



HAL
open science

**Prescription de Trastuzumab IV dans le carcinome
mammaire métastatique HER2+ : données
épidémiologiques, modalités de prescription, évaluation
de l'efficacité au sein d'un CLCC et proposition d'une
dose IV standardisée**

Thomas Genevée

► **To cite this version:**

Thomas Genevée. Prescription de Trastuzumab IV dans le carcinome mammaire métastatique HER2+ : données épidémiologiques, modalités de prescription, évaluation de l'efficacité au sein d'un CLCC et proposition d'une dose IV standardisée. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01109531

HAL Id: dumas-01109531

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109531>

Submitted on 26 Jan 2015

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.

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988 tient lieu de

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2014 à Bordeaux

par

Thomas GENEVEE

né le 29 octobre 1987 à Fougères (35)

Prescription de Trastuzumab IV dans le carcinome mammaire
métastatique HER2+ : données épidémiologiques, modalités de
prescription, évaluation de l'efficacité au sein d'un CLCC et
proposition d'une dose IV standardisée.

Directeur de thèse :

Madame le Docteur B. LORTAL-CANGUILHEM

Jury

Madame le Professeur M-C. SAUX, PU-PH - Présidente

Monsieur le Docteur F. PUISSET, MCU-PH – Juge

Madame le Docteur AL. DEBRUYNES - Juge

Monsieur le Docteur P. STEIN - Juge

Madame le Docteur R. LEGERON - Juge

REMERCIEMENTS

Je remercie tous les membres du jury

Au professeur M-C. SAUX, Présidente du jury

Professeur des universités

Praticien Hospitalier, CHU de Bordeaux

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur F. PUISSET, membre du jury

Maître de Conférences Universitaires

Praticien Hospitalier, Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse

Pour avoir accepté de juger ce travail et de participer à ce jury

A Madame B. LORTAL, Directrice de thèse

Praticien Hospitalier et chef de service, CRLCC de Bordeaux

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir encadré tout au long de cette année.

Merci pour ta patience, ta disponibilité, ton soutien et tes nombreux conseils.

Je tiens à te témoigner ma plus vive reconnaissance.

A Madame AL. DEBRUYNES, membre du jury

Praticien Hospitalier, CH de Charles Perrens

Pour avoir répondu présent lorsque je t'ai demandé de prendre part à ce jury.

J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi lors de mon semestre passé à tes cotés.

Merci pour ton dynamisme, ta disponibilité et ta bonne humeur.

A Monsieur P. STEIN, membre du jury

Praticien Hospitalier, CRLCC de Bordeaux

Pour avoir accepté spontanément de juger ce travail.

A Mademoiselle R. LEGERON, membre du jury

Assistante Hospitalo-Universitaire, CHU de Bordeaux

Pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Merci pour ton aide, tes bons conseils et ton amitié.

Je remercie également :

Tous les **préparateurs** que j'ai croisés qui ont dû me supporter pendant ces 4 années d'internat.

Mes **co-internes** : Fred, Guigui, Anne toupie, Alichia, Julien, Adeline, Ludivine, Vincent

Merci pour tous ces moments partagés avec vous dans la bonne humeur.

A ma **famille** pour son soutien, ses encouragements et son aide dans la relecture de ma thèse.
A mes parents : Thierry et Annick
A ma grande sœur : Audrey, ma sœur jumelle : Cécile
A mes neveux : Candice et Thibault, le petit dernier

Même si les kilomètres nous séparent, je pense bien fort à vous tous.

A mes **amis d'enfance** que je n'ai jamais perdus de vue: Nico, Guigui, Math, Vanida, Benji
....

A mes **amis de la faculté** de pharmacie de Rennes : Olivier, Tibo, Baba, Agathe, Bibine, Béa, Mamaye, Gaétane, Aude, Matou, Tatanos, Nico, Clem et leurs valeurs ajoutées,
Pour tous ces moments inoubliables passés avec vous à Rennes.
Mes années FAC n'auraient pas été les mêmes sans vous tous, Merci !!!

A mes **amis rencontrés durant ces 4 années d'internat**, trop nombreux pour que je les cite.
Je n'oublierai pas toutes les soirées qu'on a passées ensemble, les apéros du jeudi soir au HOP, les tournois de belotte, les week-ends à la mer, au ski, les AG, les fêtes du vin, les épicuriales, etc...
Pour tous nos fous rires, nos délires, un grand merci à tous !!!

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES	6
LISTES DES TABLEAUX	8
INTRODUCTION	11
ETAT DE L'ART	13
I. Cancer du sein	13
A. Définition du cancer	13
B. Anatomie du sein	13
C. Epidémiologie du cancer du sein	13
D. Facteurs de risques	15
E. Classification histologique du cancer du sein	17
F. Classification TNM	19
G. Facteurs pronostiques du carcinome mammaire	20
1. Facteurs anatomopathologiques pronostiques	20
2. Facteurs biologiques pronostiques	21
3. Facteurs cliniques pronostiques	22
H. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein	23
1. Traitement locorégional non médicamenteux	23
a) Chirurgie	23
b) Radiothérapie	24
2. Traitement systémique médicamenteux	24
a) Hormonothérapie	25
b) Chimiothérapie	27
c) Thérapie ciblée	30
II. Des anticorps monoclonaux au trastuzumab	32
A. Synthèse d'anticorps monoclonal	32
1. Structure	32
2. Production d'un anticorps monoclonal	33
3. Humanisation des anticorps monoclonaux	35
4. Nomenclature des anticorps monoclonaux	36
B. Le trastuzumab	37
1. Une cible : HER2	37
a) Structure	37
b) Fonctionnement de la protéine HER2	38
c) Relation entre l'expression des représentants de la famille HER et le cancer du sein	41
2. Mécanisme d'action anti-tumoral	42
3. Pharmacocinétique du trastuzumab	45
a) Absorption	45
b) Distribution	45
c) Métabolisme et élimination	46
III. Efficacité du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique.	47
IV. Pertinence de l'adaptation de la dose de trastuzumab administré par voie intraveineuse au poids de la patiente	52
A. Stratégies de dose des anticorps monoclonaux	52
B. Est-il préférable d'administrer le trastuzumab IV à une dose normalisée au poids de la patiente plutôt qu'à une dose fixe?	53
PARTIE EXPERIMENTALE	58
I. Introduction	58
II. Objectifs de l'étude	58
III. Matériels et méthodes	59
A. Site de l'étude	59

B.	Méthodologie	59
C.	Outils informatiques	59
D.	Sélection et analyse des patientes	60
E.	Création d'une base de données	61
1.	Création d'une base de données	61
2.	Données recueillies	61
IV.	Résultats et interprétation	66
A.	Photographie de la population à l'étude	66
1.	Population sélectionnée	66
2.	Caractéristiques épidémiologiques des patientes à l'instauration d'un traitement par trastuzumab dans le cadre d'un carcinome mammaire métastatique	67
a)	Age de la population étudiée	67
b)	Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée	67
3.	Caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur	70
4.	Caractéristiques métastatiques de la tumeur	71
5.	Prise en charge thérapeutique antérieure au stade métastatique du carcinome mammaire au sein de la population étudiée.	73
B.	Le trastuzumab dans le carcinome mammaire métastatique	74
1.	Etude des modalités d'utilisation du trastuzumab	74
2.	Prescription du trastuzumab dans la population étudiée	75
a)	Nombre cumulé de cycles de trastuzumab en continu	75
b)	Réintroduction du trastuzumab	77
c)	Délai jusqu'à interruption de la première ligne de traitement comprenant du trastuzumab	79
d)	Survie Globale (SG)	80
C.	Proposition d'une dose standardisée fixe de trastuzumab IV	81
	DISCUSSION GENERALE	82
	CONCLUSION	87
	BIBLIOGRAPHIE	88
	ANNEXES	94
	SERMENT DE GALIEN	96

LISTES DES FIGURES

FIGURE 1 - REPRESENTATION D'UNE GLANDE MAMMAIRE	13
FIGURE 2 - ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE, RELATIVES AU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME EN FRANCE	14
FIGURE 3 - LES PRINCIPAUX CARCINOMES DE LA GLANDE MAMMAIRE	18
FIGURE 4 - CLASSIFICATION DU SYSTEME TNF, 2003	19
FIGURE 5 - STRATEGIE DE DETECTION DU STATUT HER2	21
FIGURE 6 - LES DIFFERENTES ETAPES DE SYNTHÈSE DES ŒSTROGENES A PARTIR DU CHOLESTEROL	25
FIGURE 7 - LE MECANISME D'ACTION DES ANTHRACYCLINES AU NIVEAU DE L'ADN.....	27
FIGURE 8 - LE MECANISME D'ACTION DES TAXANES.....	28
FIGURE 9 - STRUCTURE DE BASE D'UN ANTICORPS.....	32
FIGURE 10 - ETAPES PRELIMINAIRES DE LA PRODUCTION D'UNE PROTEINE RECOMBINANTE	34
FIGURE 11 - PROCEDE DE PRODUCTION DES PROTEINES RECOMBINANTES.....	35
FIGURE 12 - DIFFERENTS TYPES D'ANTICORPS MONOCLONAUX.....	35
FIGURE 13 - REPRESENTATION DU RECEPTEUR MEMBRANAIRE HER2.....	37
FIGURE 14 - REPRESENTATION DES 4 SOUS DOMAINES DE LA REGION EXTRA CELLULAIRE DE HER2.....	38
FIGURE 15 - DIFFERENTES ETAPES DU CYCLE DE VIE D'UN RECEPTEURS HER.....	38
FIGURE 16 - DIFFERENTES ETAPES DE DIMERISATION DES RECEPTEURS HER2 ET HER3.....	39
FIGURE 17 - VOIES DE SIGNALISATION RAS/MAPK ET PI3K/AKT	40
FIGURE 18 - INTERACTION DU TRASTUZUMAB ET HER2.....	42
FIGURE 19 - INHIBITION DE L'ACTIVATION DE LA VOIE PI3K/AKT	43
FIGURE 20 - LES DIFFERENTES ETAPES DE L'ADCC	43
FIGURE 21 - CLIVAGE PROTEOLYTIQUE DE HER A LA SURFACE CELLULAIRE	44
FIGURE 22 - REPRESENTATION GRAPHIQUE DU 97.5 PERCENTILE, DE LA MEDIANE, ET DU 2.5 PERCENTILES DES CONCENTRATIONS EN FONCTION DU TEMPS DU TRASTUZUMAB APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE FIXE OU NORMALISEE AU POIDS/SURFACE CORPORELLE DU SUJET	54
FIGURE 23 - VARIABILITES DES VALEURS SIMULEES D' AUC(A) ET CMAX(B) DU TRASTUZUMAB DE 1000 SUJETS APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE FIXE (BARRE NOIRE) OU D'UNE DOSE ADAPTEE AU POIDS/SURFACE CORPORELLE DU PATIENT (BARRE BLANCHE)	54
FIGURE 24 – EXPOSITION A UN ANTICORPS MONOCLONAL EN FONCTION DE L'IMPACT DU POIDS CORPOREL DE L'INDIVIDU SUR LA CLAIRANCE ET LE VOLUME DE DISTRIBUTION DE L'ANTICORPS ET DU SCHEMA DE DOSE ADMINISTRE	55
FIGURE 25 – COMPARAISON DE LA VARIABILITE D'EXPOSITION A DIFFERENTS ANTICORPS MONOCLONAUX ENTRE UN SCHEMA DE DOSE FIXE ET UN SCHEMA DE DOSE ADAPTEE AU POIDS DE L'INDIVIDU	57
FIGURE 26 - PERIODES DE SELECTION ET D'ANALYSE DES PATIENTES DANS L'ETUDE.....	60
FIGURE 27 - DIAGNOSTIC TUMORAL DETERMINE APRES CONSULTATION DU DPI DE CHACUNE DES 222 PATIENTES ISSUES DE L'EXTRACTION DU LOGICIEL «CHIMIO».....	66
FIGURE 28 - REPARTITION DE LA POPULATION DE PATIENTES PAR INTERVALLE DE POIDS (KG).....	68
FIGURE 29 - REPARTITION DE LA POPULATION DE PATIENTES PAR INTERVALLE DE SURFACE CORPORELLE (M ²)	69
FIGURE 30 - REPARTITION DE LA POPULATION DE PATIENTES PAR INTERVALLE D'IMC (KG/M ²)	69
FIGURE 31 – PRINCIPAUX TYPES HISTOLOGIQUES DE CARCINOME MAMMAIRE AU SEIN DE LA POPULATION.....	70
FIGURE 32 - PROPORTION DE PATIENTES POUR LESQUELLES LA DETERMINATION DU STATUT TUMORAL HER2 A NECESSITE UN EXAMEN PAR FISH ET/OU IHC.....	71
FIGURE 33 - PROPORTION DE PATIENTES AVEC DES METASTASES SYNCHRONES OU DES METASTASES APPARUES SECONDAIREMENT AU DIAGNOSTIC DE CARCINOME MAMMAIRE DANS LA POPULATION ETUDIEE	72
FIGURE 34 - PROPORTION DE LOCALISATIONS METASTATIQUES UNIQUES ET MULTIPLES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE CARCINOME MAMMAIRE METASTATIQUE.....	72
FIGURE 35 - REPARTITION DES LOCALISATIONS METASTATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE CARCINOME MAMMAIRE METASTATIQUE	73
FIGURE 36 - FREQUENCE D'ADMINISTRATION DE DIFFERENTS TRAITEMENTS AVANT LA DECOUVERTE DE METASTASES ASSOCIEES AU CARCINOME MAMMAIRE	74
FIGURE 37 - REPARTITION DES PATIENTES SELON LA LIGNE DE TRAITEMENT CORRESPONDANT A L'INSTAURATION DU TRASTUZUMAB POUR LE STADE METASTATIQUE	74
FIGURE 38 - NATURE DU TRAITEMENT LORS DE L'INSTAURATION DU TRASTUZUMAB POUR LE STADE METASTATIQUE.....	74
FIGURE 39 - REPARTITION DES ASSOCIATIONS DE CYTOTOXIQUES RETROUVEES LORS DE L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB POUR LE STADE METASTATIQUE D'UN CARCINOME MAMMAIRE	75
FIGURE 40 - INTERRUPTION OU NON DU TRASTUZUMAB AU COURS DE LA PERIODE D'ANALYSE	76
FIGURE 41 - MOTIFS D'INTERRUPTION DU TRASTUZUMAB CHEZ LES PATIENTES POUR LESQUELLES LE TRASTUZUMAB A ETE REINTRODUIT SECONDAIREMENT	77
FIGURE 42 – FREQUENCE DES TRAITEMENTS PRESCRITS APRES INTERRUPTION DU TRASTUZUMAB, CHEZ LES PATIENTES POUR LESQUELLES LE TRASTUZUMAB A ETE REINTRODUIT SECONDAIREMENT	78

FIGURE 43 - DUREES MOYENNES ET MEDIANES DE TRAITEMENT EN CONTINU PAR TRASTUZUMAB ET D'INTERRUPTION AVANT REINTRODUCTION	7978
FIGURE 44 - MOTIFS AYANT CONDUIT A L'INTERRUPTION DE LA PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT COMPRENANT DU TRASTUZUMAB .	79
FIGURE 45 - STATUT DES PATIENTES A LA DATE DE FIN D'ETUDE (01/01/2014)	80
FIGURE 46 - COURBE DE SURVIE GLOBALE ESTIMEE PAR LA METHODE DE KAPLAN MEIER.....	81

LISTES DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU CANCER DU SEIN, 2014	16
TABLEAU 2 - CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS DU SEIN SELON L'OMS, 1981	17
TABLEAU 3 - PRINCIPALES MOLECULES ET PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE ASSOCIES QUI SONT UTILISES DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME MAMMAIRE METASTATIQUE.....	30
TABLEAU 4 - RELATION ENTRE L'EXPRESSION DES REPRESENTANTS DE LA FAMILLE HER ET LE CANCER DU SEIN	41
TABLEAU 5 - CARACTERISTIQUES DES PATIENTES A LA BASE-LINE DANS L'ETUDE H0649G	49
TABLEAU 6 - CARACTERISTIQUES DES PATIENTES A LA BASE-LINE DANS L'ETUDE H0648G	49
TABLEAU 7 - CARACTERISTIQUES DES PATIENTES A LA BASE-LINE DANS L'ETUDE M77001	50
TABLEAU 8 – VALEURS DE DIFFERENTS PARAMETRES OBTENUES LORS DES ETUDES PIVOTS DANS LES COHORTES AVEC TRASTUZUMAB	51
TABLEAU 9 - STRATEGIES DE DOSE UTILISEES POUR DIFFERENTS ANTICORPS MONOCLONAUX UTILISES EN ONCOLOGIE	52
TABLEAU 10 - INTERPRETATION D'APRES L'OMS DES VALEURS D'IMC	62
TABLEAU 11 - MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES COLLECTEES	65
TABLEAU 12 - VALEURS OBSERVEES RELATIVES A L'AGE DES PATIENTES DE LA POPULATION ETUDIEE AU C1J1 D'UN TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB.....	67
TABLEAU 13 - CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES DE LA POPULATION DE PATIENTES ETUDIEES AU C1J1 D'UN TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB.....	68
TABLEAU 14 - PROPORTION DE PATIENTES AVEC UNE TUMEUR DITE HORMONO-DEPENDANTE.....	71
TABLEAU 15 - NOMBRE DE CYCLES DE TRASTUZUMAB EFFECTUES SANS INTERRUPTION PARMIS LES PATIENTES AYANT INTERROMPU LE TRASTUZUMAB DURANT LA PERIODE D'ANALYSE.....	7675
TABLEAU 16 - NOMBRE DE CYCLES DE TRASTUZUMAB EFFECTUE SANS INTERRUPTION CHEZ L'ENSEMBLE DES PATIENTES DE LA POPULATION ETUDIEE DURANT LA PERIODE D'ANALYSE	76
TABLEAU 17 – NOMBRE DE CYCLES DE TRASTUZUMAB EFFECTUE AVANT INTERRUPTION DU TRAITEMENT PARMIS LES PATIENTES POUR LESQUELLES LE TRASTUZUMAB A ETE REINTRODUIT SECONDAIREMENT	77
TABLEAU 18 – TEMPS ECOULE ENTRE LA DATE D'INTERRUPTION DU TRASTUZUMAB ET LA REPRISE DE CE DERNIER	78

LISTE DES ABREVIATIONS

ACM : Anticorps Monoclonal

ADAM : A Disintegrin And Metalloproteinase

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

ADME : Absorption Distribution Métabolisme Elimination

ADN : Acide Desoxyribonucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide Ribonucléique

AUC : Area Under the Curve

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CDC : Complement-dependent-cytotoxicity

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL : Clairance

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

C_{max} : Concentration maximale

C_{min} : Concentration minimale

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPI : Dossier Patient Informatisé

ECD : Extracellular Domain

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

IHC : Immunohistochimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

IV : Intra veineux

LH RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MAPK : Mitogene Activated Protein Kinase

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD : Pharmacodynamie

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PK : Pharmacocinétique

PS : Performance Statut

RAS : Rat Sarcoma

RCP : Résumé Caractéristique Produit

RH : Récepteur Hormonal

SBR : Scarff-Bloom and Richardson

SC : Sous Cutanée

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator

SG : Survie Globale

SRE : Système Réticulo-Endothélial

SSC : Surface Sous la Courbe

TK : Tyrosine Kinase

TNM : Tumor Node Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

Vd : Volume de distribution

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Le trastuzumab est une molécule issue de la recherche du laboratoire pharmaceutique Roche®. Après une autorisation européenne de mise sur le marché en août 2000, elle est commercialisée en France sous le nom d'Herceptin® à partir de 2001.

Cette spécialité, indiquée dans certains cancers du sein et de l'estomac dits HER2-positifs, est administrée par voie intraveineuse (IV) à une dose adaptée au poids du patient.

Le laboratoire pharmaceutique a annoncé le 2 septembre 2013 *via* un communiqué (1) que la formulation par voie Sous-Cutanée (SC) à dose fixe du trastuzumab avait été homologuée par la Commission de l'Union européenne pour le traitement du cancer du sein HER2-positif.

Avant de pouvoir basculer vers la forme SC, il nous est apparu important de connaître les caractéristiques épidémiologiques des patientes ayant bénéficié d'Herceptin® IV ainsi que les modalités de prescription de ce dernier: les cytotoxiques associés, la durée de traitement, etc... L'arrivée de l'Herceptin® SC administré à dose fixe, soulève la question de la pertinence de l'adaptation des doses en fonction du poids de la patiente en ce qui concerne la formulation IV.

Dans la première partie bibliographique, nous procéderons à quelques rappels sur le cancer du sein et sa prise en charge, puis nous détaillerons les principales caractéristiques du trastuzumab (mode de fabrication, pharmacodynamie et pharmacocinétique). Nous présenterons succinctement les études cliniques « pivot » évaluant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab qui ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché de la molécule. La pertinence de la normalisation de la dose de trastuzumab IV au poids de la patiente sera discutée à travers deux publications majeures.

Dans la seconde partie expérimentale, seront exposés les résultats de l'analyse observationnelle rétrospective visant à obtenir une photographie des patientes traitées par trastuzumab IV pour un cancer du sein métastatique HER2-positif durant une période définie, ainsi que les modalités de prescription. L'efficacité du trastuzumab IV sera également évaluée via différents indicateurs : nombre cumulé de cycles, durée médiane jusqu'à interruption de la 1^{ère} ligne de traitement par trastuzumab (stade métastatique), survie globale (SG).

Les résultats de cette étude pourront être mis en parallèle avec ceux obtenus dans quelques années pour la voie sous-cutanée.

Dès la fin de l'année 2014, le trastuzumab va être administré par voie SC et la pharmacie devra gérer deux stocks. Cependant, certaines patientes réfractaires ou intolérantes à la voie

SC notamment pour des problèmes cutanés, resteront traitées par voie IV. Afin d'optimiser la consommation de flacons d'Herceptin® et de gérer au mieux le reliquat, nous avons cherché à établir une dose fixe standardisée en nous appuyant sur la bibliographie.

ETAT DE L'ART

I. Cancer du sein

A. Définition du cancer

Le terme cancer est défini comme une tumeur liée à la prolifération anarchique et indéfinie d'un clone cellulaire conduisant à la destruction du tissu originel et à l'extension locale et régionale.

B. Anatomie du sein

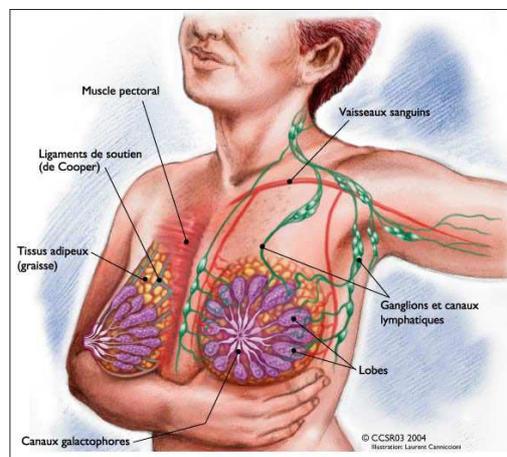


Figure 1 - Représentation d'une glande mammaire

Le sein qui repose sur le muscle pectoral est constitué d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux). Il est irrigué via différents vaisseaux sanguins et lymphatiques. La glande mammaire est divisée en 15 à 20 sections appelées lobes, composés de lobules. Les lobules contiennent chacun entre 10 à 100 alvéoles (aussi nommées acini) qui correspondent à la partie sécrétrice de la glande. Chaque lobe glandulaire est drainé par un canal galactophore qui converge vers le mamelon du sein.

C. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est dans la grande majorité des cas, un cancer féminin. En effet, il reste marginal chez l'homme et représente moins de 1% de la totalité des cancers du sein (2).

En France, le taux d'incidence du cancer du sein a été en constante augmentation entre les années 1980 à 2000, avant de se stabiliser puis de décroître en 2005 (Figure 2).

D'après les données (3) de l'Institut National du Cancer (INCa), 48 763 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en France métropolitaine pour l'année 2012, ce qui représentait 31,5% des cancers incidents féminins. Avec un taux d'incidence (standardisé monde) établi à 88 pour 100 000 femmes, il se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme devant le cancer colon-rectal et celui du poumon. L'âge médian au diagnostic a été évalué à 63 ans. La prévalence en 2008 est de 645 418 cas, soit l'équivalent de 2441,5 malades pour 100 000 femmes.

Par ailleurs, le taux de mortalité stagne depuis les années 1980 avec un infléchissement dans les années 2000 (Figure 2). La stabilisation de la mortalité malgré une augmentation de l'incidence observée initialement, s'explique en partie par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et par un diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France. Avec 11 886 décès en 2012 (données INCa), le cancer du sein occupe la première place en termes de mortalité des cancers chez la femme (3). Le taux de mortalité (standardisé monde) a été évalué à 15,7 pour 100 000 femmes avec un âge médian au moment du décès d'environ 73 ans. Parmi les patientes diagnostiquées entre 1989 et 2004, la survie est chiffrée à 97% à 1 an, 86% à 5 ans et 76% à 10 ans. Il s'agit d'un cancer de bon pronostic.

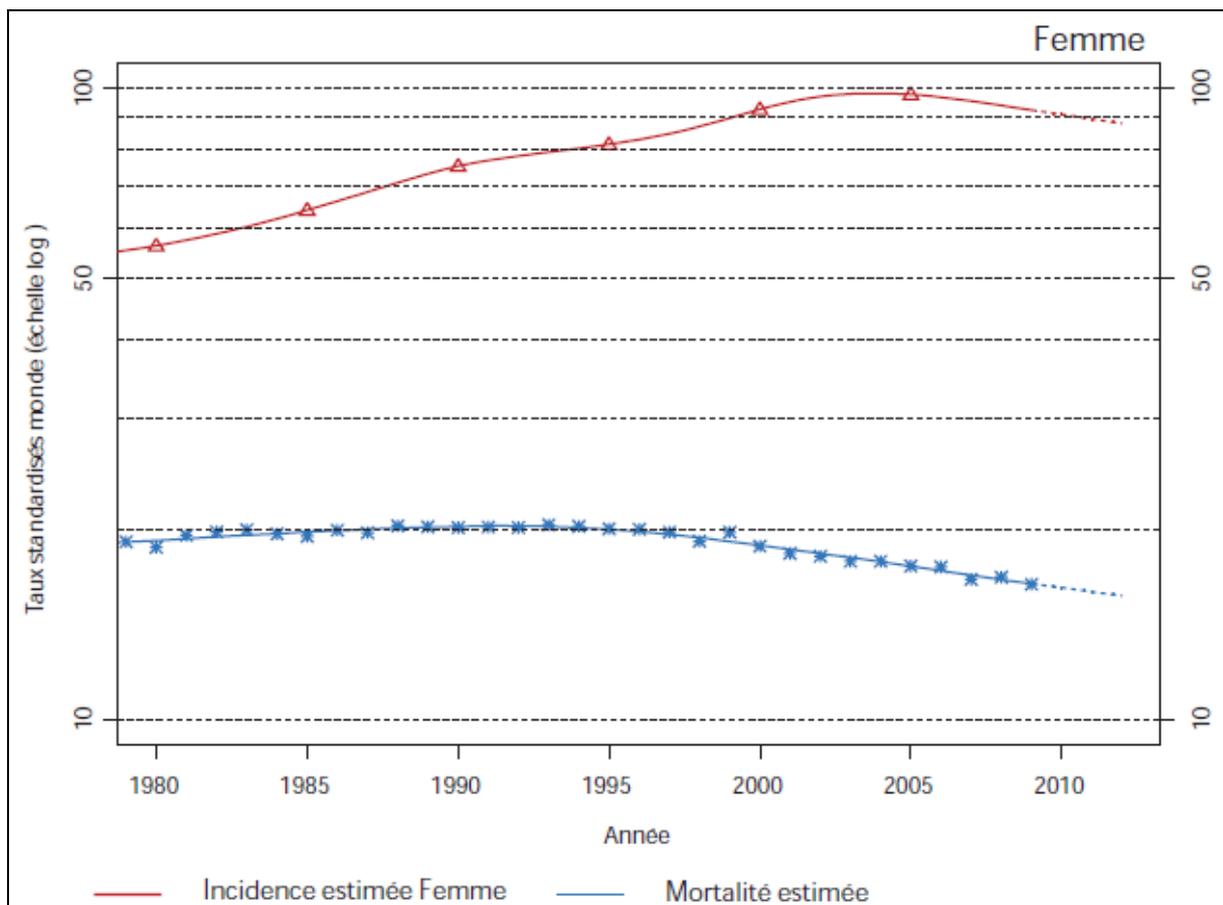


Figure 2 - Evolution de l'incidence et de la mortalité, relatives au cancer du sein chez la femme en France

A l'échelle mondiale, l'incidence du cancer du sein a augmenté de plus de 20% depuis les dernières estimations de 2008 d'après les données du Centre International de Recherche sur le

Cancer (CIRC), agence spécialisée de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (4). En 2012; 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des 5 années précédentes.

