



**HAL**  
open science

# Toxicité cardiaque du trastuzmab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein entre 2005 et 2010 à la clinique Sainte Clotilde, La Réunion

Marie Lemonnier

► **To cite this version:**

Marie Lemonnier. Toxicité cardiaque du trastuzmab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein entre 2005 et 2010 à la clinique Sainte Clotilde, La Réunion. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00954649

**HAL Id: dumas-00954649**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00954649v1>**

Submitted on 3 Mar 2014

**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.

Année 2013

Université Bordeaux 2  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES  
N°138

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par LEMONNIER Marie

Née le 16 septembre 1985 à AUCH

Le 17 décembre 2013

Toxicité cardiaque du Trastuzumab chez les patientes atteintes  
d'un cancer du sein entre 2005 et 2010  
à la clinique Sainte Clotilde, île de La Réunion.

Directeur de thèse  
Madame le Docteur ROUSSIN Céline

Jury

Monsieur le Professeur des Universités DUBUS Pierre	Président du jury.
Monsieur le Professeur des Universités VON THEOBALD Peter	Rapporteur de thèse.
Monsieur le Professeur des Universités COMBES Xavier	Examineur.
Monsieur le Docteur GAILLARD Patrick	Examineur.
Madame le Docteur ROUSSIN Céline	Directeur de thèse.

# Résumé

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2 surexprimé dans environ 20% des cancers du sein et associé à un pronostic défavorable. Ce traitement a un bénéfice net en terme de survie globale et sans récurrence. Son principal effet indésirable est une cardiotoxicité. A l'île de La Réunion ce produit est largement utilisé. Les Réunionnaises se distinguent des métropolitaines par l'apparition d'un cancer du sein plus précoce et une surproportion en facteurs de risque cardiovasculaire. En tenant compte de ces spécificités, ce traitement reste-il bénéfique aux Réunionnaises ?

Pour évaluer la tolérance cardiaque chez nos patientes nous avons réalisé une cohorte rétrospective type exposé / non exposé au Trastuzumab sur des patientes diagnostiquées entre 2005 et 2010 à la Clinique Sainte Clotilde.

L'étude a montré que celles exposées au Trastuzumab avait 2,5 fois plus de chance que les non exposées de voir leur FEVG baisser de plus de dix points ( $p < 0,01$ ) et que cette baisse survenait essentiellement dans les 12 premiers mois ( $p < 0,01$ ). Après arrêt du traitement, la cardiotoxicité semblait réversible chez la plupart de nos patientes ( $p = 0,05$ ). Nous n'avons pas pu déterminer l'influence de la surproportion des FDRCV sur cette toxicité du fait d'un effectif trop faible.

Une étude à plus grande échelle semble indispensable pour étayer notre propos mais l'utilisation du Trastuzumab paraît favorable aux Réunionnaises.

**Mots clés :** Trastuzumab, Herceptin®, récepteur HER2, cancer du sein, toxicité cardiaque, FEVG, chimiothérapie adjuvante, réversibilité, île de La Réunion.

# Abstract

Trastuzumab is a monoclonal antibody targeting HER2 receptor, over expressed in 20% of breast cancer and associated with a poor prognosis. This treatment shows a high benefit for overall and disease free survival. The main side effect is cardio toxicity. In Réunion Island this medication is largely used for this disease. Women in Réunion Island have breast cancer earlier than French women and have more cardiovascular risk factors. Given these specificities, is this treatment beneficial to women of La Réunion ?

In order to evaluate cardiac tolerance in the study group we have realized a retrospective cohort of the type *exposed/unexposed to Trastuzumab* among patients diagnosed between 2005 and 2010 at the Clinic Sainte Clotilde.

The likelihood to have a decrease of 10 points of LVEF is 2.5 times higher in the group exposed to Trastuzumab than in the non-exposed group ( $p < 0,01$ ). This decrease occurred essentially within the first 12 months ( $p < 0,01$ ). After the treatment, toxicity appeared to be reversible for most of our patients ( $p = 0,05$ ).

We were not able to determine the influence of the over proportion of cardiovascular risk factors on the toxicity because of the small population size.

A larger scale study is essential to fully confirm our claim, but given the data we gathered and analyzed we can already conclude that Trastuzumab is beneficial for the women of La Réunion.

**Key words:** Trastuzumab, Herceptin®, HER2 receptor, breast cancer, cardiotoxicity, LVEF, adjuvant chemotherapy, reversibility, Réunion Island.

# Remerciements

## Remerciements aux membres du Jury

A Monsieur **le Professeur Pierre DUBUS** qui me fait l'honneur de présider ce Jury, vous avez été présent au début et à la fin de mon cursus, je vous remercie pour votre bienveillance, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur **le Professeur Peter VON THEOBALD** rapporteur de ce travail et membre du jury. Merci sincèrement d'avoir accepté cette tâche avec enthousiasme et réactivité, je vous en suis infiniment reconnaissante.

A Monsieur **le Professeur Xavier COMBES** qui a accepté de juger ce travail, soyez assuré de toute ma gratitude.

A Monsieur **le Docteur Patrick GAILLARD** qui représente la Médecine Générale dans ce jury, je vous adresse mes remerciements les plus sincères d'être présent. Je suis fier de devenir l'un de vos confrères.

A Madame **le Docteur Céline ROUSSIN** qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail et d'être membre du jury, je tiens à te faire part de toute ma reconnaissance. Tu m'as donné le meilleur conseil en médecine : « on a le droit de ne pas savoir mais on n'a pas le droit de ne pas chercher ».

## Remerciements aux participants

A Monsieur **le Docteur Bernard GUISIANO** Maître de Conférence à la Faculté de Médecine de Marseille et Praticien Hospitalier en Santé Publique sans qui rien n'aurait été possible. Je vous adresse toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance. J'ai été très touchée par votre implication, votre gentillesse et votre disponibilité. Je ne sais comment vous remercier pour votre incommensurable travail statistique. J'ai particulièrement apprécié nos échanges et réflexions stimulants. Ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans vous. Merci infiniment.

A Madame **le Docteur Sandra GREGET** pour m'avoir suggéré ce sujet original et ô combien intéressant. Merci de m'avoir permis d'accéder à toutes vos données et d'avoir fait preuve de beaucoup de patience.

A Madame **Marie JONZO** Attachée de Recherche Clinique et à **Clément CHARLET** étudiant en Recherche Clinique, merci pour votre travail et vos précieux conseils qui m'ont permis de concrétiser cette étude.

Au **Docteur VITRAC** et à **Monsieur GONTHIER** du CDITM de Saint Pierre, pour m'avoir fourni toute la bibliographie nécessaire.

A **Eric N (LVDMM)**, Informagicien, Ministre et poète à ses heures, merci pour ton aide précieuse jusqu'au dernier moment et pour tes conseils judicieux.

A **Monsieur le Docteur Jean Marc FRANCO**, merci pour votre écoute et votre aide tout au long de mon internat.

## Remerciements personnels

A ma mère, merci de m'avoir soutenu et supporté pendant ces dix longues années. Merci pour ta ténacité et surtout ta patience sans limite. Merci pour mes petits plats et pour avoir vécu au rythme de mes angoisses et de mes doutes. Au fait, elles sont où mes chaussettes ?

Ce travail lui est dédié. « This finally the end my friend »

A mon père, mon double, merci de m'avoir montré la voie. Merci pour toutes nos discussions plus qu'animées qui m'ont permis d'avancer. Merci d'avoir suivi ce travail dans ta perplexité anxieuse habituelle, je n'ose pas imaginer si tu avais voulu t'en mêler....Il faut quand même reconnaître que sur la fin, j'ai donné un coup de collier!

A mon grand frère, merci pour ton soutien inébranlable, je sais ça n'a pas toujours été facile de se trimbaler la petite. Merci d'avoir volé toutes mes pièces et de m'avoir fait une coupe de cheveu du tonnerre, je sais maintenant que tu m'apprenais la vie !

A ma tante, ma chérie, merci d'avoir été là depuis le début, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir tant aidé pendant mon exil métropolitain...Allloooooo!!!! Merci d'avoir harcelé ton boss pour que je puisse mener ce projet à terme. Merci pour tes innombrables attentions.

A mes amis de toujours par ordre alphabétique (comme ça pas de jaloux) Futurperedechec, Loup d'Argent alias Louloute, Prouesse, Romanov, Sendihihijeleu merci d'avoir été présents pendant toutes ces années...pas besoin de vous en dire plus ! Ah si : A dos, longue vie à Mme Ben et au « chat » à pounam...vla tout !!!

A Cloche Cloche « ma grande soeur », merci pour nos fous rires réunionnais, nos virées au P, VB et surtout mon gros chat. Merci pour ton coaching intensif et pour m'avoir donné les bases (remember les PDS) !

A Maniaco, la seule l'unique, merci d'avoir été là pendant toutes ces années. Merci de m'avoir fait découvrir ton monde. A nos séances de révisions loufoques, à nos débats philosophico-téléphoniques du soir, à nos missions londoniennes, réunionnaises, mauriciennes et hollandaises et à toutes les prochaines. N oublies pas : CRCTM !!!!

A La team Bordelaise, Dupacq et Burutsu, Bob Gé The binôme et Emile, Romain, Bestio et tous les autres. Merci c'était génial.

A mes familles métropolitaines d'adoption les Dupacq et les Baldy. Merci de m'avoir accueillie, aidée et soutenue, comme si j'étais de la famille. La vie n'aurait pas été la même à Bordeaux sans vous. Christiane merci infiniment pour les Tupperwares ! Clo merci de m'avoir trouvé ma maison de hobbit et pour ton efficacité lors de mes déménagements intempestifs !

A la team de La Réunion, Quentin, la Cla, Marine, Adeline, Andrette, Jean Louis. Sans oublier mes infirmières préférées des urgences pédiatriques de Saint Paul. Heureusement que vous étiez là... C'est quand vous voulez pour réitérer « la mission école » !

Merci au Dr Georges GUEZE pour m'avoir fait aimer la médecine générale, c'était pas gagné....merci pour ces trois mois, inoubliables, une petite pensée pour junior ! C'est pas moi, c'est ma sœur.....

A Françoise R, merci pour avoir cru en moi, je t'ai écouté, j'ai couru et je continue... Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A Cookie et Walter , thank you so much for your support. Lot of love xoxo !

A Minus, Ju, Babs et Petite, y sont trop mignons !!!

A mon bain d'huile, mon congélateur et une pensée pour Picard et Damart, you saved my life !

# Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>7</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>2. CONTEXTE</b> .....	<b>13</b>
2.1. GENERALITES SUR L'ÎLE DE LA REUNION.....	13
2.1.1 <i>Aspects sociaux</i> .....	13
2.1.2 <i>Système de santé</i> .....	13
2.1.3 <i>Les facteurs de risque cardiovasculaires à La Réunion</i> .....	14
2.2. CANCER DU SEIN A LA REUNION.....	16
2.3. L'HERCEPTIN ® OU TRASTUZUMAB.....	16
2.3.1 <i>Trastuzumab et Récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor Humain</i> .....	16
2.3.2 <i>Indications du traitement et mode d'administration</i> .....	17
2.4. JUSTIFICATION DU CHOIX DU SUJET.....	25
<b>3. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>26</b>
3.1. MATERIEL.....	26
3.1.1 <i>Présentation de l'étude</i> .....	26
3.1.2 <i>Le recueil de données</i> .....	26
3.1.3 <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i> .....	26
3.1.4 <i>Description des variables prises en compte</i> .....	27
3.1.5 <i>Analyse descriptive</i> .....	28
3.2. METHODE.....	37
<b>4. RESULTATS</b> .....	<b>38</b>
4.1. PREMIERE APPROCHE : BAISSSE DE PLUS DE 10 POINTS DE LA FEVG.....	38
4.1.1 <i>Odds ratio</i> .....	38
4.1.2 <i>Données de survie «sans baisse de plus de 10 points de la FEVG»</i> .....	39
4.1.3 <i>Calculs et courbes de survie de Kaplan-Meier</i> .....	41
4.2. DEUXIEME APPROCHE : BAISSSE PENDANT LE TRAITEMENT.....	46
4.2.1 <i>Odds ratio avec cette nouvelle variable à expliquer</i> .....	47
4.2.2 <i>Analyses uni variées</i> .....	48
4.2.3 <i>Régression logistique</i> .....	50
4.3. REVERSIBILITE DE LA CARDIOTOXICITE.....	52
4.4. DEVENIR DES PATIENTS.....	52
<b>5. DISCUSSION</b> .....	<b>54</b>



<b>6.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>SERMENT MEDICAL</b> .....	<b>69</b>

# Table des illustrations

Figure 1 : Résumé des principales études randomisées impliquant le Trastuzumab chez des patientes avec un cancer du sein HER2 3+ métastatique.....	18
Figure 2: Résumé des principales études randomisées impliquant le Trastuzumab chez des patientes avec un cancer du sein HER2 3+ localisé.....	19
Figure 5.....	24
Figure 6 : Tableau regroupant les variables quantitatives.....	28
Figure 7 : Description de l'âge moyen de diagnostic suivant les tranches d'âge pour l'ensemble de la population (exposés+non exposés). La majorité de la population a entre 40 et 50 ans (Figure 6: moyenne= 48,84 ans).....	29
Figure 8 : Répartition de l'âge de diagnostic chez les exposés et les non exposés. Il n'y a pas de différence significative en terme d'âge moyen entre les deux groupes (Figure 6: $p= 0,33$ ).....	29
Figure 9 : Stade T. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la stade T ( $p=0,3$ ).....	30
Figure 10 : Stade N. La distribution de l'atteinte ganglionnaire entre les deux groupes est statistiquement différente ( $p=0,008321$ ). Il y a plus d'atteinte ganglionnaire chez les exposés que chez les non exposés.....	30
Figure 11 : Répartition du grade SBR chez les exposés. IL existe une majorité de grade SBR 3 chez les exposés. ....	31
Figure 12 : Répartition du grade SBR chez les non exposés. Il existe une majorité de grade SBR 3 chez les non exposés. ....	31
Figure 13 : Répartition du type histologique de tumeur dans les deux groupes. Il y a plus de carcinomes in situ chez les exposés que chez les non exposés ( $p<0,001$ ). ....	32
Figure 14 : Répartition des facteurs de risque cardiovasculaire dans les deux groupes. Il y a plus de fumeurs chez les non exposés que chez les exposés ( $p<0,004$ ). Les autres différences ne sont pas significatives. ....	33
Figure 16 : Répartition du type de chimiothérapie utilisée dans les deux groupes. Aucune différence significative en terme de type de chimiothérapie dans les deux groupes.....	34
Figure 17 : Répartition de l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans les deux groupes. Pas de différence significative ( $p=0,26$ ). ....	35
Figure 18 : Approche de la cardiotoxicité. Il y a plus de baisse de la FEVG>10 points chez les exposés que chez les non exposés ( $p=0,007$ ). Il n'y a pas de différence significative dans les deux groupes en ce qui concerne un arrêt de la chimiothérapie en cas de baisse de plus de 10 points de la FEVG ( $p=0,5$ ).....	36
Figure 19 : Devenir des patients. Les rémissions complètes sont les plus fréquentes dans les deux groupes. Il y'a plus de perdus de vue chez les exposés et plus de rémissions complètes chez les non exposés et cette différence est significative ( $p<0,0001$ ). ....	36
Figure 20 : Effectifs de baisse de la FEVG >10 points dans les deux groupes.....	38
Figure 21 : Répartition de la baisse de la FEVG>10 points dans les deux groupes. La baisse est plus fréquente chez les exposés que chez les non exposés.....	38
Figure 22 : Odds Ratio avec intervalle de confiance à 95%. Les exposés ont 2,6 fois plus de chance d'avoir une baisse de la FEVG de plus de 10 points que les non exposés.....	39
Figure 23 : Description du moment de la première mesure (Temps 1) de la FEVG dans les deux groupes. Chez les exposés le Temps 1 se situe le plus souvent après la première ligne de chimiothérapie (c'est à dire avant l'introduction du traitement par Herceptin®). Chez les non exposés le Temps 1 est avant l'introduction de toute chimiothérapie.....	39
Figure 24 : Distribution des temps de participation (en mois) dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative en terme de temps de participation dans les deux groupes ( $p<0,5$ ). ....	40
Figure 25 : Distribution des mesures de FEVG de l'ensemble des suivis. Les valeurs de l'ensemble des mesures de la FEVG sont significativement différentes chez les exposés (64,9%) et les non exposés (66,3) ( $p<0,05$ ). La moyenne de la valeur de la FEVG chez les exposés est plus basse que chez les non exposés.....	40
Figure 26 : Valeurs utilisées pour la réalisation de la courbe de survie globale de Kaplan-Meier. A deux exceptions près, les valeurs sont significatives avec un intervalle de confiance à 95%.....	41

Figure 27 Courbe de survie globale de Kaplan-Meier en terme de baisse de la FEVG >10 points dans le temps (intervalle de confiance à 95%). Il apparaît que dans les deux groupes confondus, la proportion de baisse de la FEVG soit maximale entre le douzième et le quarantième mois. ....	42
Figure 28 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de baisse de la FEVG>10 points dans le temps. La baisse de la FEVG est significativement supérieure dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé ( $p<0,01$ ). ....	42
Figure 29 : Valeurs de la courbe de survie du groupe expose avec intervalle de confiance à 95%. ....	43
Figure 30: Valeurs de la courbe de survie du groupe non expose avec intervalle de confiance à 95%. ....	44
Figure 31 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de baisse de la FEVG>10 points à 6 ans. La baisse de la FEVG>10 points est précoce chez les exposés ( $p<0,05$ ).....	45
Figure 32 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de baisse de la FEVG>10 points à 1an. La précocité de la baisse de la FEVG>10 points est encore plus marquée chez les exposés ( $p<0,01$ ).....	45
Figure 33 : Survie comparée en terme de baisse de la FEVG>10 points à partir de 12 mois. Les deux courbes sont pratiquement superposables. La baisse de la FEVG>10 points chez les exposés survient majoritairement dans les 12 premiers mois.....	46
Figure 34 : Diagramme montrant les effectifs de baisse de la FEVG>10 points pendant les 18 premiers mois (Baisse10PdtTrt) et après traitement. Le changement de variable fait perdre 7 cas, mais les baisses de FEVG>10 points restent plus fréquentes dans les 18 premiers mois. ....	47
Figure 35 : Effectifs de Baisse de la FEVG>10 points dans les deux groupes pendant les 18 premiers mois de traitement.....	47
Figure 36 : Répartition de la baisse de la FEVG>10 points pendant le traitement dans les deux groupes. La proportion de baisse de la FEVG>10 points dans les 18 premiers mois est plus importante chez les exposés. ....	47
Figure 37 : Odds ratio en terme de baisse de FEVG>10 points dans les 18 premiers mois avec intervalle de confiance à 95%. ....	48
Figure 38 : Tableau regroupant les variables étudiées dans l'analyse uni variée. Aucune différence significative (à 5%)entre le groupe présentant une baisse de plus de 10 points de la FEVG au cours des 18 premiers mois et le groupe ne présentant pas de baisse de plus de 10 points de la FEVG au cours des 18 premiers mois. Les variables surlignées en orange et en jaune montrent des différences avec un risque alpha entre 0,06 et 0,3 et peuvent être incluses dans l'analyse multi variée. ....	49
Figure 39 : Dépendances entre les différents facteurs. Il apparaît que de nombreuses variables sont interdépendantes (variables en rose) ce qui est susceptible de « gêner » l'analyse multi variées et de donner des résultats peu significatifs. ....	50
Figure 40 : Coefficients utilisés dans le modèle multi varié de régression logistique. Seules les variables « groupe cas, DoseTotAnthracycline, TxtTaxAdjNAdj, ChimiotypeNeoAdj » semblent significatives.....	51
Figure 41 : Odds ratio avec intervalle de confiance a 95% pour chaque coefficient du modèle. Les variables DoseTotAnthracycline et TxtTaxAdjNAdj (dose totale de Taxanes) auraient un effet très faiblement protecteur ( $< 1$ ). ....	51
Figure 43 : Devenir des patients. Il y a globalement plus de perdus de vue chez les exposés et plus de patients métastatiques chez les non exposés.....	52
Figure 44 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de décès à 3 ans. Il ya très peu de décès dans les deux groupes et la différence entre les deux courbes n'est pas significative et ne permet pas de se prononcer sur l'influence de l'Herceptin® en terme de survie globale dans notre échantillon. ....	53
Figure 45 : Devenir des patients selon la baisse de la FEVG>10 points pendant le traitement. La cardiotoxicité apparue pendant traitement ne semble pas être à l'origine des décès chez les exposés sauf un cas de décès par insuffisance cardiaque qui n'a pas présenté de baisse de la FEVG pendant traitement. ....	53

# Glossaire

- HER2, C-erb-2, Neu : Récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor Humain.
- FDRCV : Facteurs De Risque Cardiovasculaire.
- ALD : Affection de Longue Durée.
- ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé.
- LDL : Lipoprotéine de faible densité.
- Enquête REDIA : Enquête Réunion Diabète.
- ADCC : Cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante.
- IHC : Immunohistochimie.
- FISH : Fluorescence In Situ Hybridisation.
- CREC : Cardiac Review and Evaluation Committee Analysis.
- FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche.
- NYHA : New York Heart Association.
- DYC : Dysfonctionnement Cardiaque.
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
- SSR : Survie Sans Récidive.
- SG : Survie Globale.
- NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel.
- NCCTG : North Central Cancer Treatment Group.
- BCIRG : Breast Cancer International Research Group.
- HERA : Herceptin® Adjuvant Trial.
- FinHer : Finland Herceptin®.
- SDRA : Syndrome de Détresse respiratoire Aigüe.
- OAP : Oedeme Aigu du Poumon.
- p : puissance statistique. En statistique, la puissance d'un test est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle (hypothèse que les groupes sont identiques) sachant que l'hypothèse nulle est fautive (qu'en réalité les groupes sont différents).
- IC à 95% : Intervalle de Confiance à 95%. L'intervalle de confiance (IC) à 95% est un intervalle de valeurs qui a 95% de chance de contenir la vraie valeur du paramètre estimé
- Stade TNM : Systeme de classification des tumeurs. T= taille de la tumeur primaire, N= atteinte eventuelle de ganglions, M=présence eventuelle de métastases.
- Grade SBR : grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson. Le grade SBR comprend trois grades I II III, obtenu par l'addition de trois critères : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3.

