



REVIEW ARTICLE

Hormone Therapy in Localized Luminal Breast Cancer: Current State of Knowledge and Recommendations

Asma. BOUDERSA, Nassima. KOUADRI

ABSTRACT

Hormone therapy (HT) remains the cornerstone of treatment for localized luminal breast cancer, significantly reducing the risk of recurrence and disease-specific mortality. While its efficacy in the adjuvant setting is well established, questions persist regarding the optimal treatment duration and the identification of patients who may benefit from the addition of targeted therapies. Neoadjuvant HT is also gaining ground as an alternative to chemotherapy, particularly in patients who are not suitable candidates for cytotoxic treatment or who seek breast-conserving surgery. According to the latest ESMO and NCCN guidelines (2024-2025), treatment strategies should be individualized based on menopausal status, recurrence risk, and comorbidities. Standard agents include tamoxifen, aromatase inhibitors (exemestane, letrozole, anastrozole), and fulvestrant. In high-risk subgroups, the addition of a CDK4/6 inhibitor (abemaciclib) has demonstrated improved invasive disease-free survival, while PARP inhibitors such as olaparib provide additional benefit in patients with germline BRCA1/2 mutations. In the neoadjuvant setting, aromatase inhibitors achieve tumor response rates comparable to chemotherapy in hormone receptor-positive, HER2-negative tumors, with superior tolerability and higher rates of breast-conserving surgery, despite a low rate of pathological complete response. Overall, HT continues to play a central role in the management of localized luminal breast cancer. Its ongoing optimization—through treatment individualization and the rational incorporation of targeted agents such as CDK4/6 and PARP inhibitors—marks a step toward more personalized and effective therapeutic strategies. This article provides an update on hormone therapy in localized HR+ breast cancer. It is based on a comprehensive review of the literature through PubMed and Google Scholar, as well as an analysis of the most recent recommendations from ESMO and NCCN for 2024–2025. This synthesis aims to present current therapeutic strategies and their clinical implications.

Keywords: Endocrine, breast cancer, adjuvant, neoadjuvant, recommendations.

1. CLCC Annaba. Faculté de Médecine d'Annaba, UBMA – Algérie.

Received: 24 Aug 2025

Accepted: 15 Nov 2025

Correspondance to: Asma BOUDERSA

E-mail : as.onco@yahoo.fr

Abréviations:

- ✓ ADC : Anticorps drogue conjugués
- ✓ BCI: Breast Cancer Index
- ✓ CDK4/6: Cyclin-Dependent Kinase 4 et 6
- ✓ CT: Chimiothérapie
- ✓ ESMO: European Society for Medical Oncology
- ✓ FSH: Follicle-Stimulating Hormone
- ✓ HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2
- ✓ HT: Hormonothérapie
- ✓ IA: Inhibiteur d'aromatase
- ✓ LH: Luteinizing Hormone
- ✓ LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
- ✓ N: Nodal status (ganglion)
- ✓ NCCN: National Comprehensive Cancer

1. INTRODUCTION / HISTORIQUES

L'hormonothérapie est un traitement fondé sur des manipulations hormonales visant à bloquer les signaux de prolifération transmis par certaines hormones aux cellules cancéreuses. Elle peut être réalisée par des moyens chirurgicaux (comme la castration ovarienne ou testiculaire), radiothérapeutiques (irradiation des glandes endocrines), mais elle repose principalement sur une approche médicale.

Celle-ci utilise soit des hormones, soit des substances non hormonales capables d'interférer avec la sécrétion, le métabolisme ou l'action périphérique des hormones impliquées dans la croissance tumorale. L'hormonothérapie médicale présente plusieurs avantages : elle est généralement facile à administrer, bien tolérée par les patientes, associée à une toxicité faible voire nulle, et peut être poursuivie sur le long terme, voire à vie, selon les indications.

Le concept d'hormonothérapie en cancérologie trouve son origine en 1896, lorsque George Beatson réalise une ovariectomie chez une jeune femme atteinte d'un cancer du sein avancé, entraînant une régression tumorale et une survie prolongée de 48 mois, suggérant un lien entre hormones ovariennes et croissance tumorale. En 1932, Antoine Lacassagne démontre expérimentalement que l'administration d'œstrogènes peut induire des cancers mammaires chez la souris, et que ces tumeurs peuvent régresser après ovariectomie, hypophysectomie ou surrénalectomie, établissant le rôle central des hormones dans la progression tumorale. En 1941, Charles Huggins met en évidence l'efficacité de la castration ou de l'administration d'œstrogènes dans le soulagement des douleurs osseuses chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique, introduisant ainsi l'endocrinothérapie masculine, ce qui lui vaudra le prix Nobel en 1966. Enfin, en 1976, la découverte et la quantification des récepteurs hormonaux, notamment aux œstrogènes et à la progestérone, dans les cancers du sein permettent d'individualiser les traitements hormonaux selon le statut récepteur, marquant une étape décisive vers une hormonothérapie personnalisée. (1, 2)

2. QUELS SONT LES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES À L'ORIGINE DE L'HORMONOSENSIBILITÉ TUMORALE ?

Chez la femme en période d'activité génitale, la production d'œstrogènes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. L'hypothalamus sécrète la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), qui stimule l'hypophyse antérieure à produire la LH (Luteinizing Hormone). Cette dernière agit sur les cellules endocrines de l'ovaire, entraînant la sécrétion de deux types principaux d'hormones stéroïdiennes : les œstrogènes, principalement l'œstradiol, et la progestérone. L'œstradiol joue un rôle physiologique clé dans la régulation du cycle menstruel et la prolifération des cellules mammaires, mais il peut également stimuler la croissance de certaines tumeurs hormonosensibles, notamment dans le cancer du sein. Après la ménopause, la production ovarienne d'œstrogènes cesse, et la principale source d'œstrogènes devient l'aromatase périphérique des androgènes, d'origine essentiellement surrénalienne, dans les tissus extragonadiques tels que le tissu adipeux, le muscle ou la peau. Cette voie périphérique est d'autant plus importante que la masse graisseuse est élevée, expliquant en partie la persistance d'un environnement œstrogénique favorable au développement tumoral chez certaines femmes ménopausées. (2,3)

L'hormonosensibilité tumorale repose sur plusieurs paramètres biologiques et cliniques, principalement liés à la tumeur, à la patiente et aux sites métastatiques. Parmi les facteurs tumoraux, l'expression des récepteurs hormonaux constitue le déterminant majeur : une corrélation directe est observée entre la présence de récepteurs aux œstrogènes (RE) et la réponse à l'hormonothérapie, avec environ 50 % de réponse en cas de RE positifs contre moins de 10 % en l'absence de ces récepteurs. Lorsque les récepteurs à la progestérone (RP) sont également exprimés en association aux RE, le taux de réponse peut atteindre 70 %. La différenciation histologique est également un facteur déterminant : les tumeurs bien différenciées, telles que les tumeurs de grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson) bas dans le cancer du sein, sont généralement plus hormonodépendantes. De même, un faible index de prolifération cellulaire, notamment un pourcentage réduit de cellules en phase S du cycle cellulaire, est associé à une meilleure réponse aux traitements hormonaux. L'intervalle libre, défini comme la durée entre le traitement initial et la rechute, constitue un marqueur indirect de l'agressivité tumorale ; plus cet intervalle est long, plus la tumeur est fréquemment à récepteurs hormonaux positifs. D'autres marqueurs biologiques interviennent, tels que les récepteurs du facteur de croissance épidermique (REGF) : leur faible expression est corrélée à une meilleure hormonosensibilité (3, 4), tandis qu'une surexpression de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal growth factor Receptor 2) est généralement associée à une résistance relative à l'hormonothérapie. Les caractéristiques de la patiente jouent également un rôle : une meilleure réponse est observée chez les femmes âgées, en particulier celles ménopausées depuis plus de cinq ans. Enfin, la localisation des métastases influence la réponse hormonale : les sites non viscéraux (sein controlatéral, adénopathies, tissus mous) sont en général plus sensibles que les sites viscéraux (poumon, os, foie), selon un gradient décroissant d'efficacité thérapeutique.

