique. Cette méthode a pour but d'évaluer le mode d'action de molécules anticancéreuses avant de lancer des essais cliniques chez l'homme. Le bazédoxifène a été approuvé pour des études cliniques en Europe et au Japon. Il pourrait à son tour faire parler de lui dans les années à venir, pour aider les patientes atteintes d'un cancer du sein *ESR1* muté résistant (Wardell S.E., Ellis M.J., Alley H.M. et al., 2015).

Deux inhibiteurs sélectifs des kinases 4/6 ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de Kisqali® et Verzenios®.
Kisqali® contient du ribociclib. Il a fait l'objet d'un essai clinique de phase III sur 668 femmes ménopausées. Dans ce même contexte, les femmes ayant reçu du létrozole (2,5 mg par jour) et du ribociclib (600 mg par jour) *versus* létrozole associé à un placebo présentent une amélioration significative de la survie sans progression (SPP).

Après un suivi médian de 18 mois, on observe une SSP de 63,0% dans le groupe ayant reçu le ribociclib contre 42,2% dans le groupe ayant reçu le létrozole combiné à un placebo. Cet essai clinique est le premier de phase III consacré à l'évaluation d'un inhibiteur de CDK4/6 en tant que traitement de première intention pour des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteur hormonal positif et *HER2* négatif.
Les kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 en association avec leur régulateur protéique, la cycline D1 constituent donc une cible transcriptionnelle directe de la signalisation du récepteur des œstrogènes. En effet, elles régulent la progression du cycle cellulaire. De ce fait, l'inhibition de cette voie est une stratégie thérapeutique efficace pour traiter des cancers du sein avancés, à la fois en première intention et chez les patientes chez qui la maladie a progressé pendant le traitement endocrinien. Le ribociclib remplit parfaitement ce rôle de par son mécanisme d'action. Il bloque la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome, empêchant ainsi la progression du cycle cellulaire et induisant un arrêt de la phase G1 du cycle cellulaire (Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al., 2016).

Kisqali® est actuellement commercialisé sous la forme de comprimés dosés à 200 mg. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé RH+ et *HER2*- en association à un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant. Il peut constituer un traitement de première intention à base d'hormonothérapie ou constituer un relais chez des femmes ne répondant plus à une hormonothérapie antérieure (HAS, 2019).

L'étude MONALEESA-7 actuellement en cours est un essai clinique de phase III mené en double aveugle. Il inclut 672 patientes séparées en deux groupes, l'un recevant 600 mg de ribociclib pendant 21 jours suivis de 7 jours d'arrêt et l'autre recevant un placebo. Dans ces deux groupes, les patientes recevaient en plus un traitement endocrinien (goséréline, létrozole/anastrozole ou tamoxifène). Durant 34,6 mois d'étude, 24,8% des femmes sont décédées dans le groupe recevant le ribociclib et 32,3% dans le groupe recevant le placebo. La survie globale estimée à 42 mois était de 70,2% dans le groupe ribociclib et de 46,0% dans le second groupe, soit une diminution de la mortalité de 29% (Im S.A., Lu Y.S., Bardia A. et al., 2019).

La molécule contenue dans Verzenios® est l'abémaciclib. C'est un inhibiteur quatorze fois plus puissant dans l'inhibition de CDK4 que l'inhibition de CDK6. Dans une étude de phase I, l'abémaciclib en tant qu'agent unique avait démontré une activité anti-tumorale chez des patientes atteintes de cancer du sein hormonodépendant réfractaire à l'hormonothérapie. Depuis, l'étude de phase II MONARCH 1 a été lancée. Cette étude a été menée sur trente-cinq sites incluant quatre pays dont la France. Un total de 132 patientes ont été inscrites du 10 juin 2014 au 30 avril 2015 et traitées avec l'abémaciclib. La proportion de patientes présentant une réduction de la charge tumorale a été de 19,7%. Le taux de bénéfice clinique obtenu de 42,4% et la SSP de 6,0 mois. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée, la fatigue, les nausées, une perte d'appétit et des doubleurs abdominales. Contrairement au palbociclib ou au ribociclib qui sont administrés durant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours, l'abémaciclib est administré de manière continue.

En effet, la CDK4 associée à son régulateur protéique est particulièrement importante dans la tumorigenèse du sein alors que la CDK6 joue un rôle critique dans la différenciation des cellules souches hématopoïétiques et donc potentiellement dans la myélosuppression.
Ainsi, la puissance différentielle de l'abémaciclib pour CDK4 par rapport à celle de CDK6 permet d'expliquer pourquoi il n'est pas associé à une toxicité limitant la dose. De ce fait, il peut être administré de façon continue (Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S. et al., 2017).

Verzenios® est actuellement commercialisé sous la forme de comprimés dosés à 50, 100 ou 150 mg. Il présente les mêmes indications thérapeutiques que Kisqali®. Tout comme l'Ibrance® et Kisqali®, Verzenios® est également indiqué chez les femmes en pré/périménopause, en association avec un agoniste de la LH-RH.

Une étude française de grande ampleur a débuté en 2017 afin de faire évoluer les recommandations thérapeutiques chez les patientes dont la tumeur présente une mutation *ESR1*. Il s'agit de l'étude de phase III PADA-1 pour « Palbociclib et détection des mutations du gène *ESR1* dans l'ADN tumoral circulant ». Cette étude prévoit d'inclure 800 patientes *HER2*- et RE+ traitées par anti-aromatase et palbociclib. Tous les 2 mois, un suivi sera mis en place. En cas d'apparition de mutations circulantes *ESR1*, une randomisation sera proposée aux patientes. Cette dernière divisera deux groupes : le premier, qui poursuivra le traitement actuel, et le second constituera un relais vers fulvestrant et palbociclib. Cette étude pourra comparer la survie sans progression dans ces deux groupes mais également la toxicité lors d'un traitement par hormonothérapie associée à un inhibiteur CDK4/6.
De plus, elle permettra de mieux « *monitorer* » l'apparition des mutations *ESR1* et par conséquent, le bénéfice potentiel apporté par un changement précoce de traitement sur la base d'un marqueur tumoral circulant (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

Dans un futur proche, de nouvelles molécules en étude pourront être utilisées pour des patientes chez qui une mutation *ESR1* aura été détectée. Si la FAM est supérieure ou égale à 30%, elle est dite « élevée » ; un recours à des SERD de dernière génération sera envisagé. Actuellement à l'étude, l'AZD9496, un puissant antagoniste et dégradateur du RE, a fait l'objet d'une publication dans le *British Journal of Cancer* en décembre 2018. L'objet de cette étude a été de trouver une alternative au fulvestrant administré à plus hautes doses chez des patientes au récepteur *ESR1* muté. En effet, la voie d'administration du fulvestrant intramusculaire et ses propriétés pharmacologiques limitent la quantité pouvant être administrée aux patientes. De ce fait, trouver une alternative *per os* constituerait une avancée majeure pour un bon nombre de patientes. Dans cette étude, les chercheurs ont étudié l'activité de AZD9496 sur un panel de lignées cellulaires de cancers du sein et de modèles de xénogreffes sensibles à l'hormonothérapie mais porteuses de mutations du gène *ESR1*. Ils ont ensuite comparé son efficacité à celle du fulvestrant.
Dans un essai clinique de phase I sur AZD9496, il a été démontré qu'il était bien toléré et présente un profil d'innocuité acceptable. De plus, certaines patientes lourdement prétraitées ont présenté une stabilisation prolongée de leur maladie (Nardone A., Weir H., Delpuech O. et al., 2019).

Dans cette même étude, il a été prouvé que l'AZD9496 inhibe la croissance des modèles de lignées de cellules et retarde la croissance des tumeurs résistantes à l'hormonothérapie *in vitro* et *in vivo*. L'AZD9496 est comparable au fulvestrant en termes d'inhibition de la croissance cellulaire et de réduction des niveaux et de l'activité des RE dans les modèles de lignées cellulaires sensibles à l'hormonothérapie. De ce fait, la faible biodisponibilité et la voie d'administration du fulvestrant soulèvent le besoin d'un nouveau SERD *per os* à l'efficacité similaire voire améliorée. AZD9496 apparaît donc comme un éminent futur candidat. Ce potentiel candidat a également fait l'objet d'une étude de phase I chez l'Homme.
Cette première étude chez l'Homme a permis de déterminer l'innocuité et la tolérabilité de doses croissantes d'AZD9496 par voie orale. Cette étude a également permis de caractériser son profil pharmacocinétique. Dans cette étude, quarante-cinq patientes ont reçu l'AZD9496 de 20 mg une fois par jour à 600 mg deux fois par jour dans un schéma à doses augmentées progressivement (Nardone A., Weir H., Delpuech O. et al., 2019).

Plusieurs autres molécules en phase de recherche pourront peut-être un jour aider de nombreuses femmes. Il s'agit notamment du GDC-0810, un nouveau régulateur inhibiteur sélectif du récepteur aux œstrogènes (SERD), non stéroïdien et biodisponible par voie orale. Il possède une forte activité *in vitro* et *in vivo* sur diverses lignées cellulaires de cancer du sein humain et de xénogreffes dérivées de patientes. Cette activité a notamment été mise en évidence dans un modèle résistant au tamoxifène et à des modèles qui hébergent une mutation du RE. Le GDC-0810 est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'études cliniques de phase II chez des femmes atteintes de cancer du sein RE+ (Joseph J.D., Darimont B., Zhou W. et al., 2016).