# 1. Introduction

La survie dans le cancer du sein a augmenté grâce à la mise en place du dépistage et à l'amélioration continue des thérapeutiques.

Les avancées scientifiques en terme de biologie moléculaire ainsi que la compréhension de l'oncogenèse du cancer du sein ont permis de développer des molécules ciblant des récepteurs qui régulent l'activité tumorale des cellules cancéreuses. On les appelle "les thérapies ciblées" (1).

Le Trastuzumab ou Herceptin® est l'une de ces thérapies. L'utilisation de cette molécule a montré un avantage en terme de survie et de diminution des récurrences chez les patientes ayant un cancer du sein surexprimant HER2 avancé, puis chez les patientes avec un cancer localisé.

Toutefois, il s'est avéré que le Trastuzumab présente un fort potentiel cardiotoxique (insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche) de par son mécanisme d'action et selon son association à différentes chimiothérapies dites classiques. Cet effet indésirable est susceptible de grever la survie ou de diminuer la qualité de vie des patientes traitées.

Néanmoins, les différentes études menées sur cette toxicité, tendent à démontrer que souvent, elle disparaît ou se stabilise après l'arrêt du traitement.

Les études concernant la toxicité cardiaque du Trastuzumab sont rétrospectives et concernent pour la plupart la cardiotoxicité évaluée jusqu'à trois/quatre ans post traitement. Une seule a un suivi jusqu'à huit ans post randomisation. Nous n'avons pas encore d'idée précise sur la cardiotoxicité du produit à long terme. La plupart des études traitant ce sujet sont encore en cours.

A l'île de La Réunion, le Trastuzumab est utilisé depuis sa mise sur le marché.

La population locale présente des caractéristiques épidémiologiques spécifiques par rapport à celle de métropole :

- Une incidence accrue des facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV).
- Un âge de diagnostic précoce chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Ce sur risque cardiovasculaire a-t-il une incidence sur la cardiotoxicité de l'Herceptin® ? En d'autres termes, à La Réunion, la balance bénéfique/risque de cette molécule reste-t-elle favorable ?

Les oncologues de l'île, qui l'utilisent très largement, semblent penser que l'âge de diagnostic précoce annule la sur proportion de FDRCV et que ce traitement reste bénéfique pour leurs malades.

Il a semblé opportun, à travers une revue de la littérature et une étude rétrospective, de tester cette hypothèse et d'examiner le rôle que les médecins généralistes peuvent jouer dans le suivi des patientes traitées par cette thérapie.

## **2. Contexte**

### **2.1. Généralités sur l'île de La Réunion**

#### **2.1.1 Aspects sociaux**

Petit bout de rocher de 2 500 km<sup>2</sup>, découvert au début du XVIème siècle, situé à 10 000 kilomètres de la métropole, La Réunion fait partie au même titre que Mayotte des départements français d'Outre-Mer de l'Océan Indien. Elle est constituée de deux massifs volcaniques dont l'un est toujours en activité (la Fournaise). Les côtes sont généralement rocheuses, ne laissant qu'une quarantaine de kilomètres aux plages. Le climat est de type subtropical. Une saison sèche ou «hiver austral» de mai à novembre. Une saison des pluies en été, de décembre à avril, avec de nombreuses dépressions tropicales.

Le peuplement de l'île a débuté entre 1646 et 1649. De nos jours, cela représente 1,3% de l'ensemble de la population française (2). C'est le département d'Outre-Mer le plus peuplé (2). Au 1<sup>er</sup> janvier 2012, on recensait 837 900 habitants installés pour la plupart sur la bande littorale. L'augmentation de cette population est d'environ 10 000 personnes par an, en raison d'une forte natalité (2). C'est donc une population majoritairement jeune. 418 000 personnes (soit la moitié des habitants) ont moins de 32 ans (2).

L'économie locale repose essentiellement sur la culture de la canne à sucre et le tourisme.

La situation de l'emploi est difficile dans l'île. Moins de la moitié de la population en âge de travailler est en activité (3).

Au niveau culturel, on peut vraiment parler de "Melting pot". Il existe bon nombre de communautés ethniques : Malgaches, Zarabs (indiens musulmans du Gujrât), Malbars (indiens tamoul issus du Tamil Nadu), Cafres (noirs venant de l'est de l'Afrique Continentale), Chinois (province de Canton), mais aussi Yabs (petits blancs des hauts), Gros Blancs (anciens colons), Zoreils (métropolitains), Comoriens et Mahorais. La présence de ces différentes ethnies vivant dans une entente relativement cordiale sur un espace réduit a occasionné un métissage inédit. A l'image de la population toutes les religions sont pratiquées. Il n'est pas rare de passer devant une église, une mosquée, un temple tamoul ou chinois. Ainsi, diverses manifestations spirituelles jalonnent l'année civile ; Dipavali, Noël, Ramadan, Pandialé, Carême, Aïd...

La langue administrative et de l'enseignement est le français mais la plupart des gens parlent le créole réunionnais, langue issue du métissage et pour le moins imagée.

#### **2.1.2 Système de santé**

Le fonctionnement du système de santé sur l'île est semblable à celui de la métropole. Au 1<sup>er</sup> janvier 2012, La Réunion recense 20 établissements de santé. Quatre publics (dont le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) (site nord et site sud), le Centre

Hospitalier Gabriel Martin dans l'ouest, le Groupe Hospitalier Est Réunion pour l'Est et seize établissements privés (4).

En revanche, la capacité d'accueil est sensiblement inférieure. Début 2010, on comptait dans les établissements sanitaires réunionnais 3 750 lits ou places (taux d'équipement de 4,5 lits pour 1 000 habitants contre 7,1 pour 1 000 habitants en métropole) (5).

### **Répartition des Médecins à l'Île de La Réunion**

L'île compte 1103 médecins généralistes dont 789 installés en libéral en janvier 2012 (4). La densité est de 101 médecins généralistes pour 100 000 habitants. Elle reste sensiblement inférieure à celle de la métropole avec 109 médecins pour 100 000 habitants. Les généralistes libéraux ne sont pas répartis uniformément sur l'ensemble du territoire. Ils se concentrent essentiellement dans les centres villes. L'exercice dans les hauts de l'île est faible voire inexistant. La densité de médecins généralistes libéraux est plus élevée dans le Nord Est (146 pour 100000), même si cela reste la région la plus démunie en terme d'offre de soins en médecine générale. Le territoire de l'Ouest est moins vaste mais concentre une grande majorité de la population. La densité des médecins généralistes libéraux est supérieure aux autres territoires de santé de l'île et à la métropole (112 médecins pour 100000 habitants) (6).

Il y a 944 médecins spécialistes soit une densité de 117 pour 100000 habitants (moitié moins qu'en métropole) (6). En ce qui concerne l'Oncologie Médicale, 21 médecins spécialistes sont répertoriés en 2008, soit une densité de 2,6 contre 5,5 pour 1000 habitants en métropole. L'offre de soins hospitaliers pour les patients cancéreux est assurée par deux services publiques d'Hématologie et d'Oncologie au CHU Nord et Sud. Dans le secteur privé, il existe un service «d'Oncologie Radiothérapie et Chimiothérapie ambulatoire» à la clinique Sainte Clotilde dans le Nord associé à la Clinique Jeanne d'Arc dans l'Ouest (7).

Il est à noter que la diversité culturelle fait que beaucoup de malades se tournent vers des thérapies alternatives telles que la phytothérapie et même la sorcellerie.

### **2.1.3 Les facteurs de risque cardiovasculaires à La Réunion**

En dehors de maladies tropicales telles que la Dengue ou le Chikungunya, la population réunionnaise se distingue de celle de métropole par une prévalence accrue en terme de maladies et de facteurs de risque cardiovasculaire.

#### **Les maladies cardiovasculaires**

Sur la période 2008-2010, en moyenne chaque année, plus de 5 100 Réunionnais ont été reconnus en Affection de Longue Durée (ALD) pour une maladie cardiovasculaire (8).

C'est la première cause de décès (29%) sur l'île devant les cancers (24%) (8).

Il existe une surmortalité régionale, particulièrement chez les femmes.

Le taux standardisé de mortalité est de 287 décès pour 100 000 habitants contre 204 pour 100 000 en métropole. Chez les femmes, les taux sont respectivement de 236 et 160 pour 100 000 (8).

## **Les facteurs de risques cardiovasculaires**

### **Le diabète**

Sur la période 2008-2010, en moyenne chaque année, près de 3900 Réunionnais ont été reconnus en Affection de Longue Durée (ALD) pour diabète (9).

La Réunion se caractérise par la fréquence la plus élevée de toutes les régions françaises du diabète traité pharmacologiquement (8,8% contre la moitié au niveau national 4,4%) (9).

Pour la période 2008-2010, chaque année, près de 250 décès dus au diabète sont recensés. Il existe un sur risque féminin avec une fréquence de diabète traité pour les femmes de 9,6% et 7,9% pour les hommes, contrairement à la tendance métropolitaine (10).

Enfin, la survenue du diabète est plus précoce à La Réunion avec un âge de 60 ans en moyenne contre 65 ans en métropole (10).

### **L'hypertension artérielle**

Entre 2007 et 2009, 2400 Réunionnais ont été reconnus en ALD pour hypertension artérielle (11). On observe également une surmortalité régionale par maladies hypertensives. Le taux standardisé de mortalité régional est plus de 2 fois supérieur à la moyenne métropolitaine (11). Là encore, la mortalité féminine est 1,2 fois supérieure à celle des hommes, à l'inverse de la métropole (11).

A noter que 60% des admissions interviennent également avant l'âge de 65 ans (11).

### **Les dyslipidémies**

Concernant les dyslipidémies, nous n'avons pas trouvé de données statistiques spécifiques à l'île. Selon l'Etude Nationale Nutrition Santé de 2006-2007, 33% des hommes et 27% des femmes présentent une hypercholestérolémie LDL et/ou sont traités par médicaments hypolipémiants (12).

### **L'obésité**

En 2001 (enquête REDIA), plus de la moitié des femmes Réunionnaises (52%) présentent un problème de poids contre 46% des hommes. La part cumulée du surpoids et de l'obésité augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans. La part d'obésité est plus importante chez les femmes que chez les hommes alors que pour le surpoids c'est l'inverse (13).

### **Le tabac**

On dénombre environ 500 décès en moyenne chaque année directement liés au tabagisme, soit 14% de l'ensemble des décès sur l'île (14).

On note là aussi une surmortalité féminine.



## **2.2. Cancer du sein à La Réunion**

Deux sources d'information permettent d'approcher l'incidence du cancer du sein à La Réunion :

- Le Registre des Cancers géré par le Département.
- Les admissions en Affections de Longue Durée pour cancer du sein.

Selon les données du Registre des Cancers, 227 nouveaux cas de cancers du sein ont été diagnostiqués dans notre région en 2004 et 216 en 2006 (nous n'avons pas de données plus récentes disponibles) (15).

Sur la période 2008-2010, 304 Réunionnaises ont été admises en moyenne chaque année en Affection de Longue Durée (ALD) pour cancer du sein (16).

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. Mais cette pathologie touche des femmes relativement jeunes puisque près de 80% des nouveaux cas et des admissions en ALD concernent des femmes de moins de 65 ans (16).

En 2007, l'âge moyen de diagnostic en métropole est de 61 ans (17).

D'après les chiffres recueillis à la clinique Sainte Clotilde, l'âge moyen de diagnostic en 2006 est de 53,2 ans.

Sur la période 2008-2010, le cancer du sein a causé 58 décès à La Réunion et dans 2 cas sur 3 celui ci est survenu avant l'âge de 65 ans (16).

Depuis décembre 2003, l'Association RUN DEPISTAGE (ex MAMMORUN) est chargée de la gestion du dépistage organisé du cancer du sein pour les femmes de 50 à 74 ans.

Sur les années 2010-2011, 45 054 femmes ont été dépistées à La Réunion et le taux de participation a été de 51,3%. Ce programme a permis de diagnostiquer 118 cancers en 2010 (16).

## **2.3. L'Herceptin ® ou Trastuzumab**

### **2.3.1 Trastuzumab et Récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor Humain**

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1. Il est produit par une culture de cellules de mammifère purifiée par chromatographie et associée à des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Il est dirigé contre le domaine extra membranaire du récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor (EGF) appelé HER2 ou C-erb-2 ou Neu. Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase transmembranaires. Il est codé par un

proto oncogène HER2/Neu présent sur le chromosome 17. Lorsque le récepteur est activé, il intervient dans la régulation et la prolifération cellulaire (18). La surexpression du gène HER2 est retrouvée dans 15 à 20 % des cancers du sein (19, 20). Elle a été reconnue comme facteur de mauvais pronostic en terme de Survie Sans Récidive (SSR) et de Survie Globale (SG) (19, 20). Elle est associée à des tumeurs peu différenciées avec une atteinte ganglionnaire fréquente, un taux de prolifération élevé et une faible expression des récepteurs hormonaux (19, 20).

Le Trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous domaine IV du récepteur HER2. La liaison de cet anticorps sur le récepteur inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Elle empêche le clivage protéolytique de son domaine extra cellulaire qui est le mécanisme d'activation de HER2 (21). Des études ont montré que le Trastuzumab inhibe la prolifération de cellules tumorales qui surexpriment HER2 (22, 23). De plus, le Trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC) (22, 23). L'Herceptin® a donc un pouvoir cytostatique, cytotoxique et anti angiogénique spécifique à la cellule cancéreuse surexprimant HER2 (24, 25, 26).

Il existe d'autres molécules ciblant spécifiquement le récepteur HER2 :

Le Pertuzumab ou Perjeta® utilisé de manière concomitante avec le Trastuzumab dans le cancer du sein HER2 positif, métastatique. Il se lie à un autre domaine extra membranaire du récepteur HER2 et empêche sa dimerisation.

Le Lapatinib ou Tyverb®, molécule qui inhibe l'activité tyrosine kinase intracellulaire des récepteurs HER2.

Ces deux molécules ne sont pas étudiées dans notre travail.

### **2.3.2 Indications du traitement et mode d'administration**

Les patientes doivent impérativement présenter une surexpression de HER2 ou une amplification génique de HER2 au niveau de leurs cellules tumorales. Afin d'assurer des résultats exacts et reproductibles, les analyses doivent être effectuées dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation des procédures d'analyse. Les patientes pourront bénéficier du traitement si elles présentent une forte surexpression de HER2 définie par un score 3+ par Immunohistochimie (IHC) ou un score 2+ et un résultat positif par FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation)(27).

L'Herceptin® est actuellement utilisé dans le cancer du sein métastatique mais également dans le cancer du sein localisé avec surexpression de HER2 :

- En traitement adjuvant (traitement additionnel à la chirurgie première permettant de réduire le risque de récurrence loco régionale, à distance et d'améliorer la survie).
- En traitement néo adjuvant (traitement administré afin de réduire la taille de la tumeur avant chirurgie).

## Indications du Trastuzumab dans le cancer du sein métastatique

- En monothérapie, chez les patientes prétraitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une Anthracycline et un Taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes (28).
- En association avec le Paclitaxel, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquelles un traitement par Anthracyclines ne peut être envisagé (29).
- En association avec le Docetaxel, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (30).
- En association à un Inhibiteur de l'Aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par Trastuzumab (31).

Les différentes études ayant permis de déterminer les indications de l'Herceptin® dans le cancer du sein métastatique sont regroupées dans la Figure 1 ci dessous :

Etudes	Traitement administré	nombre de patients	1ère ligne de traitement à la phase avancée	survie sans récurrence (mois)	survie globale (mois)	taux de réponse globale %
Slamon et al.	BE : trastuzumab+chimiothérapie	469	Oui	7,4	25,1	50
	BC : chimiothérapie			4,6	20,3	32
Marty et al.	BE : trastuzumab+docetaxel	186	Oui	11,7	31,2	61
	BC : docetaxel			6,1	22,7	34
Andersson et al. (32)	BE : trastuzumab+navelbine	284	Oui	15,3	38,8	59,3
	BC : trastuzumab+navelbine			12,4	35,7	59,3
Kauffman et al.	BE : trastuzumab+anastrozole	208	Oui	4,8	28,5	20,3
	BC : anastrozole			2,4	23,9	6,8
Baselga et al. (33)	BE:pertuzumab+trastuzumab+docetaxel	808	Oui	18,5	nr	80,2
	BC : trastuzumab+docetaxel			12,4	nr	69,3

BE : bras expérimental, BC : bras témoin, nr : non reporté

**Figure 1 : Résumé des principales études randomisées impliquant le Trastuzumab chez des patientes avec un cancer du sein HER2 3+ métastatique.**

Ces études ont montré un bénéfice en terme de survie sans récurrence et de survie globale. Le Trastuzumab a donc obtenu en 2000, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

dans le cadre du traitement du cancer du sein surexprimant HER2 en situation métastatique.

### Indications du Trastuzumab dans le cancer du sein en situation adjuvante

- Traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2 après chirurgie, chimiothérapie (néo adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (34).
- Cancer du sein en situation adjuvante, après une chimiothérapie adjuvante avec Doxorubicine et Cyclophosphamide, en association avec le Paclitaxel ou le Docetaxel (35, 36).
- En association à une chimiothérapie adjuvante à base de Docetaxel et de Carboplatine (37).

La Figure 2 regroupe les différentes études menées sur le traitement par Herceptin® en situation adjuvante :

Etude Auteurs	Traitement administré	Durée traitement Par Herceptin®	Nombre de patients de l'étude	Nombre d'années post randomisation	SSR* pourcentage	SSR Hazard Ratio ***
NBSAP+NCCTG Romond et Al 2005 (35)	BE : AC→T+H BE: AC→T	1 AN	3676	4	85% 67%	0,48 P***<0,0001
BCIRG Slamon et Al 2005 (36,37)	BE1 : AC→TX+H BE2 : TXEH BC : AC→TX	1 AN	3222	4	84% 80% 73%	0,49 P<0,001
HERA Piccart et Al 2005 (34)	BE : Herceptin® BC : observations	1 AN	5102	2	86% 77%	0,54 P>0,0001
FinHer Joensuu et Al 2006	BE : TX/V+H BC : TX/V	9 MOIS	232	3	89% 78%	0,42 P<0,01

Abréviations : NBSAP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel, NCCTG=North Central Cancer Treatment Group, BCIRG=Breast Cancer International Research Group, HERA=Herceptin® Adjuvant trial, FinHer : Finland Herceptin.

BE=bras expérimental, BC=bras témoin, AC=Doxorubicine+Cyclophosphamide, T=Paclitaxel, H=Herceptin® ou Trastuzumab, TX=Docetaxel, E=Epirubicine, V=Vinorelbine

\*survie sans récurrence, \*\* hazard ratio, \*\*\*puissance statistique

**Figure 2: Résumé des principales études randomisées impliquant le Trastuzumab chez des patientes avec un cancer du sein HER2 3+ localisé.**

Là aussi, l'utilisation de l'Herceptin® en situation adjuvante a montré un bénéfice évident en terme de Survie Sans Récurrence (augmentation d'environ 50% de la SSR). L'AMM pour le traitement du cancer du sein HER2 3+ en situation adjuvante a été obtenue en 2005.

## **Mode d'administration, durée du traitement, pharmacocinétique**

### **Mode d'administration**

Le Trastuzumab s'administre par perfusion intraveineuse de quatre vingt dix minutes. La première injection doit être réalisée en milieu hospitalier. Le patient doit être surveillé dans les six premières heures du début du traitement. Lors des perfusions suivantes, la surveillance doit être d'au moins deux heures pour dépister l'apparition de symptômes tels que fièvre frissons (27).

Que ce soit en situation métastatique ou adjuvante deux types d'administration peuvent être proposés. Ces deux modes n'ont pas montré de différence significative en terme d'efficacité (27) :

- Administration toutes les trois semaines

Une dose de charge de 8mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 6mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après la dose de charge.

- Administration hebdomadaire

Une dose de charge de 4mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 2mg/kg de poids corporel toutes les semaines en débutant une semaine après la dose de charge.

### **Durée du traitement**

Pour le cancer du sein métastatique le traitement doit être poursuivi jusqu'à évolution de la maladie. En situation adjuvante, la durée de traitement doit être de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie lorsqu'elle survient avant la fin du traitement (34, 38, 49).

### **Pharmacocinétique**

Demie vie de 28 à 38 jours, durée totale d'élimination jusqu'à 27 semaines. L'élimination de l'Herceptin® ne semble être modifiée ni par l'âge, ni par la créatininémie, ni par la fonction hépatique.

### **Effets indésirables**

Les réactions indésirables et/ou les plus fréquentes rapportées avec l'utilisation du Trastuzumab sont les suivantes :

#### **Cardiotoxicité**

Le premier signal concernant le risque de cardiotoxicité de l'Herceptin® est venu de l'essai pivotale de phase III de Seidman et al. Ils ont rapporté une incidence anormalement élevée de dysfonctionnements cardiaques dans le bras Trastuzumab+chimiothérapie : 50% versus 9% (39). Le CREC (Cardiac Review and Evaluation Committee Analysis) a alors été créé et a revu de manière rétrospective tous les événements cardiaques survenus dans sept études de phase II et III utilisant le Trastuzumab en situation métastatique.