Les différentes stratégies d'hormonothérapie visent à bloquer la stimulation œstrogénique des cellules tumorales hormonosensibles, en ciblant soit la production, soit l'action des œstrogènes. Les agonistes de la LHRH agissent en se fixant sur les récepteurs hypophysaires de la LHRH, entraînant initialement une stimulation transitoire, puis un blocage par désensibilisation des récepteurs, ce qui inhibe la sécrétion de LH et de FSH (Follicle-Stimulating Hormone), et par conséquent supprime la production d'œstrogènes d'origine ovarienne. La castration, qu'elle soit chirurgicale ou obtenue par radiothérapie pelvienne, supprime de manière directe et définitive la sécrétion ovarienne d'œstrogènes. Chez la femme ménopausée, la principale source d'œstrogènes est périphérique ; les inhibiteurs de l'aromatase bloquent l'action de l'enzyme aromatase, empêchant ainsi la transformation des androgènes en

œstrogènes dans les tissus extragonadiques. Enfin, les anti-œstrogènes, tels que les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), agissent comme des analogues structuraux compétitifs en se liant aux récepteurs œstrogéniques présents sur les cellules tumorales mammaires, empêchant ainsi l'activation de ces récepteurs par les œstrogènes endogènes, quelle qu'en soit l'origine. Les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradants), quant à eux, se lient également aux récepteurs aux œstrogènes, mais induisent en plus leur dégradation et leur down-régulation. En réduisant la quantité de récepteurs fonctionnels disponibles à la surface des cellules tumorales, les SERD suppriment durablement la signalisation œstrogénique, ce qui constitue un mécanisme d'action distinct et complémentaire de celui des SERMs. (5-7)

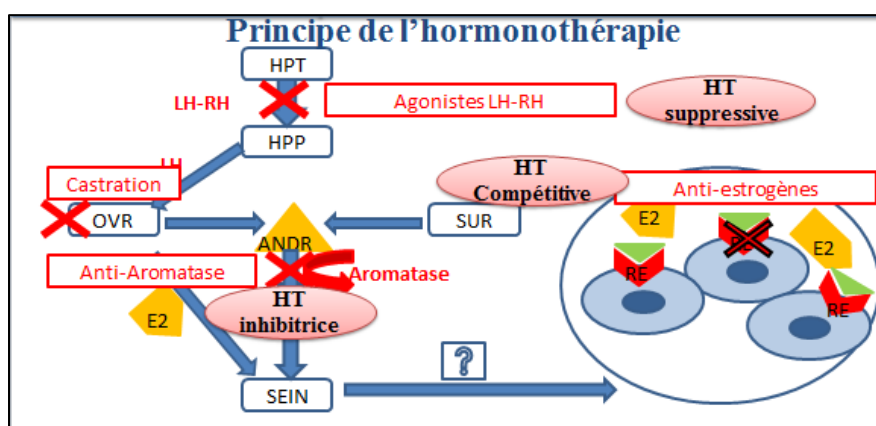


Figure1. Physiopathologie de l'hormonothérapie.

3. QUEL TYPE D'HORMONOTHERAPIE ?

L'hormonothérapie, pilier du traitement des cancers hormonosensibles, peut être classée selon plusieurs mécanismes d'action : suppressive, compétitive, additive ou inhibitrice. L'hormonothérapie suppressive vise à interrompre la sécrétion ovarienne d'œstrogènes. Elle peut être chirurgicale (ovariectomie), radiothérapeutique (irradiation des ovaires par 7 Gy en 48 heures ou 15 Gy en une semaine), ou médicamenteuse via des analogues de la LHRH tels que la Gosérelène (Zoladex® 3,6 mg), la Leuproréline (Enantone® LP 3,75 ou 11,25 mg), ou la Triptoréline (Decapeptyl® LP 3,75 mg), administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire mensuelle. Ces analogues induisent une saturation des récepteurs hypophysaires à la LHRH, provoquant par rétrocontrôle négatif un arrêt de la sécrétion de LH et FSH, entraînant une suppression réversible de la fonction ovarienne. L'hormonothérapie compétitive repose sur l'utilisation d'antiœstrogènes, qui sont des analogues structuraux de l'œstradiol se liant de manière compétitive aux récepteurs hormonaux des cellules tumorales, inhibant ainsi leur prolifération, principalement en phase G1, et induisant une apoptose. Les SERMs (modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes), comme le tamoxifène (Nolvadex®, Kessar®, Tamofène®...), sont les plus utilisés, avec une posologie de 20 mg/jour en adjuvant et jusqu'à 40 mg/jour dans les formes avancées. Le raloxifène (Evista® 60 mg/jour) est utilisé surtout dans la prévention du cancer du sein chez la femme ménopausée, tandis que le torémifène (Fareston® 60 mg) constitue une alternative. Les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradants) tels que le Fulvestrant (Faslodex® 250 mg/5 ml, injection intramusculaire) ou l'Elacestrant (Orserdu® 345 mg/j per os) se lient aux récepteurs aux œstrogènes, induisent leur dégradation et bloquent durablement la signalisation hormonale. L'hormonothérapie additive repose sur les progestatifs, utilisés en troisième ligne après échec des anti-œstrogènes et anti-aromatases, avec des taux de réponse de 20 à 30 % en cas d'hormonosensibilité persistante. Ces agents, tels que l'acétate de médroxyprogestérone (Depoprodasone®, Farluta®) ou l'acétate de megestrol (Megace®), inhibent l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et réduisent la sensibilité tumorale aux œstrogènes. Enfin, l'hormonothérapie inhibitrice repose sur les antiaromatases qui empêchent l'aromatase périphérique des androgènes en œstrogènes, particulièrement indiqués chez les femmes ménopausées. Les inhibiteurs de type I, stéroïdiens et irréversibles, comprennent le Formestane (Lentaron®) et l'Exémestane (Aromasine®), tandis que les inhibiteurs de type II, non stéroïdiens et réversibles, incluent le Létrozole (Femara®), l'Anastrozole (Arimidex®) et l'Aminoglutéthimide (Orimeten®). Ces différentes approches permettent une adaptation thérapeutique selon le statut hormonal, la phase de la maladie et le profil de la patiente. (6-8)

Tableau1. Types d'hormonothérapie.