Chaque année 1,7 millions de femmes ont un diagnostic de cancer du sein. Il représente 25% des cancers retrouvés chez les femmes et correspond à la première cause de décès lié au cancer chez la femme avec 522 000 décès annuels (4). Les taux de survie au cancer du sein sont extrêmement variables d'un pays à l'autre, allant de 80% ou plus en Amérique du Nord, Suède et Japon à près de 60% dans les pays à revenu intermédiaire, et à moins de 40% dans les pays à faible revenu. L'absence de programme de dépistage précoce dans ces pays à revenu limité est à l'origine d'une proportion plus élevée de femmes avec un stade avancé du cancer (5).

D. Facteurs de risques

Différents facteurs (6) ont été identifiés comme facteurs à risque de développer un carcinome mammaire. Parmi ceux avec un niveau de preuve majeur sont retrouvés : l'âge (75% des cancers apparaissent après 50 ans) (7), les antécédents de pathologies du sein (antécédent personnel ou familial de cancer du sein) (8) et les antécédents médicaux (irradiation thoracique).

D'autres facteurs sont associés à une augmentation modeste ou modérée de risque de survenue de cancer du sein. Le risque relatif de cancer du sein post ménopause associé à l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est estimé à 1,12 pour les femmes en surpoids et à 1,26 pour les femmes obèses comparées aux femmes ayant un IMC inférieur à 25 (8). Le traitement hormonal substitutif est associé à un risque qui augmente avec la dose, la fréquence de prises et la durée d'exposition. Le risque relatif en lien avec la contraception hormonale est de 1,24 chez les utilisateurs courants et diminue à distance de l'exposition au traitement (8). Sont également cités, l'alcool dont le risque est accru avec un niveau croissant de consommation; le diabète de type 2 et une grossesse tardive ou l'absence de grossesse à terme. En ce qui concerne la consommation de viande, des résultats contradictoires ont été retrouvés en fonction des études.

Il n'existe pas de preuves pertinentes d'un lien entre la survenue de cancer du sein et la taille des seins, la densité mammaire élevée post ménopause, le port de soutien-gorge entre autres. La consommation d'aliments et de boissons (café, thé etc..), le tabagisme et les prothèses en silicones ont quant à eux été écartés des facteurs de risque de survenue de cancer du sein.

Facteurs de risque associés à la survenue de cancer du sein	Facteurs associés à une augmentation modeste ou modérée de risque de survenue de cancer du sein	Facteurs pour lesquels il n'existe pas de preuve robuste d'un lien avec la survenue de cancer du sein	Facteurs non associés à la survenue de cancer du sein
Age	Obésité post ménopause	Taille des seins	Consommation d'aliments et de boissons tels que café, thé, pamplemousse, tomate ...
Antécédent personnel de cancer du sein ou carcinome mammaire <i>in situ</i>	Traitement hormonal substitutif	Densité mammaire élevée après la ménopause	Tabagisme
Antécédent d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire <i>in situ</i>	Contraception hormonale	Port de soutien-gorge	Prothèses en silicone
Antécédent d'irradiation thoracique (dans le cadre du traitement de la maladie d'Hodgkin)	Consommation d'alcool	Déodorant	
Antécédent familial de cancer du sein en l'absence de mutation génétique identifiée dans la famille	Diabète de type 2	Travail de nuit	
	Pas de grossesse à terme		
	Grossesse tardive		
	Lésions mammaires prolifératives non atypiques et lésions mammaires non prolifératives		
	Consommation de viandes grasses		

Tableau 1 - Facteurs de risque associés au cancer du sein, 2014

E. Classification histologique du cancer du sein

L'Organisation Mondiale de la Santé a publié en 1981 une classification histologique des cancers du sein (9). Celle-ci reste aujourd'hui la plus utilisée. Elle est principalement fondée sur les caractéristiques microscopiques des tumeurs en s'appuyant sur les types cellulaires identifiables morphologiquement et les aspects histologiques.

Tumeurs épithéliales bénignes	<ul style="list-style-type: none"> - Papillome intra-canauxaire - Adénome du mamelon - Adénome tubuleux - Adénome lactant - Autres
Tumeurs épithéliales malignes	<ul style="list-style-type: none"> - Non infiltrantes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinome intracanauxaire in situ (CCIS) ➤ Carcinome lobulaire in situ (CLIS) - Infiltrantes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinome canauxaire infiltrant sans autre indication (SAD) ➤ Carcinome canauxaire infiltrant avec composante intracanauxaire prédominante ➤ Carcinome lobulaire infiltrant ➤ Carcinome mucineux (colloïde) ➤ Carcinome médullaire ➤ Carcinome papillaire ➤ Carcinome tubuleux ➤ Carcinome adénoïde kystique ➤ Carcinome sécrétant juvénile ➤ Carcinome apocrine ➤ Carcinome métaplasique : (de type épidermoïde à cellules fusiformes, chondroïde et osseux, mixte) ➤ Maladie de Paget du mamelon
Tumeurs épithéliales et conjonctives mixtes	<ul style="list-style-type: none"> - Fibroadénome - Tumeur phyllode - Carcinosarcome
Tumeurs diverses	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs des parties molles - Tumeurs cutanées - Tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes

Tableau 2 - Classification histologique des tumeurs du sein selon l'OMS, 1981

Les cancers du sein sont des tumeurs qui dans 95% des cas se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Elles sont alors appelées « adénocarcinomes ».

Ces dernières naissent le plus souvent à partir des cellules des canaux galactophores (carcinome canalaire) et plus rarement à partir des cellules des lobules (carcinome lobulaire). Tant que les cellules cancéreuses restent confinées au niveau des canaux ou des lobules, les cancers sont dits « *in situ* ». En revanche, à partir du moment où les cellules cancéreuses ont traversé la membrane basale des canaux ou des lobules et sont présentes dans les tissus avoisinants, le cancer est qualifié de carcinome infiltrant.

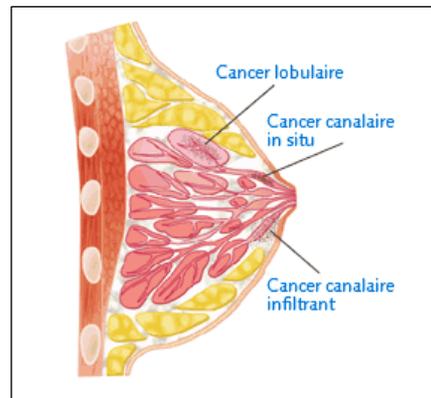


Figure 3 - Les principaux carcinomes de la glande mammaire

Approximativement 15% des adénocarcinomes seraient de type « *non infiltrant* » ou « *in situ* » (10). Il n'existe en théorie pas de risque d'envahissement ganglionnaire pour ces carcinomes caractérisés par une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale (10). Deux types de carcinomes dit « *in situ* » sont retrouvés.

Les CCIS ou Carcinomes Canalaires *In Situ* (carcinome intracanalair). Ils représentent les plus fréquents des carcinomes « *in situ* » et sont caractérisés par des lésions multicentriques et multifocales. Les lésions sont disséminées dans les différents quadrants du sein avec plusieurs foyers dans un même quadrant.

Les CLIS ou Carcinomes Lobulaires *In Situ* sont plus rares mais d'excellent pronostic. Ils sont caractérisés par des lésions dites multicentriques et bilatérales (dans les deux seins).

Environ 75% des adénocarcinomes seraient de type « *infiltrant* » (10).

Le type histologique le plus fréquent est le CCI ou Carcinome Canalaire Infiltrant (70% des carcinomes infiltrants) (10). Il reproduit l'architecture des acini mammaires.

Le CLI ou Carcinome Lobulaire Infiltrant représente 5 à 15% des carcinomes infiltrants (10). Il est constitué de petites cellules généralement régulières et peu mitotiques, comportant une inclusion de mucus dans le cytoplasme. Ces cellules sont non cohésives et se disposent souvent « en file indienne » respectant les structures préexistantes.

Les cellules cancéreuses du sein peuvent se disséminer par voie lymphatique vers les ganglions axillaires ou par voie veineuse pour atteindre différents organes et donner des métastases.

Environ 6 à 10% des carcinomes du sein sont métastatiques d'emblé (11;12) et 30% le deviennent (12;13). Les localisations privilégiées de ces métastases sont les os, les poumons, le foie ou encore le cerveau (14).

F. Classification TNM

Le système **TNM** (*Tumor, Node, Metastasis*) a été proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave Roussy entre 1943-1952 (15). Il s'agit d'une classification internationale qui a été adoptée par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et l'AJCC (American Joint Committee on Cancer). Celle-ci permet de spécifier l'étendue de la tumeur cancéreuse (notamment du sein) via un langage commun dans le monde entier (16).

Dans cette classification:

La lettre **T** détermine la taille de la tumeur primitive évaluée par l'examen clinique, l'imagerie ainsi que le degré d'envahissement local. En fonction de ces paramètres, T sera suivi d'un chiffre entre 0 et 4.

La lettre **N** est associée à la présence ou non de localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (axillaire, mammaire interne ou sus claviculaire). La lettre N est suivie d'un chiffre entre 0 et 3 en fonction de la taille et du nombre de ganglions.

La lettre **M** caractérise la présence ou non de métastases à distance de la tumeur primitive. La lettre M est suivie de 0 en l'absence de métastase ou 1 si présence d'au moins une métastase.

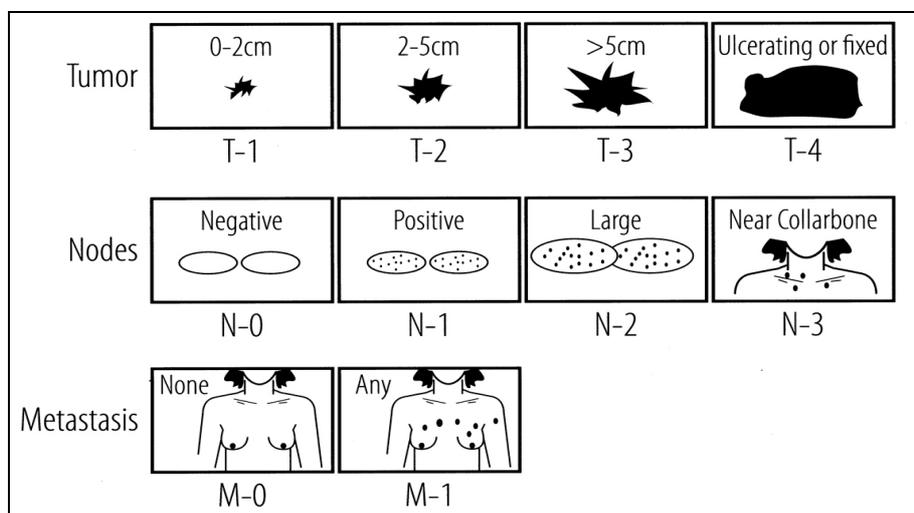


Figure 4 - Classification du système TNM, 2003

Dans le cas où plusieurs tumeurs sont présentes dans le même sein, la tumeur ayant la valeur de TNM la plus élevée est retenue.

Le système pTNM correspond quant à lui, à une classification histo-pathologique post-chirurgicale.

Actuellement, ces classifications définissent des critères pronostiques de la rechute et de la survie.

G. Facteurs pronostiques du carcinome mammaire

Les facteurs pronostiques (17) du carcinome mammaire permettent d'évaluer le risque de rechute. Ils pourront être de différentes natures : anatomopathologiques, biologiques et cliniques.

1. Facteurs anatomopathologiques pronostiques

Les principaux facteurs anatomopathologiques sont la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, le grade histologique Scarff-Bloom and Richardson (SBR) et la présence d'embolies vasculaires.

La taille de la tumeur est en relation directe avec l'envahissement ganglionnaire. Une augmentation de la taille de la tumeur est associée à un pronostic défavorable (18). L'envahissement ganglionnaire locorégional (tumeur dite N+) ainsi que le nombre de ganglions atteints initialement sont corrélés à un moins bon pronostic en phase métastatique (19).

Le grade histo-pronostic SBR permet de mesurer la prolifération tumorale en se basant sur le degré de différenciation de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique (taux de mitoses).

Le pronostic d'une tumeur est d'autant plus défavorable que le grade SBR est élevé (17).

Cependant, celui-ci est également un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie. Les embolies vasculaires correspondent à une invasion des canaux lymphatiques, veinules ou capillaires, situés à proximité du cancer infiltrant. Ces derniers seraient prédictifs de rechutes locales si N+ et rechutes métastatiques si N- (20).

2. Facteurs biologiques pronostiques

Les principaux facteurs biologiques ayant une valeur pronostique dans le carcinome mammaire sont : la présence de récepteurs hormonaux, la surexpression de la protéine HER2 ou encore l'importance des marqueurs de prolifération tels que l'activité mitotique.

Les cellules mammaires peuvent exprimer des récepteurs hormonaux, de type œstrogène ou progestérone. En l'absence de consensus international, le seuil de positivité des cellules aux récepteurs hormonaux est établi à 10% en France, contre 1% aux Etats-Unis (21;22). Ce seuil permet la détermination de l'hormono-sensibilité de la tumeur. L'expression par la tumeur des récepteurs hormonaux augmenterait la survie même en l'absence de traitement adjuvant. Pour certains (17), la valeur pronostique des récepteurs à la progestérone serait supérieure à celle des récepteurs oestrogéniques. Pour Paul Wright G (23), la positivité des récepteurs hormonaux n'améliorerait pas le pronostic des carcinomes mammaires métastatiques contrairement aux autres carcinomes mammaires.

En plus des récepteurs hormonaux, les cellules mammaires carcinomateuses peuvent surexprimer la protéine HER2. Une surexpression est mise en évidence avec un marquage membranaire fort et complet de HER2 pour plus de 30% des cellules en immunohistochimie (IHC). Lorsqu'un résultat à l'IHC est équivoque (marquage membranaire faible à modéré des cellules), une technique d'hybridation in situ (méthode FISH pour Fluorescence In Situ par Hybridation) recherchant une amplification du gène *HER2* sur le chromosome 17 est réalisée (24). Le gène codant pour la protéine HER2 est considéré comme amplifié lorsque le nombre de copies de ce gène est supérieur à 6 (en l'absence de sonde centromérique CEN17 du chromosome 17) ou lorsque le rapport nombre de copies du gène *HER2* / le nombre de centromères 17 est supérieur à 2,2 (25).

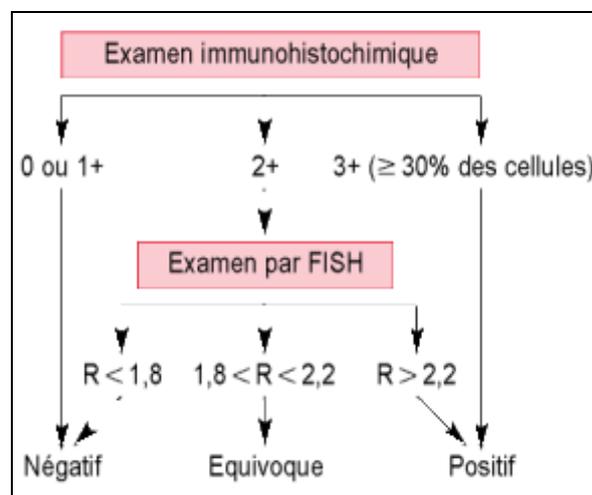


Figure 5 - Stratégie de détection du statut HER2

Une surexpression du récepteur HER2 est associée à un pronostic péjoratif quel que soit le stade de la tumeur (26;27). Ces tumeurs répondraient moins bien à l'hormonothérapie et certaines chimiothérapies (28) de type fluorouracile, cyclophosphamide, méthotrexate mais mieux aux anthracyclines. Cependant, cette surexpression est associée à un effet prédictif de la réponse à un traitement par anti HER2 (26).

Un carcinome pour lequel les cellules ne sur-expriment pas de récepteurs aux œstrogènes, ni à la progestérone, ni à HER2 est qualifié de « *triple négatif* ». Il s'agit de cancers agressifs, de mauvais pronostic s'illustrant par un risque important de rechutes et une plus grande fréquence de métastases pulmonaires et cérébrales (29).

Par ailleurs, l'activité mitotique, évaluée par le nombre de cellules en division, est un facteur de mauvais pronostic (17). En effet, plus une cellule cancéreuse se développe vite, plus elle se divise rapidement et plus le risque de propagation du cancer dans l'organisme augmente. Le marquage KI67 est un des marqueurs de prolifération qui peut être utilisé.

En plus de ces facteurs anatomopathologiques et biologiques ayant une valeur pronostique, des facteurs cliniques sont ajoutés.

3. Facteurs cliniques pronostiques

L'âge de la patiente ainsi que le « Performance Statut » (PS) qui est une échelle OMS reflétant l'état clinique de la patiente, apportent des informations sur l'évolution et l'issue du carcinome mammaire. En effet, des formes plus agressives de carcinomes mammaires seraient observées chez les patientes jeunes alors que l'évolution du cancer serait plus rapidement péjoratif chez les patientes âgées (17). Par ailleurs, un PS élevé traduisant une altération de l'état général est un facteur pronostic défavorable (25).

En ce qui concerne le carcinome mammaire métastatique, d'autres facteurs pronostiques cliniques sont pris en compte tels que : le nombre et la localisation des sites métastatiques, l'intervalle libre (délai séparant la date de diagnostic de la tumeur primaire et la date d'apparition des métastases), le traitement par chimiothérapie adjuvante ou la réponse à une première ligne de traitement.

En effet, plus le nombre de sites, de localisations intra site ou de métastases augmente, plus le pronostic s'aggrave. Il semble également que les localisations métastatiques non viscérales

(peau, parties molles, os) aient un meilleur pronostic que les localisations viscérales (17;30). Les organes les plus péjoratifs sont le cerveau, le foie et le poumon (25).

Par ailleurs, le pronostic serait meilleur, avec un intervalle libre entre la tumeur initiale et la maladie métastatique long, indépendamment du type de métastase (25) et de la réponse objective (partielle ou complète) à une chimiothérapie de première ligne (31).

Une chimiothérapie adjuvante serait associée à une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie lors de la phase métastatique (32).

Les facteurs de mauvais pronostic sont associés à un risque élevé de rechute et/ou de mortalité. La détermination de ces facteurs pronostiques est essentielle, car elle permet de recueillir les informations disponibles caractérisant la tumeur afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique possible.

H. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

1. Traitement locorégional non médicamenteux

a) Chirurgie

La chirurgie a pour objectif d'assurer le contrôle de la maladie par une résection tumorale. En fonction de la taille de la tumeur, de la localisation de la tumeur et de la taille du sein, la chirurgie sera conservatrice (tumorectomie) avec une marge suffisante au niveau de la zone saine, ou radicale (mastectomie).

Par ailleurs, certaines études rétrospectives ont montré que la résection de la tumeur primitive d'un carcinome mammaire d'emblée métastatique apportait un bénéfice de 40 % en termes de survie globale (33;34). La chirurgie est également une alternative thérapeutique dans certains carcinomes mammaires devenus métastatiques. En effet, les patientes présentant des localisations métastatiques ganglionnaires sans autre site métastatique, des localisations cérébrales uniques ou encore des localisations osseuses douloureuses associées à des risques de fracture, de compression médullaire; sont de bons candidats à la chirurgie.

Une chirurgie des aires ganglionnaires associée à un examen microscopique permet de connaître l'état des ganglions lymphatiques. Leur analyse est indispensable pour préciser l'étendue de la maladie et adapter au mieux les traitements adjuvants.

La technique du « ganglion sentinelle » dite conservatrice conduit au retrait d'un ou deux ganglions. Cette technique, utilisée lorsque les tumeurs sont peu volumineuses (moins de 20

mm) (35), permet de vérifier si les ganglions contiennent des cellules cancéreuses ou non *via* une analyse anatomopathologique.

Dans le cas contraire, un curage ganglionnaire est réalisé avec un retrait d'une douzaine de ganglions en moyenne. Il est très fréquemment associé au « lymphœdème du bras ».

b) Radiothérapie

La radiothérapie vient compléter la chirurgie dans le traitement local du cancer primitif du sein. Elle permet de diminuer le risque de récurrence locorégionale et augmente la survie des patientes. La radiothérapie est appliquée sur :

- La paroi thoracique si le traitement chirurgical a été radical.
- La glande mammaire restante si la chirurgie a été conservatrice.
- Les aires ganglionnaires sus-claviculaires si les ganglions axillaires sont envahis.

Elle est indiquée à visée palliative dans le cancer du sein métastatique afin d'obtenir une action antalgique dans le cadre de métastases osseuses ou un contrôle des symptômes de type hypertension intracrânienne lors de métastases cérébrales.

2. Traitement systémique médicamenteux

Chirurgie et radiothérapie sont fréquemment associées à des traitements médicamenteux. Le choix et l'ordre des traitements sont définis en fonction des caractéristiques propres au cancer.

Le traitement néo adjuvant est un traitement administré avant l'acte chirurgical. Ce traitement est proposé dans le cas de cancers infiltrants et volumineux et/ou inflammatoires pour permettre une réduction du volume tumoral. Il est discuté lors de cancers d'emblée inopérable pour permettre l'accès à une chirurgie partielle et éviter ainsi l'ablation du sein.

Le traitement adjuvant est un traitement administré après que la tumeur ait été traitée via une chirurgie ou une radiothérapie. Le but de ce traitement est d'optimiser les chances de guérison du cancer et de prévenir tout risque de récurrence à distance.

L'arsenal thérapeutique à disposition comprend l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

Soit, le médicament bloque directement la liaison entre le récepteur et l'hormone. C'est le cas avec le tamoxifène (Nolvadex®) qui est un anti-œstrogène appartenant à la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques (SERM). Le tamoxifène va se fixer directement sur le récepteur oestrogénique, bloquant ce dernier et empêchant son action. L'avantage de cette molécule réside dans l'absence de modification du taux sanguin en œstrogènes. Les femmes pré ou post ménopausées peuvent avoir recours à ce type de traitement.

Soit, le médicament bloque la production de l'hormone. L'exemestane (Aromasine®) qui est un inhibiteur stéroïdien irréversible ainsi que l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®), (inhibiteurs non stéroïdiens), appartiennent à la famille des anti-aromatases. Ces molécules bloquent l'action de l'aromatase qui est une enzyme clé dans la production d'œstrogènes chez la femme ménopausée. Il en découle une réduction du taux sanguin en œstrogènes et ainsi un arrêt de l'activation des récepteurs hormonaux. L'utilisation de ces inhibiteurs de l'aromatase est réservée aux femmes post ménopausées.

En plus des traitements anti hormonaux précédemment cités, d'autres hormonothérapies peuvent être utilisées dans les formes métastatiques de carcinomes mammaires.

Un autre anti-œstrogène peut être utilisé, le fulvestrant (Faslodex®). C'est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes avec pour mécanisme d'action, une diminution des taux d'expression de la protéine du récepteur aux œstrogènes. Cet anti-œstrogène est réservé aux cancers du sein localement avancés ou métastatiques ayant évolué sous tamoxifène.

La goséréline (Zoladex®), la leuproréline (Enantone®) et la triptoréline (Decapeptyl ®) font partie des analogues de l'hormone de libération de l'hormone lutéinostimuline (LH-RH). Dans un premier temps, ces analogues vont hyper stimuler la synthèse d'œstrogènes, puis dans un deuxième temps, un rétrocontrôle négatif de la production d'œstrogènes par les ovaires va s'installer (39). Les analogues de la LH-RH peuvent être utilisés dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme non ménopausée.

L'acétate de mégéstron (Megace®) est un progestatif qui mime la progestérone. Cet analogue diminue la production des œstrogènes et neutralise leurs effets. Par ailleurs, il empêche la fixation de la progestérone au niveau de récepteurs spécifiques des cellules cancéreuses.

Les femmes atteintes d'un carcinome mammaire dit « RH+ » progressant sous hormonothérapie ainsi que celles atteintes d'un carcinome mammaire dit « RH- » pourront avoir recours à un autre traitement systémique, la chimiothérapie.

b) Chimiothérapie

L'hormonothérapie seule s'avère souvent insuffisante, voir inefficace (1/3 des tumeurs non hormono-dépendantes). Le recours à la chimiothérapie devient alors incontournable. La chimiothérapie désigne les traitements médicamenteux à l'origine de la destruction des cellules cancéreuses via différents mécanismes d'action. Elle peut faire appel à l'utilisation d'une seule molécule cytotoxique (mono-chimiothérapie) ou bien à l'association de différentes molécules cytotoxiques (poly-chimiothérapie).

L'association de différents cytotoxiques vise à obtenir une synergie d'action additive, voir une potentialisation des effets. Ainsi, des produits appartenant à des familles différentes pourront être combinés, de façon à "contourner" les résistances intrinsèques ou acquises des cellules tumorales vis-à-vis de tel ou tel agent cytotoxique. Des médicaments intervenant à des phases différentes du cycle cellulaire pourront également être associés de façon à pouvoir atteindre le maximum de cellules dans une tumeur. Différents protocoles de chimiothérapie existent dans le carcinome mammaire.

Les deux classes majeures utilisées dans le cancer du sein sont : les Anthracyclines et les Taxanes.

Les Anthracyclines appartiennent à la famille des agents, inhibiteur des topo-isomérase de type II. Ces molécules planes dérivées des antibiotiques s'intercalent entre les brins de l'ADN, et inhibent de manière compétitive les topo-isomérases de type II (responsables de la relaxation de l'ADN). La réplication du brin d'ADN est donc stoppée en raison d'une cassure double brin et d'une réparation de l'ADN, impossible. La cellule meurt par un mécanisme d'apoptose.

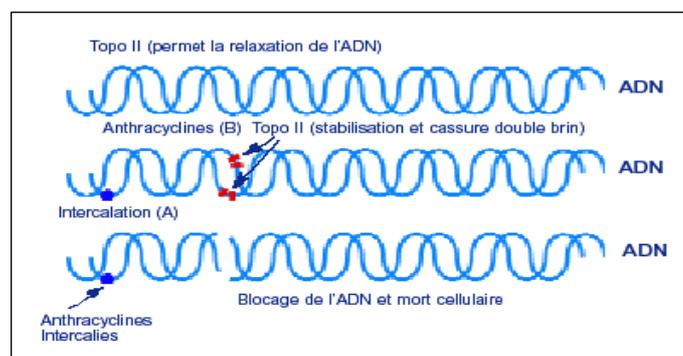


Figure 7 - Le mécanisme d'action des anthracyclines au niveau de l'ADN

La première molécule commercialisée a été la doxorubicine (Adriblastine®) puis ultérieurement l'épirubicine (Farmorubicine®). Les principales toxicités des anthracyclines sont cardiaques, hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie), digestives (nausées vomissement, mucites, hémorragies digestives), capillaires (alopécie) et locale (veinite).