Après définition des événements cardiaques (annexe 1), ils ont mis en évidence que :

- l'association du Trastuzumab à la Doxorubicine (A) et au Cyclophosphamide (C) présentait un taux de dysfonctionnement cardiaque (DYC) de 27% dans le bras Trastuzumab+chimiothérapie contre 8% dans le bras chimiothérapie (AC) seul.
- 16% de cas d'insuffisance cardiaque (IC) de classe III et IV de la NYHA (annexe 2) dans le bras Trastuzumab+chimiothérapie contre 4% dans le bras AC seul (40).

- De même, ils ont montré que l'association du Trastuzumab au Paclitaxel engendrait 13% de DYC et 2% d'IC contre 1% dans le bras Paclitaxel seul (40).

Une étude de la cardiotoxicité a également été faite dans les principaux essais de l'utilisation de l'Herceptin® en traitement adjuvant. Les résultats sont regroupés dans la Figure 3 :

<b>Etudes et traitements</b>	<b>Évènements cardiaques pdt l'étude (%)</b>	<b>Évènements cardiaques après revue de l'étude (%)</b>	<b>Taux de rémission d'évènements cardiaques après revue de l'étude (%)</b>	<b>Décès d'origine cardiaque après revue de l'étude (%)</b>
<b>NSBAP/NCCTG</b>				
AC→T	0,3-0,9	0,5*	43*	0,11
AC→T+H	3,3-3,8	2*	86*	0,17
<b>BCIRG</b>				
AC→TX	0,7	ND	ND	0
AC→TX+H	2	ND	ND	0
TXEH	0,4	ND	ND	0
<b>HERA</b>				
observations	0,6	0,7**	ND	0
trastuzumab	3,6	4,3**	81**	0
<b>FinHER</b>				
chimio	1,7	ND	ND	0
chimio→trastuzumab	0,9	ND	ND	0

*Abréviations: NBSAP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel, NCCTG=North Central Cancer Treatment Group, BCIRG=Breast Cancer International Research Group, HERA=Herceptin Adjuvant trial, FinHer : Finland Herceptin*

*AC=Doxorubicine+Cyclophosphamide, T=Paclitaxel, H=Herceptin® ou Trastuzumab, TX= Docetaxel, E=Epirubicine*

*\*revue indépendante des évènements cardiaques dans les études NSABP et NCCTG par Russell et al (41).*

*\*\* revue indépendante des évènements cardiaques dans l'étude HERA par Procter et al (42).*

*Définition des évènements cardiaques : baisse de 10 % de la FEVG initiale ou une valeur absolue de la FEVG < 50%, insuffisance cardiaque de classe III/IV de la NHYA*

**Figure 3 : Résumé de la cardiotoxicité dans les principales études randomisées utilisant l'Herceptin® en situation adjuvante.**

Là aussi, la cardiotoxicité du Trastuzumab est bien présente et ce d'autant plus lorsqu'il est associé à une Anthracycline et secondairement au Paclitaxel.

La cardiotoxicité de l'Herceptin® est supérieure à celle des chimiothérapies classiques. Néanmoins, elle semble le plus souvent réversible après l'arrêt du traitement (chiffres obtenus à 2 à 3 ans post traitement) (40). Les décès d'origine cardiaque secondaires à un traitement par Trastuzumab restent rares.

Les évènements cardiaques ne sont pas individuellement détaillés dans la Figure 3. L'évènement cardiaque le plus fréquent est une diminution asymptomatique de la FEVG (40).

Il existe également une part d'insuffisance cardiaque cliniquement symptomatique (classe III IV de la NYHA à type de cardiomyopathie dilatée hypokinétique), qui toutefois répond bien au traitement médical standard (Beta Bloquants, Diurétiques, Inhibiteurs de l'Angiotensine) (27).

Il est important de signaler qu'à ce jour nous possédons des chiffres sur la toxicité cardiaque de l'Herceptin® pour des études allant de deux à cinq ans post traitement. En septembre 2013, les résultats de l'étude HERA comparant la durée du traitement par Herceptin® (1 an versus 2 ans) ont été publiés. Cette étude est novatrice car le suivi post randomisation va jusqu'à huit ans.

Les facteurs favorisant la cardiotoxicité pour l'Herceptin® semblent être les âges extrêmes, un traitement concomitant avec Anthracyclines, la présence d'une hypertension artérielle traitée, une cardiopathie ischémique ainsi que la radiothérapie de la chaîne mammaire interne (43).

La radiothérapie sein gauche simple, une dose cumulative de Doxorubicine inférieure ou égale à 400mg/m<sup>2</sup>, une pathologie cardiaque préexistante, ne constituent pas formellement des facteurs de risque d'après certains auteurs (44, 45).

Le mécanisme de la toxicité cardiaque n'est pas encore totalement connu. La toxicité semble être liée à l'inhibition du signal cellulaire induit par stimulation de HER2 sur les cardiomyocytes. La protéine HER2 est importante pour la cardiogenèse embryonnaire et la pathogenèse des hypertrophies cardiaques. Cette protéine est responsable de l'activation des facteurs de transcription AP1 (liés à la pathogenèse de l'hypertrophie cardiaque) et nucléaires kappa b (responsables de la réponse cellulaire au stress). Elle semble également être nécessaire pour la réparation des dommages oxydatifs causés par les Anthracyclines et son inactivation accroît la vulnérabilité cardiaque. Son inhibition semble limiter le développement cardiaque normal (46, 47).

#### **Réactions liées à la perfusion**

Environ 40 % des patients traités par Herceptin® présentent une forme de réaction liée à la perfusion. Cependant, la majorité de ces réactions sont d'intensité légère à modérée et tendent à survenir en début de traitement (lors des 3 premières perfusions) puis de façon moins fréquente.

Les réactions comprennent fièvre, frissons, rash cutané, nausées, vomissements, dyspnée et céphalées. Elles ne sont toutefois pas limitées à ces signes ou symptômes. Il arrive parfois des réactions anaphylactiques sévères pendant les 2 premières perfusions et le plus souvent d'issue fatale (27).

### **Hématotoxicité**

Une neutropénie fébrile survient très fréquemment. Il existe aussi souvent une anémie, une leucopénie, une thrombopénie. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le Trastuzumab est administré avec le Docetaxel après un traitement avec une Anthracycline (27).

### **Evènements indésirables pulmonaires**

Des réactions fréquentes comme les râles sibilants, la dyspnée, la toux, la rhinorrhée existent. D'autres manifestations, telles que les infiltrats pulmonaires, un SDRA, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, un OAP, une insuffisance respiratoire peuvent avoir une issue fatale (27).

## **Contre indications et précautions d'emploi**

### **Contre indications**

Les contre indications absolues à un traitement par Trastuzumab sont :

- Hypersensibilité au Trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.
- Dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénodépendance.

### **Précautions d'emploi**

La toxicité cardiaque de l'Herceptin® ayant été prouvée, tous les patients susceptibles d'être traités par Trastuzumab et en particulier ceux déjà exposés aux Anthracyclines ou au Cyclophosphamide doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant :

- Anamnèse et examen clinique.
- Electrocardiogramme (ECG).
- Echocardiographie ou Scintigraphie cardiaque (MUGA) ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Une évaluation soigneuse du bénéfice risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par Trastuzumab.

Il convient également de ne pas administrer de chimiothérapie concomitante par Anthracycline et ce si possible jusqu'à 25 semaines après arrêt de l'Herceptin®.

Une fois le traitement débuté, une évaluation de la FEVG doit être effectuée après la première injection conditionnant la poursuite du traitement.

Si la FEVG est inchangée le traitement peut être poursuivi. Un contrôle de la FEVG est préconisé tous les 3 mois.



Pour les cas de diminution de la FEVG, la conduite à tenir est résumée dans la Figure 4 :

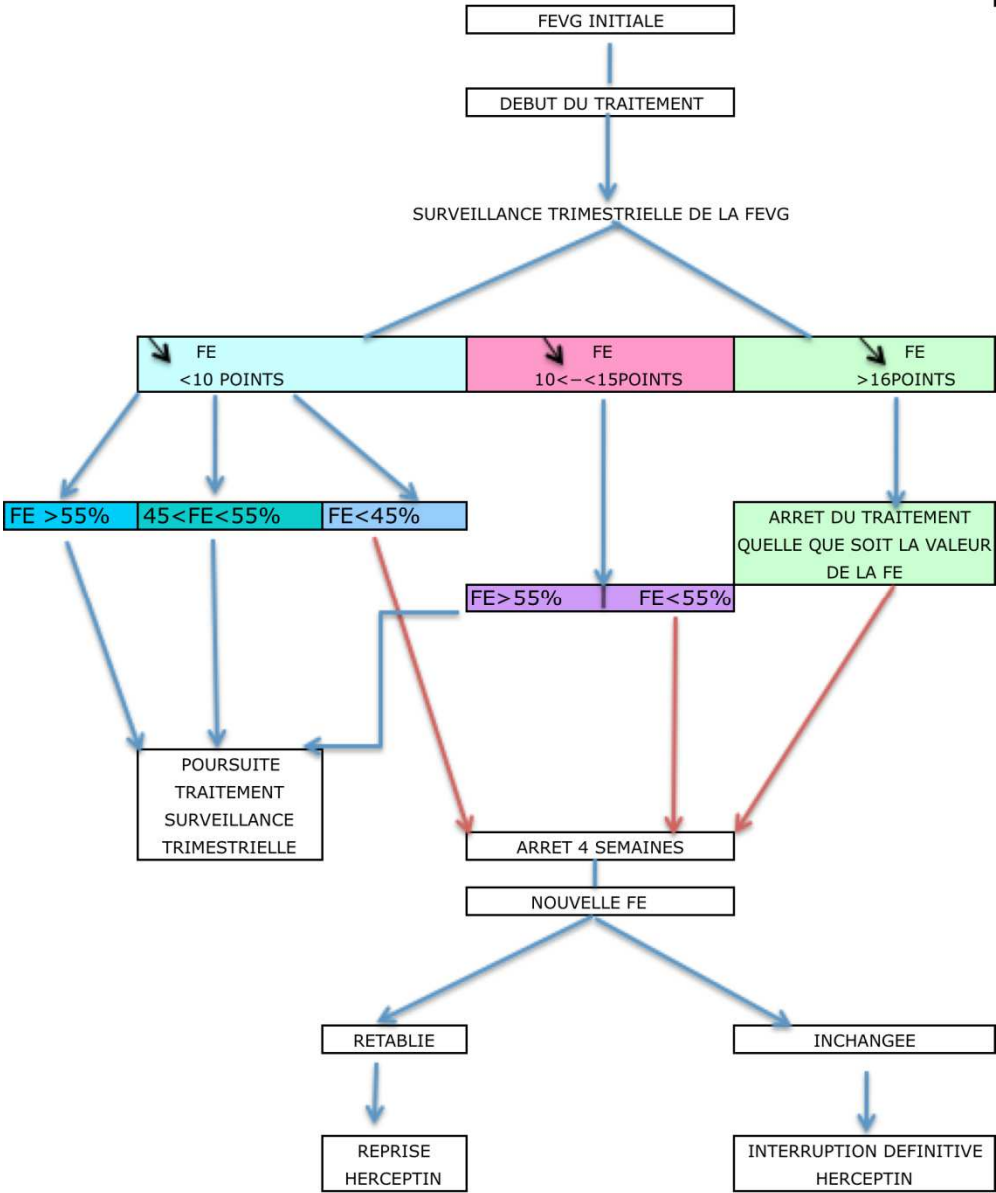


Figure 4 Conduite à tenir en cas de diminution de la FEVG sous Herceptin®

Enfin, pour toute baisse de la FEVG symptomatique (prise de 2Kg, augmentation des battements cardiaques, dyspnée, asthénie), les contrôles de la FEVG, doivent être plus fréquents. Un traitement médicamenteux standard de l’insuffisance cardiaque doit être instauré. L’arrêt du Trastuzumab doit sérieusement être envisagé.

## 2.4. Justification du choix du sujet

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il fait appel à une prise en charge multidisciplinaire impliquant les oncologues, les radiothérapeutes, les chirurgiens, les anatomopathologistes mais aussi les médecins généralistes.

Le Docteur Sandra Greget est oncologue médicale et radiothérapeute à la clinique Sainte Clotilde. Ancienne Présidente de la Ligue Contre le Cancer à La Réunion, elle est également à l'origine de la mise en place du dépistage organisé du cancer du sein via l'association MAMMORUN, maintenant devenue RUN DEPISTAGE. Le Docteur Céline Roussin qui dirige ce travail, m'a permis de la rencontrer. Lors de notre entretien, le Docteur Greget a évoqué la toxicité cardiaque des thérapies ciblées dans le cancer du sein et notamment celle du Trastuzumab. C'est une molécule qu'elle utilise largement depuis sa mise sur le marché. Plusieurs de ses patientes ont été incluses dans des études nationales (essai PHARE et essai SIGNAL). Elle a présenté une communication concernant cette toxicité lors du Congrès d'Oncologie de l'Océan Indien ONCOTOM en 2010.

Consciente du questionnement actuel sur les effets cardiaques à long terme de cette molécule, elle m'a fait part de son désir d'effectuer une étude complémentaire à présenter au congrès ONCOTOM 2013 et a mis à notre disposition sa base de données.

Les points essentiels de sa communication sur l'étude des 135 patients (dont un homme) traités par Trastuzumab dans son établissement entre 2005 et 2010 sont les suivants :

- un âge moyen de diagnostic de 48, 15 ans (ce qui tend à confirmer que le cancer du sein touche des femmes plus jeunes sur l'île qu'en métropole)
- Sept cas d'insuffisance cardiaque ayant nécessité un arrêt définitif du traitement (insuffisance cardiaque symptomatique ou diminution asymptomatique définitive de la FEVG). Un cas de douleur rétro sternale avec une interruption de 5 semaines.
- La valeur moyenne de la FEVG avant traitement était de 66, 5% contre 65, 5% après traitement.
- La survie globale était de 64, 7 mois et la survie sans récurrence de 30, 4 mois.

Les chiffres obtenus semblent corroborer les résultats de la littérature.

Notre étude va donc tenter d'approfondir le sujet en essayant de déterminer, quelle est la toxicité cardiaque du Trastuzumab à court et long terme et si la surproportion en facteurs de risque cardiovasculaire, l'âge précoce de diagnostic de notre population, sont susceptibles d'influer sur celle-ci.

L'étude se concentre uniquement sur les patientes traitées à la clinique Sainte Clotilde.

Le CHU (site nord et sud) gère également la prise en charge du cancer du sein. Entre 2004 et 2006 environ 230 patientes par an ont été diagnostiquées avec un cancer du sein au site nord. Dans le sud, les chiffres n'ont pas été trouvés. A la clinique Sainte Clotilde le nombre de patientes diagnostiquées est d'environ 160 par an. Nous ne connaissons pas les caractéristiques des patientes traitées au CHU même si nous supposons qu'elles sont sensiblement égales. Nous ne pouvons donc pas affirmer que notre échantillon est représentatif de la population atteinte d'un cancer du sein sur l'île.

## **3. Matériel et méthode.**

### **3.1. Matériel**

#### **3.1.1 Présentation de l'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective «exposé/non exposé» sur une série de cas de cancer du sein ayant reçu du Trastuzumab en situation adjuvante et néo adjuvante. Ces cas ont été diagnostiqués et pris en charge dans le service d'Oncologie de la Clinique Sainte Clotilde à l'île de La Réunion entre 2005 et 2010.

Les données sont issues de la «base Seno» dédiée au cancer du sein et mise en place dans cette structure en 2006 par le Docteur Greget.

Cette base de données évolue dans le périmètre de Crossway (logiciel patient de la clinique Sainte Clotilde) et est intégrée dans le dossier informatisé des patients. Elle comporte 348 items, regroupe l'historique clinique du cancer du sein (du dépistage au suivi post thérapeutique de chaque patiente).

La période de l'étude débute en janvier 2005, cela correspond aux premiers dossiers informatisés disponibles.

Elle s'arrête avec les diagnostics portés après décembre 2010 puisque les patientes sont souvent encore en traitement ou viennent à peine de le terminer.

#### **3.1.2 Le recueil de données**

La première étape a consisté à mettre à jour la base de données de 2005 à 2010.

Madame Marie Jonzo, Attachée de Recherche Clinique du Docteur Greget a mis à notre disposition une liste de 1008 patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué entre 2005 et 2010.

257 patientes étaient HER2 positif et 751 HER2 négatif.

L'actualisation des dossiers a nécessité le concours de 45 médecins généralistes (11 dossiers ont pu être mis à jour).

26 patientes ont été directement appelées et 11 nous ont fourni des informations.

Enfin 6 patientes ont accepté de réaliser une Echographie Cardiaque entre juillet et août 2013.

Le recueil de données s'est déroulé de juin à août 2013.

Madame Maryse Boyer de la société I- Invest, a réalisé l'extraction des données de la «base Seno» fournie sous forme de tableau Excel. Celui ci comportait environ 1500 lignes pour 300 colonnes.

#### **3.1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion**

La deuxième étape a été de définir la population de l'étude pour chaque groupe.

##### **Critères d'inclusion pour le bras EXPOSE**

Etaient incluses les patientes HER2 positif (3+ en IHC ou 2+ en IHC et FISH positif) ayant bénéficié d'un protocole de traitement comportant une chirurgie, une radiothérapie, une chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante couplée à une chimiothérapie par

Trastuzumab. Leur dossier devait comporter au moins une valeur de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) avant traitement par Herceptin®, une pendant et une après traitement.

#### **Critères d'exclusion pour le bras EXPOSE**

Etaient exclus les dossiers considérés comme incomplets (absence de renseignements sur le type de traitement, absence d'au moins 3 valeurs de la FEVG, patientes suivies hors département...). Les patientes métastatiques au diagnostic (M+) car les protocoles et les durées de traitement diffèrent.

Sur les 257 patientes HER2 positifs, 82 ont été incluses pour constituer le bras EXPOSE.

#### **Critères d'inclusion du bras NON EXPOSE**

Etaient incluses les patientes HER2 négatif (en IHC et en FISH) ayant bénéficié d'un protocole de traitement comportant une chirurgie, une radiothérapie, une chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante et une absence de chimiothérapie par Trastuzumab. Leur dossier devait comporter au moins deux valeurs de la FEVG (avant et après traitement).

#### **Critères d'exclusion du bras NON EXPOSE**

Etaient exclus les dossiers considérés comme incomplets. Les patientes métastatiques (M+) au diagnostic.

Sur les 751 patientes HER2 négatif, 106 ont été incluses pour former le bras NON EXPOSE.

Ensuite, un tableau Excel a été créé pour chaque groupe avec les variables retenues pour l'analyse statistique.

### **3.1.4 Description des variables prises en compte**

#### **Variables quantitatives**

- Age moyen au diagnostic.
- Dose totale d'Anthracycline (adjuvant+ néo adjuvant).
- Dose totale de Taxane (adjuvant + néo adjuvant).
- Durée du traitement par Herceptin® pour le bras EXPOSE.
- Dose de radiothérapie en Gray.

#### **Variables qualitatives**

##### **Caractéristiques de la Tumeur**

- Stade TNM.
- Grade Scarff Bloom Richardson (SBR).
- Type de Tumeur (Canalaire invasif, Lobulaire invasif, Carcinome canalaire in situ (CCIS)).

### Caractéristiques de la population

- Patientes réglées ou non.
- Facteurs de Risque Cardiovasculaire (FDRCV).

### Caractéristiques du traitement

- Type de chirurgie.
- Type de chimiothérapie.

Chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante.

Type de chimiothérapie détaillée.

Dose de chimiothérapie diminuée ou prévue.

Rythme de prise du Trastuzumab dans le bras EXPOSE.

- Radiothérapie.

Radiothérapie Sein Gauche/Sein Droit.

Concomitante ou séquentielle.

Irradiation de la Chaîne Mammaire Interne (CMI).

- Hormonothérapie.

### Approche de la cardiotoxicité

Baisse de la FEVG d'au moins 10 points.

Baisse ayant conduit à l'arrêt du traitement.

### Devenir

Nombre de décès, de rémissions complètes, d'apparitions de métastases, de récurrences loco régionales, de perdus de vue.

## 3.1.5 Analyse descriptive

### Variables quantitatives

Les principaux résultats des variables quantitatives sont regroupés dans la Figure 6 :

	<b>EXPOSE</b> *	<b>NON</b> <b>EXPOSE*</b>	<b>MOYENNE</b>	<b>P</b>	<b>Significatif</b>	<b>IC 95%**</b>
Age de diagnostic (ans)	47,76	49,67	48,84	0,33	NS	-5,01-1,18
Dose d'Anthracycline (mg)	386,66	398,87	393,54	0,74	NS	-47,28-22,86
Dose de radiothérapie (Gy)	50,13	50,18	50,16	0,74	NS	-0,69-0,60
Durée Herceptin®(mois)	10,35			0,2	NS	-0,67-3,10

\*moyenne, \*\* intervalle de confiance.

Figure 6 : Tableau regroupant les variables quantitatives

Dans l'échantillon total, l'âge moyen de diagnostic est de 48,84 ans. Le résultat n'est pas significatif pour dire que l'âge est différent entre les deux groupes. Toutefois, il reste inférieur à l'âge moyen de diagnostic en métropole (60,1 ans).