Les antioestrogènes SERM	Dosage	Posologie
Tamoxifène	20mg	1 cp/J
Torémifène	60 mg	1 cp/J
Les antioestrogènes SERD	Dosage	Posologie
FASLODEX	250mg	500 mg/28J en IM
RAD1901	345 mg	1 cp/J PO
Les anti-aromatases	Dosage	Posologie
Létrozole	2,5 mg	1 cp /J
Anastrozole	1 mg	1cp /J
Exémestane	25 mg	1 cp/J
Les analogues LH-RH	Dosage	Posologie
Goséréline	3,6 mg	1 inj/28 J en S/C
Triptoréline	3,75 mg	1 inj /28 j en IM
Leuproréline	3,75 mg	1 inj/28J en S/C ou IM

4. QUELLES SONT LES INDICATIONS DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN LOCALISE ?

En situation adjuvante

L'hormonothérapie (HT) adjuvante représente l'un des piliers du traitement du cancer du sein RH+ localisé. Elle vise à réduire le risque de récurrence et de mortalité à long terme. Le choix du traitement dépend du statut ménopausique, du profil de risque clinique, ainsi que, de plus en plus, des données génomiques. La définition de la ménopause, selon les recommandations ESMO 2024, repose sur plusieurs critères : une ovariectomie bilatérale, un âge ≥ 60 ans, ou une aménorrhée prolongée (≥ 24 mois). Pour les femmes de moins de 60 ans, une aménorrhée ≥ 12 mois accompagnée d'un taux de FSH élevé et d'un taux d'œstradiol postménopausique permet de conclure à un état ménopausique. En revanche, la ménopause ne peut être confirmée chez les patientes recevant des analogues de la LHRH, et l'aménorrhée induite par une chimiothérapie n'est pas en elle-même un critère suffisant. (9,10)

Chez les femmes non ménopausées, le tamoxifène reste le traitement de référence. En cas de haut risque ou chez les patientes jeunes, l'association à une suppression ovarienne (par analogue de la LHRH) est recommandée, avec possibilité de recourir à un inhibiteur de l'aromatase (IA) uniquement si la suppression ovarienne est efficace. Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase sont préférés, en première ligne ou après Tamoxifène, sauf en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance. (9-11)

La stratégie est guidée par le niveau de risque. En situation de haut risque (tumeur > 2 cm, envahissement ganglionnaire N+, HER2+, RH-, Ki67 élevé), un IA est recommandé d'emblée. En cas de risque modéré ou faible, le choix entre IA et Tamoxifène se fait selon la tolérance et le profil de la patiente. La durée standard du traitement est de 5 ans, mais peut être étendue jusqu'à 7 ou 10 ans en cas de risque élevé. (12,13) Depuis 2021, l'étude monarchE a conduit à l'intégration d'un inhibiteur de CDK4/6, l'Abémaciclib, à l'hormonothérapie adjuvante pour les patientes RH+, HER2-, en situation de haut risque clinique (T4, N ≥ 4 , ou N1-3 avec autres facteurs de risque). Cette stratégie est validée par l'ESMO 2024. (9, 13, 14)

La valeur prédictive des récepteurs hormonaux a été démontrée par une méta-analyse portant sur des essais randomisés évaluant l'efficacité du tamoxifène. Les récepteurs hormonaux (RH) sont les seuls facteurs prédictifs clairement établis de la réponse à l'HT. Le seuil de positivité est également un facteur prédictif important. En particulier, un taux de RE entre 1 et 10 % est associé à une faible sensibilité hormonale, avec une importante controverse sur l'indication de l'HT dans ce contexte.

Outre les facteurs prédictifs, certains paramètres restent fortement pronostiques. Dans une étude menée par Pan et al. en 2017, le risque de récurrence à distance était corrélé au statut TN initial et au grade tumoral, avec un risque allant de 10 % à 41 %. Le sous-type moléculaire influence aussi la stratégie : les cancers luminal A ont un bon pronostic avec une réponse hormonale élevée ; les cancers luminal B HER2+ ont un pronostic plus réservé et justifient une chimiothérapie adjuvante. Pour les cancers luminal B HER2-, le recours aux signatures moléculaires peut aider à la décision. (15-17) Plusieurs tests multigéniques ont été développés pour guider l'indication d'une chimiothérapie (CT) adjuvante en complément de l'HT. L'étude Cardozo et al. a validé la signature génomique MammaPrint basée sur 70 gènes, permettant de distinguer trois groupes : risque ultra-faible, faible et élevé. Ce score permet d'identifier les patientes RH+, HER2- qui bénéficient d'un traitement systémique (HT \pm CT). (18)

L'essai TAILORx a évalué l'intérêt du test génomique Oncotype DX, basé sur l'expression de 21 gènes. L'étude a inclus des patientes NO, RH+, HER2-, pré ou postménopausées. La majorité (69 %) avait un score intermédiaire (11-25). Les résultats ont montré que, pour

les patientes âgées de plus de 50 ans, une hormonothérapie seule n'était pas inférieure à l'association CT + HT pour la survie sans maladie invasive. En revanche, chez les femmes de 50 ans ou moins, un bénéfice de la chimiothérapie a été constaté pour un score compris entre 16 et 25. Ainsi, l'âge est un modulateur d'indication en situation de score intermédiaire. TAILORx a également introduit la notion de risque clinique en parallèle du risque génomique. Un risque clinique faible était défini par une tumeur ≤ 3 cm de grade bas, ou ≤ 2 cm de grade intermédiaire, ou ≤ 1 cm quel que soit le grade. Les analyses ont montré que la survie sans récurrence était similaire quels que soient le risque clinique et l'âge, renforçant l'idée que le score génomique doit primer dans la décision thérapeutique. (19)

L'étude RxPONDER a porté sur des patientes RH+, HER2- avec envahissement ganglionnaire (1 à 3 N+). Les patientes ayant un score de récurrence ≤ 25 ont été randomisées entre une hormonothérapie seule ou une chimiothérapie suivie d'hormonothérapie. Les résultats ont montré que, chez les patientes postménopausées, la chimiothérapie n'apportait aucun bénéfice, validant l'HT seule. En revanche, chez les patientes préménopausées, la chimiothérapie améliorait significativement la survie sans récurrence, même avec un score faible, ce qui a conduit à recommander une approche plus agressive dans cette population. (20,21) Ainsi, les recommandations actuelles intègrent à la fois les caractéristiques cliniques et moléculaires dans la prise de décision. Les patientes N0 avec un score < 11 reçoivent une HT seule. Celles ayant un score intermédiaire (11–25) bénéficient d'une HT seule si elles ont plus de 50 ans ; en dessous de cet âge, la chimiothérapie peut être ajoutée si le score est ≥ 16 . En présence d'envahissement ganglionnaire, la chimiothérapie est évitable chez les femmes ménopausées avec un score ≤ 25 , mais reste indiquée chez les femmes non ménopausées. Enfin, tout score > 25 ou toute situation à haut risque clinique impose une chimiothérapie. (20,21)

Quel type d'hormonothérapie adjuvante ?