Dans l'étude concernant le GDC-0810, les chercheurs se sont concentrés sur les deux mutations *ESR1* les plus courantes : Y537S et D538G. Pour ce faire, ils ont intégré la mutation Y537S dans l'allèle endogène *ESR1* de cellules MCF7. Vingt-quatre lignées clonales ont été générées et leurs fréquences d'allèles mutants, au niveau de l'ADN, ont été évaluées à l'aide de ddPCR. Parmi ces vingt-quatre lignées, sept clones ont été sélectionnés : ceux contenant la fréquence d'allèle mutant la plus élevée (33%). Les cellules mutées Y537S présentent un niveau élevé d'activité indépendante des œstrogènes. En l'absence d'œstrogènes, le GDC-0810 entraîne une réduction marquée de cette activité dans le milieu muté par rapport au type sauvage.
Cependant, une concentration vingt-deux fois plus élevée est nécessaire pour obtenir une inhibition maximale de 50% de la croissance des cellules porteuses de la mutation Y537S par rapport aux cellules non mutées.
Concernant la mutation D538G, le GDC-0810 inhibe la prolifération des cellules au RE non muté et des cellules au RE muté D538G, avec une faible différence de puissance. Le GDC-0810 atténue à la fois la croissance des cellules au RE non muté dépendantes des œstrogènes ainsi que la croissance des cellules au RE D538G indépendantes des œstrogènes.
Les deux types de cellules continuent cependant à proliférer à de faibles taux en présence du médicament. Dans le cas des cellules au RE non muté, ce taux de prolifération est équivalent à celui des cellules cultivées en l'absence d'œstrogènes.
Ceci suggère que des mécanismes indépendants du RE pourraient conduire à une prolifération à faible niveau dans ces cellules (Joseph J.D., Darimont B., Zhou W. et al., 2016).

Il apparaît de manière frappante que le GDC-0810 en prise de 100 mg/kg/jour *per os* entraîne une régression tumorale dans le modèle porteur de la mutation Y537S (cf. figure 20). Dans un même temps, le tamoxifène à 60 mg/kg/jour *per os* ou le fulvestrant à 200 mg/kg en injection sous cutanée (3 fois par semaine) ont engendré une stase de la tumeur à des expositions supérieures à celles atteintes en clinique (Joseph J.D., Darimont B., Zhou W. et al., 2016).

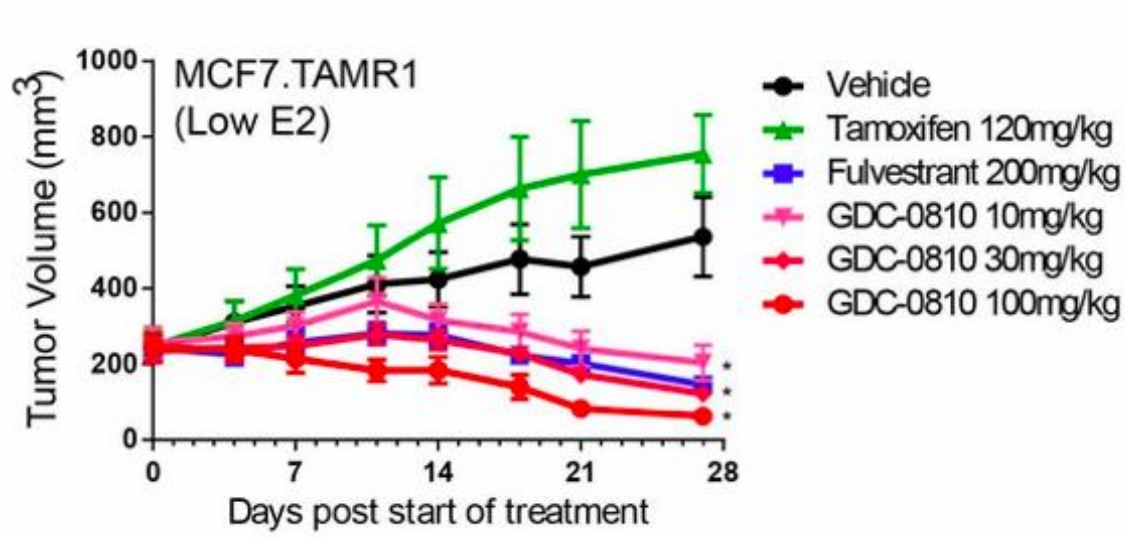

Figure 20 : Aperçu de la régression tumorale obtenue sous 27 jours en fonction du traitement et de la dose administrée (Joseph J.D., Darimont B., Zhou W. et al., 2016)

Le fulvestrant est la preuve irréfutable que les SERD constituent une classe thérapeutique efficace pour traiter les cancers du sein RE+. Cependant, les données précliniques et cliniques indiquent que son action thérapeutique est limitée par ses mauvaises propriétés pharmacocinétiques. Le GDC-0810 présente les avantages des SERD tout en surmontant les limites associées au fulvestrant. Le GDC-0810, SERD non stéroïdien et biodisponible par voie orale, induit une dégradation puissante et rapide des récepteurs ER α par les protéasomes dans les cellules cancéreuses du sein. Les protéasomes correspondent à des complexes enzymatiques permettant la protéolyse, c'est-à-dire la dégradation de certaines protéines. Enfin, il présente une bonne biodisponibilité orale et une pharmacocinétique linéaire et dépendante de la dose chez la souris.

Administré *per os*, une fois par jour, à des doses délivrant des concentrations plasmatiques bien tolérées, le GDC-0810 présente une activité anti tumorale robuste dans des modèles de cancer du sein basés sur une lignée cellulaire dérivée de patientes (Joseph J.D., Darimont B., Zhou W. et al., 2016).

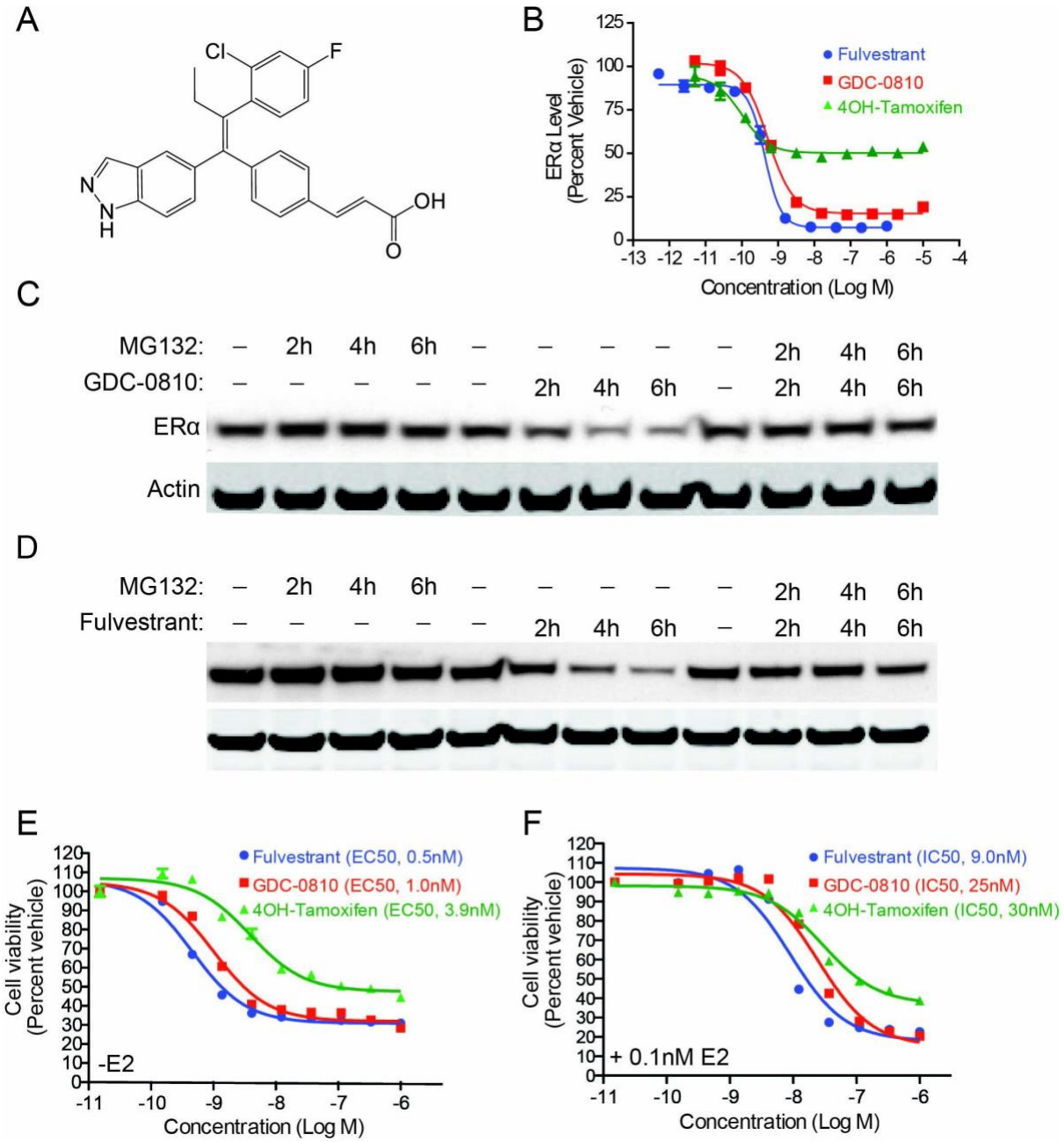

Figure 21 : Action du GDC-0810 sur l'ER alpha

***A**. Structure chimique du GDC-0810*

***B**. Comparaison de la puissance du GDC-0810 au fulvestrant et au 4-hydrotamoxifène*

***C** et **D**. Analyse par Western Blot de l'effet du GDC-0810 et du fulvestrant à concentrations égales (100 nM) sur les taux d'ER alpha à 2, 4 ou 6 heures en présence ou en l'absence de l'inhibiteur de protéasome*

***E**. Essai de viabilité cellulaire MCF7 en l'absence d'œstradiol exogène*

***F**. Essai de viabilité cellulaire MCF7 en présence d'œstradiol à 0,1 nM*

(Joseph J.D., Darimont B., Zhou W. et al., 2016)

Dans ce même contexte de recherche du « SERD parfait », *Bihani Teeru* et son équipe ont aiguillé leurs recherches sur l'élacestrant (RAD1901). En effet, il a été montré que même utilisé en doublant la dose, le fulvestrant peut, chez certaines patientes, entraîner une occupation sous-optimale de récepteurs aux œstrogènes et donc conduire à une progression plus précoce de la maladie.