### Analyse descriptive de la variable quantitative « âge de diagnostic »

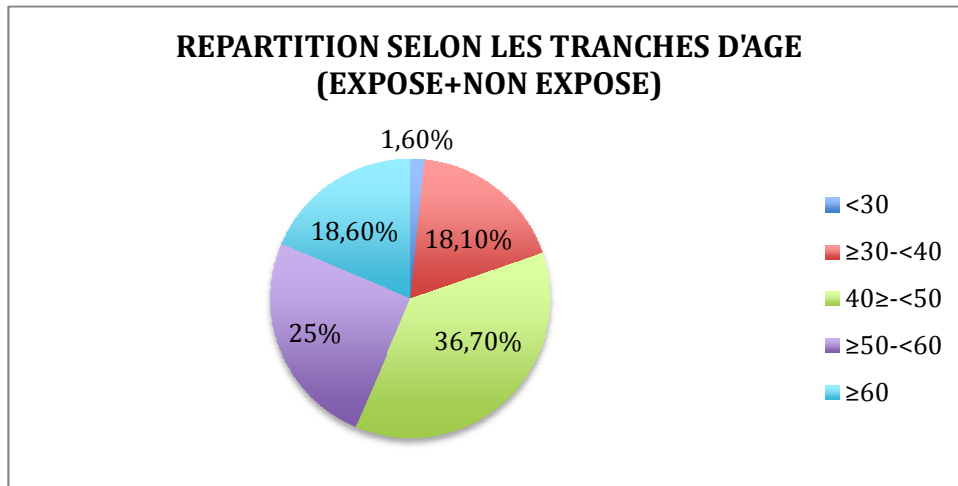


Figure 7 : Description de l'âge moyen de diagnostic suivant les tranches d'âge pour l'ensemble de la population (exposés+non exposés). La majorité de la population a entre 40 et 50 ans (Figure 6: moyenne= 48,84 ans).

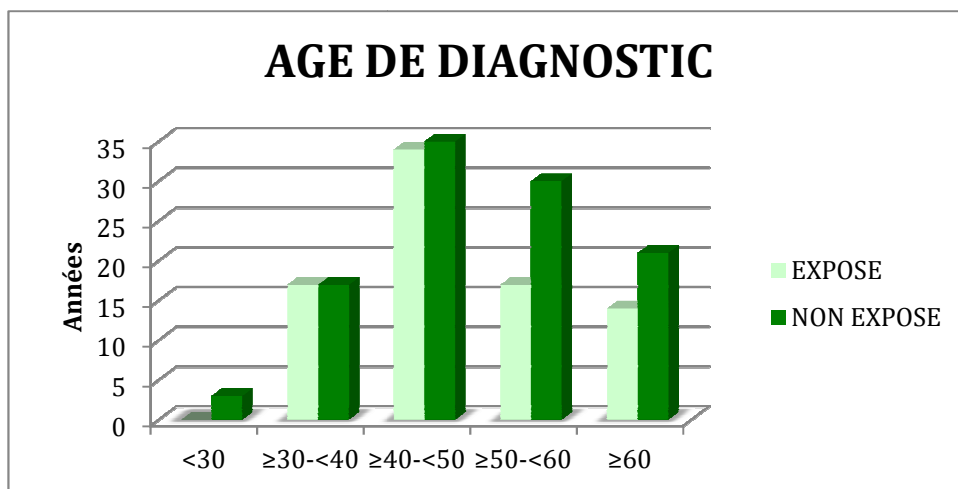


Figure 8 : Répartition de l'âge de diagnostic chez les exposés et les non exposés. Il n'y a pas de différence significative en terme d'âge moyen entre les deux groupes (Figure 6:  $p=0,33$ ).

### Variables qualitatives

#### Stade TNM

Le statut M n'est pas reporté car les patientes métastatiques au diagnostic ont été exclues de l'étude.

L'analyse descriptive du stade TN est regroupé dans la Figure 9 et la Figure 10.

Seul le stade N est significativement différent entre les deux groupes ( $p=0,008$ ). Il y a plus d'atteinte ganglionnaire chez les exposés que chez les non exposés.

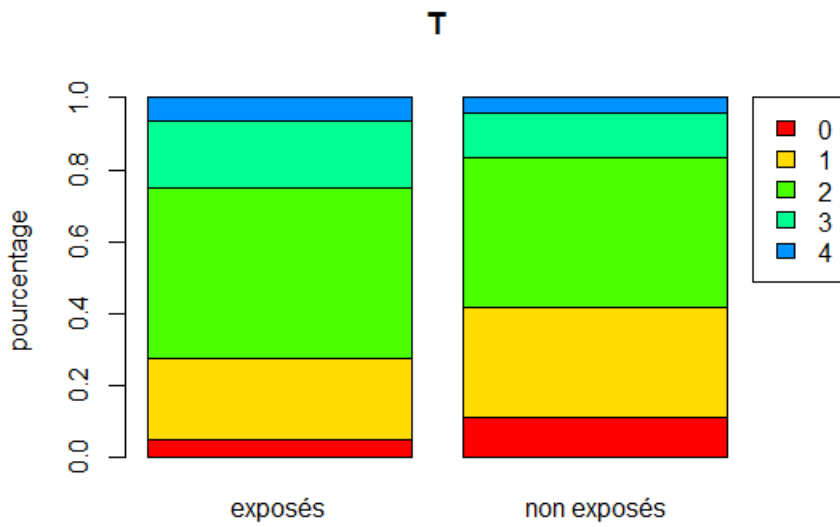


Figure 9 : Stade T. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la stade T ( $p=0,3$ ).

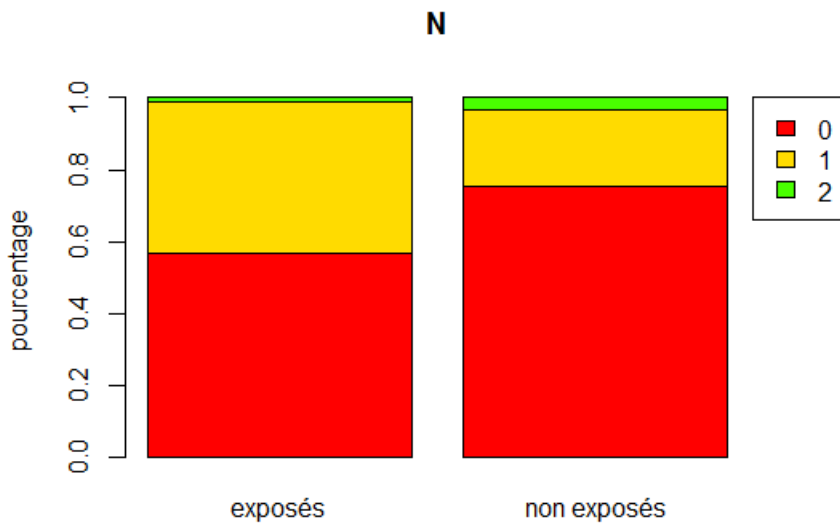


Figure 10 : Stade N. La distribution de l'atteinte ganglionnaire entre les deux groupes est statistiquement différente ( $p=0,008321$ ). Il y a plus d'atteinte ganglionnaire chez les exposés que chez les non exposés.

### Grade SBR

L'analyse descriptive du grade SBR dans les deux groupes est regroupé dans la Figure 11 et la Figure 12. Le grade SBR 3 est le plus fréquent dans les deux groupes et il n'y a pas de différence significative ( $p=0,08$ ).

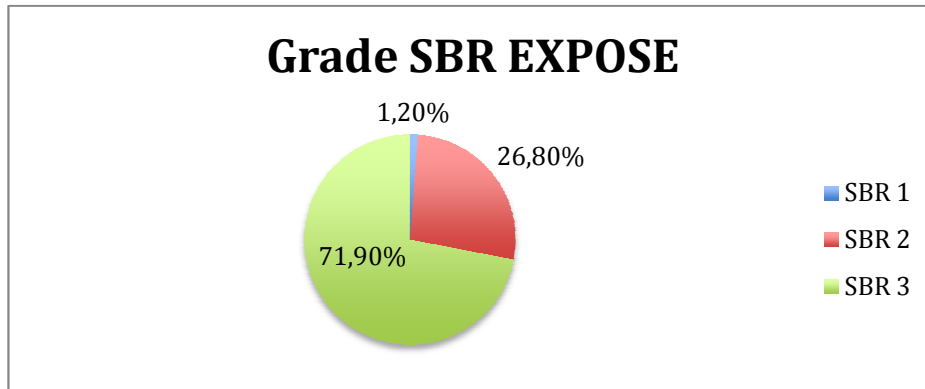


Figure 11 : Répartition du grade SBR chez les exposés. IL existe une majorité de grade SBR 3 chez les exposés.

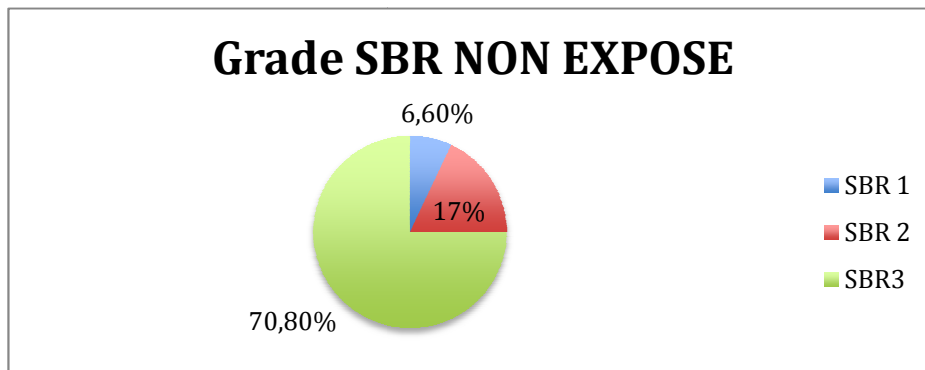


Figure 12 : Répartition du grade SBR chez les non exposés. Il existe une majorité de grade SBR 3 chez les non exposés.

### Type de tumeur

La Figure 13 décrit le type histologique des tumeurs dans les deux groupes. La seule différence significative ( $p<0,001$ ) est la présence de plus de carcinomes canaux in situ dans le groupe exposé.



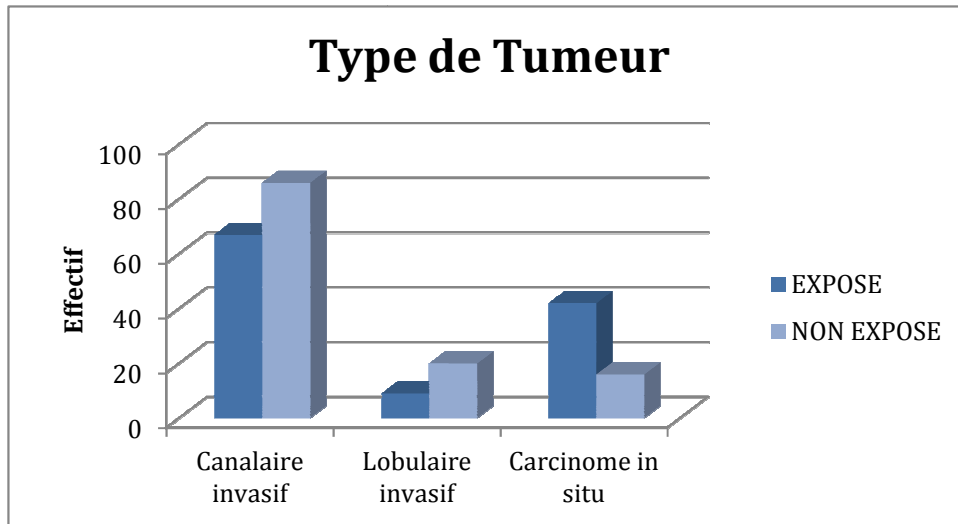


Figure 13 : Répartition du type histologique de tumeur dans les deux groupes. Il y 'a plus de carcinomes in situ chez les exposés que chez les non exposés ( $p < 0,001$ ).

## Caractéristiques de la population

### Patientes réglées

48 patientes réglées dans le groupe exposé contre 34 dans le groupe non exposé. La différence est significative avec  $p\text{-value} = 0,01$ . On peut donc penser que les patientes du groupe exposé sont quand même plus jeunes que celles du groupe non exposé.

### Les facteurs de risque cardiovasculaire

La Figure 14 décrit la proportion des facteurs de risque cardiovasculaire dans chaque groupe. La seule différence significative entre les deux groupes concerne le tabac. Il semble que le groupe non exposé possède un nombre plus important de fumeurs ( $p < 0,004$ ).

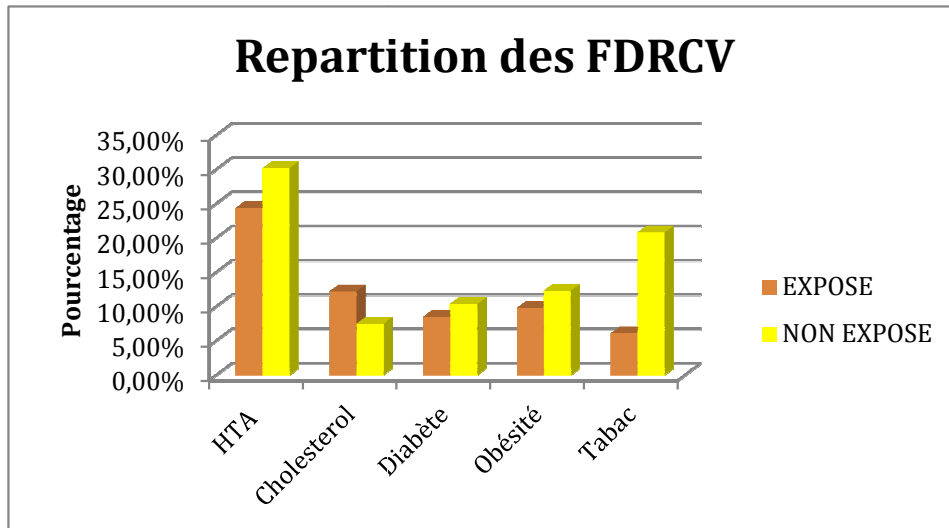


Figure 14 : Répartition des facteurs de risque cardiovasculaire dans les deux groupes. Il y a plus de fumeurs chez les non exposés que chez les exposés ( $p < 0,004$ ). Les autres différences ne sont pas significatives.

## Caractéristiques des traitements

### Chirurgie

La Figure 15 montre les différents types de chirurgie utilisés dans les deux groupes. Il n'existe aucune différence significative ( $p = 0,10$ ).

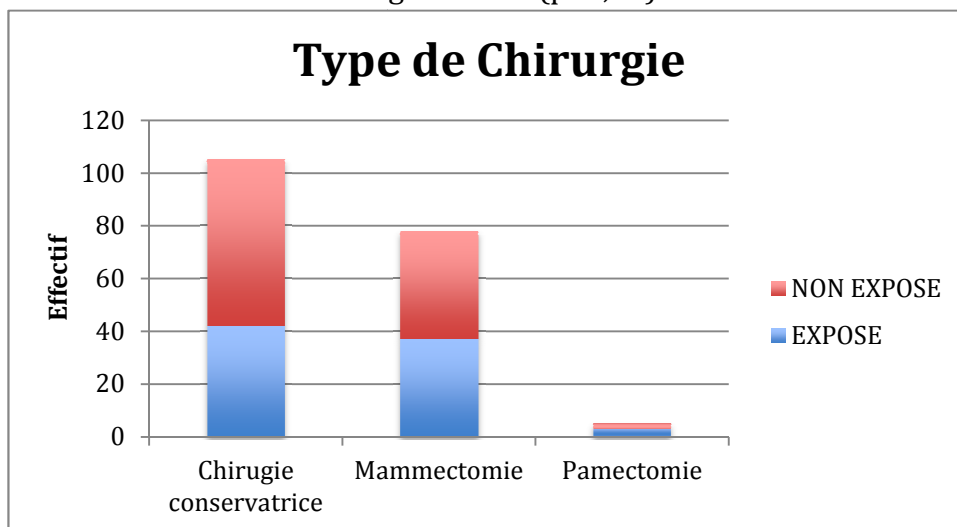


Figure 15 : Répartition du type de chirurgie dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative en terme de type de chirurgie dans les deux groupes ( $p = 0,10$ ).

## Chimiothérapie

Tous groupes confondus, 158 patientes ont eu une chimiothérapie adjuvante et 157 une chimiothérapie néo adjuvante. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes.

### Chimiothérapie détaillée

La Figure 16 décrit les types de chimiothérapies utilisées dans les deux groupes. On ne note aucune différence significative.

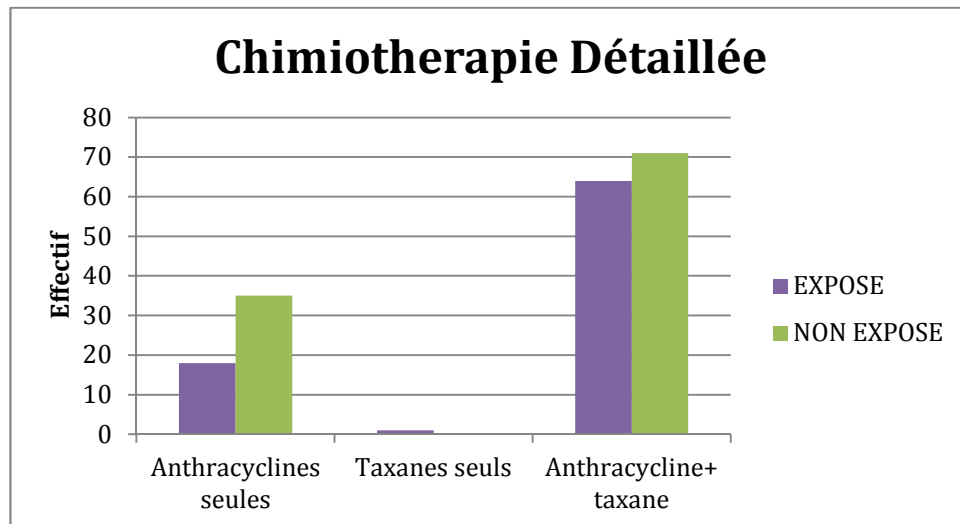


Figure 16 : Répartition du type de chimiothérapie utilisée dans les deux groupes. Aucune différence significative en terme de type de chimiothérapie dans les deux groupes.

### Dose de chimiothérapie prévue ou diminuée

Au total, 164 sur 188 régimes de chimiothérapie ont été délivrés à la dose prévue.

### Rythme de prise du traitement par Herceptin®

Sur les 106 patientes traitées par Trastuzumab, 6 ont été traitées de manière hebdomadaire et 76 toutes les trois semaines.

## Radiothérapie

### Radiothérapie Sein droit /Sein gauche

Sur les deux groupes, 96 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie sein gauche et 92 sein droit. Pas de différence significative ( $p=0,4$ ). De même, pas de différence significative dans les deux groupes entre le nombre de tumeurs sein gauche et sein droit.

### Type de radiothérapie

Dans les 2 groupes, 176 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie séquentielle. 12 ont bénéficié d'une radiothérapie concomitante à la chimiothérapie. Pas de différence significative ( $p 0,46$ ).

### Irradiation de la chaîne mammaire interne

La Figure 17 montre la répartition de l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans les deux groupes. Là encore aucune différence significative n'est observée ( $p=0,26$ ).

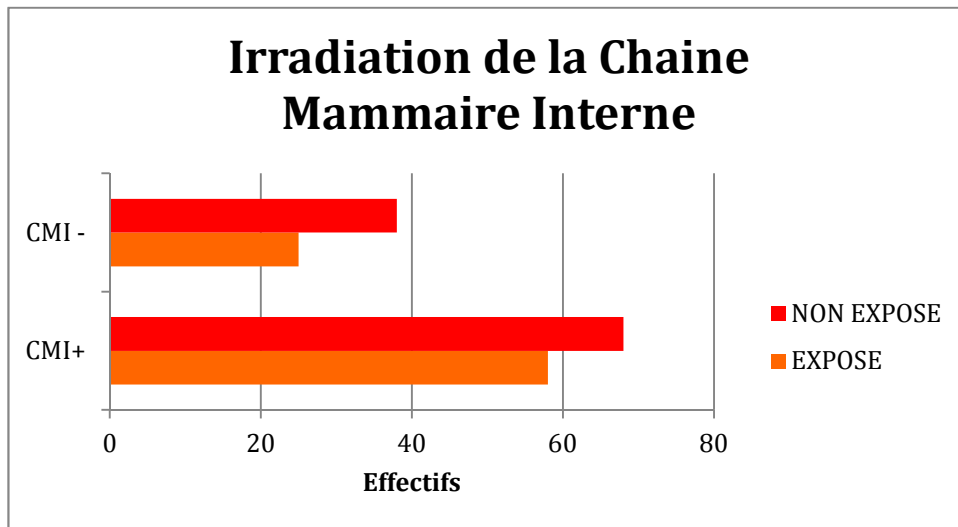


Figure 17 : Répartition de l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans les deux groupes. Pas de différence significative ( $p=0,26$ ).

### Hormonothérapie

Dans le groupe exposé, 35 patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie contre 72 dans le groupe non exposé. Le résultat est significatif ( $p<0,001$ ). On peut donc dire qu'il y a plus de récepteurs hormonaux (œstrogènes ou progestatifs) dans le bras non exposé que dans le bras exposé.

### Approche de la cardiotoxicité

Dans notre échantillon, nous n'avons pas accès à un recueil de signes cliniques permettant de définir une insuffisance cardiaque selon les critères de la NYHA.

La cardiotoxicité du produit a été définie par une baisse de plus de dix points ou 10% par rapport à la valeur initiale de la FEVG.

Les valeurs de la cardiotoxicité et leurs différences statistique sont reportées dans la Figure 18.

On constate plus de cas de baisse d'au moins 10 points de la FEVG dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé ( $p 0,007$ ).

En revanche, il n'y a pas de différence significative dans les deux groupes en ce qui concerne un arrêt de la chimiothérapie si la FEVG baisse de plus de 10 points.