Le tamoxifène est resté un traitement fondamental de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein RH+. Son efficacité a été largement démontrée par les méta-analyses de l'EBCTCG, notamment pour une durée standard de cinq ans. Ce traitement permet une réduction d'environ 50 % du risque de récurrence locale, 31 % de la mortalité spécifique au cancer du sein, et réduit également le risque de cancer contralatéral. (22) Un suivi à long terme a montré un gain absolu de survie de 9,1 % à 15 ans, confirmant l'effet prolongé du traitement au-delà de son arrêt, connu sous le nom de carry-over effect. Ce phénomène indique que les bénéfices du Tamoxifène persistent bien après l'interruption de la thérapie, sans que de nouveaux traitements soient nécessaires. (23)

L'efficacité du tamoxifène dépend principalement de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE). Le statut RE est reconnu comme le seul facteur prédictif d'une réponse significative à l'hormonothérapie. En revanche, la réponse au tamoxifène apparaît indépendante du statut RP, de l'âge, du statut ganglionnaire ou d'une éventuelle chimiothérapie antérieure. L'effet protecteur du tamoxifène est particulièrement net sur la récurrence durant les 10 premières années, mais tend à s'estomper au-delà, sans effet délétère ultérieur. (9,23)

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) (anastrozole, létrozole, exémostane) ont démontré une efficacité supérieure à celle du tamoxifène, notamment chez les femmes ménopausées. L'analyse combinée des essais de l'EBCTCG (24) a montré que 5 ans d'IA réduisent le risque de récurrence d'environ 30 % et la mortalité par cancer du sein de 15 % comparé à cinq ans de tamoxifène. Comparées à l'absence de traitement, les IA permettent une réduction globale d'environ 40 % du risque de décès spécifique. Deux stratégies sont possibles : soit un IA d'emblée ou en upfront, ou bien en séquentiel, après 2 à 3 ans de Tamoxifène. Les bénéfices sur la récurrence sont observés très précocement (dès les deux premières années) dans le bras IA pur, mais également avec la stratégie séquentielle. Une méta-analyse « Dawsett et al. », qui a été publiée en 2010, a confirmé une réduction absolue du risque de récurrence de 4 % et un gain de survie globale de 1,1 % en faveur des IA. Le carry-over effect est également observé avec les IA, parfois plus marqué qu'avec le tamoxifène. (25)

Le fait de disposer de deux classes thérapeutiques (tamoxifène et IA) permet d'adapter le traitement selon le profil de toxicité et la tolérance individuelle. Cette alternance est particulièrement utile dans le cadre de l'hormonothérapie adjuvante étendue, où la tolérance à long terme devient un enjeu majeur.

Quelle durée d'hormonothérapie adjuvante ?

La question de la durée optimale de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein RH+ fait l'objet de nombreuses études prospectives et méta-analyses. L'intérêt d'une hormonothérapie prolongée (au-delà de 5 ans) repose sur le constat que plus de 50 % des récurrences surviennent après les 5 premières années de traitement. (26) Les données de l'EBCTCG indiquent un risque annuel de récurrence tardive de 5,2 % entre 5 et 8 ans et de 4,6 % entre 8 et 12 ans, en particulier chez les patientes RH+ (27). L'étude IBIS-II a également montré qu'un traitement préventif par Anastrozole permettait une réduction significative du risque de cancer du sein, avec

persistance du bénéfice après arrêt du traitement, sans effet indésirable tardif supplémentaire. Ces résultats renforcent la réflexion actuelle autour de l'intérêt d'une hormonothérapie étendue à 7 ou 10 ans, surtout en cas de risque de rechute élevé. (28)

La plupart des études comparant des durées variables d'hormonothérapie (5, 7, 8 ou 10 ans) montrent un bénéfice relatif en faveur d'un allongement du traitement. Toutefois, le bénéfice absolu dépend du risque de récurrence individuelle. Ainsi, une extension ne se justifie pleinement que pour les patientes exposées à un risque persistant. Chez les patientes N+, les essais recommandent le plus souvent une durée totale de 10 ans, tandis que chez les N-, une durée de 5 à 7 ans peut suffire selon les profils. (29)

L'adjuvant étendu repose préférentiellement sur les inhibiteurs de l'aromatase (IA), quel que soit le schéma initial (IA d'emblée, schéma séquentiel ou Tamoxifène seul). Le tamoxifène reste indiqué en adjuvant étendu chez les femmes non ménopausées, ou devenues ménopausées en cours de traitement. Une méta-analyse a évalué l'intérêt d'un tamoxifène prolongé à 10 ans après 5 ans initiaux, montrant un bénéfice relatif modeste de 15 %, mais un bénéfice absolu limité à 0,4 %, au prix d'une augmentation du risque de cancer de l'endomètre de 1,1 % à 2,2 %, sans impact sur la mortalité globale. Ce surrisque souligne la nécessité de bien sélectionner les patientes candidates à un traitement prolongé. (29,30)

L'essai MA.17 a démontré que chez les patientes ménopausées, et en particulier chez celles devenues ménopausées après cinq ans de tamoxifène, l'extension de l'hormonothérapie par Létrozole améliore significativement la DFS (Disease Free Survival). L'extension est donc indiquée dans ce sous-groupe à risque, en particulier en présence de caractéristiques tumorales défavorables. (31)

De nouveaux outils moléculaires viennent renforcer la capacité à prédire le risque de récurrence tardive, et ainsi à affiner la décision thérapeutique. Les signatures multigéniques comme le Breast Cancer Index (BCI) (32), Mammaprint (70-gene assay) (33), EndoPredict (et son intégration clinique : EPclin) (34), ou encore PAM50/Prosigna, (35) permettent d'estimer la probabilité de rechute au-delà de 5 ans, et donc d'identifier les patientes pouvant réellement tirer bénéfice d'une hormonothérapie prolongée. Ces outils sont de plus en plus intégrés dans les décisions cliniques, notamment en cas de profil à risque intermédiaire ou discordant.

En effet, l'hormonothérapie adjuvante étendue ne doit pas être systématique. Sa pertinence repose sur le risque résiduel de rechute, la tolérance antérieure au traitement, le statut ménopausique et, de plus en plus, sur les signatures génétiques validées. La balance bénéfice/risque, en particulier sur la toxicité osseuse, vasculaire ou endométriale, doit être évaluée au cas par cas. (12, 30, 36)

Quel rôle de l'OFS et AI chez la F préménopausée?

Chez la femme préménopausée atteinte d'un cancer du sein RH+, l'ajout d'une suppression de la fonction ovarienne (OFS) à l'hormonothérapie permet d'optimiser l'effet antitumoral. Deux essais majeurs ont évalué cette stratégie : SOFT (37) et TEXT (38). Dans l'étude SOFT (Suppression Ovarian Function Trial), les patientes ont été réparties en trois bras : Tamoxifène seul, Tamoxifène associé à une OFS, et Exémestane associé à une OFS. L'étude TEXT (Tamoxifen Exemestane Trial), quant à elle, a comparé deux bras : tamoxifène + OFS versus exémestane + OFS.