Bien que les dernières études, notamment BOLERO-2 et PALOMA-3, montrent une efficacité supérieure du fulvestrant lorsqu'il est associé à des inhibiteurs de CDK4/6, des mutations du gène *ESR1* lui-même entraînent une résistance au traitement. L'apparition de ces mutations met en évidence le besoin d'une nouvelle forme de SERD capable de lier et d'inhiber les formes de RE de type sauvage et muté afin de traiter plus efficacement cette population de patientes. L'élacestrant est un SERD non stéroïdien également biodisponible *per os* qui fait actuellement l'objet d'une étude clinique pour le traitement du cancer du sein RE+ chez les femmes ménopausées. Le traitement par l'élacestrant a permis une diminution sensible et dépendante de la dose de l'expression de la protéine du RE, induisant une dégradation de celui-ci de manière similaire à celle du fulvestrant dans les trois lignées cellulaires testées. Il a également provoqué une diminution de l'expression du récepteur à la progestérone. Quelle que soit la concentration en œstradiol utilisée, l'élacestrant a réduit le récepteur à la progestérone à un niveau basal similaire à celui des cellules de contrôle cultivées en l'absence d'œstradiol (Bihani T., Patel H.K., Arlt H. et al., 2017).

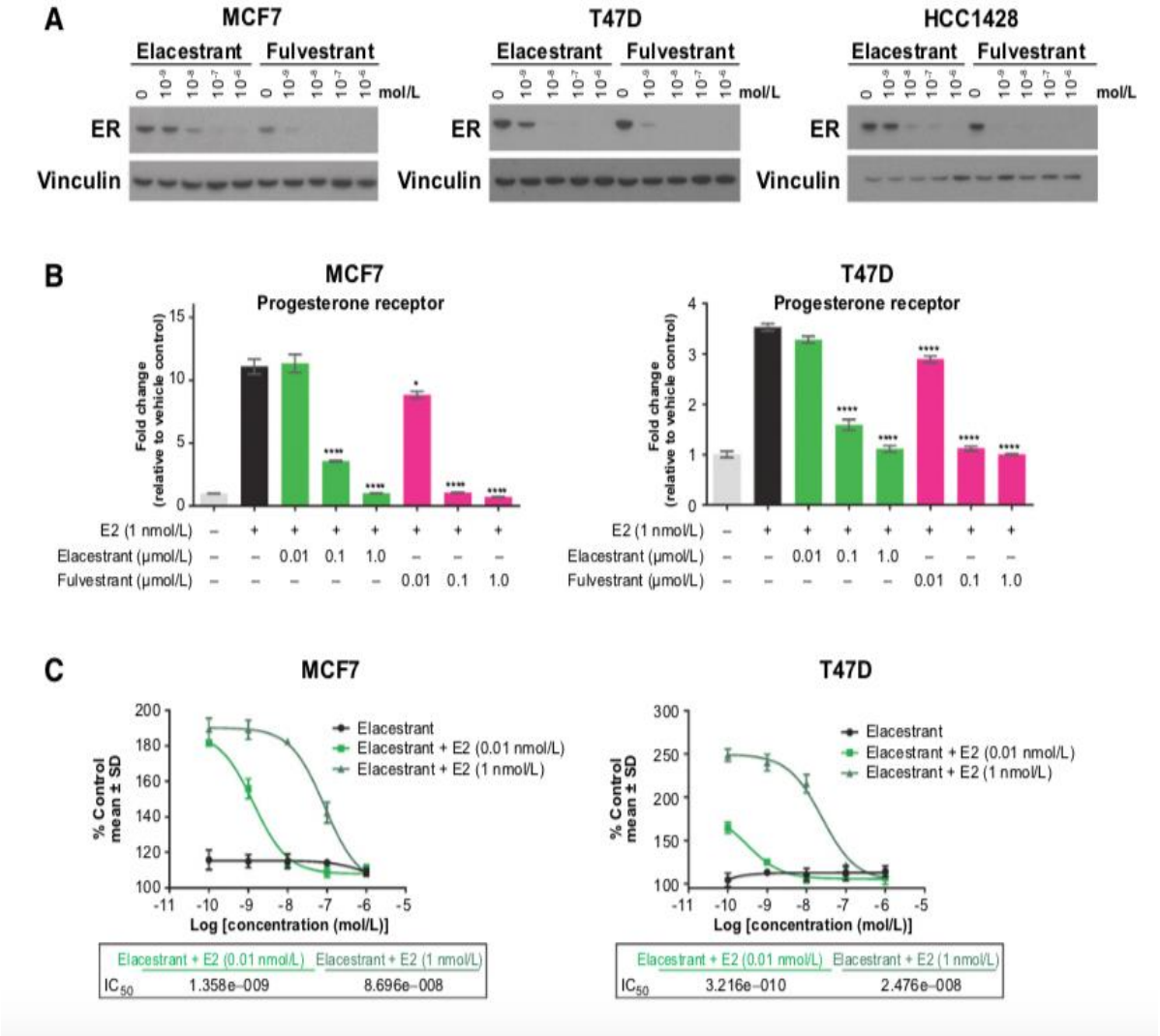

Figure 22 : Action de l'élacestrant sur le RE

***A**. Western blot de RE - l'élacestrant induit la dégradation des RE et inhibe la croissance des cellules cancéreuses du sein ER+*

***B**. RT-PCR de récepteurs à la progestérone dans des cellules traitées avec élacestrant ou fulvestrant*

***C**. Dosage de cellules traitées avec des doses croissantes d'élacestrant durant sept jours en présence d'œstradiol (E2)*

(Bihani T., Patel H.K., Arlt H. et al., 2017)

In vivo, l'élacestrant a été testé en tant qu'agent unique dans le modèle de xénogreffe de lignée cellulaire MCF7. Administré une fois par jour à raison de 30 mg/kg ou de 60 mg/kg, il a induit une inhibition totale de la croissance tumorale après quatre semaines de traitement.

De plus, cette inhibition de la croissance tumorale a été maintenue pendant quatre semaines après l'arrêt de l'élacestrant ou du fulvestrant. Ceci suggère que les traitements ont maintenu une inhibition prolongée de la croissance tumorale.

L'efficacité de l'élacestrant a également été testée en association avec l'évérolimus ou le palbociclib. La combinaison d'élacestrant avec soit l'évérolimus soit le palbociclib a entraîné une inhibition de la croissance tumorale significativement plus importante par rapport aux effets obtenus en monothérapie (Bihani T., Patel H.K., Arlt H. et al., 2017).

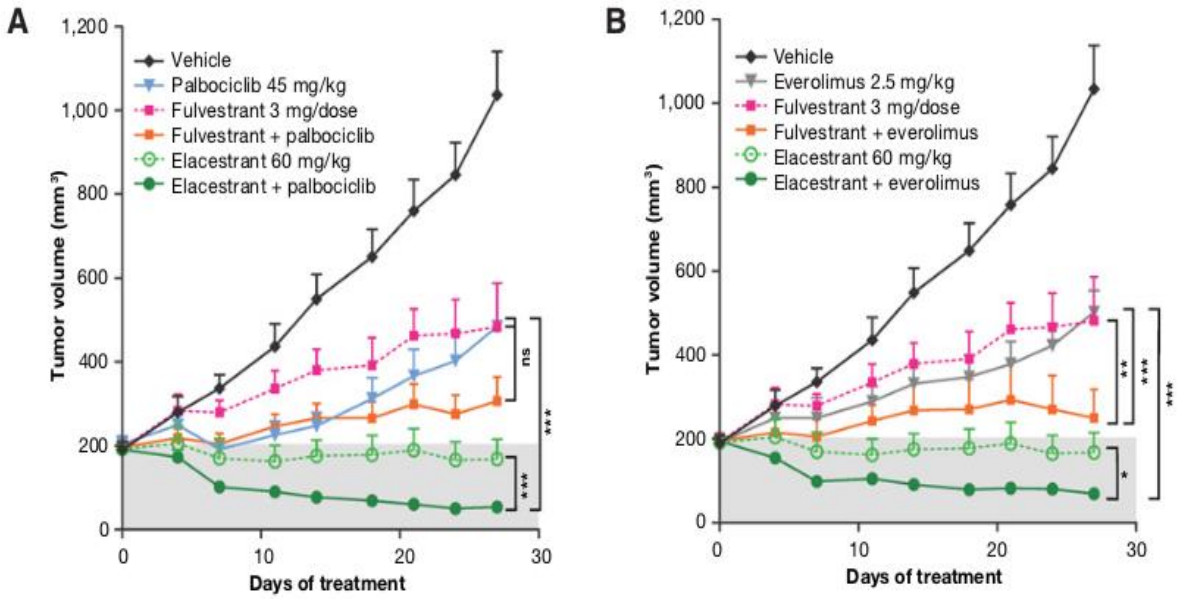

Figure 23 : Régression tumorale avec ou sans palbociclib et avec ou sans évérolimus
***A**. Volume moyen de la tumeur selon le traitement (avec ou sans palbociclib)*
***B**. Volume moyen de la tumeur selon le traitement (avec ou sans évérolimus)*
(Bihani T., Patel H.K., Arlt H. et al., 2017)

Ces résultats fournissent de solides arguments en faveur d'une poursuite des études cliniques sur l'élacestrant. Ce SERD pourrait obtenir une autorisation de mise sur le marché dans les prochaines années, si ces résultats sont confirmés à plus grande échelle (Bihani T., Patel H.K., Arlt H. et al., 2017).

En 2018, le LSZ102 a été découvert. Cette molécule permettrait de remplacer le fulvestrant par une administration *per os*. Il est actuellement en phase I de recherche clinique dans le but de tester son activité en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de la voie PI3K (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018). La voie de signalisation PI3K est souvent liée aux voies AKT et mTOR. Ensemble, elles constituent une voie de signalisation intracellulaire permettant l'homéostasie cellulaire. En effet, la voie PI3K/AKT/mTOR joue un rôle clé dans l'angiogenèse et dans la régulation de l'apoptose. Lors de processus cancéreux, cette voie se trouve souvent déréglée du fait des mutations touchant les protéines la constituant. (Dreyer C., Raymond E. et Faivre S, 2009).