Cardiotoxicité			expose vs non exposé	
Variable	Niveaux	Effectifs	p	signif.
Baisse FEVG de plus de 10 pts	N   O	144   44	0,007	**
FEVG-Baisse FEVG	N   O	174   14	0,03	*
FEVG-Baisse FEVG - Arrêt CT	N   O	186   2	0,5	NS
FEVG-BaisseFEVG-ArrêtHercept	N   O	75   7	<b>EXPOSE seulement</b>	

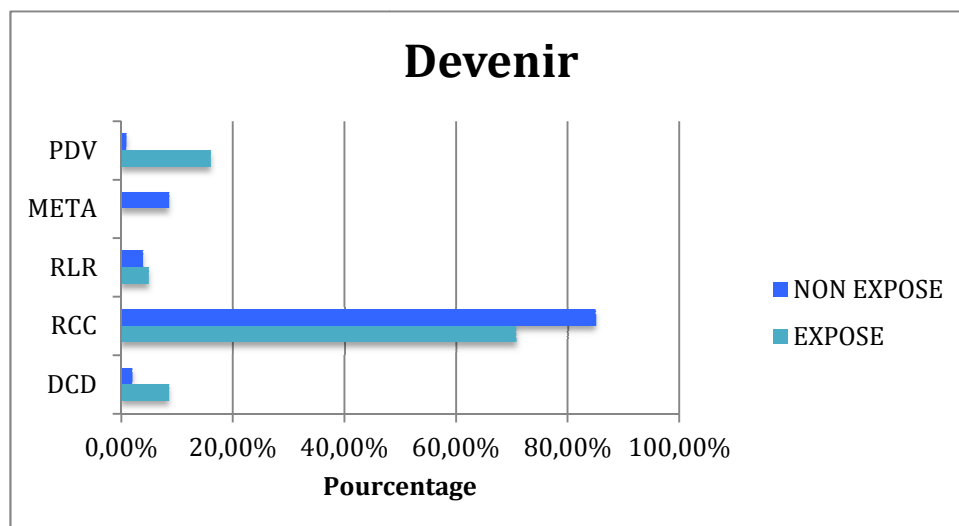
Figure 18 : Approche de la cardiotoxicité. Il y a plus de baisse de la FEVG>10 points chez les exposés que chez les non exposés (p=0,007). Il n'y a pas de différence significative dans les deux groupes en ce qui concerne un arrêt de la chimiothérapie en cas de baisse de plus de 10 points de la FEVG (p=0,5).

### Devenir

L'étude du devenir est présentée dans la Figure 19.

En terme de devenir regroupé (DCD, PDV, RCC), les rémissions complètes sont les plus fréquentes dans les deux groupes.

En outre, le graphique montre que les devenirs ne sont pas tout à fait superposables dans les deux groupes. Il y a plus de rémissions complètes chez les non exposés et plus de perdus de vue chez les exposés. Cette différence n'est pas simplement due aux fluctuations d'échantillonnage puisqu'elle est significative (p<0,0001).



Abréviations : PDV= Perdu De Vue, META= métastatique, RLR= Récidive Loco Régionale, RCC= Rémission Complète, DCD= Décédé.

Figure 19 : Devenir des patients. Les rémissions complètes sont les plus fréquentes dans les deux groupes. Il y'a plus de perdus de vue chez les exposés et plus de rémissions complètes chez les non exposés et cette différence est significative (p<0,0001).

## 3.2. Méthode

Dans cette étude de cohorte rétrospective, la cardio-toxicité du Trastuzumab sera estimée par le calcul de l'odds ratio, ou risque relatif approché, entre le risque de cardiotoxicité chez les exposés et ce même risque chez les non exposés.

Dans une première approche, la cardio-toxicité sera évaluée par la baisse d'au moins 10 points de la FEVG par rapport à la première mesure (variable Baisse1sup10). L'apparition de ce signe au cours du temps (au cours ou au décours du traitement) sera analysée sur des courbes de survie de Kaplan-Meier. La survie «sans baisse d'au moins 10 points» des exposés sera comparée à celle des non exposés avec un test du Log-rank.

Les données de survie seront les suivantes :

- Date d'origine : date de la première mesure de la FEVG (moment «Temps1»).
- Evènement : première baisse d'au moins 10 points de la FEVG.
- Date de point : date de la dernière mesure réalisée (globalement).
- Date des dernières nouvelles : date de la mesure coïncidant avec l'évènement s'il a lieu ou date de la dernière mesure pour les perdus de vue et les exclus vivants à la date de point.
- Temps de participation : date des dernières nouvelles – date d'origine.

Le modèle de hasard proportionnel de Cox sera utilisé pour essayer de mettre en évidence les facteurs pouvant expliquer les résultats de l'analyse de survie.

Dans une deuxième approche, pour évaluer la cardiotoxicité se rapportant plus probablement au traitement par le Trastuzumab et éviter trop de confusion avec d'autres causes possibles de cardiotoxicité, la durée de traitement sera prise en compte (variable Baisse10PdtTrt). La relation entre cette variable et les deux groupes, exposé et non exposé, sera étudiée à l'aide d'une régression logistique permettant d'apprécier le rôle d'éventuels cofacteurs ou facteurs de confusion.

Auparavant, des comparaisons uni variées permettront de sélectionner les variables les plus susceptibles de jouer un rôle dans la régression. Pour ces comparaisons, le test t de Student ou le test des rangs de Wilcoxon-Mann Whitney seront utilisés pour les variables quantitatives selon la nature de la distribution, tandis que le test du Khi-2 ou le test exact de Fisher seront utilisés pour les variables qualitatives.

Un indicateur de réversibilité de la baisse de la FEVG sera aussi calculé par rapport à la valeur normale de la FEVG (60%) et ses relations avec les autres variables seront étudiées.

## 4. Résultats

### 4.1. Première approche : baisse de plus de 10 points de la FEVG

#### 4.1.1 Odds ratio

L'odds ratio est une mesure de l'association entre une exposition et un résultat, en l'occurrence entre l'exposition au Trastuzumab (exposé) et la cardiotoxicité objectivée par la baisse de plus de 10 points de la FEVG.

La Figure 20 montre le nombre de baisse de la FEVG de plus de 10 points dans les deux groupes. Cette baisse est plus fréquente dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé comme le montre la Figure 21 ( $p < 0,01$ ).

<b>Groupe</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	<b>Total</b>
Non expose	89	17	106
Expose	55	27	82
Total	144	44	188

Figure 20 : Effectifs de baisse de la FEVG >10 points dans les deux groupes.

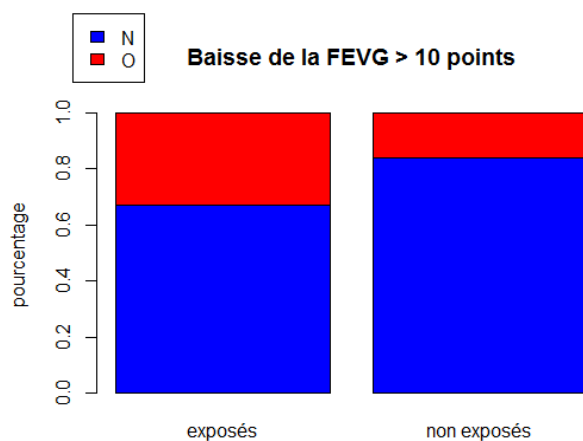


Figure 21 : Répartition de la baisse de la FEVG >10 points dans les deux groupes. La baisse est plus fréquente chez les exposés que chez les non exposés.

La Figure 22 donne l'odds ratio avec un intervalle de confiance à 95%.

L'odds ratio chez les exposés est de 2,57 avec un intervalle de confiance à 95% (résultat significatif puisque l'intervalle de confiance ne contient pas 1). Les exposés ont donc 2,6 fois plus de chance d'avoir une baisse de La FEVG de plus de 10 points que les non exposés.

<b>Groupe</b>	<b>Estimate</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>
Non expose	1.000000	NA	NA
Expose	2.570053	1.284287	5.143068

NA= Non Available.

**Figure 22 : Odds Ratio avec intervalle de confiance à 95%. Les exposés ont 2,6 fois plus de chance d'avoir une baisse de la FEVG de plus de 10 points que les non exposés.**

#### **4.1.2 Données de survie «sans baisse de plus de 10 points de la FEVG»**

Il s'agit du moment de la première mesure (Temps1) de la FEVG servant de référence pour apprécier la baisse. Les valeurs sont regroupées dans la Figure 23.

<b>Temps 1</b>	<b>Expose</b>	<b>Non expose</b>
Après CT	81	0
Avant CT	0	105
EnCoursTT2	0	1
Herceptin1	1	0

**Figure 23 : Description du moment de la première mesure (Temps 1) de la FEVG dans les deux groupes. Chez les exposés le Temps 1 se situe le plus souvent après la première ligne de chimiothérapie (c'est à dire avant l'introduction du traitement par Herceptin®). Chez les non exposés le Temps 1 est avant l'introduction de toute chimiothérapie.**



La Figure 24 montre la distribution des temps de participation à l'étude dans les deux groupes. Ceux-ci ne sont pas significativement différents (test des rangs de Wilcoxon :  $p > 0.5$ ).

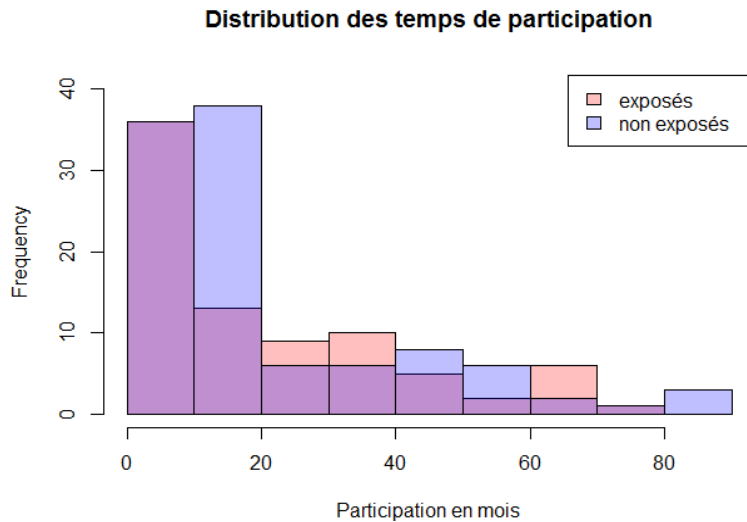


Figure 24 : Distribution des temps de participation (en mois) dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative en terme de temps de participation dans les deux groupes ( $p < 0,5$ ).

La Figure 25 quant à elle, montre la distribution des valeurs de toutes les mesures de la FEVG chez les exposés et les non exposés. Ces valeurs sont significativement différentes pour les exposés (moyenne : 64,90) et pour les non exposés (moyenne : 66,29) (t-test :  $p < 0,05$ ). La moyenne des valeurs de la FEVG est donc plus basse chez les exposés que chez les non exposés.

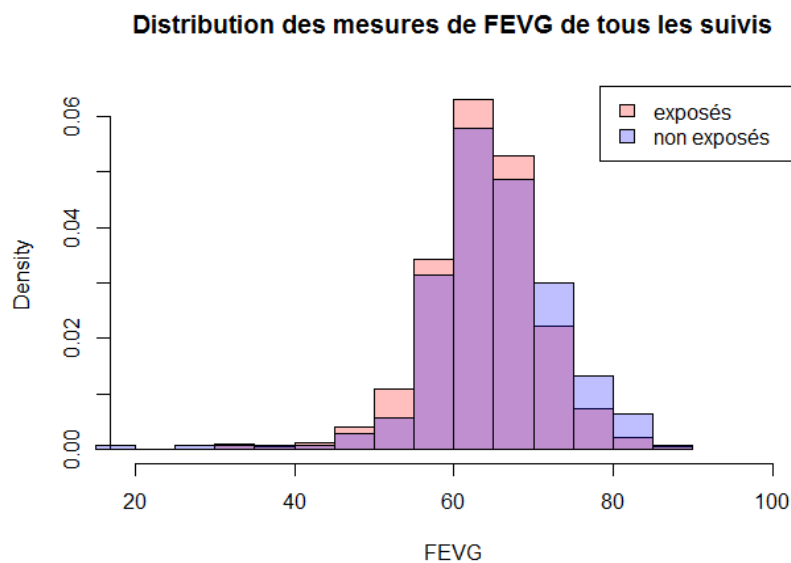


Figure 25 : Distribution des mesures de FEVG de l'ensemble des suivis. Les valeurs de l'ensemble des mesures de la FEVG sont significativement différentes chez les exposés (64,9%) et les non exposés (66,3) ( $p < 0,05$ ). La moyenne de la valeur de la FEVG chez les exposés est plus basse que chez les non exposés.

### 4.1.3 Calculs et courbes de survie de Kaplan-Meier

La réalisation de courbes de survie de Kaplan-Meier nous permet d'analyser l'apparition d'une baisse de la FEVG > 10 points au cours du temps.

En premier lieu, le calcul de la survie globale (proportion de baisse de la FEVG > 10 points dans le temps chez les exposés et les non exposés) donne les valeurs regroupées dans la Figure 26 et la courbe de Kaplan-Meier de la Figure 27 :

<i>Time</i>	<i>N.risk</i>	<i>N.event</i>	<i>Survival</i>	<i>Std.err</i>	<i>Lower 95% CI</i>	<i>Upper 95% CI</i>
1	187	1	0.995	0.00533	0.984	1.000
2	186	1	0.989	0.00752	0.975	1.000
3	185	5	0.963	0.01388	0.936	0.990
4	178	1	0.957	0.01482	0.929	0.987
5	176	5	0.930	0.01873	0.894	0.967
6	169	4	0.908	0.02128	0.867	0.951
7	164	3	0.891	0.02295	0.847	0.937
8	156	4	0.868	0.02505	0.821	0.919
9	144	2	0.856	0.02611	0.807	0.909
10	130	3	0.837	0.02789	0.784	0.893
11	116	1	0.829	0.02857	0.775	0.887
12	98	2	0.813	0.03039	0.755	0.874
13	81	1	0.802	0.03162	0.743	0.867
19	69	1	0.791	0.03324	0.728	0.859
20	67	1	0.779	0.03477	0.714	0.850
24	58	1	0.766	0.03668	0.697	0.841
37	40	1	0.746	0.04045	0.671	0.830
38	37	1	0.726	0.04410	0.645	0.818
39	36	1	0.706	0.04726	0.619	0.805
41	34	1	0.685	0.05023	0.594	0.791
42	32	1	0.664	0.05303	0.568	0.776
45	28	1	0.640	0.05619	0.539	0.760
59	16	1	0.600	0.06539	0.485	0.743
73	5	1	0.480	0.11944	0.295	0.782

Figure 26: Valeurs utilisées pour la réalisation de la courbe de survie globale de Kaplan-Meier. A deux exceptions près, les valeurs sont significatives avec un intervalle de confiance à 95%.

### Estimation globale de Kaplan-Meier (intervalles de confiance 95%)

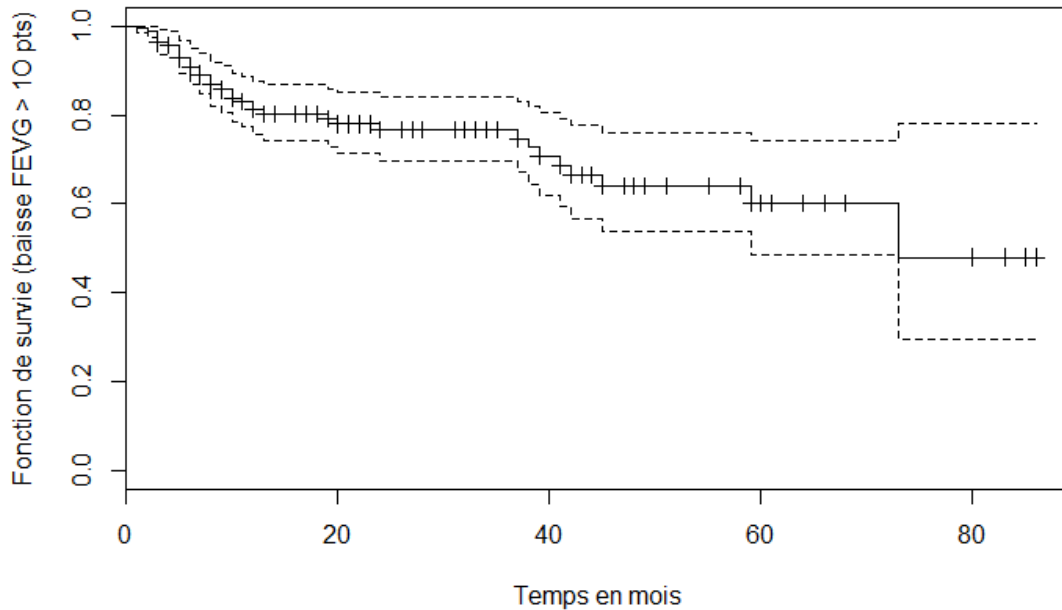


Figure 27 Courbe de survie globale de Kaplan-Meier en terme de baisse de la FEVG >10 points dans le temps (intervalle de confiance à 95%). Il apparaît que dans les deux groupes confondus, la proportion de baisse de la FEVG soit maximale entre le douzième et le quarantième mois.

Ensuite, nous avons comparé les courbes de survie entre exposés et non exposés.

Les courbes de survie sont présentées dans la Figure 28 et les valeurs utilisées dans la Figure 29 et la Figure 31

La baisse de la FEVG >10 points est significativement supérieure dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé ( $p < 0,01$ ).

### Survie comparée exposés/non exposés

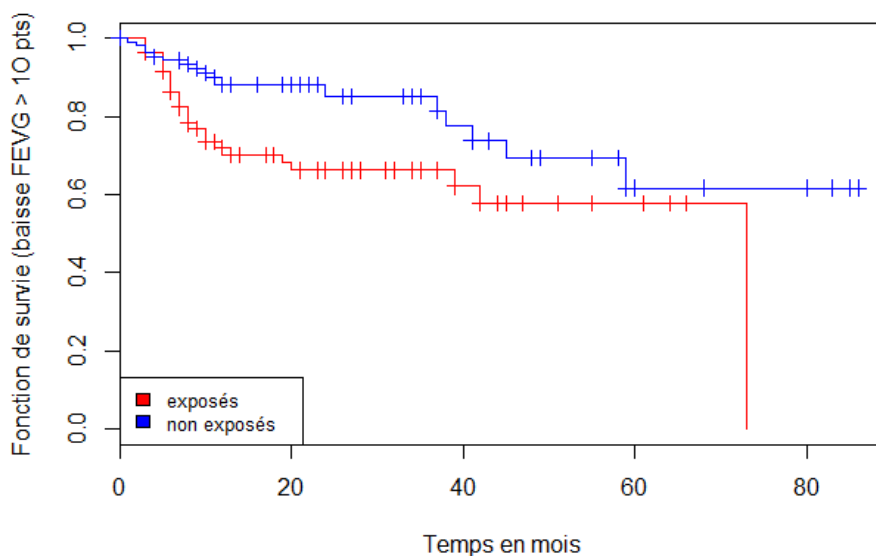


Figure 28 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de baisse de la FEVG >10 points dans le temps. La baisse de la FEVG est significativement supérieure dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé ( $p < 0,01$ ).

<b>Groupe expose</b>						
<b>Time</b>	<b>N.risk</b>	<b>N.event</b>	<b>Survival</b>	<b>Std.err</b>	<b>Lower 95% CI</b>	<b>Upper 95% CI</b>
3	82	3	0.963	0.0207	0.924	1.000
5	77	4	0.913	0.0313	0.854	0.977
6	71	4	0.862	0.0387	0.789	0.941
7	66	3	0.823	0.0430	0.743	0.912
8	60	3	0.782	0.0470	0.695	0.879
9	54	1	0.767	0.0483	0.678	0.868
10	49	2	0.736	0.0511	0.642	0.843
12	44	1	0.719	0.0526	0.623	0.830
13	42	1	0.702	0.0541	0.604	0.816
19	35	1	0.682	0.0562	0.580	0.801
20	34	1	0.662	0.0580	0.557	0.786
39	16	1	0.620	0.0675	0.501	0.768
42	14	1	0.576	0.0759	0.445	0.746
73	1	1	0.000	NaN	NA	NA

Figure 29 : Valeurs de la courbe de survie du groupe expose avec intervalle de confiance à 95%.