Les résultats de l'étude SOFT ont démontré une supériorité de la SSP (survie sans progression) dans les groupes recevant une OFS, que ce soit en association avec le tamoxifène ou avec un inhibiteur de l'aromatase, par rapport au tamoxifène seul. Ces bénéfices s'observent notamment en termes de réduction des récurrences à distance, et d'une amélioration de la survie globale, bien que plus modeste. À noter que 35 % des patientes incluses dans l'étude SOFT avaient une atteinte ganglionnaire. (37)

Les analyses combinées des essais SOFT et TEXT confirment que l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase associés à une OFS chez la femme préménopausée est similaire à celle observée chez la femme ménopausée, avec un bénéfice absolu de 4 % en SSP à 9 ans de suivi médian pour l'association exémestane + OFS, par rapport au tamoxifène + OFS. Toutefois, l'impact sur la survie globale reste faible, avec un gain absolu d'environ 1 % à 12 ans. (38) Une erreur clinique fréquente à éviter consiste à débiter un inhibiteur de l'aromatase (AI) chez une patiente préménopausée, notamment en cas d'aménorrhée chimio-induite, sans suppression ovarienne préalable. Cette situation peut conduire à un traitement inefficace, voire délétère, puisque les IA nécessitent un environnement postménopausique pour être efficaces. Ainsi, il est impératif de toujours instaurer une OFS de manière effective avant d'introduire un AI. (39)

L'étude ASTRRA, menée spécifiquement chez les femmes jeunes, a évalué une durée courte d'OFS (2 ans), en complément du Tamoxifène. Les résultats ont été positifs, montrant que 2 à 3 ans d'OFS suffisent chez certaines patientes, en fonction de la tolérance, tout en conservant un bénéfice en termes de contrôle de la maladie. (40,41). En résumé, chez la femme préménopausée à haut risque, l'association OFS + IA constitue une stratégie hormonale efficace, bien supérieure au tamoxifène seul, avec des indications précises, une tolérance à surveiller, et une attention particulière à la séquence d'administration du traitement.

Quelle place pour les CDK4/6 inhibiteurs en Adjuvant ?

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein RH+/HER2-, notamment chez les patientes à haut risque de récurrence, plusieurs études ont évalué l'apport des inhibiteurs de CDK4/6 en complément de l'hormonothérapie. Parmi elles, deux études ont montré un bénéfice : MonarchE (42) et NATALEE (43), tandis que deux autres, Penelope-B (44) et PALLAS (45), se sont révélées négatives. L'étude MonarchE a évalué l'ajout de l'Abémaciclib à l'hormonothérapie standard pendant 2 ans, chez des patientes RH+/HER2-, N+, à haut risque de rechute précoce. Le critère principal, la survie sans maladie invasive (iSSP), a été significativement amélioré dans le bras Abema, quel que soit le statut du Ki67, bien que cet indice soit un facteur pronostique important. Le bénéfice thérapeutique de l'Abémaciclib s'est maintenu au-delà des deux ans de traitement. (42) L'étude NATALEE, avec le Ribociclib, a confirmé ces résultats positifs en montrant une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'iDFS dans une population plus large, incluant des patientes avec maladie N0 de stade II ou III. Le ribociclib, administré pendant 3 ans en association avec l'hormonothérapie adjuvante standard, a présenté un profil de tolérance favorable, renforçant sa place potentielle comme nouvelle option thérapeutique dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2- (43). En revanche, les essais Penelope-B (avec Palbociclib après chimiothérapie néoadjuvante) et PALLAS (avec Palbociclib en association à l'hormonothérapie) n'ont pas démontré de bénéfice significatif, illustrant une variabilité des résultats selon les molécules et les populations ciblées. (44,45)

Il est aujourd'hui reconnu que l'hormonothérapie adjuvante est quasiment systématique pour toutes les patientes RH+, que ce soit par Tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase (IA), les deux ayant prouvé leur efficacité sans qu'aucun biomarqueur ne permette de trancher entre les deux classes. La durée minimale d'hormonothérapie reste de cinq ans, mais une prolongation est souvent discutée pour les patientes à haut risque de rechute. La suppression ovarienne (OFS : Ovarian Function Suppression) est une stratégie clé, surtout en cas de chimiothérapie ou de facteurs de haut risque, et l'association IA + OFS doit être réservée aux patientes à très haut risque en raison de sa toxicité accrue. La durée optimale de l'OFS reste encore à définir. Ainsi, la prescription doit être individualisée, tenant compte de nombreux paramètres : âge, statut hormonal, comorbidités, souhait de grossesse, profil de tolérance, et, de plus en plus, des outils moléculaires et l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant. Enfin, l'association chimiothérapie + hormonothérapie demeure une stratégie validée pour les formes à haut risque, mais elle doit faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire personnalisée.

En situation néoadjuvante

Selon les consensus internationaux récents, notamment les recommandations de l'ESMO, l'hormonothérapie néoadjuvante (NET) est réservée aux patientes ménopausées atteintes de cancers du sein de type luminal RH+, et de clinique localement avancée, pour une durée généralement prolongée de 4 à 6 mois afin d'obtenir un effet de régression tumorale substantiel. En revanche, chez les patientes préménopausées, l'usage de NET n'est pas recommandé ; les guidelines mentionnent qu'il n'existe pas de rôle établi pour cette modalité dans cette population, en particulier en l'absence de données de preuve suffisantes.

Selon les recommandations, dans le cadre du traitement systémique néoadjuvant des tumeurs mammaires riches en récepteurs œstrogènes, l'endocrinothérapie représente une option lorsque la chimiothérapie n'est pas envisageable. Pour les femmes ménopausées, un inhibiteur de l'aromatase (IA) avec suppression ou ablation ovarienne (OFS/OFA), ou le tamoxifène avec ou sans OFS, sont envisageables. Toutefois, ces options sont surtout appliquées aux patientes pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas supportable ou est contre-indiquée. (13)

Les études récentes ont évalué l'intérêt d'associer un inhibiteur de CDK4/6 à la NET pour renforcer la suppression tumorale. L'essai NeoPalAna (Palbociclib + Anastrozole) (46) a montré un arrêt complet du cycle cellulaire chez 87 % des patientes. Dans NeoMONARCH (47), l'association Abemaciclib + Anastrozole a entraîné une diminution plus importante de l'index Ki-67 par rapport à l'hormonothérapie seule. L'étude PALLET (Létrozole ± Palbociclib) a également rapporté une réduction plus marquée du Ki-67 avec la combinaison. (48) L'étude FELINE (Létrozole + Ribociclib) a observé une baisse précoce du Ki-67 au jour 14 avec la combinaison, mais sans maintien significatif à la chirurgie ni amélioration du score PEPI ou de la réponse pathologique. (49) NeoPAL a retrouvé des taux similaires de réponse complète résiduelle (RCB) entre chimiothérapie et Létrozole + Palbociclib, avec une réduction notable du Ki-67 dans le bras combiné. (50) Enfin, CORALLEEN a montré que le létrozole + ribociclib obtenaient des taux de maladie à faible risque moléculaire comparables à la chimiothérapie, avec des taux de PEPI 0 de 17 % et 22 % respectivement. (51) Ces résultats suggèrent que l'ajout d'un CDK4/6 inhibiteur à la NET potentialise la suppression de la prolifération tumorale, mais l'impact sur les critères de réponse pathologique ou la survie reste à confirmer avant intégration dans la pratique courante.