Pour diminuer le risque cardiotoxique spécifique de cette classe, des formes à galénique modifiée ont été développées, les liposomes. Ces liposomes vont rester dans la circulation sanguine plus longtemps de sorte qu'une plus grande quantité de chimiothérapie soit livrée aux cellules tumorales. Ils vont par ailleurs moins bien diffuser vers les organes sensibles type cœur et cheveux, diminuant ainsi les effets secondaires (40). Le Myocet® est une forme de doxorubicine liposomale non pégylée et le Caelyx® une forme de doxorubicine liposomale pégylée, c'est-à-dire couplée à des molécules de polyéthylène glycol.

Les Taxanes appartiennent à la famille des poisons du fuseau. Après fixation aux microtubules du fuseau mitotique, ils inhibent leur dépolymérisation, bloquant ainsi la mitose de la cellule. La cellule ne pouvant se dupliquer, choisit la mort par apoptose.

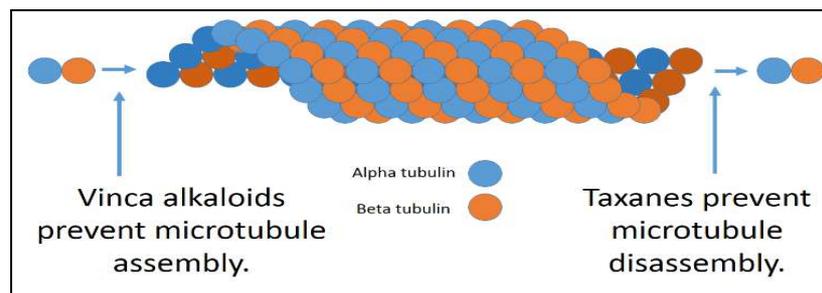


Figure 8 - Le mécanisme d'action des taxanes

Deux molécules sont actuellement disponibles : le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®). En dehors de leur potentiel allergisant, les principales toxicités sont de nature hématologique pour le docétaxel et neurologique (neuropathie périphérique) pour le paclitaxel.

Ces molécules majeures sont souvent prescrites en association. Lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie, elles s'inscrivent dans un schéma strict de séquences médicamenteuses.

D'autres classes thérapeutiques peuvent également être utilisées dans le carcinome mammaire.

Les antagonistes pyrimidiques appartiennent à la famille des agents antimétabolites. Ces faux substrats de l'ADN ou de l'ARN polymérase agissent en bloquant la synthèse de l'ADN et/ou de l'ARN. Le 5FU (5 Fluoro Uracile), sa prodrogue la capécitabine (Xeloda®), ainsi que la gemcitabine (GEMZAR®) sont des exemples d'analogues de bases pyrimidiques.

Les toxicités de ces molécules sont de type hématologiques, digestives ou encore cutanées.

Les dérivés des moutardes à l'azote font partie des agents alkylants. Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication de ce dernier. Ils sont associés à une immunosuppression et une toxicité vésicale en lien avec la formation d'un métabolite; l'acroléine. Le cyclophosphamide (Endoxan®) appartient à cette famille.

Les vinca-alcaloïdes appartiennent aussi à la famille des poisons du fuseau, mais leur mode d'action est différent de celui des taxanes. Ils interfèrent avec la polymérisation des microtubules en bloquant l'association des dimères de tubuline. Ceci a pour conséquence d'empêcher la cellule cancéreuse de se diviser. La vinorelbine (Navelbine®) est caractérisée par une toxicité limitante de type hématologique et neurologique (neuropathie périphérique).

Carcinome mammaire non métastatique

Le schéma classiquement utilisé en France est le schéma 3 FEC + 3 Docétaxel. Ce schéma comprend 3 FEC correspondant à 3 cycles espacés de 21 jours au cours desquels seront associés 500mg/m² Fluorouracile/ 100mg/m² Epirubicine/ 500mg/m² Cyclophosphamide, suivis par 3 cycles de 100mg/m² de Docétaxel espacés de 21 jours chacun.

Carcinome mammaire métastatique

Il n'existe pas de standardisation des protocoles de chimiothérapie dans le carcinome mammaire métastatique. Les recommandations édictées visent essentiellement à établir une liste des molécules disponibles et de traitements possibles (25).

Différents protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés en pratique. Nous les avons regroupés dans le tableau 3.

Nom de spécialité	DCI	Famille	Sous Famille	Principaux protocoles utilisés
Xéroda®	Capécitabine	Antimétabolite	Antagonistes pyrimidiques	Taxotère-capécitabine; Capécitabine monothérapie
Carboplatine®	Carboplatine	Alkylant	Sels de platines	Gemzar-carboplatine
Cisplatine®	Cisplatine	Alkylant	Sels de platines	Gemzar-cisplatine
Endoxan®	Cyclophosphamide	Alkylant	Dérivés des moutardes à l'azote	Myocet-endoxan; Fluorouracile epirubicine-cyclophosphamide (FEC); fluorouracile- doxorubicine- cyclophosphamide (FAC)
Taxotère®	Docétaxel	Poison du fuseau	Taxanes	Taxotère-avastin, Taxotère- capécitabine
Doxorubicine®	Doxorubicine	Agent intercalant	Anthracycline	fluorouracile-doxorubicine- cyclophosphamide (FAC)
Myocet®	Doxorubicine liposomal	Agent intercalant	Anthracycline	Myocet-endoxan
Caelyx®	Doxorubicine liposomal pégylé	Agent intercalant	Anthracycline	Caelyx monothérapie
Epirubicine®	Epirubicine	Agent intercalant	Anthracycline	Fluorouracile-epirubicine- cyclophosphamide (FEC)
Halaven®	Eribuline	Poison du fuseau	Holichondrines	Halaven monothérapie
Fluorouracile®	Fluorouracile	Antimétabolite	Antagonistes pyrimidiques	Fluorouracile-epirubicine- cyclophosphamide (FEC); fluorouracile-doxorubicine- cyclophosphamide (FAC)
Gemzar®	Gemcitabine	Antimétabolite	Antagonistes pyrimidiques	Gemzar-carboplatine; Gemzar- cisplatine; Gemzar-avelbine; Gemzar-taxol; Herceptin- gemzar
Holoxan®	Ifosfamide	Alkylant	Dérivés des moutardes à l'azote	Holoxan monothérapie
Taxol®	Paclitaxel	Poison du fuseau	Taxanes	Gemzar-taxol; Herceptin-taxol; Taxol-avastin; Taxol monothérapie
Navelbine®	Vinorelbine	Poison du fuseau	Alcaloïdes de la pervanche	Gemzar-avelbine; Herceptin- avelbine

Tableau 3 - Principales molécules et protocoles de chimiothérapie associés qui sont utilisés dans le traitement du carcinome mammaire métastatique

Les chimiothérapies ne suffisent pas toujours à contenir le cancer. Les progrès réalisés en termes de caractérisation des tumeurs, ont permis l'apparition de nouvelles molécules spécifiques d'une protéine ou d'un mécanisme impliqué dans le développement de la tumeur. Ces dernières peuvent être associées aux chimiothérapies pour une plus grande efficacité.

c) Thérapie ciblée

En oncologie médicale, les thérapies ciblées sont des molécules thérapeutiques liant spécifiquement une protéine impliquée dans le développement tumoral. Elles agissent sur les

mécanismes de régulation de la multiplication, la différenciation, l'apoptose et l'angiogénèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants). Deux grandes familles de médicaments de thérapies ciblées ont été développées : les inhibiteurs de protéines kinases et les anticorps monoclonaux.

Les inhibiteurs de protéines kinases sont des molécules de petites tailles, majoritairement inhibitrices des protéines kinases au niveau de récepteurs de divers facteurs de croissances. Deux molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le carcinome mammaire métastatique ou localement avancé : le lapatinib (Tyverb®) et l'everolimus (Afinitor®). Le premier va bloquer l'oncogène HER2 en inhibant un récepteur couplé aux tyrosines kinase. Parmi ses effets indésirables sont retrouvés un allongement de l'espace QT, des troubles gastro-intestinaux, une atteinte cutanée ou encore pulmonaire.

Le second est un inhibiteur sélectif du mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans le cancer du sein. Des toxicités de type gastro intestinales, infectieuses, pulmonaires, métaboliques et hématologiques ont été décrites pour cette molécule (41).

Les inhibiteurs de protéines kinases sont des substrats du CYP3A4, avec possibilité d'interactions.

Les anticorps monoclonaux reconnaissent des antigènes spécifiques exprimés par les cellules cancéreuses. Ils sont utilisés en oncologie pour d'une part, cibler et détruire des cellules tumorales *via* différents mécanismes : ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps), CDC (cytotoxicité dépendante du complément). L'ADCC s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK) capables de fixer le complexe anticorps/cellule cancéreuse et provoquer la lyse de la cellule tumorale. La CDC résulte de la formation d'un complexe lytique après activation de protéines du complément. D'autre part, ces anticorps peuvent altérer les voies de signalisation intracellulaire régissant les propriétés de prolifération et survie de la cellule entre autres.

Quatre anticorps ont obtenu une AMM dans le carcinome mammaire métastatique ou localement avancé : le bevacizumab (Avastin®), le pertuzumab (Perjeta®), le trastuzumab emtansine (Kadcyla®) ou encore le trastuzumab (Herceptin®).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti VEGF qui va bloquer le processus d'angiogénèse à l'origine de la vascularisation tumorale. Des effets indésirables de type saignements, hypertension artérielle et protéinurie ont pu être observés lors de son utilisation.

Le pertuzumab va cibler une région spécifique du domaine extracellulaire de la protéine HER2. Le pertuzumab indiqué uniquement en association au trastuzumab et docétaxel, est associé à des risques de diarrhées, alopecie ou encore neutropénie.

Le trastuzumab et le trastuzumab emtansine vont se lier à un site spécifique de HER2 qui est différent de la région ciblée par le pertuzumab.

Le trastuzumab emtansine se différencie du trastuzumab par le fait que ce médicament allie spécificité antitumorale (fixation sur le récepteur HER2) et activité cytotoxique au sein des cellules malignes surexprimant HER2. Il est indiqué en 2^{ème} ligne de traitement et au-delà, dans le cancer du sein métastatique HER2+ chez des patientes déjà exposées au trastuzumab.

Le trastuzumab est la seule thérapie ciblée ayant obtenue une AMM dans le carcinome mammaire non métastatique.

II. Des anticorps monoclonaux au trastuzumab

A. Synthèse d'anticorps monoclonal

1. Structure

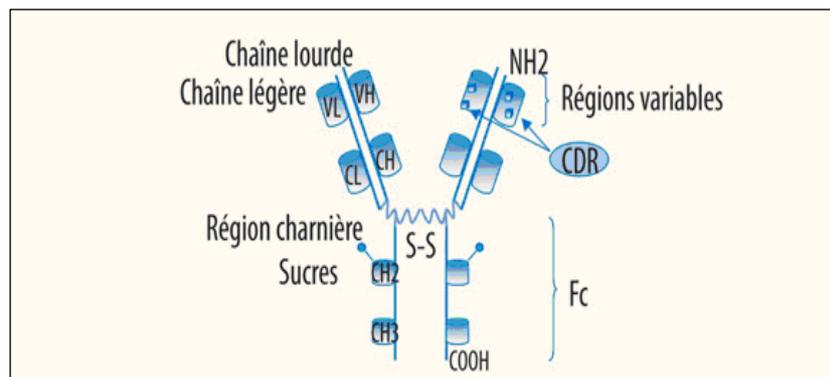


Figure 9 - Structure de base d'un anticorps

Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline (Ig) spécifique et unique d'un épitope. Cette macromolécule de haut poids moléculaire (150 000 dalton) est constituée de 4 chaînes polypeptidiques: deux chaînes lourdes (H pour Heavy) et deux chaînes légères (L pour Light), identiques respectivement 2 à 2. La chaîne lourde définit la classe de l'Ig. Les 4 chaînes sont reliées de manière covalente grâce à la présence de ponts disulfures intra-chaînes lourdes et inter-chaînes lourdes et légères.

Après action de la pepsine, chaque Ig se divise en 3 éléments: 2 fragments Fab (fragment antigen binding) et 1 fragment Fc (fragment cristallisable). Les fragments « Fab » possèdent chacun un paratope (site de reconnaissance antigénique) et permettent ainsi la liaison à un épitope (déterminant antigénique).

Le fragment Fc est à l'origine des propriétés effectrices de l'anticorps en interagissant avec des cellules de l'immunité présentant un FcγR ou récepteur γ au fragment Fc des IgG. Il conditionne la fonctionnalité de l'anticorps (efficacité et effets secondaires).

Par ailleurs, chaque type de chaîne possède 2 types de région. La région variable notée VH pour les chaînes lourdes et VL pour les chaînes légères correspondant à la partie amino terminale de l'Ig. Au sein de chaque partie variable seront retrouvées des régions hypervariables notées CDR (complementarity determining regions). C'est la structure tridimensionnelle de la région variable qui forme le paratope retrouvé au niveau de chaque fragment Fab et permet la spécificité de l'anticorps vis-à-vis de l'antigène. La région constante notée CH pour les chaînes lourdes et CL pour les chaînes légères correspond à la partie carboxy terminale de l'Ig. La région constante du fragment Fc sera caractéristique de l'espèce et de l'isotype de l'Ig.

Les anticorps monoclonaux vont pouvoir être produits en grande quantité.

2. Production d'un anticorps monoclonal

Les anticorps monoclonaux sont fabriqués par génie génétique. Ils sont produits en laboratoire à partir d'une seule et même cellule, clonée en plusieurs milliers de cellules identiques.

Il s'agit d'anticorps dits « recombinants » car ils sont créés à partir de phage recombinant.

Dans un premier temps, l'objectif va être de créer une banque de cellules capables de produire une protéine d'intérêt. La séquence d'ADN codant pour la protéine d'intérêt est identifiée puis isolée dans une banque d'ADN complémentaire (ADNc). Elle va être par la suite introduite dans un vecteur (différents vecteurs existants). Les virus utilisés comme vecteur sont modifiés afin d'éliminer leur pathogénicité.

Par un procédé de transduction, la séquence du gène d'intérêt est transférée dans une cellule hôte. La cellule qui a reçu le plasmide est dite « transformée ». Après une mise en culture de cette cellule, plusieurs colonies ou clones sont obtenus. Chaque colonie correspond à un ensemble de cellules identiques possédant le plasmide recombiné. Après analyse, triage et séquençage, des lignées cellulaires stables sont choisies (environ 8 clones uniques). 1 clone

sur les 8 est sélectionné puis préparé en lot de semence. Une banque de cellules « primaire » est ainsi créée (master cell bank).

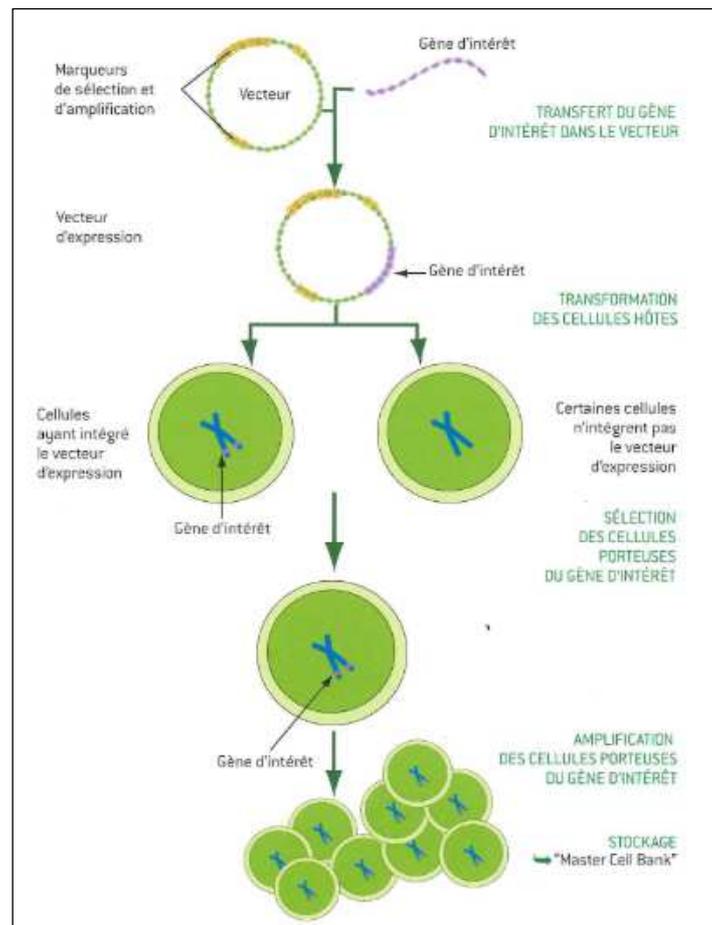


Figure 10 - Etapes préliminaires de la production d'une protéine recombinante

A partir de cette banque de cellules « primaire » est extraite une banque de cellules de travail (working cell bank). Un échantillon de cellules issu de la « Working Cell Bank » est mis en culture dans des réacteurs de taille croissante. Lorsque la quantité de cellules le permet, l'ensemencement est transféré dans un bioréacteur permettant ainsi, une culture cellulaire et une production de protéines d'intérêt par les cellules à grande échelle. La composition du milieu de culture qui influence la production des protéines recombinantes, est contrôlée avec grande attention.

Les protéines extraites des cellules sont ensuite filtrées et centrifugées pour éliminer les débris cellulaires, particules indésirables et concentrer la protéine. Différentes étapes de purification sont ensuite nécessaires pour obtenir un produit à la pureté optimale (méthodes de chromatographie, ultrafiltration et diafiltration). Pour finir, le médicament est formulé puis conditionné pharmaceutiquement après un contrôle qualité. De nombreux tests encadrent les différentes étapes de fabrication afin de contrôler la pureté et l'activité de la protéine obtenue.



Figure 11 - Procédé de production des protéines recombinantes

Ce mode de fabrication permet une production massive et constante d'anticorps monoclonaux spécifiques et de forte affinité pour leur cible antigénique.

Historiquement, les premiers ACM synthétisés étaient 100% d'origine murine. Au fur et à mesure des avancés de production, cette partie murine a diminué au profit de l'humanisation.

3. Humanisation des anticorps monoclonaux

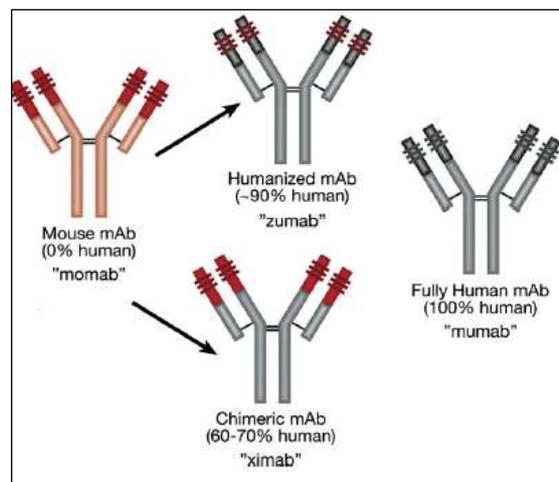


Figure 12 - Différents types d'anticorps monoclonaux

Les premiers anticorps d'origine murine présentait une demi-vie courte dans le sérum et un potentiel immunogène important. Les progrès dans la biologie moléculaire ont permis la

production d'anticorps monoclonaux chimériques contenant 30-40% de protéines d'origine murine, puis humanisés pour lesquels la proportion de protéines murines a été considérablement réduite (10%). La dernière génération d'anticorps monoclonaux est 100% d'origine humaine.

La réduction des séquences murines au profit de séquences d'origine humaine permet de minimiser l'immunogénicité des anticorps monoclonaux et d'éviter les réactions d'hypersensibilité à la perfusion (42).

En effet, cette immunogénicité peut se manifester par la production d'auto anticorps responsables de réactions d'hypersensibilité ou d'anticorps neutralisant l'action des anticorps thérapeutiques (42). La diminution de l'immunogénicité s'est accompagnée d'un allongement de la demi-vie de la molécule (20 heures pour les anticorps murins versus environ 20 jours pour les anticorps humanisés). Un espacement des administrations d'anticorps a ainsi été possible (43).

Cependant, la réduction des séquences murines semble diminuer l'affinité de l'anticorps pour sa cible. Une étude réalisée in vitro a mis en évidence une affinité du daclizumab 4 à 5 fois moins importante que l'anticorps murin dont il dérive (43).

L'évolution des anticorps monoclonaux s'est accompagnée d'une évolution de la nomenclature.

4. Nomenclature des anticorps monoclonaux

La DCI des anticorps monoclonaux suit une terminologie internationale homologuée selon un schéma prédéfini: « préfixe-suffixe1-suffixe2-suffixe3 ». Cette nomenclature (44) permet l'identification d'une infinité de molécules, tout en précisant l'origine et la cible de l'anticorps.

Le préfixe varie d'un anticorps à un autre et est choisi par le laboratoire pharmaceutique lors de la création du dossier d'AMM. Il est dit « de fantaisie ».

Le suffixe 1 désigne la structure cible. Les principaux suffixes utilisés en cancérologie sont :

- « co » pour Tumeur colique
- « me » pour Mélanome
- « ma » pour Tumeur mammaire
- « go(t) » pour Tumeur testiculaire
- « go(v) pour Tumeur ovarienne ; « pr » pour Tumeur prostatique

- « tu » pour Tumeurs diverses.

Le suffixe 2 désigne l'espèce d'origine. Les plus fréquemment retrouvés sont :

- « u » pour Humain
- « o » pour Souris
- « xi » pour Chimérique
- « zu » pour Humanisé

Le suffixe 3 « mab » (monoclonal antibody) indique l'appartenance aux anticorps monoclonaux ou aux fragments d'anticorps.

Ainsi, le trastuzumab peut voir son nom scindé comme suit: tras-tu-zu-mab. La DCI évoque un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un antigène exprimé par différentes tumeurs malignes.

B. Le trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine HER2.

1. Une cible : HER2

a) Structure

La protéine HER2 (récepteur du facteur de croissance humain) est un récepteur transmembranaire codé par le gène *HER2/neu* situé sur le chromosome 17. Il appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinase HER au même titre que 3 autres membres : EGFR/HER1; HER3; HER4 (45). Ces derniers sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires oncogéniques tels que la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (45).

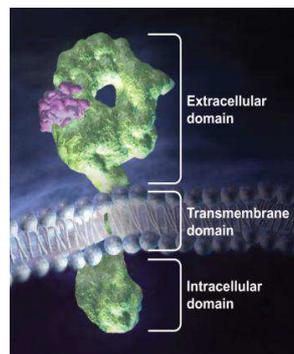


Figure 13 - Représentation du récepteur membranaire HER2

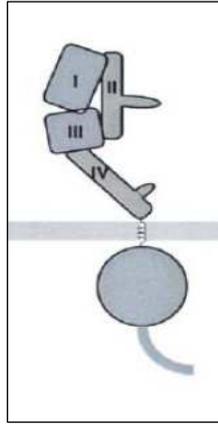


Figure 14 - Représentation des 4 sous domaines de la région extra cellulaire de HER2

Les récepteurs de cette famille sont composés de 3 domaines : extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire.

Le domaine extracellulaire est divisé en 4 sous domaines (I à IV).

Les sous domaines II et IV, riches en cystéine, sont impliqués dans la dimérisation des récepteurs alors que les sous domaines I et III participent à la liaison du ligand au récepteur.

La région transmembranaire de HER2 favorise l'ancrage membranaire.

La partie intracellulaire ou intra cytoplasmique du récepteur porte l'activité tyrosine kinase (TK).

b) Fonctionnement de la protéine HER2

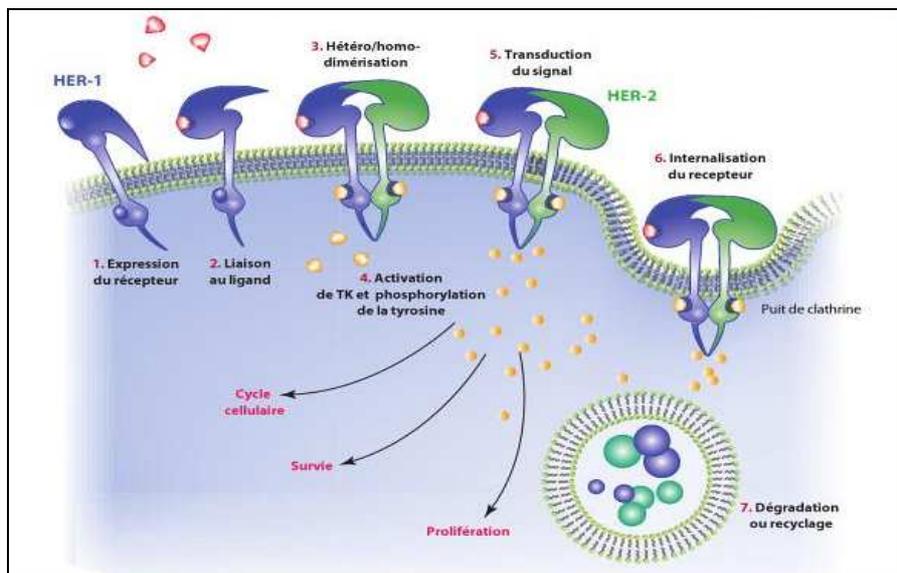


Figure 15 - Différentes étapes du cycle de vie d'un récepteurs HER

Les récepteurs monomériques de la famille HER sont activés après dimérisation sous forme d'homo ou hétérodimères.

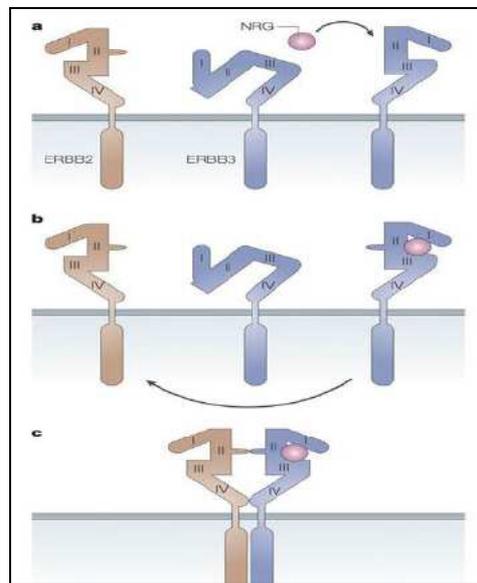


Figure 16 - Différentes étapes de dimérisation des récepteurs HER2 et HER3

Dans un premier temps, un pro ligand endogène est activé par clivage protéolytique en un ligand fonctionnel de type facteur de croissance ou cytokine. Ce dernier est caractérisé par une forte spécificité et affinité pour sa cible (46).

Dans un second temps, la liaison de ce ligand, aux sous-domaines I et III de la partie extracellulaire des récepteurs HER, est responsable de la modification conformationnelle du récepteur. Le bras de liaison situé au niveau du sous domaine II est libéré (47). Ainsi, les récepteurs vont pouvoir s'apparier deux à deux *via* l'interaction de leurs sous domaines II et IV (homodimère ou hétérodimère).

Il n'existe pas de ligand endogène connu pour HER2. Il présente la particularité d'une conformation physiologique dite « ouverte » mimant celle obtenue après liaison d'un ligand pour HER1, HER 3 ou HER 4. Cette singularité lui vaut d'être un partenaire de choix vis-à-vis des autres membres HER (de préférence avec HER1, à moindre fréquence avec HER3 et HER4) (48).

Cette dimérisation modifie le domaine intracellulaire de HER2, activant ainsi le domaine à activité TK. Le site de liaison à l'ATP devient accessible (47). Une autophosphorylation des résidus tyrosines du domaine intra cytoplasmique du récepteur se produit et une cascade d'activation en découle.

Les deux principales voies de signalisation activées sont la voie MAP Kinase (Mitogen Activated Protein Kinases) et la PI3K (Phosphoinositide 3-kinase).