<b>Groupe non expose</b>						
<b>Time</b>	<b>N.risk</b>	<b>N.event</b>	<b>Survival</b>	<b>Std.err</b>	<b>Lower 95%CI</b>	<b>Upper 95% CI</b>
1	105	1	0.990	0.00948	0.972	1.000
2	104	1	0.981	0.01334	0.955	1.000
3	103	2	0.962	0.01868	0.926	0.999
4	101	1	0.952	0.02078	0.913	0.994
5	99	1	0.943	0.02269	0.899	0.988
8	96	1	0.933	0.02449	0.886	0.982
9	90	1	0.923	0.02632	0.872	0.976
10	81	1	0.911	0.02835	0.857	0.968
11	70	1	0.898	0.03079	0.840	0.961
12	54	1	0.882	0.03442	0.817	0.952
24	29	1	0.851	0.04468	0.768	0.943
37	23	1	0.814	0.05601	0.711	0.932
38	21	1	0.775	0.06539	0.657	0.915
41	20	1	0.737	0.07271	0.607	0.894
45	17	1	0.693	0.08032	0.552	0.870
59	9	1	0.616	0.10184	0.446	0.852

**Figure 30: Valeurs de la courbe de survie du groupe non expose avec intervalle de confiance à 95%.**

Entre le 43ème et le 72ème mois, 13 exposés sont perdus de vue. Si on ramène la durée de l'étude à exactement 6 ans (72 mois) pour éviter l'effet des nombreux perdus de vue en fin d'étude, on obtient la courbe de la Figure 31 :

### Survie comparée exposés/non exposés à 6 ans

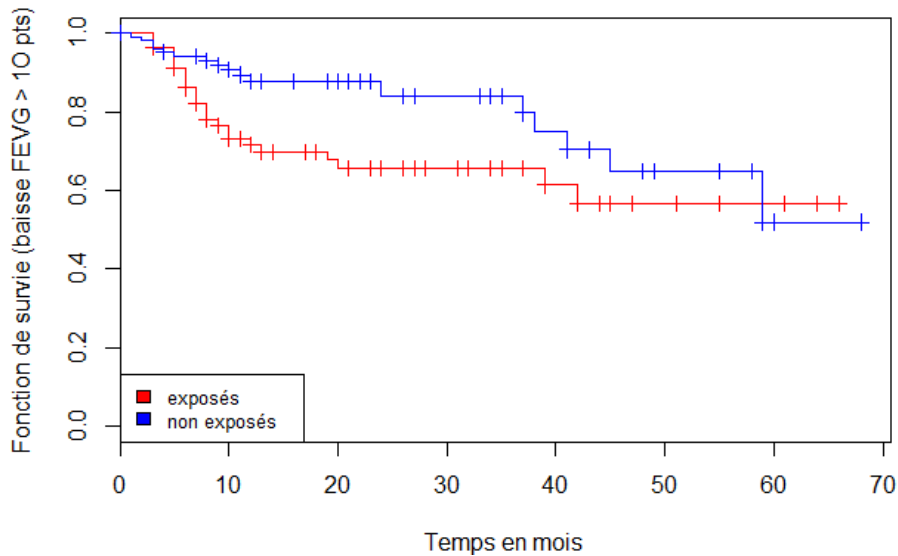


Figure 31 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de baisse de la FEVG>10 points à 6 ans. La baisse de la FEVG>10 points est précoce chez les exposés ( $p < 0,05$ ).

Dans la Figure 31, les deux courbes se séparent très tôt montrant par là que l'excès de baisse de la FEVG chez les exposés est précoce (Log-rank :  $p < 0,05$ ). Cette précocité est évidente lorsque la durée de l'étude est restreinte aux douze premiers mois (Log-rank :  $p < 0,01$ ) comme le montre la Figure 32 :

### Survie comparée exposés/non exposés dans les 12 premiers mois

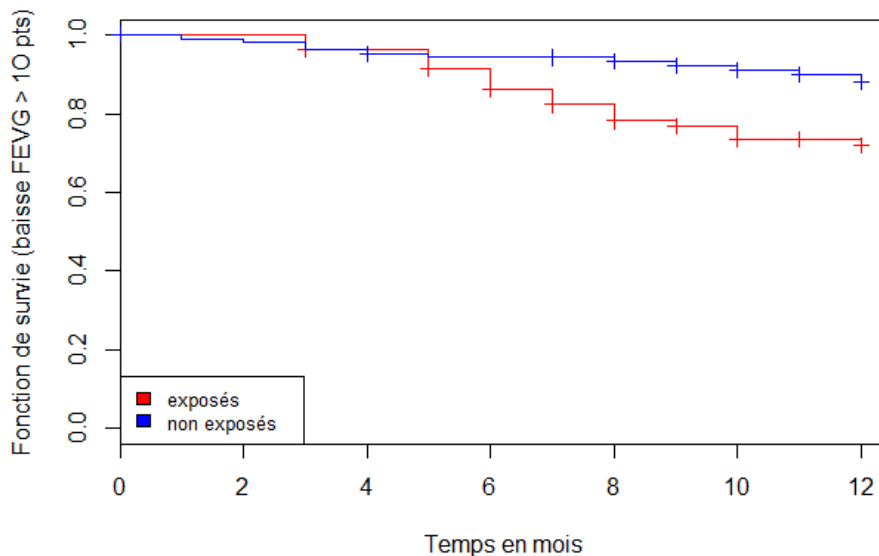


Figure 32 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de baisse de la FEVG>10 points à 1an. La précocité de la baisse de la FEVG>10 points est encore plus marquée chez les exposés ( $p < 0,01$ ).

Si, par contre, l'étude de survie commence au 13ème mois, la Figure 33 montre que les deux courbes sont presque superposables (Log-rank non significatif,  $p > 0,6$ ) :

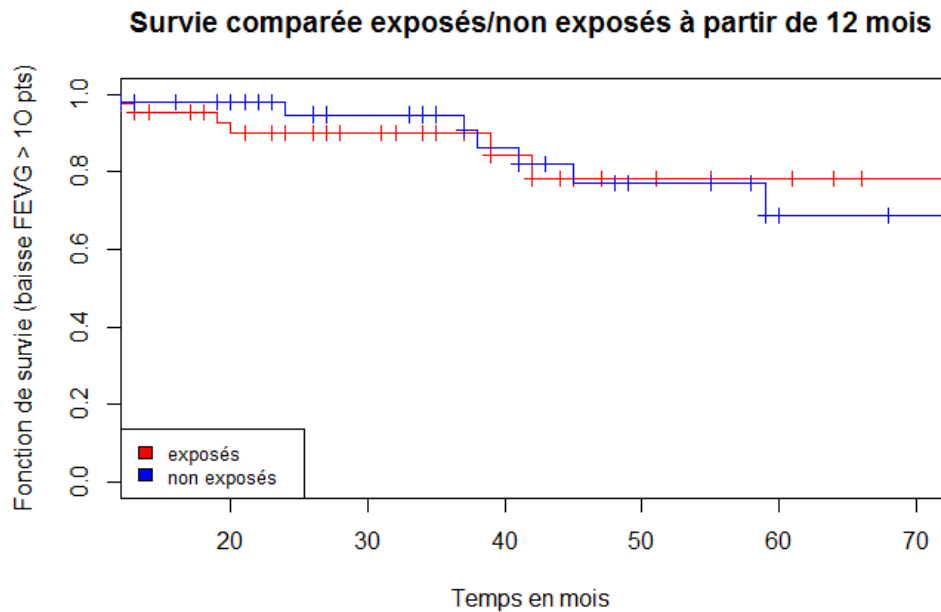


Figure 33 : Survie comparée en terme de baisse de la FEVG>10 points à partir de 12 mois. Les deux courbes sont pratiquement superposables. La baisse de la FEVG>10 points chez les exposés survient majoritairement dans les 12 premiers mois.

## 4.2. Deuxième approche : baisse pendant le traitement

Dans la première approche, la cardiotoxicité est étudiée globalement sans que l'on puisse distinguer la part du traitement par Herceptin® de la part d'autres facteurs. Or, s'il est certain que les baisses de la FEVG apparaissant chez les non exposés ne peuvent pas être dues à l'Herceptin®, la quasi superposition des deux courbes après un an de participation laisse penser qu'à partir de là, les exposés sont sensibles aux mêmes facteurs que les non exposés et les baisses de la FEVG qu'ils présentent sont liées plus à ces autres facteurs qu'à l'effet de l'Herceptin®. Les effectifs trop faibles par rapport au nombre de variables d'intérêt, la dépendance qui existe entre plusieurs de ces variables et la relation entre ces courbes, d'abord significativement différentes, puis superposables, n'ont pas permis d'obtenir des résultats probants avec un modèle de hasard proportionnel de Cox.

Pour mieux cibler l'effet de du traitement par Herceptin®, la variable à expliquer objectivant la cardiotoxicité de ce médicament est modifiée : au lieu de la première baisse d'au moins 10 points de la FEVG quel que soit le moment de son apparition (variable Baisse1sup10), l'évènement devient **la baisse d'au moins 10 points de la FEVG dans les 18 premiers mois de participation pour les non exposés, et dans un temps égal à la durée de traitement plus 6 mois pour les exposés** (variable Baisse10PdtTrt).

Comme le montre la Figure 34, le passage de la variable Baisse1sup10 à la variable Baisse10PdtTrt, fait «perdre» quelques évènements dans les deux groupes (7 cas au total) :

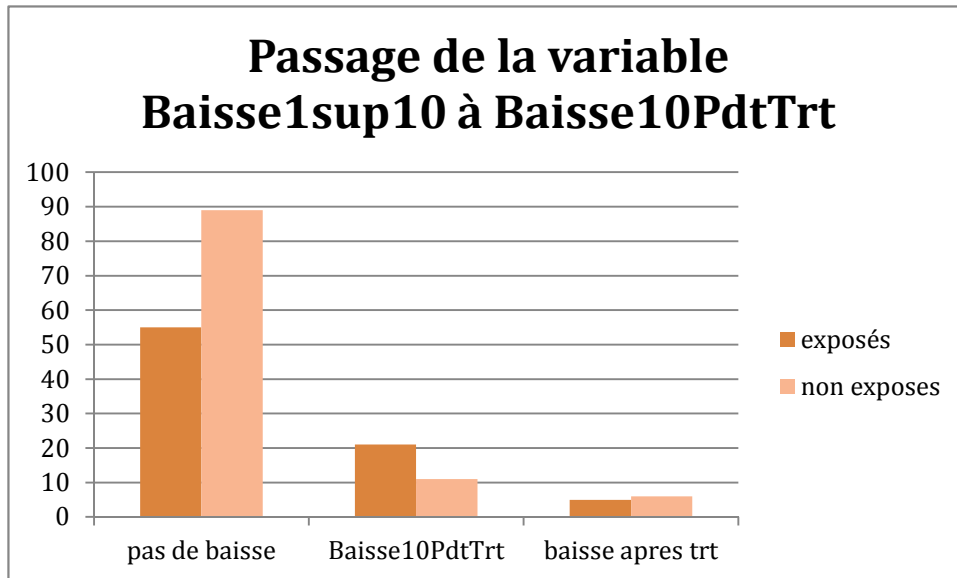


Figure 34 : Diagramme montrant les effectifs de baisse de la FEVG>10 points pendant les 18 premiers mois (Baisse10PdtTrt) et après traitement. Le changement de variable fait perdre 7 cas, mais les baisses de FEVG>10 points restent plus fréquentes dans les 18 premiers mois.

#### 4.2.1 Odds ratio avec cette nouvelle variable à expliquer

<b>Groupe</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	<b>Total</b>
Non expose	95	11	106
Expose	60	22	82
Total	155	33	188

Figure 35 : Effectifs de Baisse de la FEVG>10 points dans les deux groupes pendant les 18 premiers mois de traitement.

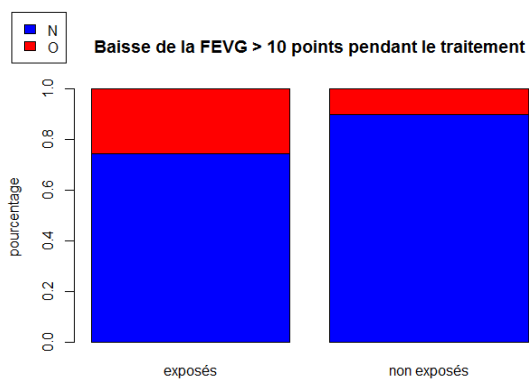


Figure 36 : Répartition de la baisse de la FEVG>10 points pendant le traitement dans les deux groupes. La proportion de baisse de la FEVG>10 points dans les 18 premiers mois est plus importante chez les exposés.



<b>Groupe</b>	<b>Estimate</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>
Non Expose	1.000000	NA	NA
Expose	3.166667	1.43337	6.995946

Figure 37 : Odds ratio en terme de baisse de FEVG>10 points dans les 18 premiers mois avec intervalle de confiance à 95%.

Les exposés ont environ plus de 3 fois plus de chances que les non exposés de voir leur FEVG baisser de plus 10 points dans les 18 premiers mois. Cette valeur de 3 est significative puisque l'intervalle de confiance à 95%, [1,433 ; 6,996] ne contient pas la valeur 1 (Khi-2 :  $p < 0,005$ ).

#### 4.2.2 Analyses uni variées

Avant l'étude multi variée permettant d'analyser le rôle d'éventuels cofacteurs ou facteurs de confusion, des analyses uni variées peuvent faciliter la sélection des variables à incorporer au modèle.

La Figure 38 regroupe les différentes variables utilisées dans l'analyse uni variée.

Aucune variable ne montre de différence significative (à 5%) entre le groupe présentant une baisse de plus de 10 points de la FEVG au cours des 18 premiers mois et le groupe ne présentant pas de baisse de plus de 10 points de la FEVG au cours des 18 premiers mois.

Néanmoins, les variables surlignées en orange et en jaune, montrant une différence avec un risque alpha entre 0,06 et 0,30 devraient à priori être incluses dans le modèle multi varié : ChimTypeNeoAdj, Cholestérol, Localisation, SBR, Hormonothérapie.

Variables quantitatives				baisse vs pas de baisse	
Variable	Type	~Baisse1sup10	Baisse1sup10	p	signif.
AGE_AU_DIAG	quantitative	48,7	49,8	0,62	NS
Dose en gy	quantitative	50,18	50,06	0,84	NS
Dose totale Anthracycline	quantitative	393,52	396,25	0,91	NS
DUREE EXPOSES seulement	quantitative	10,6	9,6	0,35	NS
AnthraAdjNadj	quantitative	407,74	406,25	0,95	NS
TxtTaxAdNadj	quantitative	217,42	206,25	0,71	NS

(ce tableau se poursuit avec le tableau suivant, et la légende correspondante est associée elle aussi au tableau suivant)

Variables qualitatives				baisse vs pas de baisse	
Variable	Niveaux	Pas de baisse > 10 pts	Baisse > 10 pts	p	signif.
RadioTH SG	N   O	78/77	14/18	0,46	NS
RTCT	Concomitante   Sequentielle	11/144	janv-31	0,69	NS
CHIMIO-TYPE - ADJ	N   O	23   132	7   25	0,32	NS
CHIMIO-TYPE - Néo ADJ	N   O	132   23	24   8	0,16	NS
CHIMIO- Dose	Diminuee   Prevue	22   133	2   30	0,38	NS
Rythme prise herceptin	Hebdo.   ttes les 3 sem.	0   4   56	0   2   19	0,65	NS
HTA	N   O	0   112   43	1   23   9	0,96	NS
CHOL	N   O	0   143   12	1   26   6	0,09	*
DIAB	N   O	0   138   17	1   31   1	0,32	NS
OBESITE	N   O	0   137   18	1   29   3	1	NS
TABAC	N   O	0   132   23	1   28   4	1	NS
Réglée	N   O	92   63	20   12	0,74	NS
T	0   1   ...   NA	11/39/66/20/8	4/8/11/7/1	0,54	NS
N	0   1   2   NA	94   44   4	21   9   0	1	NS
Localisation : droit ou gauche	Droit   Gauche	46   49	3   8	0,22	NS
Canalaire invasif	N   O	26   129	8   24	0,27	NS
Lobulaire invasif	N   O	131   24	27   5	1	NS
CCIS	N   O	109   46	21   11	0,60	NS
SBR	1   2   3   NA	6   30   113	2   10   20	0,24	NS
CHIR - Type	Conservatrice   Mammectomie   Pamectomie	85   67   3	20   11   1	0,42	NS
Hormonothérapie	N   O	63   92	17   15	0,24	NS
CMI	N   O	52/103	sept-23	0,55	NS

Figure 38 : Tableau regroupant les variables étudiées dans l'analyse uni variée. Aucune différence significative (à 5%) entre le groupe présentant une baisse de plus de 10 points de la FEVG au cours des 18 premiers mois et le groupe ne présentant pas de baisse de plus de 10 points de la FEVG au cours des 18 premiers mois. Les variables surlignées en orange et en jaune montrent des différences avec un risque alpha entre 0,06 et 0,3 et peuvent être incluses dans l'analyse multi variée.

La Figure 39 montre (en rose) les dépendances entre certaines variables qualitatives. Elles sont assez nombreuses pour gêner l'analyse multi variée. En gris, les variables qualitatives qui ne devraient pas être dans le modèle multi varié.

	HTA	Chol	Diab	Obesite	Tabac	CCIS	SBR	LobulaireInvasif	CanalaireInvasif	ChirType	Hormonotherapie	ChimDose	RadioThSG	RTCT	ChimTypeAdj	ChimTypeNeoAdj	T_tnm	N_tnm	Reglee	CMI
HTA		0,003	0,000	0,002	0,810	0,856	0,539	0,819	0,496	0,941	0,731	0,607	0,734	0,295	0,250	0,178	0,481	0,437	0,000	1,000
Chol	0,003		0,051	0,386	1,000	0,781	0,882	1,000	0,741	1,000	0,796	0,696	0,433	1,000	1,000	0,741	0,023	0,693	0,015	0,587
Diab	0,000	0,051		0,075	0,134	1,000	0,882	0,296	0,484	0,038	0,293	1,000	0,606	1,000	0,478	0,311	0,208	0,836	0,015	0,399
Obesite	0,002	0,386	0,075		0,078	0,428	0,015	1,000	1,000	0,565	0,805	1,000	1,000	1,000	0,741	0,742	0,933	0,492	0,214	1,000
Tabac	0,810	1,000	0,134	0,078		0,065	0,366	1,000	1,000	1,000	1,000	0,525	0,667	0,671	0,040	0,018	0,507	0,368	0,662	0,817
CCIS	0,856	0,781	1,000	0,428	0,065		0,635	0,042	0,135	0,037	0,140	0,459	0,745	1,000	0,190	0,385	0,904	0,677	1,000	0,726
SBR	0,539	0,882	0,882	0,015	0,366	0,635		0,844	0,786	0,202	0,231	0,473	0,154	0,221	0,582	0,786	0,436	0,810	0,834	0,539
LobulaireInvasif	0,819	1,000	0,296	1,000	1,000	0,042	0,844		0,000	0,841	0,205	0,341	0,403	0,693	0,575	0,420	0,685	0,394	0,835	0,178
CanalaireInvasif	0,496	0,741	0,484	1,000	1,000	0,135	0,786	0,000		0,924	1,000	0,371	0,417	1,000	0,417	0,418	0,671	0,413	0,539	0,129
ChirType	0,941	1,000	0,038	0,565	1,000	0,037	0,202	0,841	0,924		0,822	0,282	0,413	0,641	0,922	1,000	0,000	0,418	0,366	0,006
Hormonotherapie	0,731	0,796	0,293	0,805	1,000	0,140	0,231	0,205	1,000	0,822		0,818	0,757	0,549	0,412	0,543	0,318	1,000	0,210	1,000
ChimDose	0,607	0,696	1,000	1,000	0,525	0,459	0,473	0,341	0,371	0,282	0,818		0,162	0,631	1,000	1,000	0,171	1,000	1,000	1,000
RadioThSG	0,734	0,433	0,606	1,000	0,667	0,745	0,154	0,403	0,417	0,413	0,757	0,162		0,763	0,012	0,024	0,802	0,194	1,000	0,414
RTCT	0,295	1,000	1,000	1,000	0,671	1,000	0,221	0,693	1,000	0,641	0,549	0,631	0,763		0,693	0,691	0,553	0,597	0,357	0,178
ChimTypeAdj	0,250	1,000	0,478	0,741	0,040	0,190	0,582	0,575	0,417	0,922	0,412	1,000	0,012	0,693		0,000	0,000	0,000	0,214	0,007
ChimTypeNeoAdj	0,178	0,741	0,311	0,742	0,018	0,385	0,786	0,420	0,418	1,000	0,543	1,000	0,024	0,691	0,000		0,000	0,000	0,305	0,004
T_tnm	0,481	0,023	0,208	0,933	0,507	0,904	0,436	0,685	0,671	0,000	0,318	0,171	0,802	0,553	0,000	0,000		0,145	0,029	0,004
N_tnm	0,437	0,693	0,836	0,492	0,368	0,677	0,810	0,394	0,413	0,418	1,000	1,000	0,194	0,597	0,000	0,000	0,145		0,041	0,005
Reglee	0,000	0,015	0,015	0,214	0,662	1,000	0,834	0,835	0,539	0,366	0,210	1,000	1,000	0,357	0,214	0,305	0,029	0,041		0,403
CMI	1,000	0,587	0,399	1,000	0,817	0,726	0,539	0,178	0,129	0,006	1,000	1,000	0,414	0,178	0,007	0,004	0,004	0,005	0,403	

Figure 39 : Dépendances entre les différents facteurs. Il apparaît que de nombreuses variables sont interdépendantes (variables en rose) ce qui est susceptible de « gêner » l'analyse multi variées et de donner des résultats peu significatifs.

### 4.2.3 Régression logistique

La régression logistique utilise un modèle multi varié pour expliquer une variable qualitative, le plus souvent binaire, à partir de variables explicatives qui peuvent être qualitatives ou quantitatives. L'intérêt majeur de cette méthode est qu'elle permet de quantifier la force de l'association entre la variable dépendante (à expliquer) et chaque variable indépendante (explicative) en tenant compte de l'effet des autres variables intégrées dans le modèle (« mesure ajustée »).

Il est nécessaire d'éliminer les observations comportant des valeurs manquantes, ce qui porte l'effectif à 167 observations (au lieu des 188 d'origine).