5. QUELLE PLACE DES ANTI-PARP ET DES ADC DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN LOCALISÉ ?

Dans le cancer du sein luminal localisé, seules les patientes porteuses d'une mutation germinale BRCA1/2 disposent aujourd'hui d'un traitement adjuvant ciblé validé : l'inhibiteur de PARP Olaparib. L'essai OlympiA, essai de phase III randomisé contre placebo, a inclus

1836 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 à haut risque, traitées par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, dont environ 82 % avaient une tumeur HR+. L'olaparib administré pendant 12 mois a réduit de façon significative le risque de récurrence invasive (HR 0,58 IC95 % 0,46-0,74) et a amélioré la survie globale avec un suivi prolongé (HR 0,68 ; IC95 % 0,50–0,91). Le bénéfice était constant dans le sous-groupe HR+, ce qui a conduit à son adoption internationale comme standard adjuvant pour les tumeurs HER2– avec BRCA mutées à haut risque. (52)

À l'inverse, pour les patientes lumineales non porteuses d'une mutation BRCA, il n'existe actuellement aucune indication adjuvante établie d'ADC. Les données d'efficacité des ADC dans la maladie précoce proviennent principalement d'essais menés dans d'autres sous-types. L'essai KATHERINE, phase III, a démontré l'intérêt du trastuzumabemtansine (T-DM1) chez les patientes HER2+ présentant une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante : T-DM1 a réduit de 50 % le risque de récurrence invasive ou de décès (HR 0,50 ; IC 95 % 0,39-0,64) par rapport au Trastuzumab. Ce bénéfice a établi les ADC comme une stratégie majeure en situation curative, mais uniquement dans les tumeurs HER2+. (53)

Le développement récent des ADC dans les cancers HR+/HER2-low découle principalement des résultats de l'essai DESTINY-Breast04, évaluant le trastuzumab et le deruxtecan (T-DXd) dans la maladie métastatique. (54) Chez les patientes HR+/HER2-low prétraitées, T-DXd a montré un gain significatif de survie. Ces résultats ont transformé la prise en charge métastatique HR+/HER2-low, mais aucun essai à ce jour n'a démontré un bénéfice en situation néoadjuvante ou adjuvante. Les études en cours comme DESTINY-Breast05, SWOG S2203, essais évaluant le sacituzumabgovitecan ou le T-DXd en précoce restent exploratoires.

Ainsi, dans le cancer du sein luminal localisé, la place des traitements ciblés innovants est bien définie uniquement pour les PARP inhibiteurs en adjuvant chez les patientes gBRCA mutées. Les ADC, malgré leur rôle majeur dans la métastatique et dans l'adjuvant HER2+, restent non recommandés hors essai clinique pour les tumeurs HR+/HER2– localisées.

6. QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN ?

L'hormonothérapie, bien que généralement mieux tolérée que la chimiothérapie, n'est pas exempte d'effets indésirables. Ceux-ci dépendent du type de traitement, du statut ménopausique et de la durée de traitement. Le tamoxifène, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), est largement utilisé dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Cependant, son utilisation s'accompagne de divers effets secondaires, liés à son action agoniste ou antagoniste selon les tissus cibles. Chez les patientes ménopausées ou sous traitement prolongé, il peut induire une ménopause artificielle se manifestant par des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, une sécheresse vaginale et des troubles du sommeil, symptômes classiques du syndrome climatérique (55). Le risque thromboembolique constitue l'un des effets indésirables majeurs : le tamoxifène augmente le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, en particulier chez les patientes présentant des facteurs de risque tels qu'un antécédent thromboembolique, l'obésité ou une immobilisation prolongée (56). Sur le plan gynécologique, le tamoxifène exerce un effet agoniste oestrogénique sur l'endomètre, entraînant une augmentation du risque de cancer de l'endomètre, de polypes utérins et de métrorragies, ce qui justifie une surveillance gynécologique régulière. Des effets oculaires ont également été rapportés, notamment une augmentation du risque de cataracte et, plus rarement, des atteintes rétinienues ou un syndrome de dégénérescence maculaire. Enfin, d'autres effets indésirables plus généraux tels qu'une prise de poids modérée et des troubles de l'humeur peuvent survenir au cours du traitement. (57)

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA), utilisés chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein hormonosensible, induisent une hypoœstrogénie profonde à l'origine de plusieurs effets indésirables. Le plus fréquent est le syndrome musculosquelettique (arthralgies, myalgies, raideur articulaire). Sur le plan osseux, ils entraînent une perte de densité minérale osseuse avec risque d'ostéoporose et de fractures, nécessitant un suivi densitométrique et une prévention adaptée. Contrairement au tamoxifène, les IA n'augmentent pas le risque thromboembolique, mais peuvent provoquer une dyslipidémie modérée. Les symptômes climatériques (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, baisse de libido, troubles du sommeil) sont fréquents. Ils sont protecteurs vis-à-vis du cancer de l'endomètre, mais aggravent la sécheresse muqueuse et la dyspareunie. D'autres effets comme la fatigue, la prise de poids et les troubles de l'humeur peuvent également survenir. (58)

Les modulateurs purs des récepteurs aux œstrogènes (SERD), dont le Fulvestrant, se distinguent par un profil de tolérance générale qui est globalement bonne, avec un profil de sécurité favorable comparé au Tamoxifène ou aux IA. Les effets secondaires les plus fréquents sont locaux, liés à la voie d'administration intramusculaire : douleur, rougeur ou ecchymose au site d'injection. Sur le plan général, on observe parfois des bouffées de chaleur, de la fatigue ou des douleurs articulaires, mais le Fulvestrant présente peu d'impact sur le risque thromboembolique ou osseux, ce qui en fait un traitement bien toléré chez la plupart des patientes. (59)

En effet, la suppression ovarienne (OFS) induit une ménopause artificielle rapide, responsable de bouffées de chaleur, de sécheresse vaginale, de troubles de l'humeur et de diminution de la libido, souvent plus intenses que ceux observés lors de la ménopause

naturelle. La carence ostrogénique brutale entraîne également une perte accélérée de densité minérale osseuse, exposant à un risque élevé d'ostéopénie et d'ostéoporose, ce qui justifie un suivi densitométrique régulier et une prise en charge préventive (activité physique, apport en calcium et vitamine D, traitement par bisphosphonates si nécessaire). À plus long terme, une augmentation du risque cardiovasculaire peut survenir chez certaines patientes, liée à la perte de l'effet protecteur des œstrogènes sur le métabolisme lipidique et vasculaire (58,60). Ces effets secondaires peuvent affecter l'adhésion au traitement, notamment pour les arthralgies sous IA ou les bouffées de chaleur sous Tamoxifène.