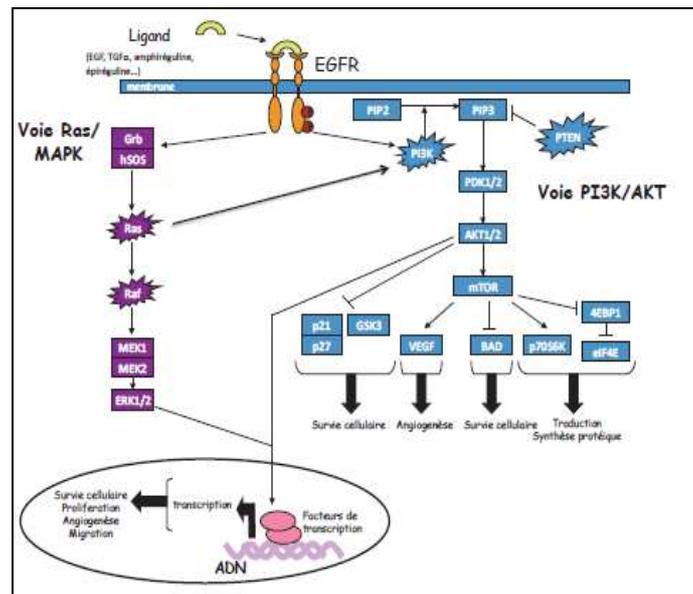


Figure 17 - Voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT

La voie RAS/MAPK conduit à la phosphorylation de la protéine kinase ERK. Celle-ci va être transloquée dans le noyau pour activer des facteurs de transcription (c-FOS, c-MYC, c-JUN ou JUNB). Ces derniers vont à leur tour stimuler l'expression d'un grand nombre de gènes, en particulier ceux de la cycline D1 et de cdk6 ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire en G1 (49).

La voie PI3K/AKT conduit à l'activation de la protéine kinase AKT *via* une phosphorylation. Cette protéine activée va agir sur différents facteurs avec entre autres VEGF (Vascular endothelial growth factor) ou encore P21 (49).

D'autres voies de signalisation dites « accessoires » coexistent (ex voie Stat3), régulant le signal de prolifération de manière complexe (47).

L'ensemble de ces voies de signalisation active des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, la migration cellulaire, la différenciation cellulaire ou bien encore dans la survie cellulaire (49).

L'amplitude et la durée des signaux de signalisation intracellulaire varient en fonction du type de combinaison de dimères, de ligands et des conditions les ayant déclenchées (50). Ainsi, les

hétérodimères formés avec HER2 sont plus stables à la surface de la membrane cellulaire que ses homologues du fait d'une fréquence d'endocytose plus faible (47).

Par ailleurs, les homo ou hétérodimères HER2 sont majoritairement redirigés vers le recyclage après internalisation par endocytose contrairement aux autres hétérodimères qui seront dégradés la plupart du temps (50).

Une cellule cancéreuse surexprimant HER2 présente jusqu'à 100 fois plus de récepteurs à sa surface qu'une cellule saine du fait d'une amplification du gène codant pour la protéine dans 95% des cas ou encore d'une mutation.

Cette surexpression est corrélée à une activité constitutive du domaine à tyrosine kinase des récepteurs à l'origine du potentiel carcinogène de HER2 (51).

c) Relation entre l'expression des représentants de la famille HER et le cancer du sein

Les surexpressions de HER1 ou HER3 sont plus fréquentes dans les cancers du sein que celles de HER2 et HER4 (48). D'autre part, la surexpression de HER2 est corrélée à un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein (47).

Les surexpressions de HER1 ou HER3 dans le cancer du sein semblent également associées à un mauvais pronostic sans qu'aucune étude validée ne puisse appuyer ces résultats (47,52). A contrario, une surexpression de HER4 pourrait être un facteur de bon pronostic (47).

L'arrivée du trastuzumab, thérapie ciblée anti HER2, a transformé le pronostic de ces patientes qui sont passées de la population de plus mauvais pronostic en l'absence de traitement spécifique à l'une des populations de meilleur pronostic (53).

Nom du récepteur	HER1 (EGFR)	HER2	HER3	HER4
% de surexpression dans le cancer du sein	14 – 91%	25 – 30%	20 – 70%	7 – 13%
Principaux ligands	EGF-like	Pas de ligand endogène spécifique connu	Neuroréguline 1 et 2	Neuroréguline (1 à 4), EGF-like liant l'héparine, β celluline, ...
Pronostic de l'expression dans le cancer du sein	Probable pronostic défavorable d'une surexpression	Mauvais pronostic connu et démontré d'une surexpression	Mauvais pronostic (pas clairement démontré en clinique) Corrélation entre l'expression de HER2/HER3 et la progression du cancer invasif	Probable facteur de bon pronostic

Tableau 4 - Relation entre l'expression des représentants de la famille HER et le cancer du sein

2. Mécanisme d'action anti-tumoral

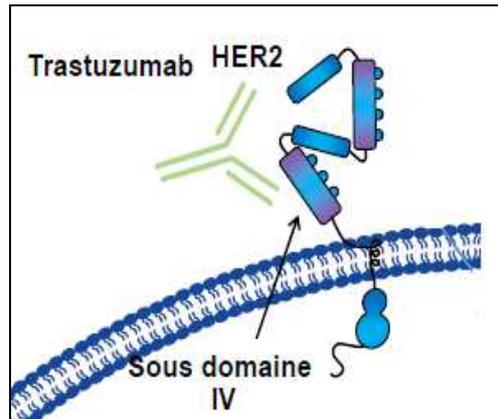


Figure 18 - Interaction du trastuzumab et HER2

Le trastuzumab se lie *via* son fragment Fab, au sous domaine IV du domaine extracellulaire de HER2 (région juxta membranaire). Il s'agit d'un anticorps thérapeutique antagoniste vis-à-vis de HER2 qu'il va lier de manière hautement affine et spécifique (54).

Bien que la molécule soit largement utilisée en thérapeutique, son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé.

Les mécanismes d'action reconnus par les autorités de santé apparaissent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du trastuzumab (55). Les différents mécanismes d'action anti-tumoral de l'Herceptin® au niveau intracellulaire et extracellulaire (clivage HER2) sont détaillés ci-dessous :

Au niveau intracellulaire

Le trastuzumab va bloquer l'activation de HER2 en masquant le domaine extracellulaire du récepteur. Il permet ainsi une inhibition de l'activation des voies de signalisation HER2, en particulier la voie des protéines PI3K/AKT par suppression de la phosphorylation d'AKT (56). Il en découle un arrêt du cycle cellulaire (suppression de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales) ainsi qu'un phénomène d'apoptose (56).

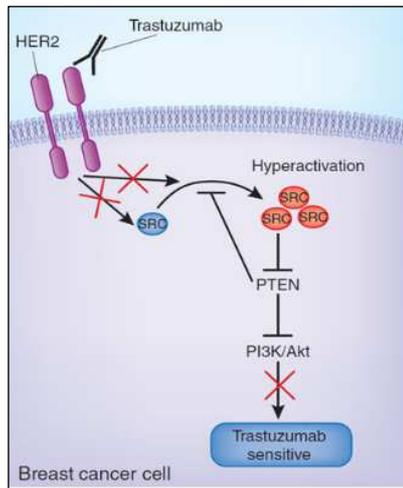


Figure 19 - Inhibition de l'activation de la voie PI3K/AKT

Au niveau extracellulaire

Le trastuzumab va agir via un mécanisme d'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps). En effet, le trastuzumab fixé à la surface d'une cellule tumorale, se lie via son domaine Fc, à des cellules immunitaires qui possèdent un récepteur au fragment Fc γ , le Fc γ R. Les cellules NK (natural killer) possèdent ce récepteur et font partie des cellules immunitaires clés dans l'ADCC induite par le trastuzumab (57).

Après liaison au trastuzumab via leur Fc γ RIII, les cellules NK alors activées, vont libérer des perforines (substances perforant la membrane de la cellule). Les cellules tumorales surexprimant HER2 vont se retrouver lysées. Il a été établi *in vitro* que l'ADCC s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant la protéine HER2 par opposition à celles ne la surexprimant pas (55).

Le trastuzumab est qualifié d'anticorps thérapeutique cytolytique en raison de sa toxicité *via* l'ADCC pour sa cible (54).

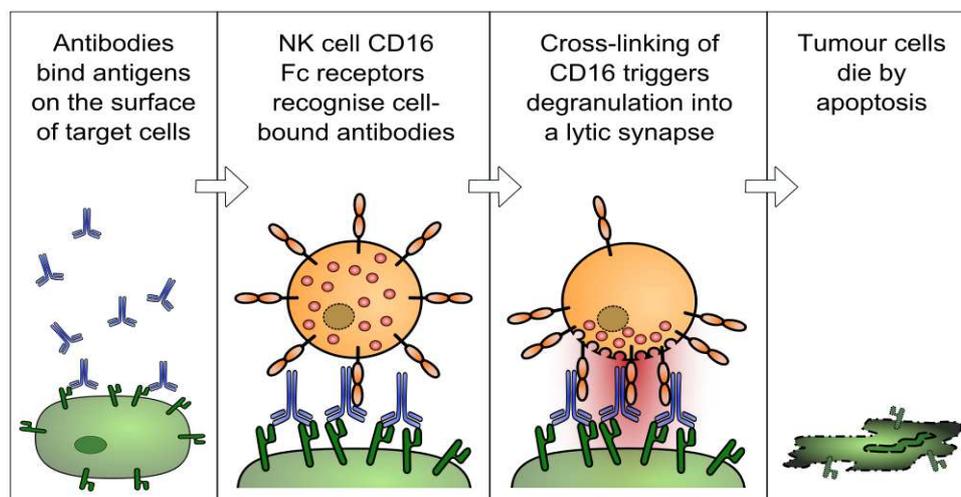


Figure 20 - Les différentes étapes de l'ADCC

Par ailleurs, le trastuzumab va inhiber le clivage du domaine extracellulaire de HER2.

HER2 est clivé par des métalloprotéinases ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) présentes dans le tissu interstitiel. Le domaine extra cellulaire (ECD) est ainsi libéré, soluble dans le sérum. La protéine HER2 restante correspond à une protéine transmembranaire tronquée (p95) qui conserve une activité kinase « *in vitro* » suggérant qu'elle pourrait être constitutivement active (50). En clinique, la présence de p95 en grande quantité à la surface des cellules tumorales est un facteur pronostique péjoratif dans le cancer du sein, p95 étant corrélée avec un envahissement ganglionnaire important (50).

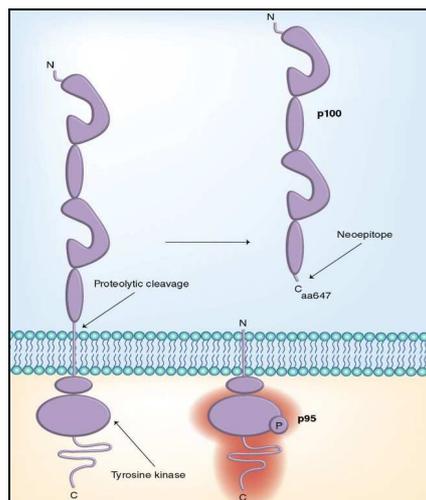


Figure 21 - Clivage protéolytique de HER à la surface cellulaire

Le trastuzumab prévient le clivage protéolytique du domaine extracellulaire de HER2 par un mécanisme inconnu.

Plusieurs études ont montré que le taux de réponse au trastuzumab augmentait avec un taux initial d'HER2 sérique élevé (58). Par ailleurs, la réduction graduelle des taux sériques d'ECD pourrait servir de marqueur de réponse au traitement par trastuzumab (26,58).

D'autre part, la littérature fait état de différents mécanismes d'action probables de l'Herceptin®.

Au niveau extracellulaire, il peut exister un rétrocontrôle négatif de HER2 par l'Herceptin®. Le trastuzumab favoriserait l'internalisation puis la dégradation de HER2 *via* la promotion de l'activité d'une protéine ligase d'ubiquitination, la c-Cbl (59). L'accélération de la dégradation endocytaire de HER2 serait à l'origine d'une diminution de l'expression de la protéine HER2 à la surface cellulaire (60).

Au niveau intracellulaire, le trastuzumab participerait à l'inhibition de l'angiogenèse. Une surexpression de HER2 au niveau des cellules cancéreuses du sein est associée à une angiogenèse augmentée (61).

Il a été démontré chez les souris, qu'un traitement par trastuzumab induisait une régression voire une normalisation de la vascularisation dans un modèle expérimental de tumeur du sein sur-exprimant HER2. Le trastuzumab semble diminuer la production de VEGF par les cellules cancéreuses uniquement *in vitro* laissant présumer un mécanisme anti-angiogénique indépendant du VEGF « *in vivo* » (54).

3. Pharmacocinétique du trastuzumab

La pharmacocinétique d'un médicament peut se définir comme l'étude descriptive et quantitative du devenir du médicament dans l'organisme de son administration jusqu'à son élimination. Elle correspond également à l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament. Les 4 étapes du devenir du médicament dans l'organisme sont désignées par le système « ADME » pour Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.

a) Absorption

L'administration d'un anticorps monoclonal par voie orale est limitée par le phénomène de dégradation pré systémique au niveau du tractus gastro intestinal. Par ailleurs, la taille et la polarité de cette protéine rendent difficile, la diffusion à travers l'épithélium gastro intestinal (62). Seule une voie parentérale peut être utilisée pour administrer cet anticorps.

La voie intraveineuse est privilégiée en raison d'une biodisponibilité de 100%. Pour rappel, la biodisponibilité se définit comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles la substance active ou sa fraction active gagne la circulation générale (63).

L'étude HannaH a montré une non infériorité des principaux paramètres pharmacocinétiques entre le trastuzumab SC et celui IV (64).

b) Distribution

Le trastuzumab atteint sa cible après un long parcours dans la circulation sanguine et une lente extravasation dans le liquide interstitiel des tumeurs (65). Cette étape correspond à la distribution de la molécule jusqu'à sa cible antigénique. Le phénomène de convection est le principal mécanisme responsable du transport des anticorps du compartiment vasculaire vers les fluides interstitiels tissulaires. La convection est définie par un mode de transfert qui implique un déplacement de matière via un fluide dans le milieu.

Cette phase primordiale de distribution, dépend de différents facteurs tels que : la physiologie et la vascularisation de la tumeur, les propriétés de l'anticorps (poids moléculaire, affinité pour la cible), importance de l'expression antigénique ou encore différence de pression observée entre le capillaire tumoral et le liquide interstitiel.

En effet, une mauvaise vascularisation de la tumeur à l'origine d'une distance importante entre les vaisseaux sanguins et les cellules tumorales, est un facteur limitant la distribution d'une molécule.

Par ailleurs, il semblerait que l'affinité de l'anticorps pour sa cible antigénique ainsi que l'intensité de l'expression antigénique soit déterminant pour la diffusion tumorale. Il s'agit du concept de « barrière antigénique » développé à la fin des années 1980 par Weinstein (66).

Plus l'affinité de l'anticorps pour sa cible est importante, plus la captation en périphérie de la tumeur est importante et moins la distribution tumorale est homogène.

Globalement, les anticorps monoclonaux qui sont des macromolécules présentent une faible diffusion extravasculaire, ainsi qu'un faible volume de distribution. Ces protéines diffusent mal et de manière hétérogène dans la tumeur qui est souvent mal vascularisée (65).

c) Métabolisme et élimination

Le métabolisme du trastuzumab et des anticorps monoclonaux en général est complexe et fait intervenir plusieurs voies (67), telles que le catabolisme protéique endogène (Système Réticulo Endothélial ou SRE), le recyclage des anticorps ou encore le catabolisme protéique intracellulaire.

Le trastuzumab est internalisé par endocytose non spécifique (67) au niveau des cellules endothéliales vasculaires. Les vésicules d'endocytoses fusionnent avec les endosomes pour y relarguer leur contenu. Par la suite, après acidification de leur pH, ces endosomes précoces vont évoluer en endosomes tardifs puis fusionner avec des lysosomes. L'anticorps monoclonal est alors dégradé comme n'importe quelle protéine.

Il s'agit d'un phénomène non saturable. Il existe cependant une alternative à ce catabolisme protéique, le recyclage des IgG.

En effet, les anticorps monoclonaux de types IgG vont se lier grâce à leur fragment Fc, au récepteur néonatal FcRn (aussi appelé récepteur de Brambell) (68) dans l'environnement acidifié de l'endosome précoce. Ces complexes IgG-FcRn ne sont pas livrés aux lysosomes et peuvent ainsi éviter une dégradation protéique. Les anticorps sont recyclés à la surface de la cellule puis relargués dans la circulation sanguine (69).

Le nombre de FcRn étant limité, le phénomène est dit saturable et ne permet pas la sauvegarde de toutes les IgG. Cette protection vis-à-vis d'une dégradation éventuelle explique en partie la demi-vie physiologique longue des IgG.

Il est probable que les IgG d'origine murine aient une demi-vie plus courte que les IgG humanisée en raison d'une plus faible affinité pour les FcRn humains.

Les anticorps vont également pouvoir subir un catabolisme protéique intracellulaire après liaison à l'antigène cible membranaire (67). En effet, cet appariement va être suivi d'une internalisation du complexe récepteur/IgG par endocytose puis de l'élimination de ce complexe par dégradation protéique. Ce phénomène est fonction de la dose d'anticorps utilisé, du niveau d'expression de la cible, de la cinétique d'internalisation du récepteur ainsi que du catabolisme intracellulaire (68).

L'élimination rénale est relativement peu importante pour le trastuzumab et les IgG en général pour lesquelles, la taille importante des molécules ne permet pas une filtration glomérulaire efficace. De même, la sécrétion biliaire n'est pas une voie d'élimination significative.

La demi-vie plasmatique du trastuzumab est estimée à 28,5 jours et va conditionner le schéma d'administration de celui-ci (55). L'anticorps monoclonal a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans différentes indications.

III. Efficacité du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique.

Le trastuzumab a obtenu différentes autorisations de mise sur le marché depuis sa commercialisation en France en 2001. En effet, il est indiqué entre autres, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-positif (55).

Il peut être utilisé en monothérapie chez des patients déjà prétraités 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 patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.

Une prescription en association à un autre traitement systémique est également possible.

En effet, il peut être associé au paclitaxel chez des patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracycline ne peut pas être envisagé. Il peut également être associé au docétaxel chez des patients non prétraités par

chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Un inhibiteur de l'aromatase peut être ajouté au trastuzumab chez des patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Initialement, le trastuzumab était administré de manière hebdomadaire. La dose de charge de 4 mg par kg de poids corporel était suivie de doses d'entretien hebdomadaires de 2 mg/kg de poids corporel une semaine après l'administration de la dose de charge (55).

Différentes études cliniques dites « pivot » ont conduit à l'obtention d'AMM dans le carcinome mammaire métastatique HER2-positif.

L'étude Ho649g évaluait l'efficacité et la tolérance du trastuzumab administré en monothérapie (70). L'étude Ho648g comparait l'efficacité et la tolérance de l'association paclitaxel/trastuzumab *versus* paclitaxel en monothérapie (71). L'étude M77001 comparait l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab/docétaxel *versus* docétaxel en monothérapie (72).

Les patients uniquement de sexe féminin, présentaient différentes caractéristiques lors de leurs inclusions dans ces différentes études.

L'âge allait de 50 à 55 ans pour la plupart avec des extrêmes allant de 20 à 80 ans.

Leurs caractéristiques tumorales étaient proches. En effet, dans plus de 50% des cas, le nombre de sites métastatiques était supérieur à 1. Les métastases étaient le plus souvent localisées au niveau du foie et des poumons.

Par ailleurs, le statut HER2 était IHC 3+ chez plus de 70% des patientes. La méthode FISH n'a été utilisée que dans les cohortes docétaxel/trastuzumab et docétaxel.

Le statut hormonal n'a pas toujours été recherché. Ce dernier était positif chez 41% et 56% des patientes dans les cohortes respectives docétaxel/trastuzumab et docétaxel. Par ailleurs, dans la cohorte trastuzumab, le statut RE était positif chez 45% des patientes contre 41% des patientes pour le statut RP.

Pour finir, ces patientes avaient fréquemment reçu une chimiothérapie adjuvante ou encore une hormonothérapie adjuvante avant le stade métastatique. Il apparaît qu'une chimiothérapie adjuvante avait été administrée chez plus de 65% des patientes, au sein des différentes cohortes.

	Cohorte de l'étude Ho649g (70)	Trastuzumab seul
	Effectif	N = 222
Epidémiologie	Age moyen (années)	50
	Age Minimal - Age Maximal (années)	28 - 81
Sites métastatiques	Nombre de site métastatique = 1	47/214 (22%)
	Nombre de sites métastatiques > 1	167/214 (78%)
	Localisations hépatiques ou pulmonaires	155/214 (72%)
	Localisations au niveau de la peau ou des tissus mous	14/214 (6%)
Statut HER2	IHC 2+	50/222 (22%)
	IHC 3+	172/222 (78%)
Statut hormonal	RE +	85/190 (45%)
	RP +	77/188 (41%)
Prise en charge thérapeutique antérieure	Chimiothérapie adjuvante	146/214 (68%)
	Antracyclines adjuvantes	201/214 (94%)
	Taxane adjuvant	143/214 (67%)
	Hormonothérapie adjuvante	122/214 (57%)

Tableau 5 - Caractéristiques des patientes à la base-line dans l'étude H0649g

	Cohortes de l'étude Ho648g (71)	Paclitaxel + Trastuzumab	Paclitaxel seul
	Effectif	N = 92	N = 96
Epidémiologie	Age moyen (années)	51	51
	Age Minimal - Age Maximal (années)	25 - 77	26 - 73
Sites métastatiques	Nombre de site métastatique = 1	31/91 (34%)	27/95 (28%)
	Nombre de sites métastatique > 1	60/91 (66%)	68/95 (72%)
Statut HER2	IHC 2+	24/92 (26%)	19/96 (20%)
	IHC 3+	68/92 (74%)	77/96 (80%)
Prise en charge thérapeutique antérieure	Chimiothérapie adjuvante	88/91 (97%)	95/95 (100%)
	Hormonothérapie (adjuvante, stade métastatique ou les deux)	49/89 (55%)	53/95 (56%)

Tableau 6 - Caractéristiques des patientes à la base-line dans l'étude H0648g

	Cohortes de l'étude M77001(72)	Docetaxel + Trastuzumab	Docétaxel seul
	Effectif	N = 92	N = 94
Epidémiologie	Age médian (années)	53	55
	Age Minimal - Age Maximal (années)	32 - 80	24 - 79
Sites métastatiques	Nombre de sites métastatiques médian	2	2
	Nombre de sites métastatique Minimal à Maximal	01 à 05	01 à 05
	Localisations pulmonaires	37/92 (40%)	40/94 (43%)
	Localisations hépatiques	45/92 (49%)	50/94 (54%)
	Localisations osseuses	31/92 (34%)	35/94 (38%)
	Localisations au niveau des Tissus mous	44/92 (48%)	46/94 (50%)
	Autres Localisations	55/92 (60%)	55/94 (59%)
Statut HER2	IHC 3+	81/92 (88%)	82/94 (87%)
	IHC 3+ et/ou FISH +	89/92 (97%)	88/94 (94%)
Statut hormonal	RH +	38/92 (41%)	53/94 (56%)
Prise en charge thérapeutique antérieure	Chimiothérapie adjuvante	65/92 (71%)	64/94 (68%)
	Anthracyclines adjuvante	59/92 (64%)	52/94 (55%)
	Hormonothérapie	40/92 (44%)	44/94 (47%)

Tableau 7 - Caractéristiques des patientes à la base-line dans l'étude M77001

L'efficacité du trastuzumab a été prouvée à travers ces études. En effet, le taux de réponse passe de 17% à 49% entre les cohortes paclitaxel *versus* paclitaxel/trastuzumab et de 34% à 61% entre les cohortes docétaxel et docétaxel/trastuzumab. La durée médiane de réponse passe de 4,6 mois à 8,3 mois entre les cohortes paclitaxel *versus* paclitaxel/trastuzumab et de 5,7 mois à 11, 7 mois entre les cohortes docétaxel *versus* docétaxel/trastuzumab. Le délai jusqu'à progression passe de 3 à 7 mois entre les cohortes paclitaxel et paclitaxel/trastuzumab ainsi que de 6,1 mois à 11,7 mois de la cohorte docétaxel à la cohorte docétaxel/trastuzumab. La survie globale est également majorée avec l'ajout du trastuzumab (17,9 mois et 24,8 mois dans les cohortes respectives paclitaxel et paclitaxel/trastuzumab ainsi que 22,74 mois et 31,2 mois dans les cohortes respectives docétaxel, docétaxel/trastuzumab.

Il n'y a pas eu de bras comparateur dans l'étude du trastuzumab en monothérapie. Le taux de réponse a été évalué à 18% avec une durée médiane de réponse à 9,1 mois. Le délai jusqu'à progression est estimé à 3,2 mois avec une survie globale de 16,4 mois.

Paramètre	Monothérapie	Association			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin plus paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin plus docétaxel ³ N=92	Docétaxel ³ N=94
Taux de réponse (IC 95 %)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95 %)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP médian (mois) (IC 95 %)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95 %)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

Tableau 8 – Valeurs de différents paramètres obtenues lors des études pivots dans les cohortes avec trastuzumab

TTP : Time To Progression (délai jusqu'à progression)

Etude (1) : sous population IHC +++

Etude (2) : sous population IHC +++

Etude (3) : analyse de toute la population

Ces études mettent en évidence un gain en termes de taux de réponse, durée médiane de réponse, délais jusqu'à progression et durée médiane de survie avec l'utilisation du trastuzumab. Cependant, les données ne sont pas comparables d'une étude à une autre du fait d'une méthodologie et de populations différentes.

Au cours de ces différentes études, la tolérance au traitement a été jugée bonne. Les effets indésirables les plus souvent décrits étaient la douleur, l'asthénie, la fièvre, les nausées/vomissements. Une altération de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche a été décrite chez une fraction non négligeable de la population. Un suivi de la FEVG a donc été recommandé chez tous les patientes traitées par trastuzumab.

Les études pharmacocinétiques ultérieures ont montré qu'un schéma d'administration toutes les 3 semaines de fortes doses de trastuzumab était équivalent au schéma d'administration hebdomadaire à plus faible dose (73). Le trastuzumab est ainsi injecté toutes les 3 semaines à la dose de 6mg/kg après une dose de charge de 8mg/kg (55).

Au cours des différentes études « pivot », la trastuzumab a toujours été administré à une dose normalisée au poids de la patiente sans un véritable rationnel quant au choix de cette stratégie de dose.

IV. Pertinence de l'adaptation de la dose de trastuzumab administré par voie intraveineuse au poids de la patiente

A. Stratégies de dose des anticorps monoclonaux

Idéalement, un anticorps monoclonal doit être prescrit selon une stratégie permettant de réduire la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) dans l'objectif d'optimiser son efficacité thérapeutique.

Actuellement, les schémas posologiques des anticorps monoclonaux sont hétérogènes. La majorité des anticorps monoclonaux sont utilisés à des doses normalisées au poids ou à la surface corporelle du patient ou encore à dose fixe.

Anticorps monoclonaux ayant une indication en oncologie	Stratégie de dose adoptée
Bevacizumab, Trastuzumab, Panitumumab	Dose normalisée au poids du patient
Rituximab, Cetuximab, Gemtuzumab ozogamicin	Dose normalisée à la surface corporelle du patient
Alemtuzumab, Ofatumumab, Pertuzumab	Dose fixe

Tableau 9 - stratégies de dose utilisées pour différents anticorps monoclonaux utilisés en oncologie

L'utilisation d'une dose normalisée au poids/surface corporelle du patient est envisagée pour les molécules qui possèdent un index thérapeutique étroit. Leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont influencées par le poids/surface corporelle des patients. Cette approche suppose une faible variabilité inter individuelle d'exposition à la drogue via le contrôle de la variabilité pharmacocinétique. En effet, une relation forte existe entre le poids et/ou la surface corporelle et le volume de distribution.