Pour certaines variables, les valeurs sont regroupées sur deux niveaux en fonction de leurs distributions par rapport à la variable dépendante :

- SBR : "3" et "<3"
- ChirType : "Conservatrice" et "Non-conservatrice")
- T\_tnm : ">2" et "<=2"
- N\_tnm : "0" et ">0")

Le meilleur modèle trouvé donne les coefficients suivants (avec leur p) regroupés dans la Figure 40 :

	<b>Estimate</b>	<b>Std. Error</b>	<b>z value</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
(Intercept)	0.308455	1.756799	0.176	0.86063
Groupecas	1.435211	0.521773	2.751	0.00595**
DoseTotAnthracycline	-0.007660	0.003846	-1.992	0.04640*
TxtTaxAdjNAdj	-0.009413	0.003584	-2.626	0.00864**
CholO	1.266580	0.663692	1.908	0.05634.
DiabO	-1.909384	1.209182	-1.579	0.11432
CCISO	-0.670754	0.520538	-1.289	0.19754
ChimDosePrevue	1.910172	1.111082	1.719	0.08558.
ChimTypeNeoAdjO	2.028903	0.758508	2.675	0.00748**
N_tnm0	0.687774	0.544646	1.263	0.20666

---

Signif. codes: '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1

Figure 40 : Coefficients utilisés dans le modèle multi varié de régression logistique. Seules les variables « groupe cas, DoseTotAnthracycline, TxtTaxAdjNAdj, ChimiotypeNeoAdj » semblent significatives.

La Figure 41 donne les odds ratios obtenus en calculant l'exponentielle des coefficients du modèle. L'intervalle de confiance à 95% de ces odds ratios coïncide avec la significativité des coefficients (p) : seuls les odds ratios dont l'intervalle de confiance ne contient pas 1 sont à prendre en compte.

	<b>odds ratio</b>	<b>2.5 %</b>	<b>97.5 %</b>
(Intercept)	1.3613208	0.042347684	48.4798037
Groupe expose	4.2005327	1.559768550	12.2701116*
DoseTotAnthracycline	0.9923693	0.984204808	0.9995057*
TxtTaxAdjNAdj	0.9906308	0.982776924	0.9971237*
CholO	3.5486952	0.943915858	13.2879223
DiabO	0.1481716	0.006581749	1.0585199
CCISO	0.5113231	0.176333670	1.3771559
ChimDosePrevue	6.7542510	1.019969936	89.8347719
ChimTypeNeoAdjO	7.6057372	1.836804854	38.7728021*
N_tnm0	1.9892832	0.709441999	6.1304933

\*Les lignes surlignées correspondent aux odds ratio dont l'intervalle de confiance ne contient pas 1.

Figure 41 : Odds ratio avec intervalle de confiance à 95% pour chaque coefficient du modèle. Les variables DoseTotAnthracycline et TxtTaxAdjNAdj (dose totale de Taxanes) auraient un effet très faiblement protecteur (< 1).

La régression logistique sur les exposés seulement ne donne rien de probant du fait des effectifs trop faibles en regard du nombre de variables explicatives et de leur interdépendance. La variable qui semblerait la plus influente sans avoir d'effet significatif ( $p = 0,066$ ) est la variable ChimTypeNeoAdj, en accord avec les résultats précédents sur les exposés et les non exposés.

### 4.3. Réversibilité de la cardiotoxicité.

Sur 188 patients (exposés + non exposés), 33 ont présenté une baisse de la FEVG supérieure à 10 points au cours du traitement (durée du traitement + 6 mois pour les exposés, 18 mois pour les non exposés). Un patient avec plusieurs valeurs manquantes ayant été sorti de l'étude, nous retenons 32 patients présentant cette baisse, 21 parmi les exposés et 11 parmi les non exposés.

Nous avons retenu comme définition de la réversibilité de la cardiotoxicité, le fait que la moyenne des mesures de FEVG après la période de traitement est égale ou supérieure à 60%, valeur communément admise comme seuil de la normalité.

La Figure 42 montre les effectifs de cette réversibilité et il semblerait que cette toxicité soit réversible chez les exposés. ( $p=0,05$ )

Réversibilité	N	NA	O
Exposé	3	8	10
Non exposé	1	9	1

Figure 42 : Réversibilité de la baisse de la FEVG après traitement. La baisse de FEVG est réversible chez les exposés ( $p=0,05$ ).

### 4.4. Devenir des patients

Chez les exposés, on compte 7 décès et 12 perdus de vue, tandis que chez les non exposés, il n'y a que 2 décès et 5 perdus de vue, mais 9 «méta» (apparition de métastases) (\*IC= Insuffisance cardiaque

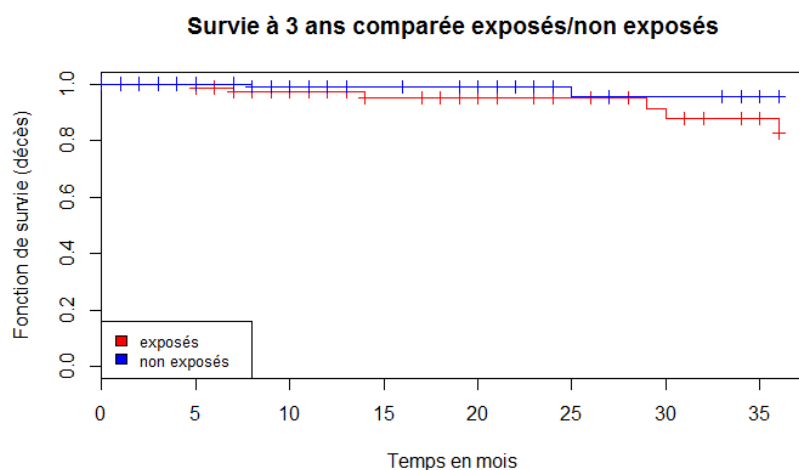
Figure 43)

Devenir	DCD	DCD IC*	META	PDV	RCC	RCC PDV	RLR	RLR PDV
Exposé	6	1	0	5	58	6	4	1
Non exposé	2	0	9	1	90	0	4	0

\*IC= Insuffisance cardiaque

Figure 43 : Devenir des patients. Il y a globalement plus de perdus de vue chez les exposés et plus de patients métastatiques chez les non exposés.

Dans la Figure 44, il y a très peu de décès à trois ans, autant chez les exposés que chez les non exposés et la différence entre les deux courbes n'est pas significative. Notre effectif est trop faible pour approcher l'influence de l'Herceptin® en terme de survie globale dans notre échantillon.



**Figure 44 : Survie comparée exposés/non exposés en terme de décès à 3 ans. Il ya très peu de décès dans les deux groupes et la différence entre les deux courbes n'est pas significative et ne permet pas de se prononcer sur l'influence de l'Herceptin® en terme de survie globale dans notre échantillon.**

La cardiotoxicité apparue pendant le traitement ne semble pas responsable des décès chez les exposés (sauf 1 ?) :

Exposés	Devenir	DCD	DCD ic	META	PDV	RCC	RCC PDV	RLR	RLR PDV
Baisse10PdtTrt									
N		7	1	8	5	124	4	5	1
O		1	0	1	1	24	2	3	0

**Figure 45 : Devenir des patients selon la baisse de la FEVG>10 points pendant le traitement. La cardiotoxicité apparue pendant traitement ne semble pas être à l'origine des décès chez les exposés sauf un cas de décès par insuffisance cardiaque qui n'a pas présenté de baisse de la FEVG pendant traitement.**

Le petit nombre de décès et des autres modalités de devenir que la rémission complète ne permet pas d'analyser statistiquement les facteurs pouvant influencer le devenir. Il est notable que la dose totale moyenne de Taxanes (TxtTaxAdjNAdj) est très significativement différente chez les décédés (355mg/m<sup>2</sup>) et chez les vivants (203mg/m<sup>2</sup>) avec un  $p < 0,001$  et ce en adjuvant comme en néo adjuvant.

## 5. Discussion

Le Trastuzumab a montré un bénéfice en terme de survie dans le cancer du sein HER2+ que ce soit en phase métastatique ou en utilisation adjuvante. Toutefois, ce produit a révélé un potentiel cardiotoxique non négligeable : environ 20% d'insuffisance cardiaque symptomatique et environ 8% de baisse de la FEVG (28, 30). Ces constatations ont amené à une modification des pratiques. En effet, l'association concomitante d'une chimiothérapie par Anthracycline et Trastuzumab a été bannie et une surveillance cardiaque au moins trimestrielle a été instaurée.

La population de notre étude a des caractéristiques propres en terme d'âge moyen au diagnostic et de facteurs de risque cardiovasculaire. Nous avons tenté d'évaluer la cardiotoxicité de ce produit dans cette population particulière.

### Nos résultats

Dans notre étude, la cardiotoxicité a été définie comme une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) de plus de 10 points quelle que soit la valeur de la FEVG de base. Nous n'avons pas accès aux signes cliniques d'une éventuelle dysfonction cardiaque selon les critères de la NYHA. Dans le groupe exposé nous avons considéré cette baisse à partir de la dernière mesure de la FEVG réalisée avant le début du traitement par Herceptin®. Dans le groupe non exposé, la valeur de la FEVG mesurée avant toute chimiothérapie a servi de valeur de référence.

Tout temps confondu, 27 patientes du groupe exposé sur 82 soit 32,90% ont présenté une baisse de la FEVG supérieure à 10 points. 17 patientes sur 106 soit 16,04% ont aussi présenté cette baisse dans le groupe non exposé. Grâce au calcul de l'odds ratio et sans se préoccuper d'éventuels cofacteurs, nous avons pu mettre en évidence que les exposés ont 2,5 fois plus de chance de voir leur FEVG baisser de plus de dix points que les non exposés. Cette valeur est significative ( $p < 0,01$ ) et l'intervalle de confiance est à 95% [1,284; 5,143]. La baisse de la FEVG supérieure à 10 points a nécessité l'arrêt du traitement par Herceptin® chez 7 patientes et l'arrêt de la chimiothérapie classique chez 2 patientes.

Toutefois, nous ne connaissons pas la cause de cet arrêt. Apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque selon les critères de la NYHA ? Poursuite de la diminution de la FEVG ?

Notre résultat semble être en accord avec ceux de la littérature, en terme de proportion de baisse de la FEVG.

### Revue de la littérature

Dans l'étude combinée NSABP B-31/NCCTG N9831 publiée en 2005, Romond et al. ont comparé un groupe traité par Doxorubicine et Cyclophosphamide suivi par du Paclitaxel à un groupe soumis au même protocole avec ajout de Trastuzumab débuté en même temps que la chimiothérapie par Taxane. Ils décrivent, une baisse de la FEVG de plus de 10% (ou d'au moins 5% mais avec signes cliniques d'insuffisance cardiaque selon la NYHA) plus fréquente dans le groupe traité par Trastuzumab. Pour l'étude NSABP, où les protocoles de traitement étaient sensiblement comparables, cette même baisse de la FEVG était également plus importante dans le bras Trastuzumab (5% en moyenne dans l'étude NSABP et 8,5% dans l'étude NCCTG,  $p < 0,0001$ ) (35).

Dans l'étude BCIRG menée par Slamon et al. parue en 2011, les patientes ont été randomisées dans trois groupes recevant des traitements différents. Nous ne considérons ici que les deux premiers groupes car ils sont les plus proches des régimes de traitement pratiqués dans notre étude. Le premier groupe recevait une chimiothérapie classique à base de Doxorubicine et de Cyclophosphamide suivi par du Docetaxel. Le deuxième groupe était soumis au même protocole avec administration concomitante de Trastuzumab au Docetaxel.

Les évènements cardiaques étaient définis par des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive selon la NYHA ou une baisse asymptomatique de plus de 10% de la FEVG par rapport à la FEVG de départ. Là aussi, une baisse de plus de dix points de la FEVG a été observée chez 18,6% des patientes dans le groupe Trastuzumab contre 11,2% dans le groupe observation ( $p < 0,001$ ) (37).

L'étude HERA de Piccart-Gebhart et al. dont les résultats partiels parus en octobre 2005 et les résultats définitifs en septembre 2013 comparaient des durées de traitement : un an de traitement par Trastuzumab versus deux ans, chez des patientes ayant eu une chirurgie, une radiothérapie et au moins 4 cycles de chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante. La cardiotoxicité était définie par un décès d'origine cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive sévère symptomatique ou asymptomatique selon les critères de la NYHA et une baisse de la FEVG d'au moins 10% par rapport à valeur initiale ou une baisse d'au moins 50%. Il est apparu que 4,1% des patientes traitées par Trastuzumab pendant un an ont présenté une baisse d'au moins 10% de leur FEVG contre 2,21% dans le groupe d'observation. Pour les patientes traitées par Trastuzumab pendant deux ans, les résultats ont montré que la baisse était encore plus fréquente dans le bras Trastuzumab 2 ans (7,1%) (34,48).

D'autres études telles que FinHER avaient un effectif trop faible pour avoir une puissance statistique suffisante(49).

### **Des résultats peu comparables mais cohérents**

Les différentes études citées ci dessus ne sont pas totalement comparables entre elles. Elles diffèrent en terme de protocole et de durée de traitement mais aussi de monitoring et de définition de la cardiotoxicité.

Notre étude n'était pas non plus comparable aux précédentes dans le sens où tous les régimes de traitement sans distinction, mais comportant du Trastuzumab, ont été pris en compte. Le groupe exposé et le groupe non exposé étaient malgré tout comparables en terme de proportion et de type de traitement utilisé. De plus, notre définition de la cardiotoxicité ne comportait pas de signes cliniques permettant de préciser le caractère symptomatique ou non de la baisse de la FEVG. Même si notre résultat est significatif, il serait intéressant de réaliser un travail où les évènements cardiaques seraient également définis par des signes cliniques d'insuffisance cardiaque selon les critères de la NYHA. Cela permettrait d'affiner le type de dysfonction cardiaque (symptomatique ou non) et de connaître le nombre de patientes relevant d'un traitement médical de l'insuffisance cardiaque. Les régimes de traitement devraient aussi être mieux définis (c'est à dire comparant un seul régime de traitement avec Trastuzumab ou non) afin d'obtenir des résultats plus précis et plus comparables à ceux de la littérature.

En tenant compte de toutes les réserves évoquées ci dessus, toutes les études semblent s'accorder. Il y'a plus de chance de voir apparaître une baisse de la FEVG, qu'elle soit symptomatique ou non, chez les patientes traitées par Trastuzumab (globalement 5 % de dysfonction cardiaque et 2 % d'insuffisance cardiaque symptomatique) (35, 50).



### **Une cardiotoxicité temps dépendante.**

Dans un second temps nous nous sommes interrogés sur une éventuelle cardiotoxicité «temps dépendante». La réalisation de courbe de survie a montré qu'outre, une part de diminution de FEVG de plus de 10 points significativement plus fréquente chez les exposés que chez les non exposés, cette baisse survenait essentiellement dans les 12 premiers mois après le début du traitement, notre étude allant jusqu'à 70 mois. Même si la durée de l'étude portait sur 10 ans, nous n'avions pas assez de valeur de la FEVG disponibles après 6 ans de suivi.

Après 12 mois, ce signe de cardiotoxicité, apparaît avec la même fréquence dans les deux groupes. On peut interpréter cela comme une limitation dans le temps de l'effet cardiotoxique du Trastuzumab.

Il faut noter que du fait de la construction de notre étude, il y a un grand nombre de perdues de vue (13) à partir de 12 mois. On ne sait pas quel est leur devenir. La probabilité n'est pas nulle que, dans la deuxième partie de ces courbes, on puisse avoir plus de baisse de la FEVG chez les exposés (ou les non exposés) si toutes avaient participé aussi longtemps. Cette réserve doit être prise en compte dans l'interprétation.

Dans cette approche, la cardiotoxicité est étudiée globalement sans que l'on puisse distinguer la part du traitement par l'Herceptin® de la part d'autres facteurs.

Pour mieux cibler l'effet du traitement par Herceptin®, nous avons modifié la variable à expliquer objectivant la cardiotoxicité de ce médicament. Au lieu de la première baisse de plus de 10 points de la FEVG quel que soit le moment de son apparition (variable Baisse1sup10), l'évènement est devenu la baisse de plus de 10 points de la FEVG dans les 18 premiers mois de participation pour les non exposés, et dans un temps égal à la durée de traitement plus 6 mois pour les exposés (variable Baisse10PdtTrt). Il en ressort que les exposés ont plus de 3 fois plus de chances que les non exposés de voir leur FEVG baisser de plus 10 points dans les 18 premiers mois. Ceci implique que la cardiotoxicité dans les 18 premiers mois serait due à l'utilisation de l'Herceptin®.

Dans la littérature, les études comparées NSABP et NCCTG donnent des résultats jusqu'à trois ans après début du traitement. Elles montrent que la totalité des évènements cardiaques ont une incidence cumulée maximale entre un an et deux ans de traitement (35). L'étude BCIRG quant à elle, a une médiane de suivi de 4 ans post début du traitement. Il apparaît là encore, que la baisse de la FEVG a une fréquence maximale dans les 12 premiers mois (37). L'étude HERA proposant un suivi jusqu'à 8 ans post randomisation a également montré une incidence cumulative des évènements cardiaques symptomatiques maximale dans la première année de traitement. Pour l'ensemble des évènements cardiaques (baisse de la FEVG incluse), l'incidence est maximale jusqu'à la deuxième année de traitement. Ceci correspond donc au temps de traitement par Trastuzumab. Après 12 à 24 mois post randomisation, cette incidence reste stable dans les deux groupes et ce jusqu'à huit ans (48).

L'ensemble des résultats évoqués dans notre travail tend à corroborer ceux des grandes études. Les évènements cardiaques apparaissent le plus souvent dans les 12 premiers mois après début du traitement ce qui correspond fréquemment à la durée de l'exposition au Trastuzumab. Au delà, leur incidence se stabilise.

## Une cardiotoxicité réversible ?

La cardiotoxicité liée au Trastuzumab semble avoir une caractéristique particulière : sa réversibilité. L'étude de Ewer, Vooletich et al. publiée en 2005 s'est intéressée spécifiquement à la réversibilité de cette cardiotoxicité. La moyenne de la FEVG après traitement par Doxorubicine approchait les 61%. Après 4,5 mois de traitement par Trastuzumab, elle était diminuée à 43%. Un mois et demi après l'arrêt du traitement, la FEVG était remontée à 56%. 32 des 38 patientes suivaient alors un traitement médical standard de l'insuffisance cardiaque et 6 patientes ne prenaient aucun médicament. Une ré ascension de la FEVG a été observée chez 37 des 38 patientes incluses dans l'étude. 25 d'entre elles ont recommencé leur traitement par Herceptin®. Seulement 3 patientes ont eu une nouvelle dysfonction de la FEVG (51). Les études pivotales en adjuvant tendent également à confirmer cette réversibilité dans la majorité des cas.

Dans notre travail, compte tenu d'un faible effectif, nous avons défini la réversibilité de la cardiotoxicité par le fait que la moyenne des mesures de FEVG après la période de traitement est égale ou supérieure à 60% (valeur communément admise comme seuil de normalité) et pas seulement les valeurs de la FEVG revenues à leur valeur initiale. Selon cette définition, la réversibilité de la cardiotoxicité a été observée pour au moins presque la moitié des exposées, 8 patientes n'ayant pas assez de mesures pour l'évaluer ; tandis que chez les non exposées, la réversibilité de la cardiotoxicité n'est avérée que chez une seule patiente, 9 d'entre elles n'ayant pas assez de mesures pour l'évaluer. Une patiente est décédée d'une cardiotoxicité aiguë dans le groupe Trastuzumab.

Sous l'hypothèse que les perdues de vue ont les mêmes chances de réversibilité chez les exposées et les non exposées, la différence est significative (test exact de Fisher :  $p < 0,05$ ) au profit des exposées. Cette réversibilité serait-elle caractéristique de la cardiotoxicité due à l'Herceptin® ? Cette hypothèse tendrait à être expliquée par le mécanisme de la cardiotoxicité du Trastuzumab selon la théorie des «deux évènements». En effet, le Trastuzumab cible le récepteur tyrosine kinase HER2 réduisant sa capacité de signalisation intracellulaire (52). En plus du pouvoir de régulation de la croissance cellulaire, de la prolifération et de la survie, HER2 semble également impliqué dans la fonction myocardique par la prolifération des cardiomyocytes (53). Ainsi, chez les rongeurs et les humains, une baisse des taux myocardiques d'HER2 était corrélée à une dépression de la fonction cardiaque. Pour étayer ce propos il a été démontré que le taux d'HER2 se rétablissait lors de la récupération de la fonction myocardique (19, 54, 55). Les cardiomyocytes «signalés» par HER2 et HER4 seraient protégés de l'apoptose (56, 57). C'est ainsi que l'hypothèse des «deux évènements» a été proposée pour expliquer la cardiotoxicité induite par le Trastuzumab. La surcharge hémodynamique ou la toxicité cardiaque de l'Anthracycline activeraient les voies du stress cardiaque. Ces dernières induiraient l'activation des voies de la mort cellulaire. Elles sont généralement interrompues par l'activation de HER2 et HER4 (58). L'inhibition de «l'anti apoptose» induite par le Trastuzumab conduirait à l'apparition d'une insuffisance cardiaque. L'arrêt du traitement et donc l'arrêt de l'inhibition des voies de signalisation serait à l'origine de la récupération de la fonction cardiaque.

Sur les 15 patientes pour lesquelles la FEVG est revenue à la normale, il n'est pas possible de conclure statistiquement sur un effet de telle ou telle variable en faveur de la réversibilité. De simples dénombrements laissent penser que les antécédents (HTA, cholestérol, diabète et tabac) pourraient jouer un rôle, que le type canalaire invasif serait plus favorable que le type lobulaire, tandis que la chimiothérapie néo adjuvante serait défavorable. Mais les effectifs sont vraiment trop petits affirmer tout cela.

## Etude des cofacteurs de cardiotoxicité

Les facteurs de risque pouvant potentialiser ou aggraver la toxicité cardiaque du Trastuzumab ont été analysés dans les études précitées.

L'étude NSABP a mis en évidence qu'une FEVG de départ et/ou une FEVG post traitement par Anthracycline inférieure à 55% était un facteur prédisposant à la survenue d'une insuffisance cardiaque ( $p < 0,0001$ ). Il en est de même pour un âge au diagnostic supérieur à 50 ans ( $p = 0,03$ ) et la présence d'une hypertension artérielle traitée ou non ( $p = 0,07$ ). La race, la radiothérapie sein gauche, le diabète, l'hypercholestérolémie et le tabac n'ont quant à eux pas montré d'influence significative (50).