Une étude supplémentaire est actuellement en cours à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) : l'étude CICLADES pour « *CIrCULAting Dna ESR1 gene mutations analysis* ». Elle est menée par le Dr Vincent MASSARD. Cette étude a pour objectif premier de déterminer la prévalence des mutations *ESR1* touchant le domaine de liaison du ligand dès lors qu'une hormonothérapie est mise en place et ce jusqu'à la progression ou la fin du suivi. Dans le même temps, elle permettra d'établir la prévalence pour d'autres types de mutations, telles que celles affectant les gènes PIK3CA et AKT1 (Massard V., Uwer L., Salleron J. et al., 2019).

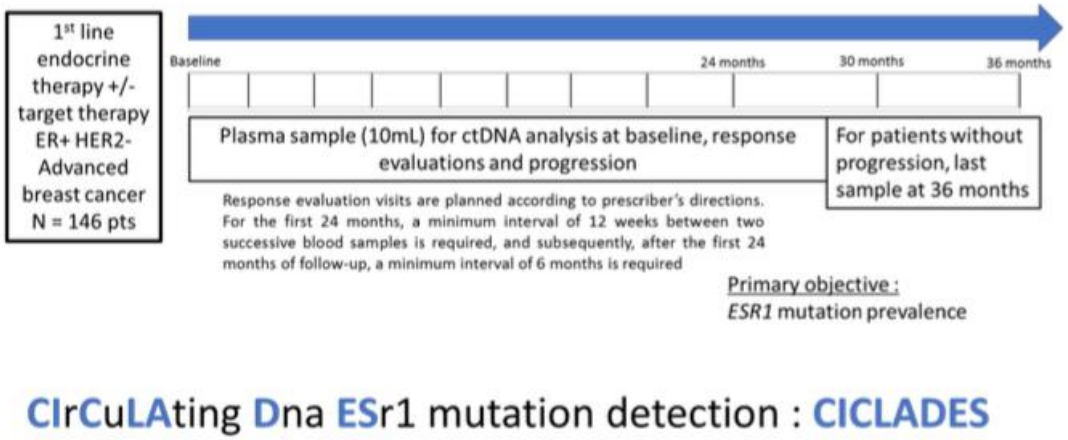

Figure 24 : Plan de suivi des patientes incluses dans l'étude CICLADES (Massard V., Uwer L., Salleron J. et al., 2019)

Dans cette étude, l'échantillon de plasma de référence peut être prélevé à tout moment avant et jusqu'à 6 semaines après le début du traitement endocrinien. Les patientes seront suivies pendant 36 mois ou jusqu'à une hypothétique progression de leur maladie. Les patientes incluses dans l'étude sont majeures et porteuses d'un cancer du sein RE+ et *HER2*-. Seuls les cancers de stade III (avancés loco-régionalement) ou de stade IV (métastatiques) seront étudiés. Au total, 146 patientes provenant d'une dizaine de centres sont suivies (Massard V., Uwer L., Salleron J. et al., 2019). Les futurs résultats de cette étude viendront très certainement compléter les données déjà obtenues au niveau international.

Bien que des études complémentaires soient nécessaires pour valider l'arrivée d'un nouveau SERD sur le marché officinal, de nombreux candidats sont déjà disponibles. Les mutations *ESR1* étant les principales mutations somatiques acquises lors d'un traitement par hormonothérapie du cancer du sein, leur détection pourrait être appliquée en pratique courante. A terme, il est possible qu'une prise en charge thérapeutique au cas par cas soit proposée en cas de détection de ces mutations (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. et al., 2018).

Conclusion

Les stratégies cliniques actuelles pour traiter et prévenir efficacement les récidives du cancer du sein aux récepteurs hormonaux positifs sont les méthodes par hormonothérapie qui ciblent le récepteur aux œstrogènes par privation d'hormones ou par liaison antagoniste au récepteur. L'hormonothérapie guérit environ la moitié des patientes dans un contexte non métastatique et un bénéfice clinique est observé chez 30% des patientes métastatiques. Cependant, l'acquisition de mutations *ESR1* indépendantes du ligand au cours d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase (telles que Y537 et D538) dans le cancer du sein aux récepteurs hormonaux positifs est un mécanisme courant de résistance à l'hormonothérapie.

Les progrès de la technologie de séquençage de l'ADN ont permis une détection plus sensible des mutations du gène *ESR1* dans les échantillons cliniques. De nombreuses études ont été menées sur la méthode de séquençage et de PCR numérique par gouttelettes permettant de suivre la mutation du gène *ESR1* et d'autres mutations au cours du traitement et de sa progression.

Les inhibiteurs de kinases 4 et 6 dépendantes de la cycline (CDK4/6) en association avec un traitement par hormonothérapie classique ont nettement amélioré la survie sans progression et la survie globale par rapport au traitement endocrinien seul. Les mécanismes de résistance semblent être variés mais les mutations des gènes *PIK3CA* et *ESR1*, qui peuvent être acquises pendant le traitement, sont relativement fréquentes.

Le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib sont des inhibiteurs de CDK4 et de CDK6 ayant récemment reçu leur AMM. Leurs prescriptions devraient devenir de plus en plus fréquentes, tant ils peuvent augmenter la survie de nombreuses patientes devenues résistantes aux traitements endocriniens mieux connus. A l'heure actuelle, l'abémaciclib est le seul inhibiteur de CDK4/6 autorisé à être utilisé en monothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé après progression de la maladie alors que la patiente recevait un traitement *per os* et une chimiothérapie antérieurs. Les auteurs s'accordent à dire que l'association d'un inhibiteur de l'aromatase avec un inhibiteur de CDK4/6 devrait maintenant constituer le traitement de première intention chez toutes les patientes ménopausées concernées par la mutation. La monothérapie par hormonothérapie peut cependant jouer un rôle en première ligne de traitement chez les patientes présentant un risque de morbidité limité ou chez qui une contre-indication avec inhibiteurs de CDK4/6 a été détectée. Dans tous les cas, l'ajout de fulvestrant à un inhibiteur de l'aromatase reste possible. Actuellement, en cas de progression tumorale sous traitement par inhibiteur de CDK4/6, la chimiothérapie reste une option. Le statut mutationnel du gène *ESR1* est cliniquement exploitable, avec une efficacité connue des dégradateurs sélectifs par rapport aux inhibiteurs de l'aromatase (Sammons S., Chastry M., Dent S. et al., 2019).

A l'heure actuelle, il n'y a pas eu de comparaison directe entre les inhibiteurs CDK4/6 (palbociclib, ribociclib et abémaciclib) dans les essais cliniques. Ces comparaisons aideraient à comprendre le séquençage efficace des thérapies pour retarder la résistance acquise aux thérapies ciblées et gérer les tumeurs métastatiques.

Les chercheurs espèrent que le développement de nouveaux SERD oraux plus puissants tels que AZD9496, GDC0810 et RAD1901 (l'élacestrant) pourra aider de nombreuses patientes. AZD9496 présente une activité plus élevée que le fulvestrant contre les cellules porteuses de mutation du gène *ESR1*. Cependant, la demi-vie courte de ce dernier et l'efficacité réduite de GDC0810 sont les barrières significatives pour le développement clinique de ces agents. Des études précliniques ont démontré que l'élacestrant inhibait à la fois le signal des cellules non mutées et le signal *ESR1* muté. De plus, il réduit la croissance des modèles porteurs de mutation du gène *ESR1*. Si les études cliniques actuellement en cours démontrent une efficacité significative dans le groupe de patientes recevant l'élacestrant, ce serait l'un des premiers SERD oraux cliniquement approuvé et également utile pour les patientes dont les tumeurs portent une mutation du gène *ESR1*.

Le recrutement à des essais cliniques supplémentaires doit être envisagé, si possible, pour cette population de patientes qui a grandement besoin de nouvelles options thérapeutiques. En effet, la mise au point de dégradateurs sélectifs plus puissants et/ou de nouvelles biothérapies ciblées est nécessaire pour surmonter la résistance à l'hormonothérapie liée aux mutations des récepteurs aux œstrogènes.

Table des illustrations

Figure 1 : Structure Normale Du Sein (Institut National Du Cancer, 2016 : Https://Www.E-Cancer.Fr/Expertises-Et-Publications/Catalogue-Des-Publications/Les-Traitements-Des-Cancers-Du-Sein) 6
Figure 2 : Différenciation Des Cellules Souches De La Glande Mammaire Au Cours De La Grossesse (Russo J., Moral R., Balogh G.A. Et Al., 2005) 13
Figure 3 : Logo Du Centre De Soins Antoine Lacassagne, Nice (Centre Antoine Lacassagne : Http://Www.Centreantoinelacassagne.Org/) 22
Figure 4 : Structure Linéaire Des RE α Et ß (Maudelonde T., Solassol J., Boulle N. Et Al., 2005) 23
Figure 5 : Structures Chimiques Du 17 ß-Œstradiol, Tamoxifène Et Raloxifène (Research Gate) 25
Figure 6 : Courbe De Kaplan-Meier De La Survie Sans Progression Fulvestrant + Palbociclib Vs Fulvestrant + Placebo (Turner N.C., Ro J., Andre F. Et Al., 2015) 28
Figure 7 : La Voie De Synthèse Des Hormones Sexuelles Ou Steroïdogenese (Fontaine R., 2014) 29
Figure 8 : Structures Chimiques Des Inhibiteurs De L'aromatase (Institut Français De L'éducation : Http://Acces.Ens-Lyon.Fr/Acces/Thematiques/Sante/Epidemiologie/Cancersein/Cancgenet/Traitement_Anti_Aromatase) 30
Figure 9 : Répartition Des 8010 Patientes Incluses Dans L'étude Big 1-98 (Regan M., Neven P., Giobbie-Hurder A. Et Al., 2011) 31
Figure 10 : Courbes De Kaplan-Meier De L'analyse En Monothérapie Par Tamoxifène (Courbe Rose) Ou Létrozole (Courbe Bleue) 33
Figure 11 : Schématisation De L'axe Hypothalamo-Hypophysaire Ovarien (Le Médicament Vétérinaire : Https://Lemedicamentveterinaire.Simv.Org/Reproduction) 34
Figure 12 : Résumé Des Différents Modes D'action Des Traitements Par Hormonothérapie Dans Les Cancers Du Sein (Arcagy – Gineco Info Cancer) 36
Figure 13 : Mutations Du Récepteur D'œstrogène Alpha (ERα) Et De Leur Fréquence Dans Le Cancer Du Sein Métastatique ER+ Après Un Traitement Par Inhibiteurs De L'aromatase (IA) Et D'autres Agents Endocriniens 47
Figure 14 : Progression Du Cycle Cellulaire Dans Le Cancer Et Rôle Des Inhibiteurs 4/6 Des Kinases Dépendantes Des Cyclines (CDK) 48
Figure 15 : Représentation Schématique De La Translocation Donnant Naissance Au Gêne De Fusion *ESR1e6-YAP1* (Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. Et Al., 2015) 49
Figure 16 : Organigramme De L'apparition De La Mutation *ESR1* Dans L'étude EROS1 (Najim O., Huizing M., Papadimitriou K. Et Al., 2019) 51
Figure 17 : Courbes De Kaplan-Meier De La Survie Globale En Fonction Du Statut De Mutation 54