Cette normalisation de la dose doit conduire à une réduction significative de la variabilité de la réponse au traitement au sein de la population. Cependant, le rationnel de cette hypothèse fait encore débat au sein de la communauté scientifique. Cette prise en compte du poids/surface corporelle n'est légitime que si elle est prouvée par une analyse statistique mettant en évidence un impact significatif sur les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'anticorps monoclonal au sein de la population.

A contrario, une dose fixe est en général privilégiée pour des molécules à large fenêtre thérapeutique (74). En effet, il est supposé que le poids n'a que peu d'influence sur les propriétés PK/PD de ces molécules. De plus, la dose fixe présente différents avantages par rapport aux doses normalisées comme la prévention des erreurs potentielles de calcul à l'origine de sous ou surdosages, la limitation du nombre de présentations pharmaceutiques

et la simplification des préparations.

L'utilisation d'une dose de trastuzumab IV normalisée au poids de la patiente se justifie-t-elle ?

B. Est-il préférable d'administrer le trastuzumab IV à une dose normalisée au poids de la patiente plutôt qu'à une dose fixe?

Les premières études de phase I et II réalisées sur le trastuzumab, ont été conduites en utilisant une dose fixe de trastuzumab (75). Dans les études qui ont suivi, ce dernier a été utilisé à une dose normalisée au poids de la patiente sans que la faisabilité d'une dose fixe n'ait été apportée (76).

Le but de l'ajustement de la dose au poids ou à la surface corporelle du patient est de diminuer intuitivement la variabilité cinétique et clinique. Cependant, il semble que le poids du patient n'ait pas un impact significatif sur la variabilité cinétique du trastuzumab (77).

Différentes équipes se sont interrogées sur la meilleure stratégie de dose à adopter.

Ainsi, Wang et al, ont publié une étude en 2009 dont le but était d'établir des recommandations concernant le choix de stratégie de dose à adopter pour les anticorps monoclonaux en développement (74). A partir de modèles de PK/PD de population publiés, différentes simulations statistiques ont été opérées.

Ainsi des profils « concentration en fonction du temps » de 12 anticorps monoclonaux administrés à dose fixe (courbe rouge) et à dose normalisée au poids (courbe bleue) ont été élaborés. Les ACM ont été administrés sous formes de bolus IV pour certains, perfusions lentes pour d'autres ou encore par voie sous-cutané.

Pour chaque stratégie de dose, il existe 3 lignes (3 lignes rouges et 3 lignes bleues). La ligne supérieure correspond au 97.5 ème percentile, soit la ligne séparant les 2.5% de la population avec la « concentration de l'ACM en fonction du temps » la plus élevée, du reste de la population. La ligne inférieure correspond au 2.5 ème percentile, soit la ligne séparant les 2.5% de la population avec la « concentration en fonction du temps » la plus faible du reste de la population. Ces 2 lignes encadrent 95% des profils « concentration en fonction du temps » simulés (surface bleutée). La ligne située au milieu correspond au profil médian.

Dans le cas du trastuzumab, les courbes rouges et bleues sont superposables (Figure 22). Cela sous-entend que le profil « concentration en fonction du temps » de l'anticorps est identique que celui-ci soit administré à dose fixe ou à dose normalisée au poids du sujet.

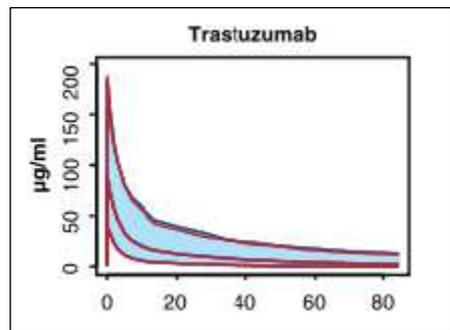


Figure 22 - Représentation graphique du 97.5 percentile, de la médiane, et du 2.5 percentiles des concentrations en fonction du temps du trastuzumab après administration d'une dose fixe ou normalisée au poids/surface corporelle du sujet

- Concentration en fonction du temps de l'ACM obtenue après l'administration d'une dose fixe
- Concentration en fonction du temps de l'ACM obtenue après l'administration d'une dose normalisée au poids du sujet

Les auteurs se sont ensuite intéressés à la variabilité des valeurs d'AUC et de Cmax en fonction de la stratégie de dose adoptée (Figure 23).

La variabilité de la valeur de l'AUC entre 1000 sujets apparaît plus faible après l'administration du trastuzumab à dose fixe qu'après l'administration du trastuzumab à dose normalisée au poids du sujet. Cependant, la variabilité de la valeur de Cmax entre 1000 sujets apparaît un peu plus faible après l'administration d'une dose normalisée au poids du patient qu'après l'administration d'une dose fixe.

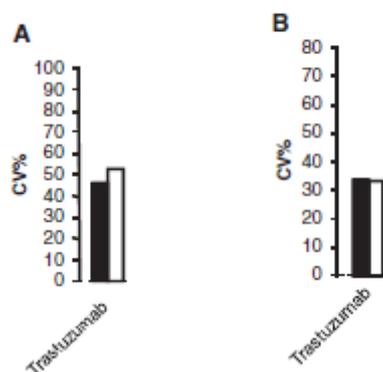


Figure 23 - Variabilités des valeurs simulées d' AUC(A) et Cmax(B) du trastuzumab de 1000 sujets après administration d'une dose fixe (barre noire) ou d'une dose adaptée au poids/surface corporelle du patient (barre blanche)

Les différences de poids et/ou de surface corporelle entre les patients n'expliquent que partiellement la variabilité interindividuelle de pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. D'autres facteurs potentiels ont été mis en évidence tels que : l'expression antigénique cible, le niveau de protéine plasmatique, le statut de la maladie, les caractéristiques démographiques du patient telles que: l'âge ou encore le sexe.

Bai et al, ont mené une étude (78) visant à réévaluer les stratégies actuelles de choix de doses d'anticorps monoclonaux et de fournir un rationnel scientifique concernant les doses d'anticorps à utiliser via des modélisations et simulations. Un modèle générique d'élimination bi-compartmental a été développé. Ce modèle supposait que seul le poids corporel du patient pouvait influencer sur la clairance d'élimination (CL) et le volume central de distribution (Vd) de l'anticorps monoclonal (ACM).

Dans un premier temps, les effets d'une dose fixe versus normalisée au poids du patient sur l'exposition de la molécule ont été étudiés chez des patients de faibles et fort poids.

A partir du poids médian de référence d'un sujet, la variation relative de l'exposition aux anticorps monoclonaux a été calculée via une simulation chez des sujets de faible et fort poids. L'hypothèse de l'absence de variabilité inter individuelle au niveau de la clairance, du volume de distribution, de l'erreur résiduelle pour chacune des simulations individuelles a été faite afin d'évaluer uniquement l'impact du poids corporelle sur l'exposition.

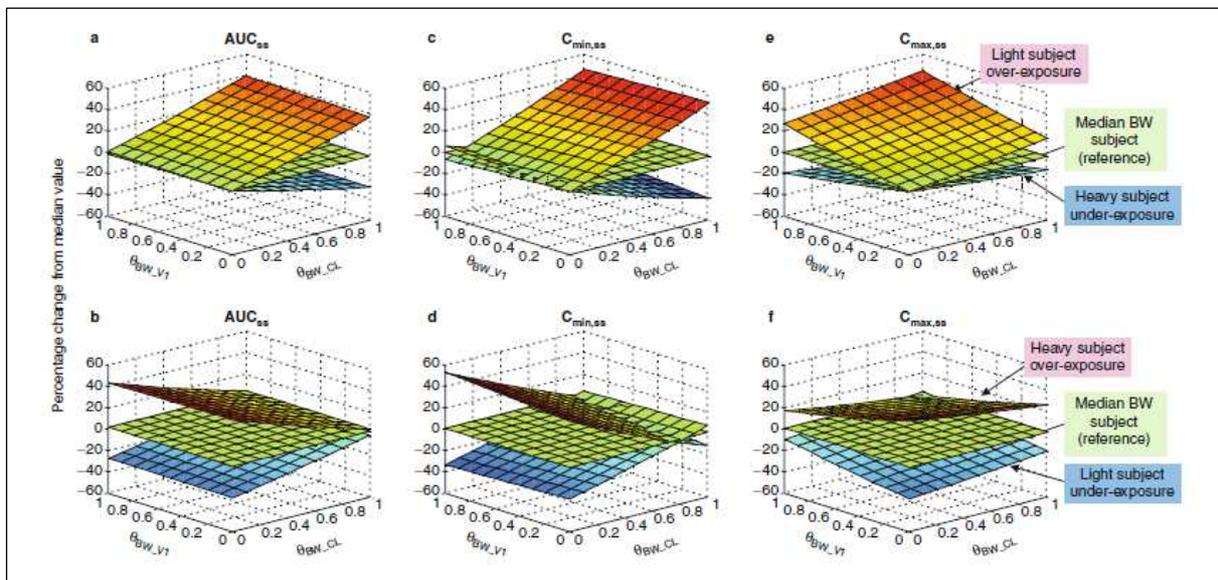


Figure 24 – Exposition à un anticorps monoclonal en fonction de l'impact du poids corporel de l'individu sur la clairance et le volume de distribution de l'anticorps et du schéma de dose administré

a, c et e ; simulations des valeurs PK chez un individu recevant une dose fixe de 1000mg d'un ACM
b, d et f ; simulation des valeurs PK chez un individu ayant reçu une dose de 15 mg/kg de poids d'un ACM
 $\theta_{BW, CL}$ et $\theta_{BW, V1}$; fonctions exponentielles de l'effet du poids sur respectivement la clairance et le volume de distribution.

La surface plane verte correspond à des sujets de poids médian. Ces derniers sont normalement exposés à l'anticorps quel que soit le schéma de dose utilisé (dose fixe ou normalisé au poids de l'individu) et quel que soit l'impact du poids sur la clairance et le volume de distribution de l'ACM.

Dans l'hypothèse d'une dose fixe d'ACM chez des sujets de faible poids ; les valeurs d'AUC et C_{min} augmentent graduellement avec l'effet du poids du patient sur la clairance de l'ACM (indépendamment de l'effet du poids sur le V_d de l'ACM) (**a** et **c**) ; la valeur de C_{max} augmente graduellement avec l'effet du poids du sujet sur la clairance et/ou volume de distribution de l'ACM (**e**). Autrement dit, les sujets de faible poids qui reçoivent une dose fixe d'ACM dont les propriétés PK sont fortement influencées par le poids du sujet, sont surexposés à la molécule par rapport à des sujets de poids médian (**a**, **c** et **e**). A l'inverse, des sujets de poids élevé qui reçoivent une dose fixe d'ACM dont les propriétés PK sont fortement influencées par le poids du sujet, sont sous exposés (**a**, **c** et **e**).

Dans l'hypothèse d'une dose d'ACM normalisée au poids du patient chez des sujets de poids élevé ; les valeurs d'AUC et C_{min} décroissent proportionnellement à l'augmentation de l'effet du poids sur la clairance de l'ACM (indépendamment de l'effet du poids sur le V_d) (**b** et **d**), la valeur de C_{max} décroît proportionnellement à l'augmentation de l'effet du poids du sujet sur la clairance et/ou le volume de distribution de l'ACM (**f**).

Autrement dit, les sujets de poids élevé seront surexposés à un ACM pour lequel la CL et le V_d ne sont pas influencés par le poids du sujet, dans l'hypothèse de l'administration d'une dose d'ACM normalisée au poids du sujet (**b**, **d** et **f**). A l'inverse, des sujets de faible poids seront sous exposés à l'ACM si les propriétés PK de celui-ci ne sont pas influencées par le poids du sujet (**b**, **d** et **f**).

Les simulations individuelles ont démontré qu'une dose fixe d'anticorps monoclonal pouvait entraîner une surexposition de la molécule chez des patients de faible poids et une sous exposition chez des patients de fort poids par comparaison avec un individu de poids moyen.

Dans un second temps, les variabilités interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques de différents ACM ont été comparées en fonction du schéma de dose utilisé (Figure 25).

Les résultats suivants ont été exposés :

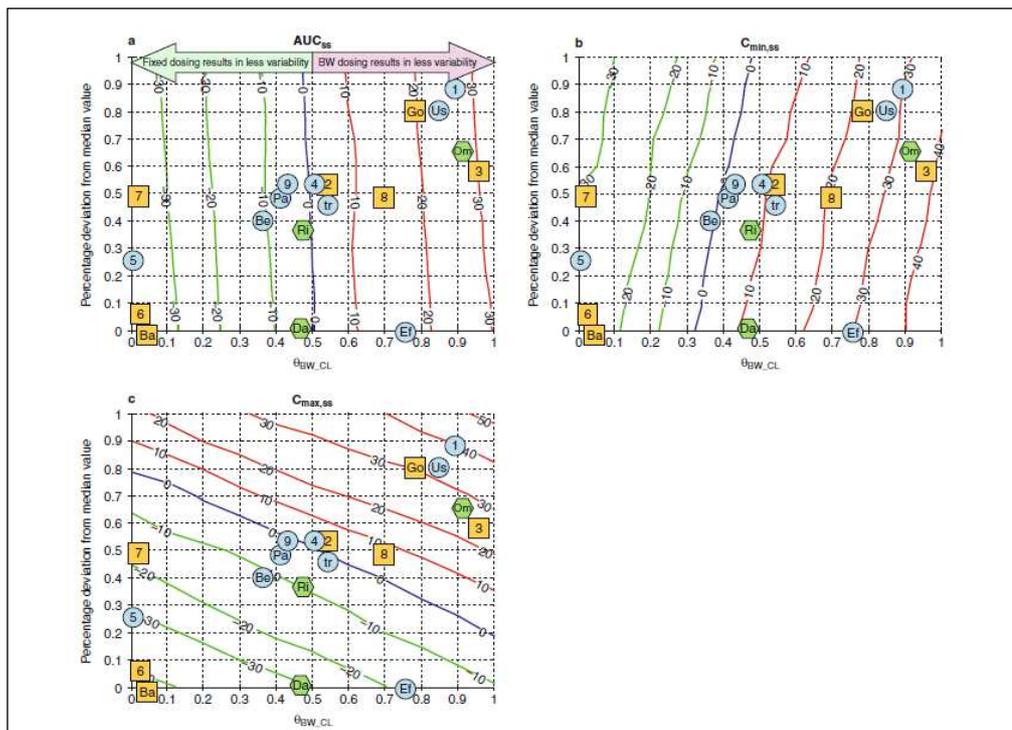


Figure 25 – Comparaison de la variabilité d'exposition à différents anticorps monoclonaux entre un schéma de dose fixe et un schéma de dose adaptée au poids de l'individu

θ_{BW_CL} ; fonction exponentielle de l'effet du poids du sujet sur la clairance de l'ACM
 □ et ○; anticorps monoclonaux (tr pour trastuzumab)

Les molécules situées au niveau des lignes vertes présentent une variabilité plus faible du paramètre pharmacocinétique avec une dose fixe qu'avec une dose normalisée au poids par opposition à celles situées sur les lignes rouges.

Les molécules disposées sur la ligne bleue sont associées à une variabilité du paramètre pharmacocinétique similaire que la dose soit fixe ou normalisée au poids du patient.

La variabilité de l'AUC et du C_{max} est identique pour le trastuzumab que la dose soit fixe ou normalisée au poids du sujet. Cependant, la variabilité de C_{min} est légèrement plus faible avec une dose normalisée au poids.

Les différentes études retrouvées dans la littérature indiquent que l'exposition au trastuzumab est semblable que l'anticorps soit administré à dose fixe ou à dose normalisée au poids du sujet.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Introduction

Depuis sa première AMM en France en 2001, le trastuzumab est devenu la pierre angulaire du traitement du cancer du sein HER2-positif. Celui-ci est administré par voie intraveineuse à une dose adaptée au poids corporel de la patiente. L'arrivée du trastuzumab par voie sous-cutanée à dose fixe nous amène à nous interroger. En effet, l'autorisation de mise sur le marché qui a été accordée pour cette nouvelle formulation est basée sur des études réalisées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif.

Afin de comparer à l'avenir l'efficacité du trastuzumab SC versus IV dans le carcinome mammaire métastatique HER2-positif, il est nécessaire d'élaborer une base de données solide. Il est important de connaître les caractéristiques de la population de patientes traitées ainsi que les modalités de prescription et d'utilisation du trastuzumab IV.

Par ailleurs, l'arrivée de la formulation SC de trastuzumab qui doit remplacer progressivement la formulation IV, amène la pharmacie à s'interroger sur l'optimisation du stock de trastuzumab IV. En se basant sur la littérature, il apparaît que l'Herceptin® peut être aussi bien prescrit à une dose fixe qu'à une dose normalisée au poids de la patiente. Nous proposerons donc dans une dernière partie une dose standard commune afin d'optimiser les reliquats d'Herceptin® IV.

II. Objectifs de l'étude

Le 1^{er} objectif principal de ce travail est de réaliser une photographie de la population de patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif ayant reçu du trastuzumab IV.

Nous allons :

- Définir les caractéristiques épidémiologiques des patientes
- Décrire les caractéristiques anatomopathologiques et métastatiques de la tumeur
- Rechercher la prise en charge thérapeutique antérieure à la découverte du stade métastatique

Le 2^{ème} objectif principal de ce travail va consister à étudier les modalités d'utilisation du trastuzumab IV en conditions réelles d'utilisation.

Pour cela, nous allons :

- Définir le numéro de la ligne de traitement correspondant à l'instauration du trastuzumab
- Définir la nature du traitement à l'instauration

Le 3^{ème} objectif principal de ce travail est d'évaluer certains critères d'efficacité de la molécule.

- Calcul du nombre de cycles de trastuzumab cumulé et étude des réintroductions ultérieures de la molécule
- Définir le délai médian jusqu'à interruption de la première ligne de traitement comprenant du trastuzumab
- Calcul de la Survie Globale

L'objectif secondaire de ce travail est de proposer une dose fixe standardisée de trastuzumab IV.

III. Matériels et méthodes

A. Site de l'étude

L'étude a été menée à l'Institut Bergonié à Bordeaux, l'un des 20 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) en France. Il s'agit d'un établissement privé à but non lucratif participant au service public hospitalier. 40% des cancers pris en charge sont des cancers du sein avec environ 1200 nouvelles patientes par an, depuis plus de 20 ans.

B. Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective unicentrique.

C. Outils informatiques

Dans cette étude, nous avons eu besoin de plusieurs logiciels informatiques afin de rassembler toutes les données nécessaires. Le circuit des chimiothérapies est entièrement informatisé au sein de l'établissement (prescription, préparation et administration) *via* le logiciel «CHIMIO». Les dossiers médicaux des patientes sont consultables *via* le logiciel Hopital Manager (HM). Le logiciel «CHIMIO» conçu par Computer engineering a été installé à l'Institut Bergonié le 1^{er} octobre 2007. Chaque prescription de chimiothérapie est tracée dans ce logiciel permettant un accès à l'historique de prescription de l'ensemble des patientes. Par ailleurs, de nombreuses données peuvent être extraites de «CHIMIO» grâce à l'existence d'un requêteur performant. Nous nous sommes servis de l'extracteur «CHIMIO» et de la question : « Patients ayant reçu la DCI ... avec date de 1^{ère} administration, période, localisation, diagnostic et stade » pour pouvoir sélectionner nos patientes dans l'étude (Annexe n°1).

Le logiciel HM de Softway Medical a été installé en 2013 à l’Institut Bergonié, et a repris les données des patientes, contenues dans l’ancien logiciel maison. Il est le support du Dossier Patient Informatisé (DPI) avec un accès aux comptes rendus d’hospitalisation, aux comptes rendus anatomo-pathologiques ainsi qu’aux dossiers de soin. La version actuellement utilisée est la version v1.1401.12.

Nous avons aussi eu besoin du logiciel Xstat permettant la réalisation de représentations graphiques de courbes de survie. Il a été utilisé pour estimer la médiane de survie globale.

D. Sélection et analyse des patientes

Une requête du logiciel «CHIMIO» a permis d’extraire la liste de patientes ayant reçu du trastuzumab IV dans le cadre d’un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-positif entre le 1er octobre 2007 et le 1er janvier 2013 (Annexe n°1). Les patientes sélectionnées devaient avoir reçu au moins une dose de trastuzumab IV pour un carcinome mammaire métastatique durant cette période.

Cette requête a été lancée sur une période de sélection qui débute le 1er octobre 2007 et termine le 1^{er} janvier 2013. La date du 1^{er} janvier 2013 a été choisie de manière à avoir du recul concernant la survie globale des patientes. Un double contrôle manuel avec le Dossier Patient Informatisé a permis d’exclure toutes les patientes pour lesquelles l’indication dans «CHIMIO» était erronée et ne correspondait pas à un cancer du sein métastatique. En effet, chez certaines patientes, le trastuzumab avait été prescrit pour une progression locale et pour d’autres, le diagnostic de carcinome mammaire avait été remis en question à postériori. Les patientes ayant reçu du trastuzumab dans le cadre d’un essai clinique ont été conservées dans l’analyse.

La période d’analyse débute à la date d’instauration du traitement par trastuzumab dans le cadre d’un carcinome mammaire métastatique et prend fin le 1^{er} janvier 2014. La durée de l’analyse varie d’un sujet à un autre en raison d’une date de C1J1 qui est propre à chaque patiente. L’analyse débutait au plus tard le 01/01/2013, date de fin de sélection des patientes.

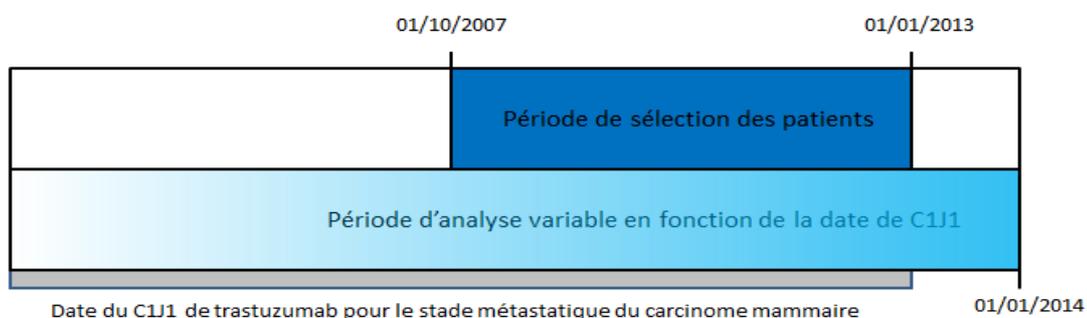


Figure 26 - Périodes de sélection et d’analyse des patientes dans l’étude

E. Création d'une base de données

1. Création d'une base de données

A partir de l'ensemble des outils à disposition, différentes données ont pu être colligées, recueillies et enregistrées pour l'ensemble des patientes dans une base Excel 2010 (Annexe n°2).

2. Données recueillies

Dans un premier temps des données relatives aux caractéristiques épidémiologiques des patientes ont été extraites du logiciel de prescription «CHIMIO» et du DPI.

L'âge des patientes a été obtenu en calculant la différence entre la date du C1J1 et la date de naissance de chacune des patientes. La date de C1J1 a été obtenue via la requête du logiciel «CHIMIO». La date de naissance était disponible à plusieurs niveaux ; sur le logiciel «CHIMIO» et sur le DPI. L'âge des patientes présenté est donc l'âge au premier cycle de traitement par trastuzumab.

La taille des patientes a été retrouvée au niveau de la fiche patient du logiciel «CHIMIO» et du DPI. Elle a été recherchée pour chacune des patientes.

Le poids a été calculé à partir de la dose de charge de trastuzumab reçue par chacune des patientes lors de l'instauration du traitement pour le stade métastatique. La dose est en effet proportionnelle au poids corporel de la patiente à raison de 8 mg/kg. En l'absence de données sur la dose de charge administrée, la dose d'entretien de 6mg/kg de poids de la patiente, était utilisée pour le calcul du poids.

La surface corporelle est calculée et obtenue par le logiciel «CHIMIO». La formule utilisée est la formule de Dubois :

$$SC[m^2] = \frac{poids^{0,425} [kg] \cdot taille^{0,725} [cm] \cdot 71,84[m^2 / kg \cdot cm]}{10000}$$

L'Indice de Masse Corporel (IMC) est calculé en utilisant les valeurs précédemment obtenues : le Poids (en kg) et la taille (en mètre). La formule permettant son calcul est la suivante :

$$IMC = \frac{masse}{taille^2}$$

L'IMC permet d'estimer la corpulence d'une personne. Une personne de corpulence normale a un IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m².

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une personne est considérée comme maigre si son IMC est inférieure à 16,5 kg/m² et au contraire elle est considérée comme obèse si son IMC est supérieur à 30 kg/m² (Tableau n°10).

IMC (kg/m²)	Interprétation
moins de 16,5	Dénutrition
16,5 à 18,5	Maigreur
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère

Tableau 10 - Interprétation d'après l'OMS des valeurs d'IMC

Dans un deuxième temps, après avoir caractérisé la patiente type, nous avons caractérisé la tumeur. En effet pour chacune des patientes, nous avons collecté le type histologique, le statut HER2 et hormonal tumorale.

Le type histologique du carcinome mammaire est obtenu à partir des comptes rendus anatomo-pathologiques ou encore courriers médicaux issus du DPI. Le statut tumoral HER2 est obtenu en consultant les comptes rendus anatomo-pathologiques disponibles dans le DPI. L'Immuno Histo Chimie (IHC) permet la détection d'une surexpression de la protéine HER2 et la méthode FISH d'une amplification du gène HER2.

Le statut hormonal tumoral est lui aussi disponible sur les comptes rendus anatomo - pathologiques rangés dans le DPI. La tumeur est qualifiée d'hormono dépendante à partir du moment où elle exprime des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone (seuil de positivité de 10%).

Des données sur le type de métastase, leur présence d'emblée ou non (métastases synchrones *versus* secondaires), leur fréquences ainsi que les localisations privilégiées au moment du diagnostic viennent compléter la caractérisation tumorale.

D'autre part, la nature de la prise en charge thérapeutique avant le stade métastatique du carcinome mammaire au sein de la population, a été étudié. Les fréquences de patientes ayant reçu un traitement par anthracycline, taxane, hormonothérapie et trastuzumab avant le stade métastatique du cancer du sein, ont été déterminées. Les informations du logiciel «CHIMIO» ont été croisées avec celles provenant des comptes rendus d'hospitalisation

présents dans le DPI. Une même patiente pourra avoir reçu plusieurs médicaments différents avant le stade métastatique.

Le traitement métastatique par Herceptin® est fréquemment associé à d'autres traitements médicamenteux. A partir du logiciel «CHIMIO», les associations avec des cytotoxiques ont été recueillies.

Par ailleurs, l'efficacité du trastuzumab IV a été recueillie. Pour cela nous nous sommes basés sur le calcul du nombre de cycles de traitement par trastuzumab réalisés lors d'une première ligne pour le stade métastatique, la survie jusqu'à interruption de la 1^{ère} ligne de traitement comprenant du trastuzumab et sur le calcul de la survie globale.

Le nombre total de cycles de trastuzumab effectué lors d'une première ligne de traitement pour le stade métastatique chez une patiente est calculé en additionnant les cycles se suivant. Ce dernier a été calculé dans le groupe de patientes ayant interrompu le trastuzumab au cours de la période d'analyse. Il a également été calculé pour l'ensemble des patientes, qu'elles aient interrompus ou non le trastuzumab au cours de la période d'analyse. Nous avons précisé les motifs justifiant l'interruption d'une première ligne de traitement par trastuzumab *via* la consultation des comptes rendus d'hospitalisation du DPI. Le trastuzumab a été administré de manière hebdomadaire chez certaines patientes et toutes les 3 semaines chez d'autres. Afin de comparer les patientes entre elles, nous avons considéré que 3 cycles de traitement hebdomadaire équivalaient à un cycle de 21 jours de traitement. Les données issues du logiciel «CHIMIO» et des comptes rendus d'hospitalisations ont été nécessaires pour calculer le nombre total de cycles. En effet, certaines patientes n'avaient pas reçu la totalité des cycles à l'institut Bergonié; les informations sur les cures antérieures ou postérieures ont été recherchées dans les dossiers de soin.