La gestion inclut une adaptation de la dose, un soutien nutritionnel, un encouragement de la pratique de l'APA (activité physique adaptée), et un traitement symptomatique (antalgiques, bisphosphonates, traitement hormonal substitutif local pour sécheresse vaginale...). Dans le contexte algérien, la surveillance des effets secondaires peut être limitée par l'accès aux spécialistes et aux examens complémentaires, ce qui souligne la nécessité d'une individualisation prudente du traitement.

7. ÉTAT DES LIEUX EN ALGERIE, DEFIS ET PERSPECTIVES

En Algérie, l'hormonothérapie constitue un pilier central dans la prise en charge des cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs (HR+), qui représentent la majorité des tumeurs mammaires féminines. Conformément aux recommandations internationales, elle est utilisée en traitement adjuvant et en situation métastatique, reposant sur les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), les inhibiteurs de l'aromatase (IA) et, chez les patientes préménopausées, la suppression ovarienne (OFS). Les travaux menés au sein de plusieurs centres universitaires algériens, notamment à Oran, Blida et Annaba, démontrent que l'application de ces protocoles est possible et efficace dans le contexte local, avec une amélioration significative de la survie sans progression et un profil de tolérance globalement acceptable¹). (61,62)

Néanmoins, l'optimisation de l'hormonothérapie en Algérie est confrontée à plusieurs limites structurelles et organisationnelles. La disponibilité inégale des traitements hormonaux et des examens de suivi (densitométrie osseuse, bilans lipidiques, suivi endocrinien) entre les régions urbaines et rurales constitue un obstacle majeur à une prise en charge homogène. De plus, l'observance thérapeutique à long terme peut être compromise par les effets secondaires (ostéoporose, arthralgies, ménopause artificielle, troubles métaboliques) et par l'insuffisance de programmes de suivi et de soutien aux patientes. Les contraintes économiques, tant au niveau des structures de santé que des patientes elles-mêmes, influencent également le choix des molécules, la durée du traitement et l'accès aux traitements innovants.

L'analyse coût-efficacité montre que, bien que l'hormonothérapie soit généralement moins coûteuse que la chimiothérapie cytotoxique, la nécessité d'un suivi prolongé, de la prise en charge des effets secondaires et de contrôles réguliers (densitométrie, bilans sanguins, consultations spécialisées) représente un coût non négligeable pour le système de santé algérien, où les ressources sont limitées et la couverture assurantielle inégale. Le contexte socio-économique local, marqué par des disparités de revenus et un accès inégal aux soins spécialisés, limite l'implémentation optimale des recommandations internationales et peut entraîner des arrêts prématurés ou une observance réduite.

Ainsi, bien que l'hormonothérapie demeure un levier essentiel de réduction de la mortalité liée au cancer du sein en Algérie, son efficacité réelle dépend fortement de l'amélioration de l'accessibilité, du renforcement des infrastructures de suivi, de la formation continue des professionnels de santé et de la sensibilisation des patientes à l'importance de l'adhésion thérapeutique à long terme. Le Plan national cancer 2025-2035 identifie explicitement ces axes comme prioritaires pour maximiser le bénéfice clinique et social de l'hormonothérapie dans le contexte algérien.

La non-disponibilité locale de certaines thérapies innovantes, ainsi que l'accès limité au testing moléculaire, notamment la recherche des mutations BRCA1/2, constituent des obstacles majeurs à une prise en charge réellement personnalisée. L'absence de tests génétiques systématiques prive certaines patientes de traitements adjuvants ciblés pourtant validés, tels que les inhibiteurs de PARP pour les tumeurs HER2-négatives BRCA mutées à haut risque. De même, l'indisponibilité ou le coût élevé de médicaments innovants contribue à élargir l'écart entre les recommandations internationales et la pratique clinique réelle dans notre contexte. Ces limitations soulignent l'importance d'un renforcement des capacités diagnostiques et d'un accès équitable aux innovations thérapeutiques afin d'optimiser la prise en charge individualisée des cancers du sein dans notre population. (61, 63, 64)

8. CONCLUSION

L'hormonothérapie adjuvante demeure une pierre angulaire du traitement des cancers du sein luminal localisés, en réduisant significativement le risque de récurrence et la mortalité à long terme. Les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène, utilisés seuls ou en séquence, constituent les options principales, avec un choix guidé par le statut ménopausique, le profil de risque et la tolérance. La

durée optimale, généralement de cinq ans, peut être prolongée jusqu'à dix ans chez les patientes à haut risque, sous réserve d'une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice-risque. En situation néoadjuvante, l'hormonothérapie représente une alternative discutable chez la femme ménopausée porteuse de tumeurs lumineuses localement avancées, au prix d'une administration prolongée pour obtenir une régression substantielle ; son rôle chez la femme préménopausée demeure en revanche non établi.

À l'avenir, l'intégration des signatures génomiques validées et de marqueurs prédictifs robustes permettra d'individualiser davantage la stratégie thérapeutique et d'optimiser le rapport bénéfice-tolérance. Cette perspective s'inscrit pleinement dans la nécessité d'exercer une médecine de précision, fondée sur le profil biologique propre à chaque tumeur. Dans ce contexte, le renforcement du testing biomoléculaire, notamment génétique et génomique, ainsi que le développement d'une industrie pharmaceutique capable de soutenir l'accès aux thérapies innovantes, constituent des enjeux majeurs pour réduire les inégalités thérapeutiques. L'implication accrue dans les essais cliniques internationaux représente également une opportunité essentielle pour offrir à nos patientes les traitements les plus récents, en phase avec les standards mondiaux.

Enfin, l'amélioration de la prise en charge passe également par la formation continue du personnel médical et paramédical à l'hormonothérapie, par le développement de programmes d'éducation thérapeutique nationaux dédiés aux patientes, et par l'intégration progressive des technologies numériques : télémédecine, applications de m-health, outils connectés et smartwatches, qui peuvent favoriser l'observance, la détection précoce des effets indésirables et le suivi personnalisé. Ces dimensions organisationnelles, technologiques et humaines sont indispensables pour concrétiser une prise en charge réellement moderne, équitable et individualisée des cancers du sein luminal dans notre contexte.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Vignot S, Gasowski M. Hormonothérapie des cancers. 2015. doi: 10.1016/S1634-6939(15)54107-0
2. Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018;57(578 Suppl):8-11. doi: 10.1016/j.actpha.2018.05.006
3. Lasnier A. Le cancer du sein : physiopathologie, prédispositions génétiques et stratégies thérapeutiques [thèse]. *Sciences pharmaceutiques*; 2023. dumas-04425205.
4. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010;39(8 Suppl):F71-F78. doi: 10.1016/j.jgyn.2010.10.004
5. Coussy F, Deluche E, Pistilli B, Ladoire S, Ferrero JM, Cottu P. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. *Bull Cancer*. 2021;108(9):843-54. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.04.007
6. Sharaf B, Hajjah A, Bani Hani H, Abdel-Razeq H. Next generation selective estrogen receptor degraders in postmenopausal women with advanced-stage hormone receptors-positive, HER2-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2024;14:1385577. doi: 10.3389/fonc.2024.1385577
7. Rej RK, Thomas JE 2nd, Acharya RK, Rae JM, Wang S. Targeting the Estrogen Receptor for the Treatment of Breast Cancer: Recent Advances and Challenges. *J Med Chem*. 2023;66(13):8339-81. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00136
8. Cao LQ, Sun H, Xie Y, Patel H, Bo L, Lin H, Chen ZS. Therapeutic evolution in HR+/HER2- breast cancer: from targeted therapy to endocrine therapy. *Front Pharmacol*. 2024;15:1340764. doi: 10.3389/fphar.2024.1340764
9. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159-82. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016
10. Bandiwattanawong C, Thamsoponsakul P. The prevalence of menopausal level of follicle-stimulating hormone (FSH) in peri-menopausal breast cancer patients aged between 45 and 60 years. *Asian J Oncol*. 2025;11:3. doi: 10.25259/ASJO_81_2024
11. Kelly CM, Bennett KE, Cahir C, Eisen A, Pusztai L. Clinical Management of Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women With Breast Cancer: A Survey of Members of ASCO. *JCO Oncol Pract*. 2025;21(5):654-62. doi: 10.1200/OP-24-00502
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2.2025 [Internet]. Available from: <https://www.nccn.org/>
13. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. doi: 10.1093/annonc/mdz173
14. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98. doi: 10.1200/JCO.20.02514