Figure 18 : Courbes De Kaplan-Meier Sur L'effet De L'addition D'évérolimus à L'exemestane 55
Figure 19 : Survies Sans Progression Retrouvées Dans L'étude SoFEA Par Statut De Mutation *ESR1* 57
Figure 20 : Aperçu De La Régression Tumorale Obtenue Sous 27 Jours En Fonction Du Traitement Et De La Dose Administrée (Joseph J.D., Darimont B., Zhou W. Et Al., 2016) 63
Figure 21 : Action Du GDC-0810 Sur L'ER Alpha 64
Figure 22 : Action De L'elacestrant Sur Le RE 66
Figure 23 : Régression Tumorale Avec Ou Sans Palbociclib Et Avec Ou Sans Evérolimus 67
Figure 24 : Plan De Suivi Des Patientes Incluses Dans L'étude CICLADES (Massard V., Uwer L., Salleron J. Et Al., 2019) 68

Index des tableaux

Tableau I : Résumé Des Principaux Effets Indésirables Rencontrés En Hormonothérapie Adjuvante Du Cancer Du Sein (Odermatt R., Wolfer A. Et Zaman K., 2013) 40
Tableau II : Résumé Des 3 Principales Etudes Basées Sur La Détection Des Mutations Circulantes d'*ESR1* (Clatot F., Perdrix A., Sefrioui D. Et Al., 2018) 58

Bibliographie

ANGUS L., BEIJE N., JAGER A., MARTENS J.W.M. et SLEIJFER S. *ESR1* Mutations: Moving towards Guiding Treatment Decision-Making in Metastatic Breast Cancer Patients. Cancer Treatment Reviews, 2017, pp. 33-40.

AUGUSTIN L.S., DAL MASO L., LA VECCHIA C., PARPINEL M., NEGRI E., VACCARELLA S., KENDALL C.W., JENKINS D.J. et FRANCESCH S. Dietary Glycemic Index and Glycemic Load, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2001, pp. 1533-1538.

BAND P.R., LE N.D., GANG R. et DESCHAMPS M. Carcinogenic and Endocrine Disrupting Effects of Cigarette Smoke and Risk of Breast Cancer. The Lancet, 2002, pp. 1044-1049.

BAUDRY J., ASSMAN K.E., TOUVIER M., ALLES B., SECONDA L., LATINO-MARTEL P., EZZEDINE K., GALAN P., HERCBERG S., LAIRON D. et KESSE-GUYOT E. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. JAMA Internal Medicine, 2018, 1597 p.

BERAL V. et MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study. The Lancet, 2003, pp. 419-427.

BERGSTRÖM A., PISANI P., TENET V., WOLK A. et ADAMI H.O. Overweight as an Avoidable Cause of Cancer in Europe. International Journal of Cancer, 2001, pp. 421-430.

BIHANI T., PATEL H.K., ARLT H., TAO N., JIANG H., BROWN J.L., PURANDARE D.M, HATTERSLEY G et GARNER F. Elacestrant (RAD1901), a Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD), Has Antitumor Activity in Multiple ER + Breast Cancer Patient-Derived Xenograft Models. Clinical cancer Research, 2017, pp. 4793-4804.

BRUZZI P., NEGRI E., LA VECCHIA C., DECARLI A. PALLI D., PARAZZINI F. et DEL TURCO M.R. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. BMJ : British Medical Journal, 1988, pp. 1096-1098.

BYERS T., GRAHAM S., RZEPKA T. et MARSHALL J. Lactation and Breast Cancer. Evidence for a Negative Association in Premenopausal Women. American Journal of Epidemiology, 1985, pp. 664-674.

CHANDARLAPATY S., CHEN D., HE W., SUNG P., SAMOILA A., YOU D., PATEL P., VOI M., GNANT M., HORTOBAGYI G., BASELGA J. et MOYNAHAN M.E. Prevalence of *ESR1* Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. JAMA Oncology, 2016, pp. 1310-1315.

CLATOT F., PERDRIX A., AUGUSTO L., BEAUSSIRE L., DELACOUR J., CALBRIX C., SEFRIOUI D., VIAILLY P.J., BUBENHEIM M., MOLDOVAN C., ALEXANDRU C., TENNEVET I., RIGAL O., GUILLEMET C., LEHEURTEUR M., GOUERANT S., PETRAU C., THERY J.C., PICQUENOT J.M., VEYRET C., FREBOURG T., JARDIN F., SARAFAN VASSEUR N. et DI FIORE F. Kinetics, prognostic and predictive values of *ESR1* circulating mutations in metastatic breast cancer patients progressing on aromatase inhibitor. Oncotarget, 2016, pp. 74448-74459.

CLATOT F., PERDRIX A., SEFRIOUI D., SARAFAN-VASSEUR N. et DI FIORE F. Intérêt clinique de la détection des mutations circulantes d'*ESR1* chez les patientes traitées pour un cancer du sein métastatique exprimant les récepteurs hormonaux. Bulletin du cancer, 2018, pp. 46-54.

CLAVEL CHAPELON F. et the E3N-EPIC Group. Differential Effects of Reproductive Factors on the Risk of Pre- and Postmenopausal Breast Cancer. Results from a Large Cohort of French Women. British Journal of Cancer, 2002, pp. 723-727.

CLAVEL CHAPELON F. et the E3N-EPIC Group. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. Human Reproduction (Oxford, England), 2002, pp. 228-232.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast Cancer and Breastfeeding: Collaborative Reanalysis of Individual Data from 47 Epidemiological Studies in 30 Countries, Including 50302 Women with Breast Cancer and 96973 Women without the Disease. The Lancet, 2002, pp. 187-195.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast Cancer and Hormonal Contraceptives: Further Results.. Contraception Journal, 1996, pp. 1-106.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data from 51 Epidemiological Studies of 52 705 Women with Breast Cancer and 108 411 Women without Breast Cancer. The Lancet, 1997, pp. 1047-1059.

COTTET V., TOUVIER M., FOURNIER A., TOUILLAUD M.S., LAFAY L., CLAVEL CHAPELON F. et BOUTRON RUAULT M.C. Postmenopausal Breast Cancer Risk and Dietary Patterns in the E3N-EPIC Prospective Cohort Study. American Journal of Epidemiology, 2009, pp. 1257-1267.

CUMINGS S.R., ECKERT S., KRUEGER K.A., GRADY D., POWLES T.J., CAULEY J.A., NORTON L., NICKELSEN T., BJARNASON N.H., MORROW M., LIPPMAN M.E., BLACK D., GLUSMAN J.E., COSTA A. et JORDAN V.C. The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results from the MORE Randomized Trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA, 1999, pp2189-2197.

DE CREMOUX P. Aromatase, inhibiteurs de l'aromatase et cancers du sein : biologie. La Lettre du Sénologue, 2009, pp 11-14.

DICKLER M.N., TOLANEY S.M., RUGO H.S., CORTES J., DIERAS V., PATT D., WILDIERS H., HUDIS C.A., O SHAUGHNESSY J., ZAMORA E., YARDLEY D.A., FRENZEL M., KOUSTENIS A. et BASELGA J. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Clinical Cancer Research, 2017, pp. 5218-5224.

DREYER C., RAYMOND E. et FAIVRE S. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Cancéro digest, 2009, 187 p.

EKBOM A., ADAMI H.I., HSIEH C.C., LIPWORTH L. et TRICHOPOULOS D. Intrauterine Environment and Breast Cancer Risk in Women: A Population-Based Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1997, pp. 71-76.

ENGER S.M., ROSS R.K., PAGANINI HILL A., LONGNECKER M.P. et BERNSTEIN L. Alcohol Consumption and Breast Cancer Oestrogen and Progesterone Receptor Status. British Journal of Cancer, 1999, pp. 1308-1314.

ENGESET D., ALSAKER E., LUND E., WELCH A., KHAW K.T., CLAVEL CHAPELON F., THIÉBAUT A., CHAJÈS V., KEY T.J., ALLEN N.E., AMIANO P., DORRONSORO M., TJØNNELAND A., STRIPP C., PEETERS P.H.M., VAN GILS C.H., CHIRLAQUE M.D., NAGEL G., LINSEISEN J., OCKE M.C., BUENO DE MESQUITA H.B., SACERDOTE C., TUMINO R., ARDANAZ E., SÁNCHEZ M.J., PANICO S., PALLI D., TRICHOPOULOU A., KALAPOTHAKI V., BENETOU V., QUIROS J.R., AGUDO A., OVERVAD K., BJERREGAARD L., WIRFÄLT E., SCHULZ M., BOEING H., SLIMANI N. et RIBOLI E. Fish Consumption and Breast Cancer Risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). International Journal of Cancer, 2006, pp. 175-182.