Le délai jusqu'à interruption de la première ligne de traitement comprenant du trastuzumab (stade métastatique) est définie comme la durée écoulée entre la date de 1^{ière} injection du trastuzumab (C1J1) et la date de fin de la première ligne de traitement comprenant du trastuzumab. La ligne de traitement par trastuzumab (stade métastatique) est considérée comme interrompue à l'arrêt du trastuzumab, à l'introduction ou le changement d'un cytotoxique associé. Les motifs d'interruption ont été retrouvés dans les différents comptes rendus d'hospitalisations. Les valeurs moyennes, médianes, minimales et maximales du délai ont été calculées.

La Survie Globale (SG) correspond au temps écoulé entre la date du C1J1 du traitement métastatique par trastuzumab à la date de décès. Cependant, chez certaines patientes la date de

décès était inconnue. Nous avons choisi la date de dernière nouvelle pour les patientes perdues de vue et la date de fin de l'analyse (01/01/2014) chez les patientes encore en vie à la fin de l'étude. Ainsi, la SG médiane a été déterminée graphiquement à partir de la représentation selon *Kaplan Meier*, des probabilités de survies globales en fonction du temps.

Pour finir, une dose fixe de trastuzumab par voie IV est proposée en prenant en compte le poids moyen des patientes au sein de la population, la dose théorique de trastuzumab de 6mg/kg de poids de la patiente et la quantité de trastuzumab contenu dans un flacon (forme commerciale).

Les modalités de recueil, les sources et les potentiels éléments nécessaires au calcul de toutes ces données ont été regroupés au sein d'un tableau récapitulatif suivant (Tableau 11) :

Données recueillies	Modalités de recueil de la donnée	Sources	Eléments nécessaires au calcul
Age au C1J1	Calculée	«CHIMIO» et DPI	Date de C1J1 trastuzumab (stade métastatique) et Date de naissance
Taille	Observée	«CHIMIO» et DPI	
Poids	Calculée	«CHIMIO» et DPI	Dose de charge de trastuzumab ou dose d'entretien
Surface corporelle	Calculée	«CHIMIO»	Poids et Taille
IMC	Calculée	Données précédemment recueillies	Poids et Taille
Type histologique tumoral	Observée	Comptes rendus anatomo-pathologique et Comptes rendus d'hospitalisation du DPI	
Statut des récepteurs hormonaux	Observée	Comptes rendus anatomo-pathologique du DPI	
Méthode de détermination du statut HER2	Observée	Comptes rendus anatomo-pathologique du DPI	
Proportion de métastases synchrones et secondaires	Observée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI	
Métastases uniques ou multiples	Observée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI	
Localisations métastatiques	Observée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI	
Prise en charge thérapeutique antérieure stade métastatique du carcinome mammaire	Observée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI et «CHIMIO»	
Ligne de traitement pour le stade métastatique correspondant à l'introduction du trastuzumab	Observée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI et «CHIMIO»	
Associations de cytotoxiques retrouvées à l'instauration du trastuzumab pour le stade métastatique	Observée	«CHIMIO»	
Motifs d'interruption de la première ligne de traitement par trastuzumab (stade métastatique)	Observée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI	
Nombre de cycles de trastuzumab effectués sans interruption en 1 ère ligne de traitement par trastuzumab	Calculée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI et «CHIMIO»	Nombre de cycles de trastuzumab
Délai jusqu'à interruption de la première ligne de traitement comprenant du trastuzumab (stade métastatique)	Calculée	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI et «CHIMIO»	Date de C1J1 trastuzumab (stade métastatique) et date de progression, Date de dernière nouvelle ou Date de Décès
Survie Globale médiane	Déterminée graphiquement (Méthode Kaplan Meier)	Comptes rendus d'hospitalisation du DPI et «CHIMIO»	Date de C1J1 trastuzumab (stade métastatique) et Date de Décès, Date de Dernière nouvelle ou Date de fin de l'analyse

Tableau 11 - Modalités de recueil des données collectées

IV. Résultats et interprétation

A. Photographie de la population à l'étude

1. Population sélectionnée

A l'issue de la requête du logiciel «CHIMIO», 222 patientes ont reçu au moins une dose de trastuzumab IV dans le cadre d'un carcinome mammaire métastatique HER2 positif entre le 1^{er} octobre 2007 et le 1^{er} janvier 2013. Il n'a pas été retrouvé de patient de sexe masculin.

Après consultation du DPI de chacune des patientes, il s'est avéré que le trastuzumab avait été prescrit chez 32 patientes pour un carcinome mammaire non métastatique. Il s'agissait en réalité d'une prise en charge thérapeutique pour une forme localement avancée de carcinome mammaire. Par ailleurs, le diagnostic de carcinome mammaire a été remis en question chez 2 patientes. En effet, le diagnostic a été requalifié de tumeur primitive pulmonaire avec atteinte du sein.

Ainsi, 188 patientes ont reçu au moins une cure de trastuzumab IV pour un carcinome mammaire métastatique entre le 1^{er} octobre 2007 et le 1^{er} janvier 2013. Ce groupe de patientes constitue notre population à l'étude.

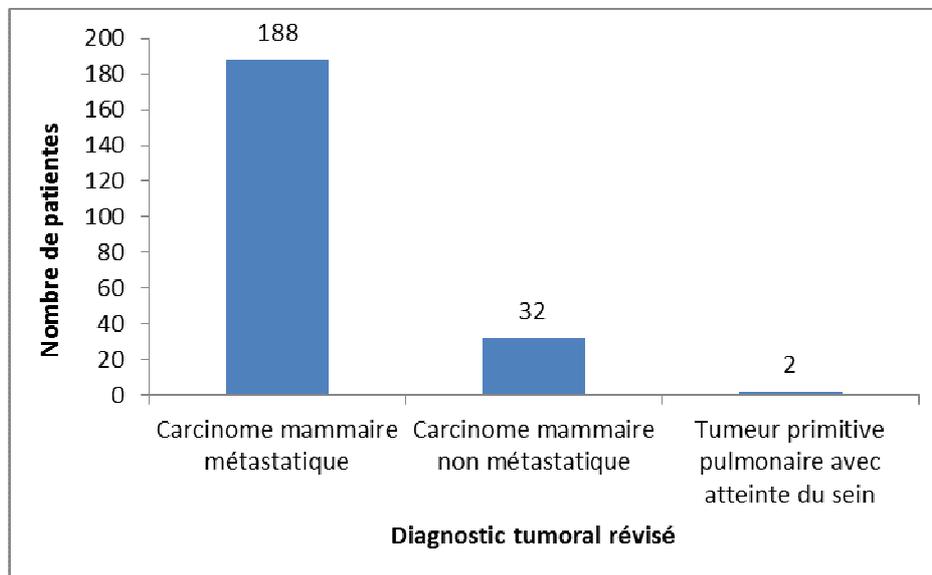


Figure 27 - Diagnostic tumoral déterminé après consultation du DPI de chacune des 222 patientes issues de l'extraction du logiciel «CHIMIO»

2. Caractéristiques épidémiologiques des patientes à l'instauration d'un traitement par trastuzumab dans le cadre d'un carcinome mammaire métastatique

a) Age de la population étudiée

La date précise du C1J1 du traitement par trastuzumab a été retrouvée chez 184 patientes sur 188. En effet, cette date était manquante chez 4 patientes qui n'avaient pas initié leur traitement à l'Institut Bergonié, et donc la donnée n'a pu être retrouvée dans le dossier patient.

Ces 184 patientes étaient âgées en moyenne de 55,7 ans avec une médiane d'âge de 55 ans. La patiente traitée la plus jeune était âgée de 27 ans et la doyenne de 88 ans.

Age des patientes au C1J1 d'un traitement par trastuzumab pour un carcinome mammaire stade métastatique	
Moyenne	55,7 ans
Médiane	55 ans
Minimum	27 ans
Maximum	88 ans
Effectif	n = 184 patientes

Tableau 12 - Valeurs observées relatives à l'âge des patientes de la population étudiée au C1J1 d'un traitement par trastuzumab

b) Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée

La taille et le poids ont été recueillis pour 187 et 188 patientes respectivement. En effet, la taille d'une patiente n'a pas pu être retrouvée et par conséquent, la surface corporelle et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) de cette patiente n'ont pu être calculés.

Les patientes mesurent en moyenne 1,61m avec une médiane de 1,60m. La patiente la plus petite mesure 1,43m et la plus grande, 1,77m.

Les patientes pèsent en moyenne 65,4 kg avec une médiane à 63,8kg. La patiente la plus légère pèse 35,3 kg et la plus forte 103,8 kg.

La surfaces corporelles moyennes et médianes retrouvées au sein de cette population sont identiques, 1,68 m². La surface corporelle la plus faible est de 1,27 m² et la plus élevée de 2,12 m².

L'IMC moyen observée est de 25,2 kg/m² avec une médiane à 24,8 kg/m². La valeur la plus faible observée est de 14,5 kg/m² et celle la plus élevée de 39,5 kg/m². L'IMC moyen > 25 kg/m² traduit une corpulence supérieure à la normale au sein de la population de patientes.

	Taille (cm)	Poids (kg)	SC (m ²)	IMC (kg/m ²)
Moyenne	161,2	65,4	1,68	25,2
Médiane	160,0	63,8	1,68	24,8
Minimum	143,0	35,3	1,27	14,5
Maximum	177,0	103,8	2,12	39,5
Effectif	n = 187 patientes	n = 188 patientes	n = 187 patientes	n = 187 patientes

Tableau 13 - Caractéristiques anthropométriques de la population de patientes étudiées au CIJI d'un traitement par trastuzumab

L'intervalle de poids le plus représenté avec 20,2% de la population est l'intervalle « 60-65kg ». Le poids médian dans la population de 63,8 kg appartient à cet intervalle de poids contrairement au poids moyen de 65,4 kg. 2,6 % de la population pèse moins de 45 kg et 6,4% de la population plus de 90 kg. 74% des patientes ont un poids compris entre 50 et 75kg (139 patientes/188).

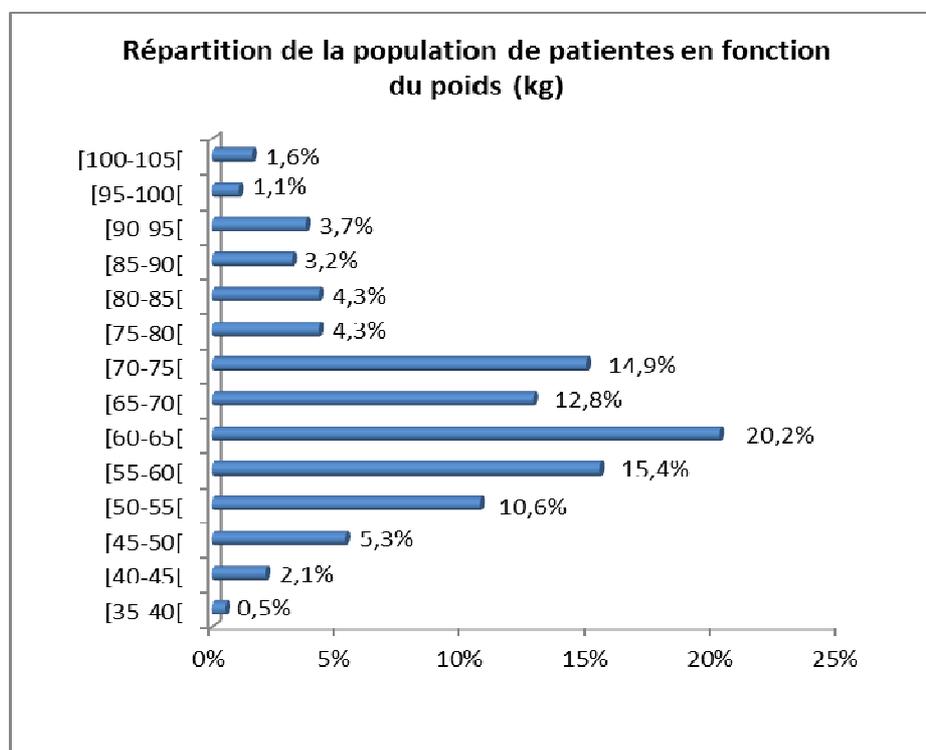


Figure 28 - Répartition de la population de patientes par intervalle de poids (kg)

Les intervalles de surface corporelle les plus représentés au sein de la population sont les intervalles « 1,6 à 1,65 m² » et « 1,65 à 1,7 m² » avec 13,4% de la population chacune. 11,7 % de la population a une SC inférieure à 1,5 m² et 6,5 % de la population a une SC supérieure à 2 m². 73% ont une surface corporelle comprise entre 1,5 à 1,85 m², soit 137 patientes sur 187. La répartition des surfaces corporelles est représentée dans la figure ci-dessous :

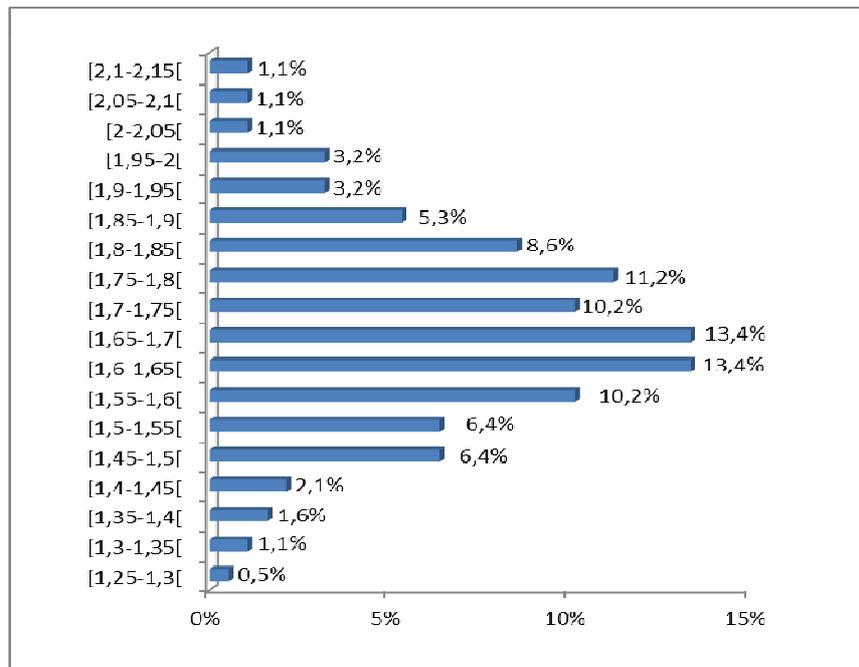


Figure 29 - Répartition de la population de patientes par intervalle de surface corporelle (m²)

47% des patientes ont une corpulence normale avec un IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² (88 patientes sur 187). Par ailleurs, il est retrouvé un surpoids (25 <IMC < 30 kg/m²), une obésité modérée (30 <IMC < 35 kg/m²) et une obésité sévère (IMC entre 35 et 40 kg/m²) chez respectivement 35%, 8% et 6% des patientes, soit 66, 15 et 11 patientes. L'état de maigreur et de dénutrition est observé chez respectivement 3 % et 0,5% de la population (6 et 1 patientes respectivement).

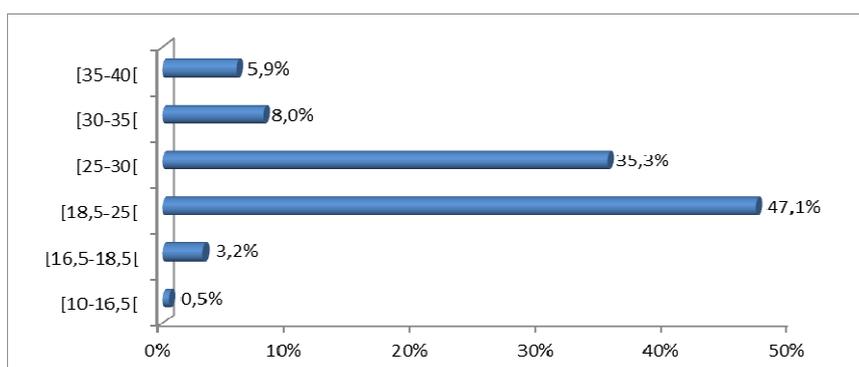


Figure 30 - Répartition de la population de patientes par intervalle d'IMC (kg/m²)

La patiente modèle est donc une femme de 55-56 ans mesurant 1m61, pesant 65,4 kg, avec une surface corporelle à 1,68m² et un IMC de 25,2kg /m². Cette femme est donc atteinte d'un cancer du sein métastatique qui présente des caractéristiques spécifiques.

3. Caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur

L'examen anatomopathologique de la tumeur permet de différencier les types histologiques de carcinome mammaire. Il consiste également à rechercher la présence de marqueurs biologiques : les récepteurs hormonaux (œstrogène et/ou progestérone) et les récepteurs au facteur de croissance épidermique Humain de type 2 (HER2).

Au sein de la population étudiée, les carcinomes mammaires sont dans 89% des cas de type canalaire infiltrant (167 patientes). Les carcinomes lobulaires infiltrants représentent seulement 2,5% des carcinomes mammaires retrouvés (5 patientes). Chez 1,5% de la population, le carcinome était à la fois de type lobulaire et canalaire. Dans 7% des cas, le type histologique n'a pu être précisé du fait de l'absence de l'information dans les dossiers médicaux et l'absence de comptes rendus anatomopathologiques informatisés.

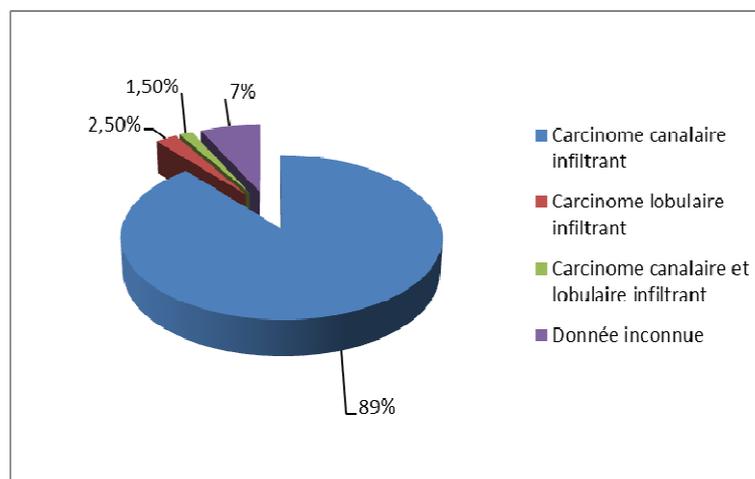


Figure 31 – Principaux types histologiques de carcinome mammaire au sein de la population

Le statut des récepteurs hormonaux a été qualifié de positif chez 109 patientes, soit 58 % de la population étudiée. Les tumeurs sont dites hormono-dépendantes chez une majorité de patientes. Cependant, chez certaines patientes, ce statut peut varier en fonction des lésions observées (tumeur primitive *versus* métastases). Cette variation est représentée dans 4% de la population étudiée (Tableau 14).

Statut des récepteurs hormonaux	Positif (Nombre de patientes)	Négatif (Nombre de patientes)	Variable en fonction des lésions (Nombre de patientes)	Inconnu (Nombre de patientes)	Total (Nombre de patientes)
Pourcentage de la population	58 % (109)	37 % (70)	4 % (7)	1 % (2)	100 % (188)

Tableau 14 - Proportion de patientes avec une tumeur dite hormono-dépendante.

Le statut HER2 est recherché dans 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2-positif via un simple examen IHC chez 134 patientes, soit 78% de la population étudiée. Un test supplémentaire par FISH a été nécessaire chez 20 autres patientes. La méthode FISH est utilisée lorsque le statut HER2 est ambigu du fait d'un score IHC faiblement positif.

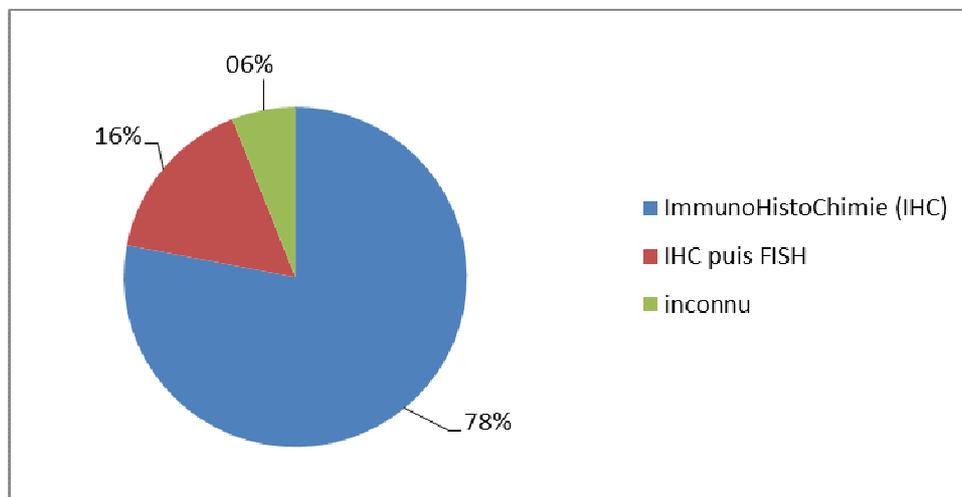


Figure 32 - Proportion de patientes pour lesquelles la détermination du statut tumoral HER2 a nécessité un examen par FISH et/ou IHC

4. Caractéristiques métastatiques de la tumeur

Dans 70% des cas, les métastases retrouvées ne sont apparues qu'après le diagnostic de carcinome mammaire. Ces patientes n'étaient pas connues comme ayant un envahissement métastatique lors de la première consultation avec l'oncologue. Dans 29% des cas, les métastases sont présentes au moment du diagnostic, et sont dites synchrones avec le diagnostic.

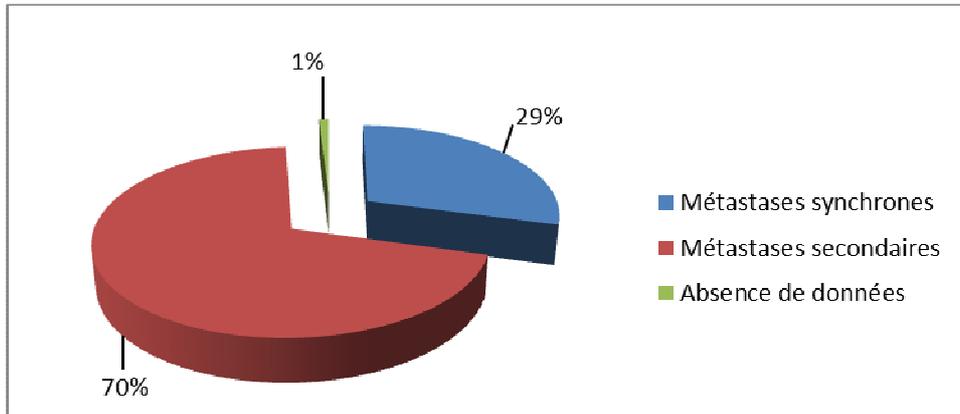


Figure 33 - Proportion de patientes avec des métastases synchrones ou des métastases apparues secondairement au diagnostic de carcinome mammaire dans la population étudiée

Dans la majorité des cas (67,6% de la population étudiée), les localisations métastatiques sont uniques au moment du diagnostic de carcinome mammaire métastatique.

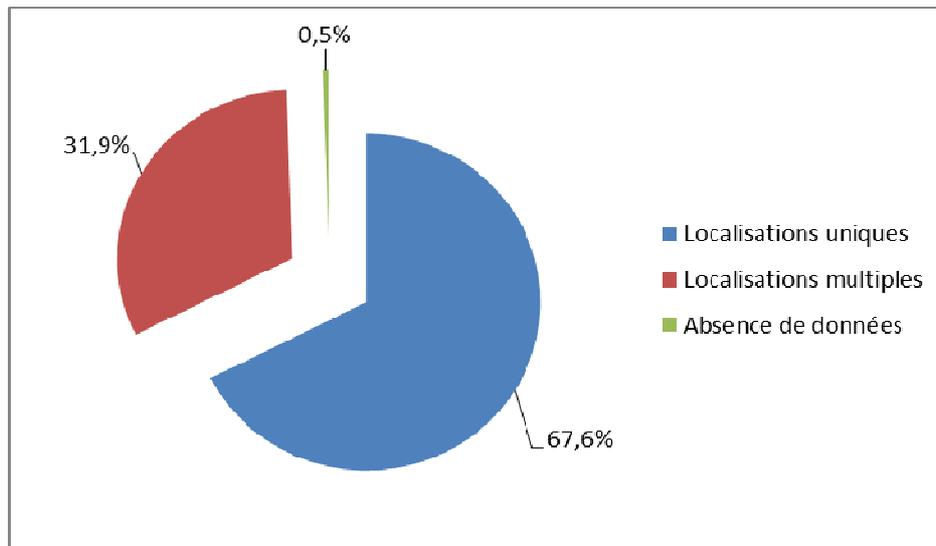


Figure 34 - Proportion de localisations métastatiques uniques et multiples au moment du diagnostic de carcinome mammaire métastatique

Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées chez ces patientes atteintes de carcinome mammaire métastatique sont les os, le foie, le poumon. Elles sont retrouvées chez respectivement 45% de la population (85 patientes), 34% de la population (64 patientes) et 29% de la population (54 patientes). Les localisations ganglionnaires, cérébrales, cutanées, sous cutanées et gastriques sont plus rares. Elles représentent respectivement 12%, 7%, 7%, 4% et 1% de la population étudiée.

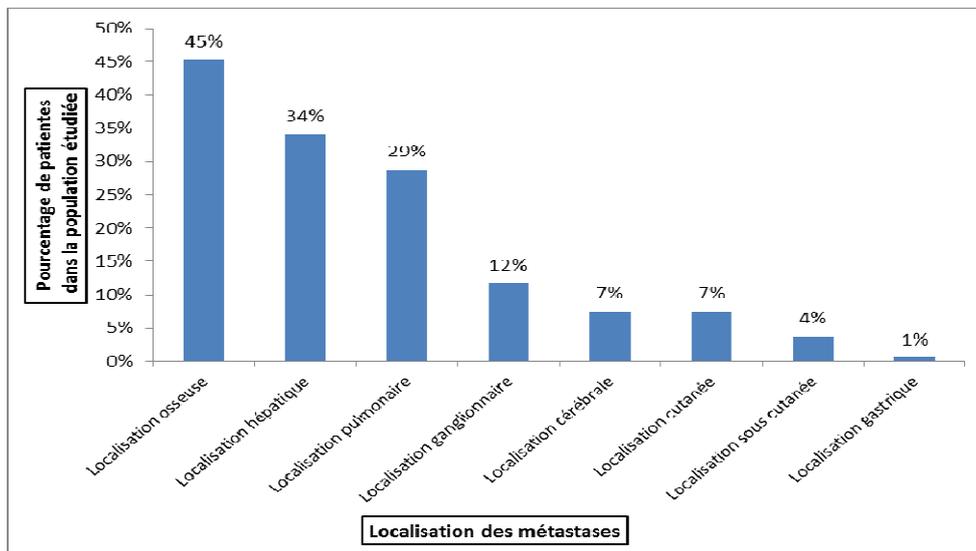


Figure 35 - Répartition des localisations métastatiques au moment du diagnostic de carcinome mammaire métastatique

Des métastases ont été découvertes secondairement à la prise en charge d'un carcinome mammaire primitif chez 70% de la population étudiée.

5. Prise en charge thérapeutique antérieure au stade métastatique du carcinome mammaire au sein de la population étudiée.