15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
16. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-46. doi: 10.1056/NEJMoa1701830
17. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-66. doi: 10.1200/JCO.19.02309
18. Lopes Cardozo JMN, Drukker CA, Rutgers EJ, Schmidt MK, Glas AM, Witteveen A, et al. Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1335-45. doi: 10.1200/JCO.21.02019
19. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):367-74. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4794
20. Taylor C, Meisel J, Kalinsky K. Are we closer to being able to select patients with node-positive hormone receptor-positive breast cancer who can safely omit chemotherapy? *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221084769. doi: 10.1177/17588359221084769
21. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336-47. doi: 10.1056/NEJMoa2108873
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
25. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-18. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1274
26. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4196-205. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0804
27. Kennecke HF, Olivetto IA, Speers C, Norris B, Chia SK, Bryce C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol*. 2007;18(1):45-51. doi: 10.1093/annonc/mdl334
28. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10218):117-22. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32955-1
29. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
30. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
31. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105 Suppl 1:45-53. doi: 10.1007/s10549-007-9698-1
32. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Piper T, Salunga RC, et al. Breast Cancer Index Is a Predictive Biomarker of Treatment Benefit and Outcome from Extended Tamoxifen Therapy: Final Analysis of the Trans-aTTom Study. *Clin Cancer Res*. 2022;28(9):1871-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3385
33. Haan JC, Bhaskaran R, Ellappalayam A, Bijl Y, Griffioen CJ, Lujinovic E, et al. MammaPrint and Blueprint comprehensively capture the cancer hallmarks in early-stage breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61(3):148-60. doi: 10.1002/gcc.23014
34. Klein E, Kiechle M, Josipovic A, Anders SI, Noske A, Mogler C, et al. Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;207(1):119-27. doi: 10.1007/s10549-024-07346-2
35. Kjällquist U, Acs B, Margolin S, Karlsson E, Kessler LE, Garcia Hernandez S, et al. Real World Evaluation of the Prosigna/PAM50 Test in a Node-Negative Postmenopausal Swedish Population: A Multicenter Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2615. doi: 10.3390/cancers14112615
36. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol*. 2023;34(11):970-86. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017
37. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37. doi: 10.1056/NEJMoa1803164
38. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022;33(11):1097-118. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007
39. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022;33(11):1097-118. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007
40. Kim HA, Lee JW, Nam SJ, Park BW, Im SA, Lee ES, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):434-43. doi: 10.1200/JCO.19.00126

41. Baek SY, Noh WC, Ahn SH, Kim HA, Ryu JM, Kim SI, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(31):4864-71. doi: 10.1200/JCO.23.00557
42. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5
43. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(12):1080-91. doi: 10.1056/NEJMoa2305488
44. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1518-30. doi: 10.1200/JCO.20.03639
45. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022;40(3):282-93. doi: 10.1200/JCO.21.02554
46. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz M, Forero A, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4055-65. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206
47. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(3):566-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1425
48. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, Ring A, Barry P, Holcombe C, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(3):178-89. doi: 10.1200/JCO.18.01624
49. Fjermers K, Ghannoum S, Geisler SB, Bhargava S, Tahiri A, Klajic J, et al. The NEOLETRIB trial: neoadjuvant treatment with Letrozole and Ribociclib in ER-positive, HER2-negative breast cancer. *Future Oncol.* 2024;20(32):2457-66. doi: 10.1080/14796694.2024.2377531
50. Delaloge S, Dureau S, D'Hondt V, Desmoulins I, Heudel PE, Duhoux FP, et al. Survival outcomes after neoadjuvant letrozole and palbociclib versus third generation chemotherapy for patients with high-risk oestrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2022;166:300-8. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.014
51. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):33-43. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30786-7
52. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215
53. Geyer CE, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(3):249-57. doi: 10.1056/NEJMoa2406070
54. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690
55. Lorizio W, Wu AH, Beattie MS, Rugo H, Tchu S, Kerlikowske K, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):1107-18. doi: 10.1007/s10549-011-1893-4
56. Patel P, Jacobs TF. Tamoxifen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532905/>
57. Ghanavati M, Khorshidi Y, Shadnough M, Akbari ME, Ardehali SH, Chavarri-Guerra Y, et al. Tamoxifen use and risk of endometrial cancer in breast cancer patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken).* 2023;6(4):e1806. doi: 10.1002/cnr2.1806
58. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2557-70. doi: 10.1056/NEJMra1307118
59. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther.* 2018;186:1-24. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.12.012
60. Molinelli C, Jacobs F, Nader-Marta G, Borea R, Scavone G, Ottonello S, et al. Ovarian Suppression: Early Menopause and Late Effects. *Curr Treat Options Oncol.* 2024;25(4):523-42. doi: 10.1007/s11864-024-01190-8
61. Boudersa A, Kouadri N, Filali T. Evaluation of First-Line Endocrine Therapy for HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Efficacy, Tolerance and Prescribing Practices. A Prospective and Observational study. *Batna J Med Sci.* 2024;11(4):442-6. doi: 10.48087/bjmsOa.2024.11407
62. Boudersa A, Kouadri N, Filali T. The Median of Progression free survival in Patients with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Treated with Initial Endocrine Therapy in Eastern Algeria. A prospective study. *Batna J Med Sci.* 2025;12(2):187-95. doi: 10.48087/BJMSOa.2025.12207
63. Anastrozole en première ligne d'hormonothérapie dans le cancer du sein localement avancé et/ou métastatique avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et HER2Neu négatifs chez la femme ménopausée [Internet]. Oran: Université d'Oran 1; [consulté le 10 Nov 2025]. Available from: <https://dspace.univ-oran1.dz/items/71d7815b-5630-4720-bc99-0fc8bec10be5>
64. IHE Cancer Dashboard Algeria [Internet]. 2025 [consulté le 10 Nov 2025]. Available from: https://ihe.se/app/uploads/2025/10/IHE-Cancer-Dashboard-Algeria_french_.pdf