ESPIE M., HAMY A.S., ESKENAZY S., CUVIER C. et GIACCHETTI S. Épidémiologie du cancer du sein. EM Consulte - Gynécologie, 2012, 17 p.

FONTAINE R. Etude du système dopaminergique inhibiteur de la fonction gonadotrope chez le poisson-zèbre. Thèse de doctorat de l'université de Paris-Sud, 2014, 191 p.

FREUDENHEIM J.L., MARSHALL J.R., VENA J.E., LAUGHLIN R., BRASURE J.R., SWANSON M.K., NEMOTO T. et GRAHAM S. Premenopausal Breast Cancer Risk and Intake of Vegetables, Fruits, and Related Nutrients. Journal of the National Cancer Institute, 1996, pp. 340-348.

FRIBBENS C., O'LEARY B., KILBURN L., HREBIEN S., GARCIA MURILLAS I., BEANEY M., CRISTOFANILLI M., ANDRE F., LOI S., LOIBL S., JIANG J., BARLETT C.H., KOEHLER M., DOWNSETT M., BLISS J.M., JOHNSTON S.R.D et TURNER N.C. Plasma *ESR1* Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2016, pp. 2961-2968.

GARCIA ARANDA M. et REDONDO M. Protein Kinase Targets in Breast Cancer. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 31 p.

GOEL S., SHARMA R., HAMILTON A. et BEITH J. LHRH Agonists for Adjuvant Therapy of Early Breast Cancer in Premenopausal Women. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, 34 p.

HAILE R.W., WITTE J.S., URSIN G., SIEMIATYCKI J., BERTOLLI J., DOUGLAS THOMSON W. et PAGANINI HILL A. A Case-Control Study of Reproductive Variables, Alcohol, and Smoking in Premenopausal Bilateral Breast Cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 1996, pp. 49-56.

HAMAJIMA N., HIROSE K., TAJIMA K., ROHAN T., CALLE E.E., HEATH C.W., COATES R.J, LIFF J.M., TALAMINI R., CHANTARAKUL N., KOETSAWANG S., RACHAWAT D., MORABIA A., SCHUMAN L., STEWART W., SZKLO M., BAIN C., SCHOFIELD F., SISKIND V., BAND P., COLDMAN A.J., GALLAGHER R.P., HISLOP T.G., YANG P., KOLONEL L.M., NOMURA A.M.Y., HU J., JOHNSON K.C., MAO Y., DE SANJOSE S., LEE N., MARCHBANKS P., ORY H.W., PETERSON H.B., WILSON H.G., WINGO P.A., EBELING K., KUNDE D., NISHAN P., HOPPER J.L., COLDITZ G., GAJALANSKI V., MARTIN N., PARDTHAISONG T., SILPISORNKOSOL S., THEETRANONT C., BOOSIRI B., CHUTIVONGSE S., JIMAKORN P., VIRUTAMASENS P., WONGSRICHANALAI C., EWERTZ M., ADAMI H.O., BERGKVIST L., MAGNUSSON C., PERSSON I., CHANG CLAUDE J., PAUL C., SKEGG D.C.G., SPEARS G.F.S., BOYLE P., EVSITIFEEVA T., DALING J.R., HUTCHINSON W.B., MALONE K., NOONAN E.A., STANFORD J.L., THOMAS D.B., WEISS N.S., WHITE E., ANDRIEU N., BREMOND A., CLAVEL F., GAIRARD B., LANSAC J., PIANA L., RENAUD R., IZQUIERDO A., VILADIU P., CUEVAS H.R., ONTIVEROS P., PALET A., SALAZAR S.B., ARISTIZABEL N., CUADROS A., TRYGGVADOTTIR L., TULINIUS H., BACHELOT A., LÊ M.G., PETO J., FRANCESCHI S., LUBIN F., MODAN B., RON E., WAX Y., FRIEDMAN G.D., HIATT R.A., LEVI F., BISHOP T., KOSMELJ K., PRIMIC ZAKELJ M., RAVNIHAR B., STARE J., BEESON W.L., FRASER G., BULLBROOK R.D., CUZICK J., DUFFY S.W., FENTIMAN I.S., HAYWARD J.L., WANG D.Y., MCMICHAEL A.J., MCPHERSON K., HANSON R.L., LESKE M.C., MAHONEY M.C., NASCA P.C., VARMA

A.O., WEINSTEIN A.L., MOLLER T.R., OLSSON H., RANSTAM J., GOLDBOHM R.A., VAN DER BRANDT P.A., APELO R.A., BAENS J., DE LA CRUZ J.R., JAVIER B., LACAYA L.B., NGELANGEL C.A., LA VECCHIA C., NEGRI E., MARUBINI E., FERRARONI M., GERBER M., RICHARDSON S., SEGALA C., GATEI D., KENYA P., KUNGU A., MATI J.G., BRINTON L.A., HOOVER R., SCHAIRER C., SPIRTAS R., LEE H.P., ROOKUS M.A., VAN LEUWEN F.E., SCHOENBERG J.A., MCCERDIE M., GAMMON M.D., CLARKE E.A., JONES L., NEIL A., VESSEY M., YEATES D., APPLEBY P., BANKS E., BERAL V., BULL D., CROSSLEY B., GOODILL A., GREEN J., HERMON C., KEY T., LANGSTON N., LEWIS C., REEVES G., COLLINS R., DOLL R., PETO R., MABUCHI K., PRESTON D., HANNAFORD P., KAY C., ROSERO BIXBY L., GAO Y.T., JIN F., YUAN J.M., WEI H.Y., YUN T., ZHIHENG C., BERRY G., COOPER BOOTH J., JELIHOVSKY T., MACLENNAN R., SHEARMAN R., WANG Q.S., BAINES C.J., MILLER A.B., WALL C., LUND E., STALSBERG H., SHU X.O., ZHENG W., KATSOUYANNI K., TRICHOPOULOU A., TRICHOPOULOS D., DABANCENS A., MARTINEZ L., MOLINA R., SALAS O., ALEXANDER F.E., ANDERSON K., FOLSOM A.R., HULKA B.S., BERNSTEIN L., ENGER S., HAILE R.W., PAGANINI HILL A., PIKE M.C., ROSS R.K., URSIN G., YU M.C., LONGNECKER M.P., NEWCOMB P., BERGKVIST L., KALACHE A. FARLEY T.M.M., HOLCK S. et MEIRIK O. Alcohol, Tobacco and Breast Cancer--Collaborative Reanalysis of Individual Data from 53 Epidemiological Studies, Including 58,515 Women with Breast Cancer and 95,067 Women without the Disease. British Journal of Cancer, 2002, pp. 1234-1245.

HAMILTON E.P., PATEL M.R., ARMSTRONG A.C., BAIRD R.D., JHAVERI K., HOCH M., KLINOWSKA T., LINDEMANN J.P.O., MORGAN S.R., SCHIAVON G., WEIR H.M. et IM S.A. A First-in-Human Study of the New Oral Selective Estrogen Receptor Degrader AZD9496 for ER + /HER2 – Advanced Breast Cancer. Clinical Cancer Research, 2018, pp. 3510-3518.

HENDERSON B.E., PAGANINI HILL A. et ROSS R.K. Decreased Mortality in Users of Estrogen Replacement Therapy. Archives of Internal Medicine, 1991, pp. 75-78.

HORTOBAGYI G.N., STEMMER S.M., BURRIS H.A., YAP Y.S., SONKE G.S., PALUCH-SHIMON S., CAMPONE M., BLACKWELL K.L., ANDRE F., WINER E.P., JANNI W., VERMA S., CONTE P., ARTEAGA C.L., CAMERON D.A., PETRAKOVA K., HART L.L., VILLANUEVA C., CHAN A., JAKOBSEN E., NUSCH A., BURDAEVA O., GRISCHKE E.M., ALBA E., WIST E., MARSCHNER N., FAVRET A.M., YARDLEY D., BACHELOT T., TSENG L.M., BLAU S., XUAN F., SOUAMI F., MILLER M., GERMA C., HIRAWAT S. et O SHAUGHNESSY J. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 2016, pp. 1738-1748.

HUNTER D.J., COLDITZ G.A., HANKINSON S.E., MALSPEIS S., SPIEGELMAN D., CHEN W., STAMPFER M.J et WILLETT W.C. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: A Prospective Study of Young Women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American

Society of Preventive Oncology, 2010, pp. 2496-2502.

IM S.A., LU Y.S., BARDIA A., HARBECK N., COLLEONI M., FRANKE F., CHOW L., SOHN J., LEE K.S., CAMPOS-GOMEZ S., VILLANUEVA-VASQUEZ R., JUNG K.H., CHAKRAVARTTY A., HUGHES G., GOUNARIS I., RODRIGUEZ-LORENC K., TARAN T., HURVITZ S. et TRIPATHY D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 2019, pp. 307-316.

JERNSTRÖM H., LUBINSKI J., LYNCH H.T., GHADIRIAN P., NEUHAUSEN S., ISAACS C., WEBER B.L., HORSMAN D., ROSEN B., FOULKES W.D., FRIEDMAN E., GERSHONI BARUCH R., AINSWORTH P., DALY M., GARBER J., OLSSON H., SUN P. et NAROD S.A. Breast-Feeding and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Journal of the National Cancer Institute, 2004, pp. 1094-1098.

JOHNANNSSON O., LOMAN N., BORG A. et OLSSON H. Pregnancy-Associated Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Germline Mutation Carriers. The Lancet, 1998, pp. 1359-1360.