Parmi les patientes avec des métastases secondaires, la prise en charge thérapeutique avant le stade métastatique repose dans 66% des cas (87 patientes) sur un traitement par anthracyclines, mais aussi dans 56% des cas sur une hormonothérapie. Par ailleurs, 40% des femmes ont reçu des taxanes et 39% de la population, un traitement antérieur par trastuzumab. Une même patiente a pu recevoir plusieurs de ces traitements avant sa première ligne métastatique de trastuzumab.

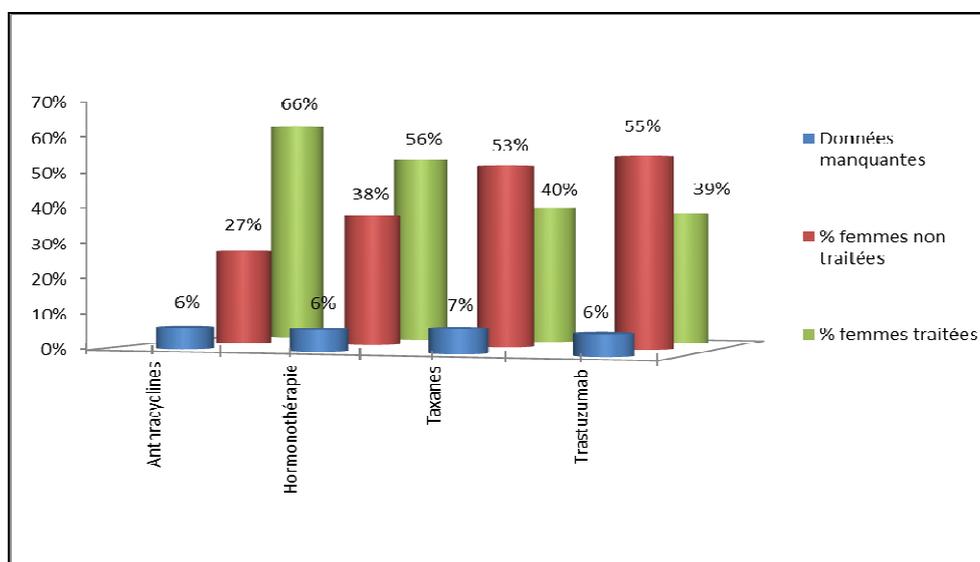


Figure 36 - Fréquence d'administration de différents traitements avant la découverte de métastases associées au carcinome mammaire

B. Le trastuzumab dans le carcinome mammaire métastatique

1. Etude des modalités d'utilisation du trastuzumab

L'hormonothérapie n'a pas été prise en compte dans la détermination des lignes de traitement. Ainsi dans 77% des cas, le trastuzumab a été instauré dès la première ligne de traitement pour le stade métastatique, et dans 16 % des cas en seconde ligne métastatique. De manière plus anecdotique, il a été introduit en 3^{ème} et 4^{ème} ligne chez respectivement 2 % et 2% de la population étudiée.

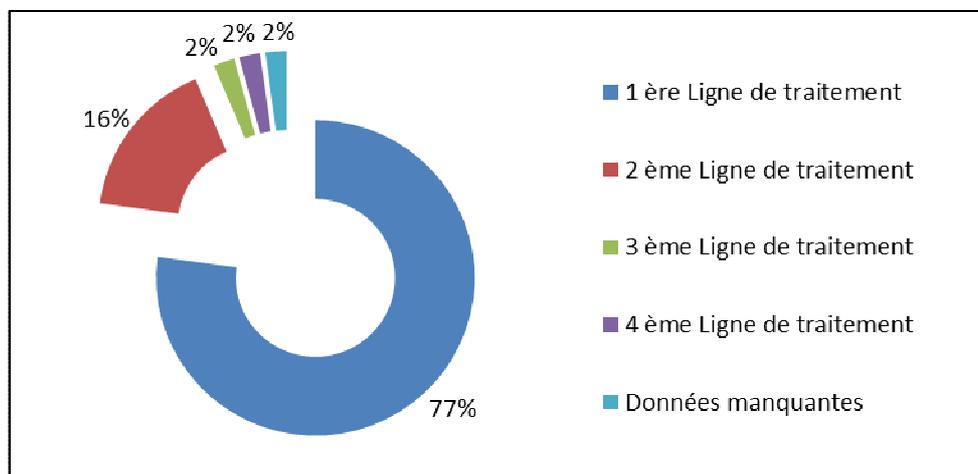


Figure 37 - Répartition des patientes selon la ligne de traitement correspondant à l'instauration du trastuzumab pour le stade métastatique

Lors de son introduction en phase métastatique le trastuzumab est associé à une chimiothérapie dans 82,5 % des cas.

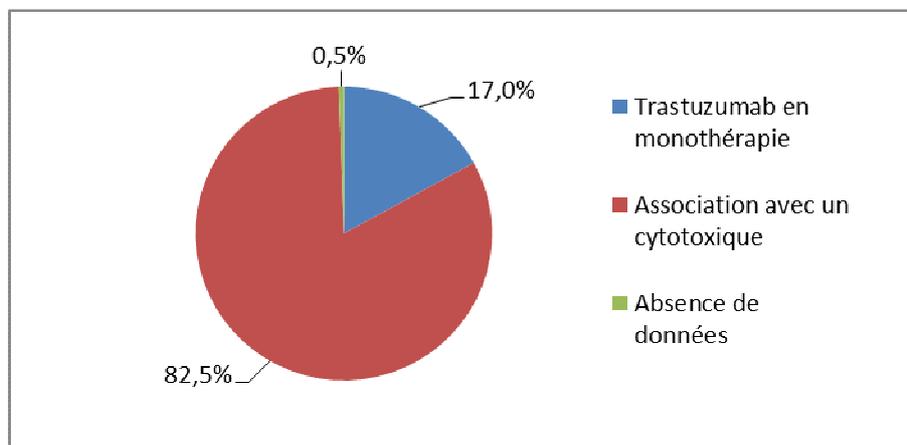


Figure 38 - Nature du traitement lors de l'instauration du trastuzumab pour le stade métastatique

Le trastuzumab est principalement associé au docétaxel dans 43,2 % des cas et à la vinorelbine orale ou injectable dans 31,6 % des cas lors de son instauration pour un carcinome mammaire métastatique. D'autres associations sont également possibles avec la capécitabine et le paclitaxel (respectivement 12,9% et 7,1% des patientes).

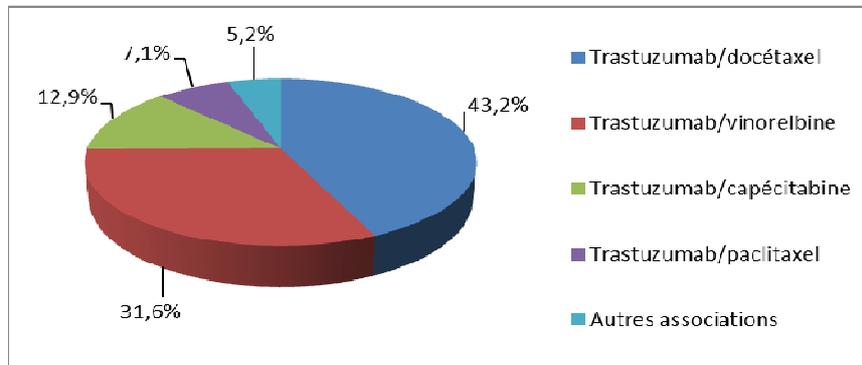


Figure 39 - Répartition des associations de cytotoxiques retrouvées lors de l'instauration d'un traitement par trastuzumab pour le stade métastatique d'un carcinome mammaire

2. Prescription du trastuzumab dans la population étudiée

Nous nous sommes intéressés à différents critères pour évaluer l'efficacité du trastuzumab IV dans le carcinome mammaire métastatique : le nombre cumulé de cycles de trastuzumab effectués sans interruption, les réintroductions éventuelles de la molécule après interruption, la survie jusqu'à interruption de la ligne de traitement comprenant du trastuzumab et la survie globale.

a) Nombre cumulé de cycles de trastuzumab en continu

Au 1^{er} janvier 2014, 144 patientes sur les 188 ont interrompu leur traitement par trastuzumab au cours de la période étudiée. Le nombre total de cycles effectués n'a pas été retrouvé chez 12 patientes en raison de dossiers patient incomplets.

Les patientes ont réalisées en moyenne 27 cycles espacés de 3 semaines avec un minimum de 1 cycle et un maximum de 130 cycles. La valeur médiane est de 21 cycles.

Moyenne	27 cycles
Médiane	21 cycles
Minimum	1 cycle
Maximum	130 cycles
Effectif	n = 144 patientes

Tableau 15 - Nombre de cycles de trastuzumab effectués sans interruption parmi les patientes ayant interrompu le trastuzumab durant la période d'analyse

En prenant en compte le nombre de cycle de trastuzumab effectué sans interruption chez les patientes qui poursuivaient le trastuzumab à la fin de la période d'analyse, le nombre de cycles de trastuzumab effectué par l'ensemble des patientes de la population variait de 1 à 160 avec une médiane de 25 cycles et une moyenne de 36 cycles.

Moyenne	36 cycles
Médiane	25 cycles
Minimum	1 cycle
Maximum	160 cycles
Effectif	n = 176 patientes

Tableau 16 - Nombre de cycles de trastuzumab effectué sans interruption chez l'ensemble des patientes de la population étudiée durant la période d'analyse

Chez les 144 patientes ayant interrompu leur traitement au 1^{er} janvier 2014, 52 patientes ont été retraitées au moins une fois par Herceptin. Donc dans 36% des cas, il y a eu une réintroduction de l'Herceptin. La molécule a même été réintroduite à deux reprises chez 4 patientes, soit 3% des patientes ayant interrompu le traitement au cours de la période d'analyse.

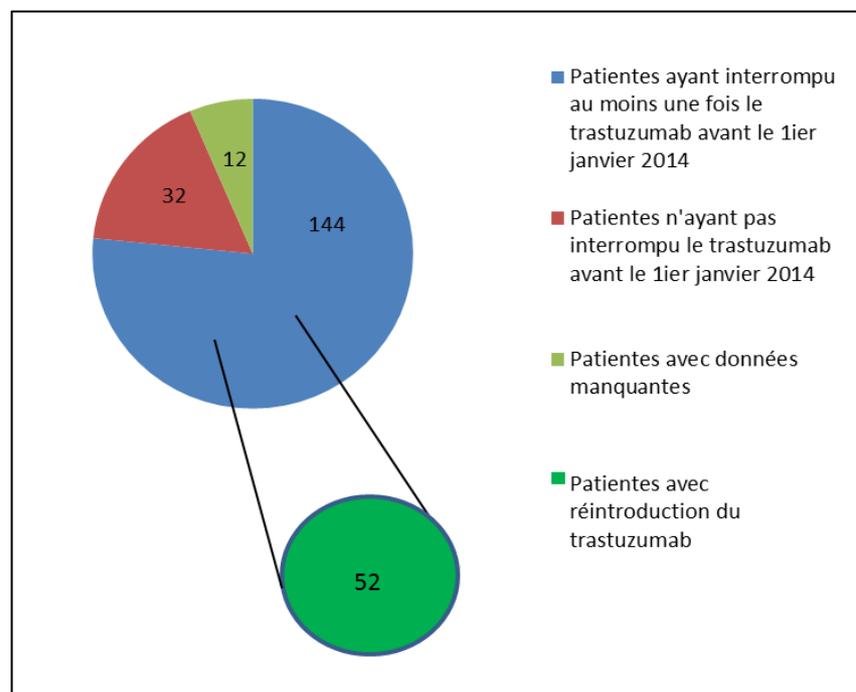


Figure 40 - Interruption ou non du trastuzumab au cours de la période d'analyse

b) Réintroduction du trastuzumab

Parmi ces 52 patientes pour lesquelles le trastuzumab a été réintroduit après interruption, l'anticorps avait été interrompu en moyenne après 28 cycles de traitement (21 mois de traitement) avec une médiane de 22 cycles (16.5 mois de traitement). Les données n'ont pas été retrouvées pour 2 patientes.

Moyenne	28
Médiane	22
Minimum	3
Maximum	120
Effectif	n = 50

Tableau 17 – Nombre de cycles de trastuzumab effectué avant interruption du traitement parmi les patientes pour lesquelles le trastuzumab a été réintroduit secondairement

Les motifs de l'interruption du trastuzumab étaient principalement : la progression et la perte d'efficacité de la molécule (71% des patientes), l'altération de la fonction cardiaque (13% des patientes) et la réponse au traitement (4% des patientes). Le traitement a été arrêté plus exceptionnellement pour un problème de tolérance et refus de la patiente. Il n'a pas été retrouvé de motifs précis chez 8% des patientes.

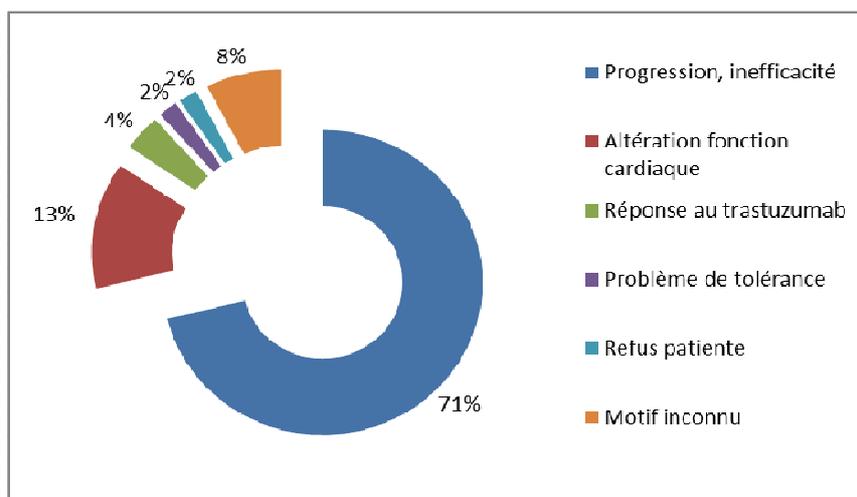


Figure 41 - Motifs d'interruption du trastuzumab chez les patientes pour lesquelles le trastuzumab a été réintroduit secondairement

La prise en charge médicamenteuse ayant suivi l'interruption du trastuzumab a été différente d'une patiente à une autre. L'association lapatinib/capécitabine apparaît comme étant la plus

prescrite. Viennent ensuite le Trastuzumab emtensine, la Capécitabine en monothérapie puis l'Hormonothérapie.

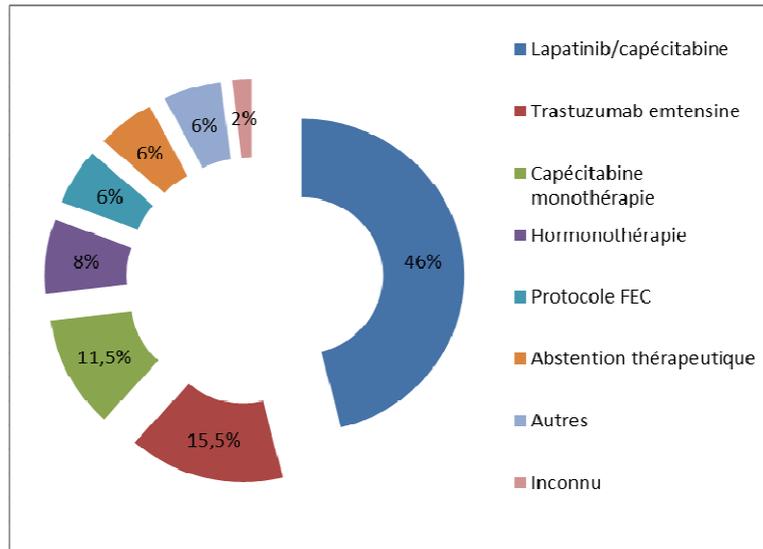


Figure 42 – Fréquence des traitements prescrits après interruption du trastuzumab, chez les patientes pour lesquelles le trastuzumab a été réintroduit secondairement

La durée moyenne écoulée entre la date d'interruption du trastuzumab et la réintroduction de la molécule est de 12,7 mois. La médiane est estimée à 8 mois avec un minimum de 2 mois et un maximum de 56 mois.

Moyenne	12,7 mois
Médiane	8 mois
Minimum	2 mois
Maximum	56 mois
Effectif	n = 49 patientes

Tableau 18 – Temps écoulé entre la date d'interruption du trastuzumab et la reprise de ce dernier

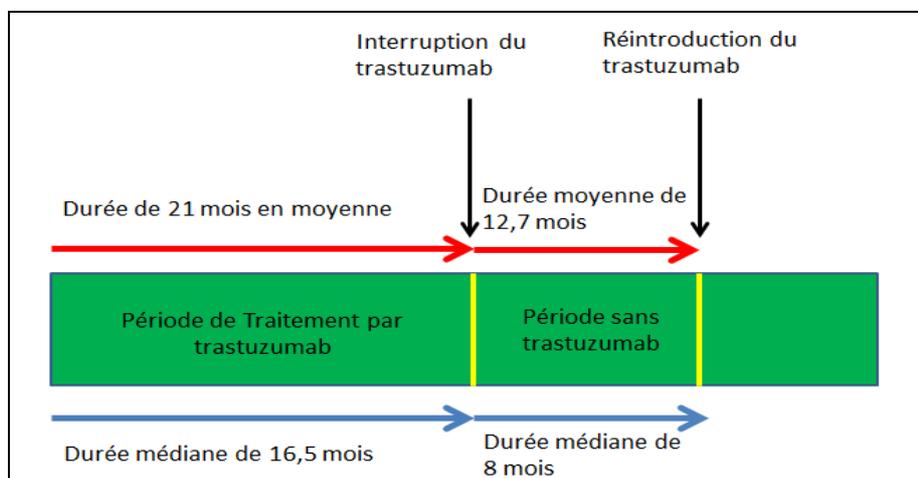


Figure 43 - Durées moyennes et médianes de traitement en continu par trastuzumab et d'interruption avant réintroduction

c) Délai jusqu'à interruption de la première ligne de traitement comprenant du trastuzumab

La 1^{ière} ligne de traitement pour le stade métastatique comprenant du trastuzumab s'est terminée dans 56% des cas avec l'arrêt du trastuzumab.

L'addition d'une molécule cytotoxique au trastuzumab en monothérapie et la substitution d'une molécule cytotoxique associée au trastuzumab représentaient 44% des interruptions de la 1^{ière} ligne de traitement comprenant du trastuzumab.

Différents motifs étaient à l'origine de cette interruption.

Dans 84% des cas, une progression tumorale a été retrouvée. La toxicité et l'abstention thérapeutique étaient mises en cause dans respectivement 6 et 3% des interruptions. La toxicité en lien avec le trastuzumab correspondait à une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (< 50). D'autres types de toxicité en lien avec les cytotoxiques associés ont pu être observés. Dans 2% des cas, la patiente a refusé de poursuivre son traitement pour convenance personnelle. Dans 4% des cas, la cause de l'arrêt n'était pas mentionnée dans le DPI, et l'information n'a pu être retrouvée.

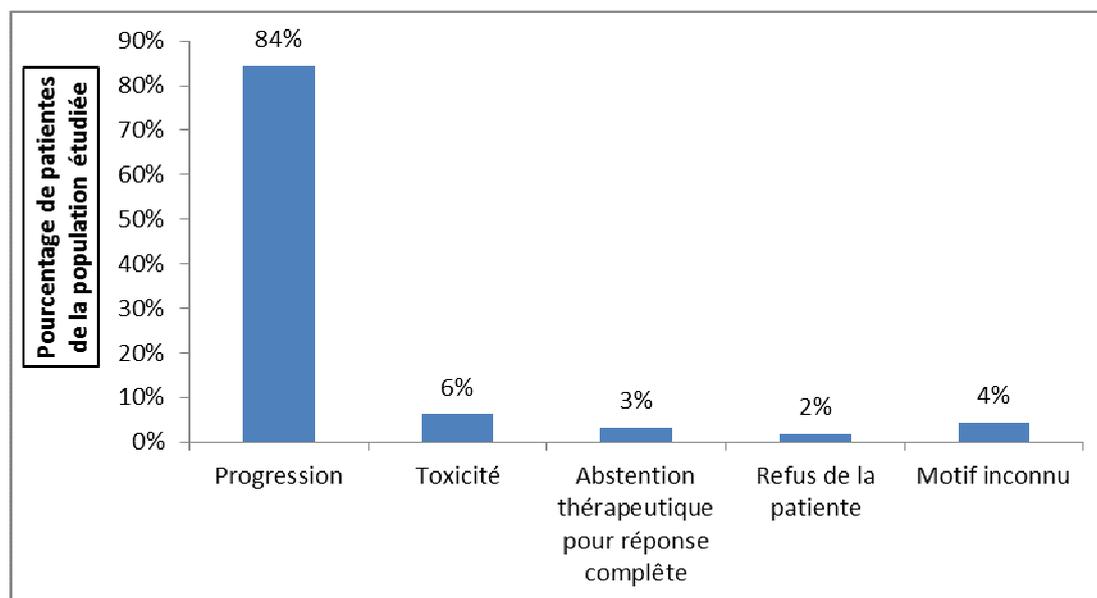


Figure 44 - Motifs ayant conduit à l'interruption de la première ligne de traitement comprenant du trastuzumab

Le délai médian jusqu'à interruption de la première ligne de traitement avec du trastuzumab a été calculé. Il n'a pas été possible de le déterminer pour 9 patientes en raison de l'absence de données (absence de date de début ou de date de fin).

Le délai médian jusqu'à interruption de la ligne de traitement comprenant du trastuzumab a été évalué à 13 mois au sein de la population étudiée. La probabilité qu'un patient poursuive sa première ligne de traitement comprenant du trastuzumab à 1 an est de 50%, à 5 ans de 6.7% et à 8 ans de 0,5%.

d) Survie Globale (SG)

Au 1^{er} janvier 2014, date de fin de l'analyse, 113 patientes étaient décédées (60,1% de la population) et 67 étaient toujours vivantes (35,6% de la population). Pour 8 patientes (4,3%), la date de dernière nouvelle était antérieure à la date de fin de l'analyse. Celles-ci ont été comptabilisées en « perdues de vue ».

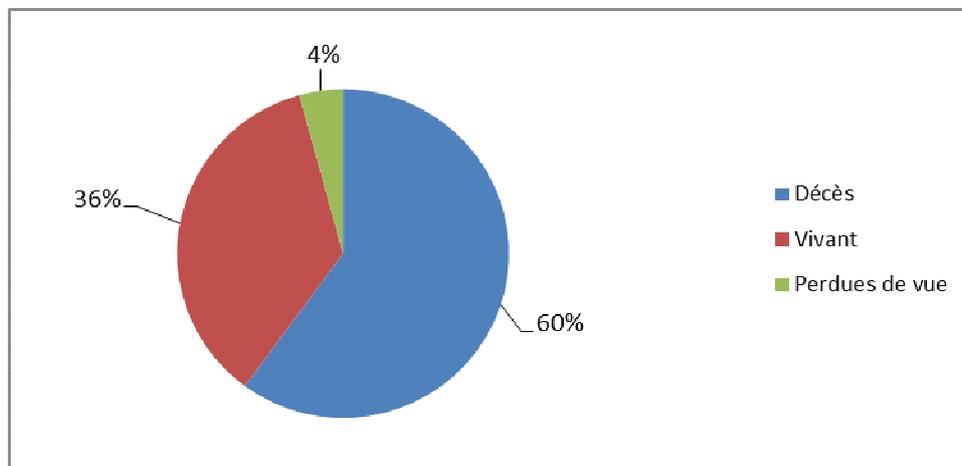


Figure 45 - Statut des patientes à la date de fin d'étude (01/01/2014)

La date de C1J1 n'a pas été retrouvée chez 4 patientes. Ces dernières ont été exclues. De plus, 8 patientes ont été censurées à la date de dernière nouvelle car considérées comme « perdues de vue ».

D'après la représentation graphique de *Kaplan Meier*, la survie globale médiane est estimée à 44 mois pour le carcinome mammaire métastatique du sein traité par trastuzumab IV. La probabilité de Survie Globale à 1 an est de 84% puis la probabilité de Survie Globale passe à 40% à 5 ans. Elle est estimée à moins de 19% à 10 ans.

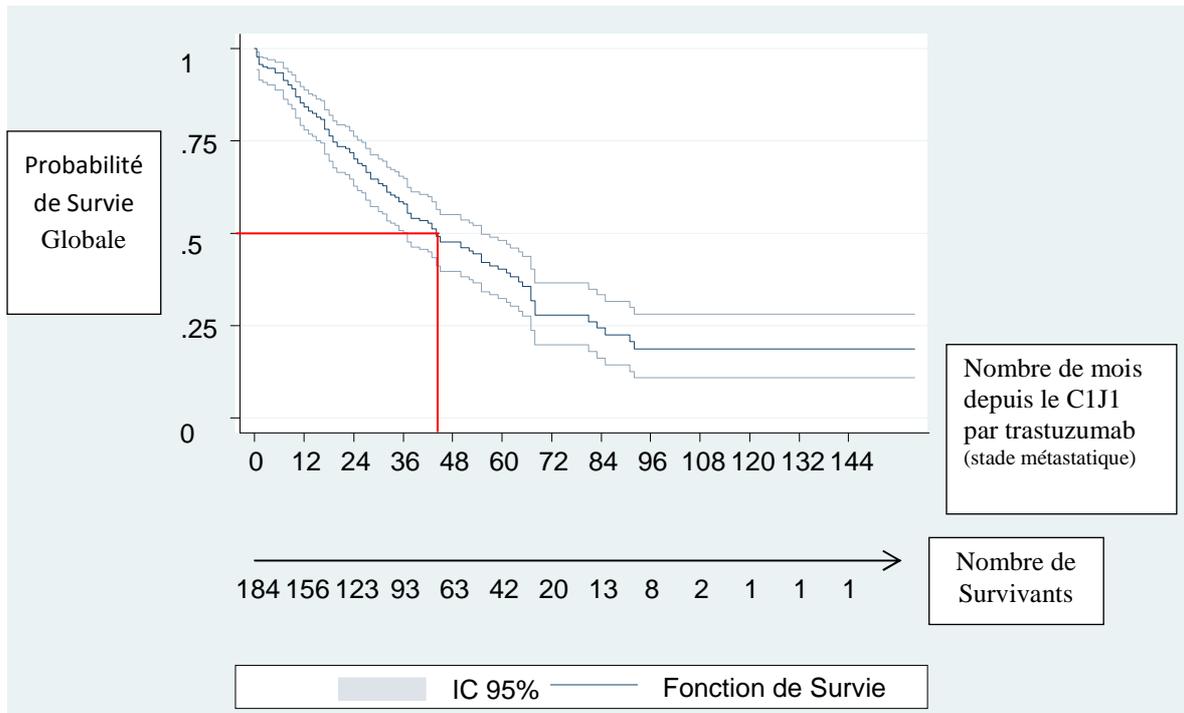


Figure 46 - Courbe de Survie Globale estimée par la méthode de Kaplan Meier

Les patientes ont reçu du trastuzumab IV à une dose normalisée à leur poids. Avec l'arrivée d'une formulation SC à dose fixe, la question de doses standardisées de trastuzumab IV se pose.

C. Proposition d'une dose standardisée fixe de trastuzumab IV

En considérant le poids moyen observé au sein de la population étudiée, la dose théorique de trastuzumab administré en entretien et la quantité de trastuzumab contenu dans un flacon (forme commerciale), nous pourrions proposer une dose standardisée de trastuzumab IV.

Les patientes de notre population pèsent en moyenne 65,4 kg.

Le trastuzumab est administré par voie IV à une dose de 6 mg/kg de poids du patient.

Un flacon d'Herceptin® contient 150 mg de trastuzumab pour administration IV. Il serait intéressant de proposer des doses fixes de trastuzumab qui soient un multiple de 150 mg.

La dose théorique de trastuzumab IV en entretien chez un patient de poids moyen correspond à 392,4mg.