Les résultats sont comparables dans l'étude NCCTG en ce qui concerne l'âge et la FEVG de départ (59). L'hypertension artérielle et l'indice de masse corporelle ne seraient pas des facteurs de risque. L'étude HERA retrouvait une majoration significative du risque cardiaque chez les patientes ayant reçu une dose cumulée d'Anthracycline importante, et en cas de FEVG de base inférieure à 60% (48). La radiothérapie de la Chaîne Mammaire Interne est reconnue comme un facteur de risque de survenue d'une cardiomyopathie lors d'un traitement par Anthracycline. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de recherches sur l'influence de ce facteur en cas de traitement par Trastuzumab.

Dans notre cohorte, nous avons également essayé de déterminer l'influence des différentes variables étudiées sur cette cardiotoxicité. Notre attention s'est particulièrement portée sur les facteurs de risque cardiovasculaire puisque leur sur proportion est spécifique à la population de notre étude. Les types de traitement (chimiothérapie, radiothérapie, type de chirurgie) ont également été pris en compte. Toutefois, aucun résultat probant n'a été trouvé. En terme de facteurs de risque cardiovasculaire, notre étude est trop petite et il existe une forte interdépendance entre les facteurs étudiés.

Selon la régression logistique, seules les variables «dose totale d'Anthracycline» (DoseTotAnthracycline) et «dose totale de Taxane» (TxtTaxAdjNAdj) auraient un effet très faiblement protecteur ( $< 1$ ). Une unité en plus (de la moyenne) d'une de ces doses totales donnerait une chance supplémentaire de 1 pour mille de ne pas avoir de baisse de la FEVG.

Cet effet est paradoxal car les Anthracyclines sont connues pour avoir une toxicité cardiaque dose dépendante par le biais d'un stress oxydatif. La production de radicaux libres semble être à l'origine d'atteintes irréversibles observées au niveau des cardiomyocytes (60). Une dose cumulée d'Anthracycline supérieure à 550 mg/m<sup>2</sup> accroît le risque de développer une toxicité cardiaque (61). Les Taxanes peuvent également être associés à des dysfonctions ventriculaires et à l'apparition d'une insuffisance cardiaque aigue dans les 48h suivant l'exposition. De plus, les Taxanes potentialiseraient la cardiotoxicité des Anthracyclines en augmentant les concentrations plasmatiques. Pour cela un délai est souvent observé entre la prise des deux traitements (60).

Dans l'essai BCIRG, les baisses de la FEVG sont apparues moins fréquentes dans le groupe Taxane-Trastuzumab (9,4%) que dans le groupe Anthracycline-Taxane (11,2%) et le groupe Anthracycline-Taxane-Trastuzumab (18,6%). Cette différence est significative entre les trois groupes ( $p < 0,001$ ) (37). Cela laisse penser que l'association

des Taxanes au Trastuzumab est potentiellement moins cardiotoxique que lorsqu'une Anthracycline est utilisée. Il n'apparaît toutefois pas d'effet «protecteur». La seule hypothèse que nous puissions formuler est que l'absence de traitement par Trastuzumab explique cet «effet protecteur».

Ce résultat est peut être davantage lié à la compétition statistique entre les facteurs qu'à un réel effet pharmacologique des Anthracyclines ou des Taxanes. Néanmoins, ce très léger effet est significatif.

Ce qui semble devoir être retenu, c'est l'effet de l'exposition à l'Herceptin® (exposées vs non exposées) avec un odds ratio de 4,2 et l'effet de la chimiothérapie en néo adjuvant avec un odds ratio de 7,6 mais un très large intervalle de confiance (ne contenant pas 1 toutefois). Ces deux résultats semblent évoquer que l'exposition à une chimiothérapie néo adjuvante puis à une chimiothérapie par Herceptin® serait susceptible d'augmenter le risque d'apparition d'une diminution de la FEVG. On pourrait penser que les chimiothérapies néo adjuvantes, souvent à base d'Anthracycline, débutées plus tôt dans le traitement exposeraient déjà le myocarde à une toxicité qui une fois installée est irréversible et serait potentialisée par l'introduction d'un traitement par Herceptin®.

Aucun résultat traitant de la place du traitement néo adjuvant dans la cardiotoxicité n'a été retrouvé dans la littérature. Cette interprétation est faite avec toutes les réserves évoquées plus haut.

### **D'autres moyens de surveillance**

Les chercheurs ont également tenté de mettre en évidence des facteurs prédictifs de la cardiotoxicité du Trastuzumab : les biomarqueurs et les facteurs génétiques. Une attention particulière a d'abord été portée à l'utilisation de la Troponine dans le cas d'une cardiotoxicité associée à une chimiothérapie par Anthracycline. Les études réalisées ont montré que les taux de Troponine I sont accrus chez environ 33% des patientes après chimiothérapie par forte dose d'Anthracycline. Ce taux est associé à l'apparition d'une FEVG réduite au cours de l'année suivant le traitement (62, 63). Aucune étude concernant l'utilisation de la Troponine n'a inclus des patientes traitées par Trastuzumab pour l'instant.

Le proBNP (proBrain Natriuretic Peptide) a aussi montré qu'il était un prédicteur de la dysfonction cardiaque induite par Anthracycline (64). Il n'a pas encore été étudié de façon extensive comme facteur prédictif de la cardiotoxicité du Trastuzumab. Une étude a utilisé le NT-proBNP (N-Terminal-Pro BNP) pour examiner les réponses hémodynamiques des patientes à la perfusion d'Herceptin® (65). Les patientes avec un taux de NT-proBNP initialement élevé présentaient un volume d'éjection systolique, un débit cardiaque et une résistance vasculaire systémique accrus immédiatement après la perfusion. Ces résultats seraient en faveur d'un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque chez les patientes avec un taux de proBNP élevé. Il semble évident que des études à plus large échelle et incluant plus de critères sont nécessaires pour clarifier le rôle du pro BNP en tant que facteur prédictif des cardiomyopathies liées au Trastuzumab.

En France l'étude SIGNAL est en cours. Elle cherche entre autres, à identifier des déterminants de résistance ou de sensibilité et de toxicité cardiaque après un traitement adjuvant incluant l'Herceptin® (66).

Il faut également évoquer les différentes méthodes utilisées dans les études de phase III pour mesurer la fonction cardiaque. Ce fait pourrait être partiellement à l'origine des différences en terme de taux de baisse de la FEVG retrouvées entre les divers essais. L'échographie cardiaque présente de nombreux avantages : un moindre coût, une réalisation rapide et simple. Toutefois, elle est opérateur dépendant et les résultats ne sont donc peut être pas toujours fiables. La scintigraphie et l'IRM cardiaque semblent plus sensibles, mais leur coût est plus important et leur réalisation plus complexe. L'IRM cardiaque apparaît comme la méthode la plus fiable pour évaluer la fonction cardiaque bien que l'échographie reste la plus utilisée.

### **Etude du devenir des patientes**

Il est admis que les patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 ont un pronostic plus défavorable que les autres. En effet, le statut HER2 est souvent associé à une progression tumorale plus rapide, une augmentation du potentiel métastatique, un taux de récurrence plus élevé, un temps de rechute plus court, une diminution de la survie ainsi qu'une relative résistance à l'hormonothérapie (67,68).

En terme de devenir, les différentes études de phase III sur l'utilisation du Trastuzumab en adjuvant ont mis en évidence que l'utilisation de l'Herceptin® réduit le risque de récurrence à trois ans de presque 50% et que la mortalité est diminuée d'environ un tiers (35,49). Ce, malgré la différence en terme de population, de type et de séquence de traitement entre les divers essais. Le bénéfice de l'utilisation du Trastuzumab en terme de survie et de survie sans récurrence reste supérieur au risque de cardiotoxicité. Du fait du faible échantillon de notre étude, nous n'avons pas pu obtenir de résultat statistiquement significatif en terme de survie. Le faible nombre de décès et d'autres modalités que la rémission complète ne permet pas d'analyser statistiquement les facteurs pouvant influencer le devenir.

Toutefois, il est notable que la dose totale moyenne de Taxanes (TxTaxAdjNAdj) est très significativement différente chez les décédées (355) et chez les vivantes (203) avec un  $p < 0,001$ . Cette différence existe en adjuvant comme en néoadjuvant. Outre la potentialisation de la cardiotoxicité des Anthracyclines, le Docetaxel délivré après une certaine accumulation de doses peut provoquer une anasarque (69). Il est à noter que dans notre étude la dose totale de Taxane regroupe les doses de Paclitaxel et de Docetaxel. Il apparaît toutefois que le traitement par Docetaxel est beaucoup plus fréquent dans notre échantillon (en effet seulement une patiente dans le bras non exposé a reçu une dose de 300mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel). La dose maximale de Taxane était de 400mg/m<sup>2</sup> et 5 patientes sont décédées à cette dose contre 3 à la dose de 300mg/m<sup>2</sup>. Ce résultat pourrait être expliqué par les effets indésirables du Docetaxel mais il est possible que les décès soient dus à une autre événement et que ce résultat soit un biais statistique inhérent à notre étude.

### **Le rôle du médecin généraliste**

Cette étude a eu également pour but de tenter de clarifier la conduite à tenir pour le médecin généraliste dans le suivi de ces patientes. En effet, la relation entre le généraliste et l'oncologue est primordiale. L'oncologue à une place prépondérante et indispensable dans la décision, l'initiation et la conduite du traitement. En revanche, une fois la chimiothérapie terminée, le médecin généraliste prend le relais et devient l'acteur principal du suivi. Or, il est souvent peu formé aux types et effets indésirables des chimiothérapies. Le médecin généraliste doit être sensibilisé à la cardiotoxicité du Trastuzumab et au regard des résultats précités, il faudrait essentiellement surveiller les

patientes ayant eu une dysfonction cardiaque nécessitant la mise en place d'un traitement médical de l'insuffisance et celles qui n'ont pas retrouvé une FEVG normale après traitement. Toutefois, cette interprétation est à prendre avec précaution. En effet, des études portant sur un suivi à 10 ou 20 ans post traitement pourraient apporter des résultats différents. Les patientes traitées par Trastuzumab ont souvent eu une chimiothérapie par Anthracycline qui peut être à l'origine d'une dysfonction cardiaque aigüe ou tardive irréversible potentiellement aggravée par le produit. Il semble plus prudent pour nous médecins généralistes, de considérer, qu'à partir du moment où les patients ont reçu une chimiothérapie, il convient de garder à l'esprit une possible cardiotoxicité. L'évaluation et le suivi au même titre que les maladies chroniques reste de mise ; à savoir, au moins une évaluation clinique à chaque consultation et une échographie annuelle.

## 6. Conclusion

Le Trastuzumab a montré son bénéfice en terme de survie globale et de survie sans récurrence dans le cadre d'un traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif. Son principal effet indésirable est une toxicité cardiaque.

A l'île de La Réunion, le Trastuzumab est largement utilisé. Les Réunionnaises atteintes d'un cancer du sein (indépendamment du type de cancer) sont généralement plus jeunes que les métropolitaines. Elles ont également une forte proportion de facteurs de risque cardiovasculaire.

Notre travail a montré que les patientes traitées par Trastuzumab ont 2,5 fois plus de chance d'avoir une baisse de la FEVG de plus de 10% que les patientes non traitées. L'étude a également mis en évidence que les baisses de la FEVG interviennent majoritairement au cours des 12 premiers mois après début du traitement : cela correspond le plus souvent à la durée d'exposition au produit. Ensuite, l'incidence reste stable jusqu'à 6 ans de suivi.

Bien que notre étude ne soit pas entièrement comparable à celles de la littérature du fait d'une construction différente, les résultats restent concordants. Nous avons partiellement répondu à notre hypothèse de départ. Du fait d'un échantillon trop petit et d'une interdépendance marquée entre les différents facteurs de risque cardiovasculaire, l'influence de ceux-ci sur la dysfonction cardiaque n'a pu être mise en évidence. Malgré toutes ces réserves, il semble que le traitement par Herceptin® reste tout de même favorable aux Réunionnaises.

Nous avons beaucoup de données à notre disposition mais certaines variables étaient difficilement comparables car insuffisamment standardisées. Notre étude était rétrospective, nous avons donc beaucoup perdu de vue ce qui a considérablement réduit nos effectifs. Il serait intéressant de réaliser une étude à plus large échelle, incluant les patients traités dans les autres structures hospitalières de l'île et comportant une définition plus précise des événements cardiaques selon des critères radiologiques et cliniques et de suivi. Du fait de la réversibilité de la toxicité cardiaque de l'Herceptin® et de son incidence maximale pendant le traitement, il semblerait que pour le médecin généraliste un suivi spécifique de ces patientes à long terme ne soit pas indispensable sauf en cas de réversibilité partielle ou de dysfonction cardiaque symptomatique. Cette interprétation doit être prise en compte avec précaution. La cardiotoxicité du Trastuzumab a été étudiée au maximum jusqu'à 8 ans post traitement. Nous ne savons pas qu'elle peut être son incidence à plus long terme.

## 7. Bibliographie

- (1) Mansi L, Thiery-Vuillemain A, et al. Safety profile of new anticancer drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010 ; 9(2) ; pp: 301-317.
- (2) Michaïlesco F. Bilan Démographique 2011, Région Réunion. Insee. Disponible sur [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=19625](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=19625).
- (3) Présentation de la région. Insee Réunion. Disponible sur <http://www.insee.fr/fr/regions/reunion/default.asp?page=faitsetchiffres/presentation/presentation.htm>.
- (4) Les professions de santé à Mayotte et à La Réunion. Dossier statistique N°6. Agence Régionale de Santé 2012; pp: 7-9.
- (5) Equipements sanitaires et personnels de santé. Insee La Réunion, 2011.
- (6) Territoires de Santé Réunion Mayotte. Dossier Statistique N°5. Agence Régionale de Santé 2012.
- (7) Tableau de bord : Les cancers à La Réunion. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2009; pp: 15-16.
- (8) Duchemann C, Ricquebourg M. Lettre N°37. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2012.
- (9) Bernede-Bauduin C, Duchemann C. Lettre N°38. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2012.
- (10) Bernede-Bauduin C. Tableau de Bord sur le diabète à La Réunion. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2012; pp: 10-12.
- (11) Ricquebourg M. Tableau de Bord sur l'Hypertension Artérielle à La Réunion. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2012.
- (12) Etude Nationale Nutrition Santé ENNS 2006 : situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectifs et les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS). *InVS* 2007; p:74.
- (13) Tableau de Bord L'Obésité à La Réunion. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2009.
- (14) Le tabagisme à La Réunion, actualisation des indicateurs. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2011.
- (15) Tableau de Bord Cancers à La Réunion. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2009.
- (16) Tableau de Bord Cancers du Sein. Observatoire Régional de Santé La Réunion 2007.
- (17) La Situation du cancer en France en 2011. *Plan Cancer Mesure 6* 2011; p:41.
- (18) Schechter AL, Hung MC, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* 1985 ; 229; pp:976-978.
- (19) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human Breast Cancer: corrélation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogène. *Science* 1987;235(4785); pp:177-182.
- (20) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244; pp:707-712.



- (21) Natha R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy : lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res* 2003; 9(14); pp:5078-5084.
- (22) Fujita T, Doihara H, Kawasaki K, et al. PTEN activity could be predictive marker of trastuzumab efficacy in the treatment of ErbB2-overexpressing breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94; pp:247-252.
- (23) Spector NL, Blacwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27; pp:5838-5847.
- (24) Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo : angiogenic implications for signal transduction therapy of solide tumors. *Am J Pathol.* 1997; 151(6); pp:1523-1530.
- (25) Baselga J, Albanell J, Molina MA, et al. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol* 2001; 28(5 suppl 16); pp:4-11.
- (26) Albanell J, Codony J, Rovira A, et al. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies :Scientific update on trastuzumab and 2C4. *Adv Exp Med Biol* 2003; 532; pp:253-268.
- (27) Dictionnaire Vidal 2012 88ème édition, Herceptin®, pp: 1005-1009.
- (28) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344.
- (29) Cosbleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17.
- (30) Marty M, Cognetti F, Maranchini D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor2-positive metastatic breast cancer administred as first line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(19).
- (31) Kauffman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of post-menopausal women with Human epidermal growth factor receptor2-positive, hormone receptor positive metastatic breast cancer : results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27.
- (32) Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally Advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer : The HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011, 29.
- (33) Baselga J, Cortés J, Sung-Bae K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer : the CLEOPATRA Study Group. *N Engl J Med* 2012; 366, pp:109-119.
- (34) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 ; 353(16); pp: 1659-1672.
- (35) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for opérable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16).
- (36) Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicine and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicine and

cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients : BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 94 (Suppl1).

(37) [Slamon DJ](#), [Eiermann W](#), [Robert N](#), et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. The Breast Cancer International Research Group. *N Engl J Med* 2011; 365(14); pp:1273-1283.

(38) <http://www.roche.com/med-cor-2012-10-01-f.pdf>

(39) Seidman A, Hudis C, Pierri M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20.

(40) Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab related cardiotoxicity : calling into question of reversibility. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(23); p: 3526.

(41) Russell S, Blackwell K, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy : A combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28; pp:3416-3421.

(42) Procter M, Suter T, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28; pp:3422-3428.

(43) Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998; 25 (Suppl10); pp: 72-85.

(44) Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 (Suppl 2); pp: 58-66.

(45) Marty M, Baselga J, Gatzemeier U, et al. Changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) during trastuzumab therapy: A pooled analysis of four trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; p: 72.

(46) Ferrero JM, et al. Cardiac tolerance of the combination paclitaxel-anthracyclines in the context of the management of cancer of the breast. *Bull Cancer* 2003; 90(3); pp: 219-226.

(47) Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24); pp: 2231-2247.

(48) Goldhirsch A, Gelber R, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2013; 382; pp: 1021-1028.

Disponible sur [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61094-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61094-6)

(49) Joensuu H, Kellokumpu-lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine With or Without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8); pp: 809-820.

(50) Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel, With or Without trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast cancer : NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005, vol 23 ; pp.7811-7819.

(51) Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23(31); pp: 7820-7826.

- (52) Freedman NJ, Ginsburg GS. Novel-and « neu » -therapeutic possibilities for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48; pp: 1448-1450.
- (53) Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al. Neureglins promot survival and growth of cardiac myocytes. Persistance of ErbB2 and ErbB4 expression in néonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1998; 273; pp: 10261-10269.
- (54) Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, et al. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium-depressed expression and atenuated activation. *Basic Res Cardiol* 2002; 100; pp: 240-249.
- (55) Rohrbach S, Yan X, Weinberg EO, et al. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis. Differential expression of erbB2 and erbB4 receptor. *Circulation* 1999; 100; pp: 407-412.
- (56) Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest* 2005; 115; pp: 565-571.
- (57) Yan ZZ, Tschopp O, Di-Poi N, et al. Dosage-dépendant effects of Akt/protein kinase Balpha (PKBalpha) and Akt3/PKBgamma on thymus, skin and cardiovascular and nervous system development in mice. *Mol Cell Biol* 2005; 25; pp: 10407-10418.
- (58) Chien KR. Herceptin® and the heart-a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006; 354; pp: 789-790.
- (59) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac Safety Analysis of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With or Without Trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(8); pp:1231-1238.
- (60) Castel M, Despas F, Modesto A, et al. Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. *La presse Médicale*, 2013; 42(1); pp:26-39. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm>. Document téléchargé le 03/06/2013 par SUD REUNION CENTRE HOSPITALIER (86570).
- (61) Elalouani C. Cardiotoxicité à court et à moyen terme des anthracyclines : étude prospective. *M B* 2012; Marrakech, Maroc; Elsevier Masson.
- (62) Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 34; pp: 517-522.
- (63) Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13; pp: 710-715.
- (64) Okumura H, Luchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000; 103; pp: 158-163.
- (65) Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, et al. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity during immunotherapy with trastuzumab. *Int J Cardiol* 2007; (e-published Mar 30).
- (66) Etude SIGNAL-Institut National du cancer. [Protocole version du 10 juillet 2012] Disponible sur [www.e-cancer.fr/component/docman/doc.../2204-protocole-essaisignal](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc.../2204-protocole-essaisignal).
- (67) Benz CC, Scott GK, Sarup JC, et al. Estrogen-dependant, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 24; pp: 85-95.
- (68) Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, et al. Transformation mediated by the human HER-2 gene indépendant of epidermal growth factor receptor. *Oncongène* 1992; 7; pp: 18-66.
- (69) LesTaxanes.Oncoprof.net.Disponiblesur[http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09\\_Chimiotherapie/g09\\_ct13.php](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct13.php)

## 8. Annexes

### **Annexe 1** : Définition des évènements cardiaques selon le CREC :

- diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de 5% et <55% accompagné de signes cliniques de défaillance cardiaque (galop S3 et/ou tachycardie)
- ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de 10% et <55% asymptomatique
- signes fonctionnels cliniques de défaillance cardiaque (œdèmes des membres inférieurs, dyspnée, râles crépitant, turgescence jugulaire et reflux hépato jugulaire)
- cardiomyopathie caractérisée à l'échographie cardiaque ou à la scintigraphie cardiaque par la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche globale ou septale

## **Annexe 2 : Insuffisance cardiaque selon la New York Heart Association(NYHA)**

### **Classification de la NYHA de l'insuffisance cardiaque**

#### **Classe NYHA I :**

Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles.

#### **Classe NYHA II :**

Il existe une petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptômes au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée.

#### **Classe NYHA III :**

Il existe une limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.

#### **Classe NYHA IV :**

Le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort.

## 9. Serment médical

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.