JOSEPH J.D., DARIMONT B., ZHOU W., ARRAZATE A., YOUNG A., ANGALLA E., WALTER K., BLAKE R.A., NONOMIYA J., GUAN Z., KATEGAYA L., GOVEK S.P., LAI A.G., KAHRAMAN M., BRIGHAM D., SENSINTAFFAR J., LU N., SHAO G., QIAN J., GRILLOT K., MOON M., PRUDENTE R., BISCHOFF E., LEE K.J., BONNEFOUS C., DOUGLAS K.L., JULIEN J.D., APARICIO A., KAUFMAN J., HALEY B., GILTNANE J.M., WERTZ I.E., LACKNER M.R., NANNINI M.A., SAMPATH D., SCHWARZ L., MANNING H.C., TANTAWY M.N., ARTEAGA C.L., HEYMAN R.A., RIX P.J., FRIEDMAN L., SMITH N.D., METCALFE C et HAGER J.H.. The Selective Estrogen Receptor Downregulator GDC-0810 Is Efficacious in Diverse Models of ER+ Breast Cancer ». eLife, 2016, 33 p.

KEY T.J. et PIKE M.C. The Role of Oestrogens and Progestagens in the Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. European Journal of Cancer & Clinical Oncology, 1988, pp. 29-43.

KEY T.J., APPLEBY P.N., REEVES G.K., RODDAM A., DORGAN J.F., LONGCOPE C., STANCZYK F.Z., STEPHENSON H.E., FALK R.T., MILLER R., SCHATZKIN A., ALLEN D.S., FENTIMAN I.S., WANG D.Y., DOWNSETT M., THOMAS H.V., HANKINSON S.E., TONIOLO P., AKMEDKANOV A., KOENIG K., SHORE R.E., ZELENIUCH JACQUOTTE A., BERRINO F., MUTI P., MICHELI A., KROGH V., SIERI S., PALA V., VENTURELLI E., SECRETO G., BARRETT CONNOR E., LAUGHLIN G.A., KABUTO M., AKIBA S., STEVENS R.G., NERIISHI K., LAND C.E., CAULEY J.A., KULLER L.H., CUMMINGS S.R., HELZLSOUER K.J., ALBERG A.J., BUSH T.L., COMSTOCK G.W., GORDON G.B., MILLER S.R., LONGCOPE C. et ENDOGENOUS HORMONES BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. Journal of the National Cancer Institute, 2003, pp. 1218-1226.

KUMBLE M., WEIDERPASS E., BRAATEN T., PERSSON I., ADAMI H.O et LUND E. Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2002, pp. 1375-1381.

LAYDE P.M., WEBSTER L.A, BAUGHMAN A.L, WINGO P.A, RUBIN G.L et ORY H.W. The Independent Associations of Parity, Age at First Full Term Pregnancy, and Duration of Breastfeeding with the Risk of Breast Cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. Journal of Clinical Epidemiology, 1989, pp. 963-973.

LEI J.T., GOU X. et ELLIS M.J. *ESR1* fusions drive endocrine therapy resistance and metastasis in breast cancer. Molecular & Cellular Oncology, 2018, 4 p.

MA C.X., REINERT T., CHMIELEWSKA I. et ELLIS M.J. Mechanisms of Aromatase Inhibitor Resistance. Nature Reviews Cancer, 2015, pp. 261-275.

MACMAHON B., COLE P., LIN T.M., LOWE C.R., MIRRA A.P., RAVNIHAR B., SALBER E.J, VALAORAS V.G et YUASA S. Age at First Birth and Breast Cancer Risk. Bulletin of the World Health Organization, 1970, pp. 209-221.

MAGNUSSON C., BARON J. PERSSON I. WOLK A., BERGSTRÖM A., TRICHOPOULOS D et ADAMI H.O. Body Size in Different Periods of Life and Breast Cancer Risk in Post-Menopausal Women. International Journal of Cancer, 1998, pp. 29-34.

MASSARD V, UWER L, SALLERON J, DEBLOCK M, KIEFFER A, RIOS M, GILSON P, LESUR A, HARLE A, MERLIN JL. CICLADES: Monitoring of *ESR1*, *PIK3CA* and *AKT1* ctDNA mutations during real-life follow-up of patients with advanced breast cancer treated with endocrine therapy [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Research 2019;79(4 Suppl):Abstract nr OT1-03-02.

MASSARD V., HARLE A., UWER L. et MERLIN J.L. Mutations du gène *ESR1* : du fondamental à la clinique. Oncologie. Volume 21, Numéro 1-4, Janvier-Avril 2019, pp. 29-32.

MAUDELONDE T., SOLASSOL J., BOULLE N. et REY J.M. SERM et ciblages thérapeutiques : l'exemple du sein. Médecine de la Reproduction, 2005, pp 109-117.

MICHELS K.B. et XUE F. Role of Birthweight in the Etiology of Breast Cancer. International Journal of Cancer, 2006, pp. 2007-2025.

MONNINKHOF E.M., ELIAS S.G., VLEMSF A., VAN DER TWEEL I., SCHUIT A.J., VOSKUIL D.W et VAN LEEUWEN F.E. Physical Activity and Breast Cancer: A Systematic Review. Epidemiology, 2007, pp. 137-157.

NAGEL G., LINSEISEN J., VAN GILS C

.H., PEETERS P.H., BOUTRON RUAULT M.C., CLAVEL CHAPELON F., ROMIEU I., TJØNNELAND A., OLSEN A., ROSWALL N., WITT P.M., OVERVAD K., ROHRMANN S., KAAKS R., DROGAN D., BOEING H., TRICHOPOULOU A., STATIGAKOU V., ZYLIS D., ENGESET D., LUND E., SKEIE G., BERRINO F., GRIONI S., MATTIELLO A., MASALA G., TUMINO R., ZANETTI R., ROS M.M., BUENO DE MESQUITA H.B., ARDANAZ E., SANCHEZ M.J., HUERTA J.M., AMIANO P., RODRIGUEZ L., MANJER J., WIRFALT E., LENNER P., HALLMANS G., SPENCER E.A., KEY T.J., BINGHAM S., KHAW K.T., RINALDI S., SLIMANI N., BOFFETTA P., GALLO V., NORAT T. et RIBOLI E. Dietary Beta-Carotene, Vitamin C and E Intake and Breast Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Breast Cancer Research and Treatment, 2010, pp. 753-765.

NAJIM O., HUIZING M., PAPADIMITRIOU K., TRINH X.B., PAUWELS P., GOETHALS S., ZWAENEPOEL K., PETERSON K., WEYLER J., ALTINTAS S., VAN DAM P. et TJALMA W. The Prevalence of Estrogen Receptor-1 Mutation in Advanced Breast Cancer: The Estrogen Receptor One Study (EROS1). Cancer Treatment and Research Communications, 2019, 6 p.

NARDONE A., WEIR H., DELPUECH O., BROWN H., DE ANGELIS C., CATALDO M.L., FU X., SHEA M.J., MITCHELL T., VEERARAGHAVAN J., NAGI C., PILLING M., RIMAWI M.F., TRIVEDI M., HILSENBECK S.G., CHAMNESS G.C., JESELSOHN R., OSBORNE C.K et SCHIFF R. The Oral Selective Oestrogen Receptor Degrader (SERD) AZD9496 Is Comparable to Fulvestrant in Antagonising ER and Circumventing Endocrine Resistance. British Journal of Cancer, 2019, pp. 331-339.

NKONDJOCK A., GHADIRIAN P., KOTSOPOULOS J., LUBINSKI J., LYNCH H., KIM SING C., HORSMAN D., ROSEN B., ISAACS C., WEBER B., FOULKES W., AINSWORTH P., TUNG N., EISEN A., FRIEDMAN E., ENG C., SUN P. et NAROD S.A. Coffee Consumption and Breast Cancer Risk among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. International Journal of Cancer, 2006, pp. 103-107.

ODERMATT R., WOLFER A. et ZAMAN K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. Rev Med Suisse, 2013, pp 1090-1094.

PALA V., KROGH V., BERRINO F., SIERI S., GRIONI S., TJØNNELAND A., OLSEN A., JAKOBSEN M.U., OVERVAD K., CLAVEL CHAPELON F., BOUTRON RUAULT M.C., ROMIEU I., LINSEISEN J., ROHRMANN S., BOEING H., STEFFEN A., TRICHOPOULOU A., BENETOU V., NASKA A., VINEIS P., TUMINO R., PANICO S., MASALA G., AGNOLI C., ENGESET D., SKEIE G., LUND E., ARDANAZ E., NAVARRO C., SÁNCHEZ M.J., AMIANO P., SVATETZ C.A.G., RODRIGUEZ L., WIRFÄLT E., MANJER J., LENNER P., HALLMANS G., PEETERS P.H.M., VAN GILS C.H., BUENO DE MESQUITA H.B., VAN DUIJNHOVEN F.J.B., KEY T.J., SPENCER E., BINGHAM S., KHAW K.T., FERRARI P., BYRNER G., RINALDI S., NORAT T. MICHAUD D.S. et RIBOLI E. Meat, Eggs, Dairy Products, and Risk of Breast Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and

Nutrition (EPIC) Cohort. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009, pp. 602-612.

PREUSSER M., DE MATTOS-ARRUDA L., THILL M., CRISCITIELLO C., BARTSCH R., RUHSTALLER T., DE AZAMBUJA E. et ZIELINSKI C.C. CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Patients with Breast Cancer: Summary of a Multidisciplinary Round-Table Discussion. ESMO Open Cancer Horizons, 2018, 10 p.

REGAN M., NEVEN P., GIOBBIE-HURDER A., GOLDHIRSCH A., EJLERTSEN B., MAURIAC L., FORBES J.F., SMITH I., LANG I., WARDLEY A., RABAGLIO M., PRICE K.N., GELBER R.D., COATES A.S. et THURLIMANN B. Evaluating Letrozole and Tamoxifen Alone and in Sequence for Postmenopausal Women with Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: the BIG 1-98 Randomized Clinical Trial at 8.1 years Median Follow-Up. The Lancer Oncology, 2011, pp. 1101-1108.

ROSERO BIXBY L., OBERLE M.W. et LEE N.C. Reproductive History and Breast Cancer in a Population of High Fertility, Costa Rica, 1984-85. International Journal of Cancer, 1987, pp. 747-754.