Ainsi, une dose fixe standardisée de 375mg de trastuzumab IV correspondant à 2,5 flacons d'Herceptin® pourrait donc être proposée.

DISCUSSION GENERALE

Notre étude porte sur une série rétrospective de 188 patientes atteintes de carcinome mammaire HER2 positif métastatique ayant reçu au moins une dose de trastuzumab IV entre le 1^{er} octobre 2007 et le 1^{er} janvier 2013.

L'analyse rétrospective complique le recueil de données. Les comptes rendus d'hospitalisations parfois incomplets associés à l'absence d'informatisation de tous les comptes rendus d'anatomo-pathologie ont également participé à la perte d'information dans nos résultats.

D'autre part, le temps de participation des patientes dans l'étude était variable d'une patiente à une autre en raison d'une date de début d'analyse propre à chaque patiente. Nous avons pris le parti d'analyser chacune des patientes qui avaient reçu au moins une cure de trastuzumab pour un carcinome mammaire métastatique HER2-positif afin de collecter un maximum d'informations.

Le premier objectif de l'étude consistait à décrire cette population au moment de l'instauration du trastuzumab IV (stade métastatique). La patiente « type » est donc une femme de 55-56 ans mesurant 1m61, pesant 65,4 kg, avec une surface corporelle de 1,68m² et un IMC de 25,2kg /m². La moyenne d'âge est ainsi supérieure à 50 ans et la corpulence moyenne est supérieure à la normale au sein de la population. Ces données sont cohérentes avec les données de la littérature indiquant que l'âge et un poids important post ménopause sont des facteurs associés à la survenue de carcinome mammaire (6).

Le carcinome mammaire « type » retrouvé au sein de la population est de nature « canalaire infiltrant », sur expriment des récepteurs hormonaux. Dans la littérature, il est admis que les CCI représentent plus de 70% des carcinomes infiltrants avec un taux de carcinome RH+ variant de 40 à 55% (10;72). Le pourcentage de surexpression des récepteurs et la distinction entre récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone n'étant pas systématiquement spécifiés dans les courriers d'hospitalisation, le résultat a été donné sous la forme « positif ou négatif » aux récepteurs hormonaux. Le statut HER2 de la tumeur a été déterminé dans 78% des cas par un examen d'immunohistochimie avec un score de 3+, traduisant une surexpression importante de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales. Dans 16% des cas, un examen supplémentaire par FISH a été nécessaire. Chez ces patientes, une expression modérée de la protéine HER2 avec cependant une amplification du gène codant pour HER2 a été mise en évidence. Dans les premières études réalisées sur le trastuzumab IV (70;71;72), le statut des carcinomes mammaires avait également été déterminé par IHC avec un score de 3+, dans 74 à 88% des cas.

Les métastases retrouvées chez ces patientes au moment du diagnostic sont dans 70% des cas secondaires à un carcinome mammaire déjà connu. Dans la littérature, les métastases secondaires au diagnostic de carcinome mammaire, représentent 75% carcinomes mammaires métastatiques (13). Par ailleurs, l'étude montre que les localisations métastatiques sont uniques dans 67,6% et multiples dans 31,9% des cas au moment du diagnostic. Les métastases sont principalement retrouvées au niveau osseux, pulmonaire et hépatique. Seules la ou les localisations métastatiques mentionnées au moment du diagnostic de stade métastatiques ont été retenues. Les métastases découvertes postérieurement à ce diagnostic n'ont pas été prises en compte dans notre étude. La littérature (72) reprend ces 3 principales localisations métastatiques avec également une atteinte cérébrale. Cette dernière possède une incidence, plus rare dans notre population analysée.

Ces patientes ont reçu pour la plupart différents traitements pour le carcinome mammaire avant le diagnostic de stade métastatique. Parmi ceux-ci sont retrouvés par ordre décroissant de fréquence; les anthracyclines, l'hormonothérapie, les taxanes ou encore le trastuzumab. Une même patiente peut avoir reçu un ou plusieurs traitements. La fréquence de patientes ayant été traitées par ces différents traitements a été déterminée en prenant en compte l'ensemble des patientes, y compris celles avec des métastases synchrones (patientes qui de fait, n'avaient pas été traitées préalablement au diagnostic). 39% de l'ensemble des patientes ont reçu du trastuzumab en situation adjuvante, préalablement au diagnostic de stade métastatique.

Notre population est superposable en termes de caractéristiques épidémiologiques, tumorales et métastatiques; à celles décrites dans les différentes publications (70;71;72). On peut supposer que la population qui recevra du trastuzumab SC ne différera pas significativement de celle que nous avons observée.

Après avoir caractérisé la population de patientes, le second objectif de l'étude consistait à étudier les modalités de prescription et d'utilisation du trastuzumab à l'Institut Bergonié puis évaluer certains critères d'efficacité de la molécule.

Le trastuzumab est prescrit dans 77% des cas en 1^{ière} ligne de traitement pour le stade métastatique et dans 82,5% des cas en association avec un cytotoxique. Cette association est un traitement de 1^{ière} intention dans les formes métastatiques HER2-positif lors de son instauration en raison d'une synergie d'action entre les deux (79).

Les associations les plus fréquemment retrouvées sont les suivantes : trastuzumab/docétaxel, trastuzumab/navelbine, trastuzumab/capécitabine et trastuzumab/paclitaxel. D'après l'AMM, le trastuzumab peut être associé au docétaxel chez les patients non prétraités par

chimiothérapie pour leur maladie métastatique et au paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et pour lesquels, un traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé. Les associations trastuzumab/navelbine (80;81;82) et trastuzumab/capécitabine (83;84), bien que non mentionnées dans l'AMM, ont fait l'objet de nombreuses publications quant à leur efficacité dans le carcinome mammaire métastatique HER2-positif. Le trastuzumab a donc été prescrit soit dans le cadre de l'AMM, soit dans le respect du thésaurus de cancérologie. Les traitements *per os* type anticancéreux ou encore hormonothérapie n'étaient pas systématiquement prescrits dans le logiciel CHIMIO. Il a donc été nécessaire de consulter les courriers d'hospitalisation pour retrouver la nature exacte du traitement reçue par chacune des patientes. Nous pouvons nous interroger sur les modalités de prescription et d'utilisation futures du trastuzumab SC. Afin d'optimiser le gain de temps associé à la perfusion SC, des cytotoxiques *per os* seront-ils associés préférentiellement au trastuzumab en lieu et place des formes IV?

Les patientes qui ont interrompu leur traitement par trastuzumab ont réalisé en moyenne 27 cycles de trastuzumab espacés de 3 semaines avec une médiane de 21 cycles. Ces valeurs augmentent considérablement si les patientes poursuivant le traitement après le 1^{ier} janvier 2014 sont prises en compte (moyenne de 36 cycles et médiane de 25 cycles). Notre moyenne de cycles est aussi biaisée par le fait que certaines de nos patientes étaient suivies dans un autre établissement et n'avaient effectué qu'une ou deux cures à l'Institut Bergonié (vacances, déménagement).

Un temps de recul supérieur serait nécessaire pour estimer au mieux le nombre moyen et médian de cycles de trastuzumab cumulés effectué au sein de notre population. Ces valeurs auraient certainement été supérieures.

Chez 36% des patientes pour lesquelles le trastuzumab a été interrompu, la molécule est réintroduite secondairement. La molécule est même réintroduite à deux reprises chez 3% des patientes parmi celles pour lequel le trastuzumab a été interrompu au cours de la période d'analyse. Les patientes effectuent en moyenne 28 cycles de traitement avec une médiane de 22 cycles avant que le traitement ne soit interrompu. Les principales causes d'arrêt sont la progression de la maladie, la perte d'efficacité de la molécule ou encore la toxicité cardiaque. Dans 60% des cas, un autre traitement anti HER2 est prescrit à la suite de l'interruption du trastuzumab (le lapatinib ou le trastuzumab emtansine à l'étude).

L'Herceptin est réintroduit en moyenne après une interruption de 12,7 mois (médiane de 8 mois). Une explication peut être la restauration de la sensibilité au trastuzumab après

interruption. La réversibilité de la toxicité cardiaque du trastuzumab à l'arrêt du traitement peut également justifier la reprise du trastuzumab (85).

La 1^{ière} ligne de traitement à base de trastuzumab pour le stade métastatique a été interrompue dans plus de 80 % pour progression de la maladie et dans 6% des cas pour toxicité du traitement. Le délai médian avant interruption de cette première ligne de traitement a été estimé à 13 mois. La probabilité qu'un patient poursuive sa première ligne de traitement à 5 ans est très faible (6,7% des cas).

La survie globale médiane des patientes de la population a été estimée à 44 mois. Cette valeur est très supérieure aux survies globales retrouvées lors des études pivots (70;71;72). Ceci peut s'expliquer par une période de suivi des patientes plus importante dans notre analyse que lors des études « pivot ». Par ailleurs, il est possible que l'apparition de nouvelles thérapies ciblées telles que le trastuzumab emtansine puisse être à l'origine de cette augmentation de Survie globale. L'étude pivot à l'origine de la mise sur le marché de la formulation SC du trastuzumab a montré une non-infériorité de la voie SC *versus* la voie IV (64). Il est légitime de penser que la survie globale de patientes traitées par trastuzumab SC ne différerait pas significativement de celle obtenue pour la formulation IV.

Il n'a pas été possible de déterminer de survie sans progression. En effet, classiquement un traitement associant trastuzumab/cytotoxiques est instauré en 1^{ière} ligne métastatique avant un entretien par trastuzumab monothérapie. En cas de progression de la maladie, une 2^{ième} ligne de traitement associant trastuzumab/cytotoxique est recommandée (79).

Par conséquent, le trastuzumab est poursuivi malgré une progression de la maladie, seuls les traitements cytotoxiques sont modifiés.

L'arrivée de la formulation SC va obligatoirement faire diminuer la consommation de la formulation IV. Il est donc nécessaire d'être le plus efficient possible sur la gestion des stocks de trastuzumab IV. Dans cette optique, la préparation d'une dose fixe standardisée de trastuzumab IV permet d'éviter la perte de tout reliquat de flacon. L'activité de préparation du trastuzumab IV est ainsi optimisée (gain temporel), ainsi que la gestion de stock (gain économique).

D'autre part, cette standardisation de dose permettrait un gain en termes de qualité de préparation (moins de risque d'erreur) et un gain de temps pour le patient (administration post consultation). Du fait d'une stabilité de 96 heures à température ambiante, les préparations de

trastuzumab pourraient être préparées le lundi et le jeudi en fonction du planning prévisionnel de consultations médicales.

La réalisation d'études pharmacocinétiques serait un pré requis indispensable à la mise en place d'une dose fixe de trastuzumab IV à l'Institut Bergonié. Les paramètres cinétiques caractéristiques de l'exposition (AUC, Cmax, Cmin) obtenus après administration d'une dose fixe de trastuzumab IV ne doivent pas différer significativement de ceux obtenus après l'administration d'une dose normalisée au poids du patient. D'autre part, il faudrait s'assurer que les concentrations minimales obtenues soient supérieures à la concentration minimale efficace. La non infériorité d'une dose fixe de trastuzumab IV par rapport à une dose normalisée au poids du patient doit en effet être établie.

CONCLUSION

Ce travail a permis de caractériser précisément la population.

La patiente modèle est donc une femme de 55-56 ans mesurant 1m61, pesant 65,4 kg, avec une surface corporelle à 1,68m² et un IMC de 25,2kg /m² atteinte d'un carcinome mammaire métastatique HER2-positif. Le carcinome est principalement de type « canalaire infiltrant » et surexprime des récepteurs hormonaux. Des métastases au niveau osseux, hépatique et pulmonaire sont retrouvées au moment du diagnostic de stade métastatique.

Le plus souvent, un traitement par anthracycline ou encore par hormonothérapie a été administré à la patiente avant le diagnostic de stade métastatique de la maladie.

Classiquement lors de conditions réelles d'utilisation, le trastuzumab est utilisé en 1^{ière} ligne de traitement associé à un cytotoxique, le docétaxel ou la navelbine majoritairement.

Les patientes réalisent en moyenne 36 cycles de trastuzumab. Chez plus de un tiers des patientes pour lesquelles le trastuzumab a été interrompu, la molécule est réintroduite après une durée d'interruption de plus de 12 mois en moyenne. La survie globale médiane est estimée quant à elle, à 44 mois.

Ce même travail sera réalisé sur la voie SC du trastuzumab et ces deux travaux seront mis en parallèle.

Par ailleurs, les données dans la littérature suggèrent qu'il n'existe pas une stratégie de dose supérieure à une autre (dose normalisée au poids du patient versus dose fixe) avec le trastuzumab IV. En partant du postulat que le poids du patient impacte peu la variabilité cinétique du trastuzumab, le choix d'utiliser à l'avenir une dose fixe de trastuzumab IV apparaît cohérent. Une dose fixe de 375 mg de trastuzumab correspondant à 2,5 flacons (forme commerciale) est proposée. Au-delà d'un avantage économique, cette dose fixe standardisée apporte un gain en termes de qualité de préparation (fiabilité, rapidité) et un gain de temps pour le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Laboratoire pharmaceutique Roche.** Communiqué de Presse. 2013.
2. **Institut National du Cancer.** Le cancer du sein chez l'homme. [En Ligne] 2013. [Citation : 7-2-2014.]
<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-maladies-du-sein/chez-lhomme>
3. **Institut National du Cancer.** Les cancers en France. 2013.
4. **Centre international de Recherche sur le Cancer.** Communiqué de presse n°223 : Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 : L'augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses. 2013.
5. **Organisation Mondiale de la Santé.** Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie. [En Ligne] 2014. [Citation : 13-2-2014.]
<http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/>
6. **Haute Autorité de Santé.** Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. [En Ligne] 2014. [Citation : 3-8-2014.]
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage
7. **National breast and ovarian cancer center.** Breast cancer risk factors: a review of the evidence. [En Ligne] 2009. [Citation : 22-8-2014.]
http://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/publications/rfrw-breast-cancer-risk-factors-a-review-of-the-evidence_504af03f5c512.pdf
8. **Weir Robert, et al.** Risk factors for breast cancer in women A systematic review of the literature. *NZHTA REPORT.* 2007, Vol. 10 (2).
9. **World Health Organization.** Histological typing of breast tumours. *Second edition.* 1981.
10. **Mousseau M, et al.** Cancer du sein : épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique.* 2002, Vol. 26 (1).
11. **Miller KD.** The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematology/oncology clinics of North America.* 1999, Vol. 13 (2), pp. 415-434.
12. **Réseau national de cancérologie du Languedoc-Roussillon.** Référentiel cancers du sein Localement avancé et métastatique. [En Ligne] 2013. [Citation : 10-1-2014.]
www.oncolr.org/.../Referentiels.../ONCO_LR_Referentiel_sein_localement_avance_et_metastatique_janv_2013.pdf
13. **Luporsi E.** Cancer du sein métastatique : stratégies thérapeutiques. *Oncologie.* 2007, Vol. 9 (suppl 1): s2-s8.
14. **Hess KR.** Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer.* 2006, Vol. 106 (7), pp. 1624-1633.
15. **Harmer M.** The TNM-system. *Aktuelle Probleme in der Chirurgie.* 1970, Vol. 14, pp. 25-36.
16. **Singletary SE.** Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology.* 2002, Vol. 20 (17), pp. 3628-3636.
17. **Chang J.** Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic

- markers of the primary tumor. *Cancer*. 2003, Vol. 97 (3), pp. 545-553.
18. **Carter CL.** Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989, Vol. 63 (1), pp. 181-187.
 19. **Rack B.** Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast cancer research and treatment*. 2003, Vol. 82 (2), pp. 83-92.
 20. **Vincent-Salomon A.** Carcinomes infiltrants : Facteurs pronostiques et prédictifs pour la prise de décision thérapeutique en 2012. [En Ligne] 2014. [Citation : 3-2-2014.] <http://www.epathologies.com/sem/Sein1204/F%20pronostic.pdf>
 21. **Balaton.** Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires. *Annales de Pathologie*. 1999, Vol. 19 (4), pp. 336.
 22. **Hammond ME.** American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of oncology practice*. 2010, Vol. 6 (4), pp. 195-197.
 23. **Paul Wright G.** Hormone Receptor Status Does Not Affect Prognosis in Metaplastic Breast Cancer: A Population-Based Analysis with Comparison to Infiltrating Ductal and Lobular Carcinomas. *Annals of surgical oncology*. 2014.
 24. **Wolff AC.** Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Archives of pathology & laboratory medicine* (1976). 2014, Vol. 138 (2), pp. 241-256.
 25. **Experts de la pathologie mammaire.** Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein ». [En Ligne] 2007. [Citation : 9-1-2014.] www.etsad.fr/etsad/afficher_lien.php?id=3485
 26. **Hans-Anton Lehr, et al.** Valeur prédictive de la surexpression/amplification de Her2/neu pour un traitement ciblé du cancer du sein. *Revue Medicale Suisse*. 2009, Vol. 5, pp. 1525-1529.
 27. **Slamon DJ.** Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (New York, N.Y.)*. 1987, Vol. 235 (4785), pp. 177-182.
 28. **Ménard S, et al.** Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *Journal of clinical oncology*. 2001, Vol. 19 (2), pp. 329-335.
 29. **Gonçalves Anthony, et al.** Cancer du sein triple-négatif : caractéristiques histocliniques et moléculaires, prise en charge et perspectives thérapeutiques. 2013, Vol. 100 (5).
 30. **Clark GM.** Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*. 1987, Vol. 5 (1), pp. 55-61.
 31. **Pierga JY.** Response to chemotherapy is a major parameter-influencing long-term survival of metastatic breast cancer patients. *Annals of oncology*. 2001, Vol. 12 (2), pp. 231-237.
 32. **Pierga JY.** Effect of adjuvant chemotherapy on outcome in patients with metastatic breast carcinoma treated with first-line doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer*. 2001, Vol. 91 (6), pp. 1079-1089.

33. **Blanchard DK.** Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Annals of surgery.* 2008, Vol. 247 (5) pp. 732-738.
34. **Rapiti E.** Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *Journal of clinical oncology.* 2006, Vol. 24 (18), pp. 2743-2749.
35. **Institut Gustave Roussy.** Principes généraux de chirurgie du sein et des ganglions axillaires. [En Ligne] 2014. [Citation : 5-3-2014.]
http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/principes-generaux-de-chirurgie-du-sein-et-des-ganglions-axillaires_1309#sentinelle
36. **Institut Gustave Roussy.** Cancer du sein Les traitements. [En Ligne] 2014. [Citation : 18-3-0014.]
http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/traitement_1298
37. **Institut National du Cancer.** L'hormonothérapie du cancer du sein. [En Ligne] 2013. [Citation : 1-2-2014.]
<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie>
38. **Société canadienne du cancer.** Hormonothérapie pour le cancer du sein. [En Ligne] 2014. [Citation : 12-2-2014.]
<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=qc>
39. **Institut National du Cancer.** Les agonistes de la LH-RH. [En Ligne] 2013. [Citation : 10-3-2014.]
<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/agonistes-de-la-lh-rh>
40. **Gabizon A.** Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer research (Chicago, Ill.).* 1994, Vol. 54 (4), pp. 987-992.
41. **Agence européenne du médicament.** Résumé des caractéristiques du produit: Affinitor. [En Ligne] 2014. [Citation : 8-2-2014.]
www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document.../WC500022814.pdf
42. **Watier Herve, et al.** Cible et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux et protéines de fusion. [En Ligne] 2014. [Citation : 11-12-2013.]
www.assim.refer.org/.../page80-13.13.-anticorps-the0301rapeutiques.pdf
43. **Gately M.K, et al.** Comparison of humanized anti-Tac (Ro 24-7375) and murine anti-Tac Monoclonal antibodies in vitro. 1991, Vol. Roche research report N-127592.
44. **Scheen AJ.** Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Revue médicale de Liège.* 2009, Vol. 64, pp. 244-247.
45. **Vignot Stéphane, et al.** Thérapies moléculaires ciblées: De la biologie aux applications cliniques. *John Libbey.* 2008.
46. **Hynes NE.** ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nature reviews.Cancer.* 2005, Vol. 5 (5), pp. 341-354.
47. **Namer Moise, et al.** Cancer du sein : Compte-rendu du 12ème cours supérieur francophone de cancérologie Nice.Saint-Paul-De-Vence, 19-22 janvier 2011. *Springer.* 2012.
48. **Monnier L, et al.** Ciblage des récepteurs tyrosine kinase membranaires : y a-t-il de la résistance dans l'HER ? *Bulletin du cancer.* 2014, Vol. 91 (9), pp. 685-694.

49. **Lièvre Astrid, et al.** La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérologie digest.* 2010, Vol. 2 (1), pp. 38-42.
50. **Blay Jean Yves.** Les cibles membranaires de la cellule tumorale 1e partie. *John Libbey - Therapie Ciblee Des Cancers.* 2010.
51. **FDA review team.** FDA Clinical Review of BLA 98-0369 Herceptin® Trastuzumab (rhuMAB HER2). *Clinical Review.* 1998.
52. **DeFazio A.** Expression of c-erbB receptors, heregulin and oestrogen receptor in human breast cell lines. *International journal of cancer.* 2000, Vol. 87 (4), pp. 487-498.
53. **Brault D, et al.** La p105 (HER-2 soluble ou ECD) a-t-elle une place dans la prise en charge du cancer du sein? *SPECTRA BIOLOGIE.* 2005.
54. **Izumi Y.** Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature (London).* 2002, Vol. 416 (6878), pp. 279-280.
55. **Agence européenne du médicament.** Résumé des caractéristiques du produit: Trastuzumab. [En Ligne] 2014. [Citation : 19-11-2013.]
www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document.../WC500074922.pdf
56. **Junttila TT.** Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer cell.* 2009, Vol. 15 (5), pp. 429-440.
57. **Valabrega G.** Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of oncology.* 2007, Vol. 18 (6), pp. 977-984.
58. **Carney WP.** Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clinical breast cancer.* 2004, Vol. 5 (2), pp. 105-116.
59. **Klapper LN.** Tumor-inhibitory antibodies to HER-2/ErbB-2 may act by recruiting c-Cbl and enhancing ubiquitination of HER-2. *Cancer research (Chicago, Ill.).* 2000, Vol. 60 (13), pp. 3384-3388.
60. **Sarup JC.** Characterization of an anti-p185HER2 monoclonal antibody that stimulates receptor function and inhibits tumor cell growth. *Growth regulation.* 1991, Vol. 1 (2), pp. 72-82.
61. **Kumar R.** The role of HER2 in angiogenesis. *Seminars in oncology.* 2001, Vol. 28 (5 suppl 16), pp. 27-32.
62. **Keizer RJ.** Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clinical pharmacokinetics.* 2010, Vol. 49 (8), pp. 493-507.
63. **Agence européenne du médicament.** Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. *Evaluation of Medicines for Human Use Committee of Proprietary Medicinal Products.* 2001, pp. 1-18.
64. **Gustavo I, et al.** Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology.* 2012, Vol. 13 (9), pp. 869-878.

65. **Lévêque D.** Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2002, Vol. 21 (4), pp. 271-277.
66. **Van Osdol W.** An analysis of monoclonal antibody distribution in microscopic tumor nodules: consequences of a "binding site barrier". *Cancer research (Chicago, Ill.)*. 1991, Vol. 51 (18), pp. 4776-4784.
67. **Gennings C, et al.** Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en héματο-oncologie. *Revue médicale de Liège*. 2009, Vol. 64, pp. 264-267.
68. **Brambell FW.** A theoretical model of gamma-globulin catabolism. *Nature (London)*. 1964, Vol. 203, pp. 1352-1354.
69. **Wang W, et al.** Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008, Vol. 84, pp. 548-558.
70. **Cobleigh M A, et al.** Multinational study of the efficacy et safety of humanized anti HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *Journal of clinical oncology*. 1999, Vol. 19, pp. 2639-2648.
71. **Slamon D J, et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England*. 2001, Vol. 144.
72. **Marty M.** Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*. 2005, Vol. 23 (19), pp. 4265-4274.
73. **Baselga J.** Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *Journal of clinical oncology*. 2005, Vol.23 (10), pp. 2162-2171.
74. **Wang DD.** Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *Journal of clinical pharmacology*. 2009, Vol. 49 (9), pp. 1012-1024.
75. **Baselga J.** Phase I and II clinical trials of trastuzumab. *Annals of oncology*. 2001, Vol. 12 (1), pp. S49-S55.
76. **Lévêque D.** Expression des agents anticancéreux en fonction du poids et de la surface corporelle chez l'adulte. *Bulletin du cancer*. 2007, Vol. 94 (7-8), pp. 647-651.
77. **Bruno R.** Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2 metastatic breast cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2005, Vol. 56 (4), pp. 361-369
78. **Bai S.** A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. *Clinical pharmacokinetics*. 2012, Vol. 51 (2), pp. 119-135.
79. **Ismaili N.** Recent advances in targeted therapies in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *La Presse médicale (1983)*. 2013, Vol. 42 (11), pp. 1461-1468.
80. **Andersson M.** 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. *Journal of clinical oncology*. 2011, Vol. 29 (3), pp. 264-271.

81. **Burstein HJ.** Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *Journal of clinical oncology*. 2003, Vol. 21 (15), pp. 2889-2895.
82. **Jahanzeb M.** Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2 (+) metastatic breast cancer. *The oncologist (Dayton, Ohio)*. 2002, Vol. 7 (5), pp. 410-417.
83. **Bartsch R.** Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2007, Vol. 25 (25), pp. 3853-3858.
84. **Schaller G.** Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *Journal of clinical oncology*. 2007, Vol. 25 (22), pp. 3246-3250.
85. **Chien AJ, et al.** The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2010, Vol. 9 (2), pp. 335-46.

ANNEXES

Annexe n°1 – Requête du logiciel « CHIMIO » ayant permis la sélection des patients de l'étude

DCI	N° Dossier IB	Patient	Date Naissance	Sexe	Localisation	Diagnostic	Situation	Date adm.	Ligne Tr.
trastuzumab			09/09/1958	Femme	GYNS : SEIN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	05/05/2011	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			08/09/1958	Femme	GYNS : SEIN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	26/05/2011	2ème ligne méla o avancé
trastuzumab			08/09/1958	Femme	GYNS : SEIN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	08/09/2011	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			10/09/1959	Femme	HERCEPTIN NAVELBINE CHARGE J1, J2, J8, J15	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	26/07/2011	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			10/09/1959	Femme	HERCEPTIN NAVELBINE Entretien J1, J8, J15	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	17/08/2011	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			03/02/1950	Femme	HERCEPTIN NAVELBINE J1, J8 CHARGE	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	02/08/2012	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			03/02/1950	Femme	HERCEPTIN NAVELBINE J1, J8 ENTRETEN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	23/08/2012	2ème ligne méla o avancé
trastuzumab			03/02/1950	Femme	HERCEPTINE 21U ENTRETEN	.	META : Méastatique ou avancé	13/12/2012	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			13/05/1936	Femme	HERCEPTIN TAXOTERE ENTRETEN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	13/11/2007	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			23/04/1950	Femme	HERCEPTIN NAVELBINE J1, J8 CHARGE	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	08/08/2012	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			23/04/1950	Femme	HERCEPTIN NAVELBINE J1, J8 ENTRETEN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	31/08/2012	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			23/04/1950	Femme	HERCEPTINE 21U ENTRETEN	.	META : Méastatique ou avancé	13/12/2012	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			02/04/1939	Femme	HERCEPTINE 21U CHARGE	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	04/03/2009	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			02/04/1939	Femme	HERCEPTINE 21U ENTRETEN	.	META : Méastatique ou avancé	24/03/2009	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			20/04/1951	Femme	HERCEPTINE 21U CHARGE	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	22/12/2011	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			20/04/1951	Femme	HERCEPTINE 21U ENTRETEN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	13/01/2012	1er ligne méla o avancé
trastuzumab			12/06/1955	Femme	HERCEPTINE 21U ENTRETEN	-1 : (Sans)	META : Méastatique ou avancé	11/08/2008	(Sans)

SERMENT DE GALIEN

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