ROSSOUW J.E., ANDERSON G.L., PRENTICE R.L., LACROIX A.Z., KOOPERBERG C., STEFANICK M.L., JACKSON R.D., BERESFORD S.A.A., HOWARD B.V., JOHNSON K.C., KOTCHEN J.M. et OCKENE J. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA, 2002, pp. 321-333.

RUSSO J., MORAL R., BALOGH G.A., MAILOT D. et RUSSO I.H. The protective role of pregnancy in breast cancer. Breast Cancer Research, 2005, pp. 131-142.

SAMMONS S., CHASTRY M., DENT S., ANDERS C. et HAMILTON E. Practical Treatment Strategies and Future Directions After Progression While Receiving CDK4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Advanced HR+/HER2− Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 2019, 11 p.

STANFORD J.L., HERRINTON L.J., SCHWARTZ S.M. et WEISS N.S.. Breast Cancer Incidence in Asian Migrants to the United States and Their Descendants. Epidemiology, 1995, pp. 181-183.

SUN C.L., YAN J.M., KOH W.P. et YU M.C. Green Tea, Black Tea and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies. Carcinogenesis, 2006, pp. 1310-1315

TERRY P., JAIN M., MILLER A.B., HOWE G.R. et ROHAN T.E. No Association among Total Dietary Fiber, Fiber Fractions, and Risk of Breast Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2002, pp. 1507-1508.

The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast Cancer and Combined Oral Contraceptives: Results from a Multinational Study: The WHO Collaborative

Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. British Journal of Cancer, 1990, pp. 110-119.
THIS P. SERM et tissu mammaire. 26èmes journées de la SFSPM, 2004, pp 221-229.

TOY W., WEIR H., RAZAVI P., LAWSON M., GOEPPERT A.U., MAZZOLA A.M., SMITH A., WILSON J., MORROW C., WONG W.L., DE STANCHINA E., CARLSON K.E., MARTIN T.S., UDDIN S., LI Z., FANNING S., KATZENELLENBOGEN J.A., GREENE G., BASELGA J. et CHANDARLAPATY S. Activating *ESR1* Mutations Differentially Affect the Efficacy of ER Antagonists. Cancer Discovery, 2017, pp. 277-287.

TRICHOPOULOS D., MACMAHON B et COLE P. Menopause and Breast Cancer Risk. Journal of the National Cancer Institute, 1972, pp. 605-613.

TURNER N.C., RO J., ANDRE F., LOI S., VERMA S., IWATA H., HARBECK N., LOIBL S., HUANG BARLETT C., ZHANG K., GIORGETTI C., RANDOLPH S., KOEHLER M. et CRISTOFANILLI M. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 2015, pp 209-219.

VAN GILS C.H., PEETERS P.H.M., BUENO DE MESQUITA H.B., BOSHUIZEN H.C., LAHMANN P.H., CLAVEN CHAPELON F., THIEBAUT A., KESSE E., SIERI S., PALLI D., TUMINO R., PANICO S., VINEIS P., GONZALEZ C.A., ARDANAZ E., SANCHEZ M.J., AMIANO P., NAVARRO C., QUIROS J.R., KEY T.J., ALLEN N., KHAW K.T., BINGHAM S.A., PSALTOPOULOU T., KOLIVA M., TRICHOPOULOU A., NAGEL G., LINSEISEN J., BOEING H., BERGLUND G., WIRFALT E., HALLMANS G., LENNER P., OVERVAD K., TJØNNELAND A., OLSEN A., LUND E., ENGESET D., ALSAKER E., NORAT T., KAAKS R., SLIMANI N. et RIBOLI E.. Consumption of Vegetables and Fruits and Risk of Breast Cancer. JAMA, 2005, pp. 183-193.

WARDELL S.E., ELLIS M.J., ALLEY H.M., EISELE K., VANARSDALE T., DANN S.G., ARNDT K.T., PRIMEAU T., GRIFFIN E., SHAO J., CROWNER R., LAI J.P., NORRIS J.D., MCDONNELL D.P. et LI S. Efficacy of SERD/SERM Hybrid-CDK4/6 Inhibitor Combinations in Models of Endocrine Therapy-Resistant Breast Cancer. Clinical Cancer Research, 2015, pp. 5121-5130.

ZHENG W., GUSTAFSON D.R., SINHA R., CERHAN J.R., MOORE D., HONG C.P., ANDERSON K.E., KUSHI L.H., SELLERS T.A. et FOLSOM A.R. Well-Done Meat Intake and the Risk of Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute, 1998, pp. 1724-1729.

Sites internet consultés

American Cancer Society. Breast Cancer | Breast Cancer Information & Overview [en ligne]. Disponible sur https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html. (Page consultée le 8 février 2019)

ARCAGY – GINECO Info Cancer. Dans le cancer du sein [en ligne]. Disponible sur http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/pour-les-cancers-du-sein.html/. (Page consultée le 2 août 2019)

BRCA France. Mutations BRCA [en ligne]. Disponible sur https://www.brcafrance.fr/suivi-brca/. (Page consultée le 12 février 2019)

Centre Antoine Lacassagne. Lutte et recherche contre le cancer [en ligne]. Disponible sur http://www.centreantoinelacassagne.org/. (Page consultée le 19 novembre 2018)

E Cancer. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Dépistage du cancer du sein [en ligne]. Disponible sur https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes. (Page consultée le 12 février 2019)

E Cancer. Douleurs et traitements - Cancer du sein [en ligne]. Disponible sur https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Douleurs-et-traitements. (Page consultée le 7 février 2019)

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [en ligne]. Disponible sur https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/traitement-cancer. (Page consultée le 6 novembre 2018)

IFE (Institut Français de l'Education). Traitement du cancer du sein par les anti-aromatases [en ligne]. Disponible sur http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/cancersein/CancGenet/traitement_anti_aromatase. (Page consultée le 15 janvier 2019)

Institut National du Cancer. Agonistes de la LH-RH - Hormonothérapie [en ligne]. Disponible sur https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH. (Page consultée le 17 janvier 2019)

Institut National Du Cancer. Les traitements des cancers du sein 2016 [en ligne]. Disponible sur https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-sein. (PDF consulté le 12 novembre 2018)

INVS (Institut National de Veille Sanitaire) Surveillance épidémiologique des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes [en ligne]. Disponible sur http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Publications. (Page consultée le 6 novembre 2018)

La Ligue Contre Le Cancer. Cancer du sein [en ligne]. Disponible sur https://www.ligue-cancer.net/article/26094_cancer-du-sein. (Page consultée le 19 novembre 2018)

LMV (Le Médicament Vétérinaire). Reproduction [en ligne]. Disponible sur https://lemedicamentveterinaire.simv.org/reproduction. (Page consultée le 17 janvier 2019)

Molecular Structure of 17β-Estradiol, Tamoxifene and Raloxifene [en ligne]. Disponible sur https://www.researchgate.net/figure/Molecular-structure-of-17b-estradiol-tamoxifene-and-raloxifene_fig3_5804065. (Page consultée le 10 décembre 2018)

MELVIN CRASTO A. Fulvestrant « New Drug Approvals ». [en ligne]. Disponible sur https://newdrugapprovals.org/tag/fulvestrant/. (Page consultée le 3 janvier 2019)

NCI (National Cancer Institute) Thesaurus. Arzoxifene (Code C1805) [en ligne]. Disponible sur https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C1805 (Page consultée de 25 juillet 2019)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cancer du sein : prévention et lutte contre la maladie [en ligne]. Disponible sur http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html. (Page consultée de 6 novembre 2018)

SOCIETE CANADIENNE DU CANCER. Effets secondaires de l'hormonothérapie [en ligne]. Disponible sur http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/side-effects-of-hormonal-therapy/?region=qc. (Page consultée le 22 janvier 2019)

University of Glasgow : Story : Biography of Sir George Thomas Beatson [en ligne]. Disponible sur https://www.universitystory.gla.ac.uk/biography/?id=WH27292&type=P. (Page consultée le 19 novembre 2018)

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 juin 2020

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Sophie LEONARD

Sujet : RESISTANCE À L'HORMONOTHERAPIE ET MUTATIONS ESR1 DANS LES CANCERS DU SEIN

Jury :

Président : Pr Jean-Louis MERLIN
Directeur : Pr Jean-Louis MERLIN
Juges : Dr Alexandre HARLE, MCU-PH
Dr Vincent MASSARD, Oncologue médical
Dr Marie SOCHA, MCU-PH

Vu,

Nancy, le 30 avril 2020

Le Président du Jury — M. Jean-Louis MERLIN

Directeur de Thèse — M. Jean-Louis MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le

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

Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 12 mai 2020

Le Président de l'Université de Lorraine,

Le Président de l'Université de Lorraine
Pierre MUTZENHARDT

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

RESISTANCE À L'HORMONOTHERAPIE ET MUTATIONS *ESR1* DANS LES CANCERS DU SEIN

Thèse soutenue le 15 juin 2020

Par Sophie LEONARD

RESUME :

Le cancer du sein est le cancer touchant le plus de femmes dans le monde. Sa prise en charge est depuis plusieurs décennies un enjeux majeur de santé publique. Tous les cancers du sein dits hormonodépendants ou hormonosensibles peuvent répondre à un traitement endocrinien. C'est le cas de 70% d'entre eux. L'hormonothérapie, notamment par anti-œstrogènes ou anti-aromatases, permet de bloquer l'action naturelle des hormones sexuelles sécrétées par le corps humain sur les récepteurs aux œstrogènes exprimés sur les cellules cancéreuses. Si, chez la plupart des patientes, on obtient une amélioration de la survie et de la qualité de vie, chez d'autres, ces traitements s'avèrent inefficaces. Récemment, des altérations du gène *ESR1* codant les récepteurs aux œstrogènes ont été identifiées comme phénomène de résistance important à l'hormonothérapie.

MOTS CLES : cancérologie, oncologie, cancer, sein, mutation, résistance, hormonothérapie, hormonorésistance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Jean-Louis MERLIN	Institut de cancérologie de Lorraine ICL	Expérimentale □ Bibliographique □ Thème 5

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