



HAL
open science

Évaluation rétrospective sur l'utilisation du docétaxel chez les patients traités pour un cancer du sein en adjuvant au centre François Baclesse en 2016

Xavier Grandin

► **To cite this version:**

Xavier Grandin. Évaluation rétrospective sur l'utilisation du docétaxel chez les patients traités pour un cancer du sein en adjuvant au centre François Baclesse en 2016. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02448912

HAL Id: dumas-02448912

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02448912>

Submitted on 22 Jan 2020

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.



THESE

Préparé au sein de l'Université de Caen Normandie

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Evaluation rétrospective sur l'utilisation du docétaxel chez les patients traités pour un cancer du sein en adjuvant au Centre François Baclesse en 2016

**Présenté par
Xavier GRANDIN**

**Soutenu publiquement le 4 octobre 2019
devant le jury composé de**

| | | |
|--------------------------------|--|--------------------|
| Monsieur Michel BOULOUARD | Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, UFR santé CAEN | Président du jury |
| Madame Fabienne DIVANON | Docteur en Pharmacie, Pharmacien Chef de service CLCC F.Baclesse | Directeur de thèse |
| Madame Christelle LEVY | Docteur en Médecine, Responsable de l'Institut Normand du Sein CLCC F.Baclesse | Examineur |
| Madame Gwenaëlle PINEAU-MOREUL | Docteur en Pharmacie, Pharmacien assistant Pharmacie des Belles Portes | Examineur |

Mémoire dirigé par Fabienne DIVANON



Mise à jour le 16/07/2019

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|--|---------------------------------------|
| BOULOUARD Michel | Physiologie, Pharmacologie |
| BUREAU Ronan | Biophysique, Chémoinformatique |
| COLLOT Valérie | Pharmacognosie |
| DALLEMAGNE Patrick | Chimie médicinale |
| DAUPHIN François | Physiologie, Pharmacologie |
| DELEPEE Raphaël | Chimie analytique |
| FABIS Frédéric | Chimie organique |
| FRERET Thomas | Physiologie, Pharmacologie |
| GARON David | Botanique, Mycologie, Biotechnologies |
| GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019 | Biologie cellulaire |
| GIARD Jean-Christophe | Bactériologie, Virologie |
| MALZERT-FREON Aurélie | Pharmacie galénique |
| RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019 | Chimie thérapeutique |
| ROCHAIS Christophe | Chimie organique |
| SCHUMANN-BARD Pascale | Physiologie, Pharmacologie |
| SICHEL François | Toxicologie |
| SOPKOVA Jana | Biophysique, Drug design |
| VOISIN-CHIRET Anne-Sophie | Chimie médicinale |



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique - HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine - HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas - HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe - HDR

Biologie cellulaire et moléculaire,

Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre - HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde - HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban - HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale,

Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie - HDR

Chimie analytique, Nutrition, Education

thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme

Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc

Chimie analytique

VILLEDIEU Marie - HDR

Biologie et thérapies innovantes des

cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais



PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Michel BOULOUARD, pour avoir accepté d'être le président de ce jury. Soyez assuré de mon respect et de ma plus profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Fabienne DIVANON, pour m'avoir confié ce sujet, encadré et aidé dans l'écriture de la thèse. Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements ainsi qu'à votre équipe pour l'aide que vous m'avez apportée et pour cette belle année passée en votre compagnie durant mon externat.

A Madame le Docteur Christelle LEVY, pour avoir acceptée d'être présente dans mon jury et d'avoir joué un rôle important dans l'encadrement de la thèse. Merci pour votre disponibilité et vos conseils. Soyez assurée de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A Madame le Docteur Gwenaëlle PINEAU-MOREUL, pour avoir acceptée de participer à ce jury. Merci de m'avoir appris tant de choses sur l'officine durant mon passage à la pharmacie des Belles Portes. Soyez assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

A Valentin HARTER et Brice DUBOIS, membres du Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest, pour avoir contribué à ce travail. Soyez assurés de ma plus grande gratitude pour votre temps passé à l'exploitation des données recueillies.

A mes parents et mon frère, merci pour votre soutien durant toutes ces années qui n'ont pas toujours été faciles. Merci de m'avoir transmis beaucoup de choses en tant que commerçant qui me permettent d'être un meilleur pharmacien. Les mots ne seront jamais assez forts pour vous remercier de tout ce que vous avez pu faire dans ma vie.

A mes amis, Eléa, Zélia, Mélanie, Florent, Clément C, merci pour votre aide lors de la relecture de la thèse. Ainsi que Camille, Ceryma, Clémence A et C, Constance, Pauline, Clément R, Iker, Matthieu, Nicolas, Romain, Valentin, et tant d'autres... merci pour toutes ces années passées à vos côtés sur les bancs de la fac et en dehors.

A mes collègues, de la pharmacie du Long Cours, de la pharmacie du Neufbourg et de la pharmacie de Baclesse, merci à vous pour ces 2-3 dernières années passées à vos côtés durant l'écriture de la thèse. Un merci particulier au Docteur FEISTL pour son aide lors des prémices de cette thèse.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| <i>LISTE DES ABREVIATIONS</i> | 5 |
| <i>LISTE DES FIGURES</i> | 6 |
| <i>LISTE DES TABLEAUX</i> | 7 |
| | |
| PARTIE I : Etat actuel des connaissances concernant le cancer du sein | 8 |
| I Épidémiologie du cancer du sein (1)(2) | 8 |
| <i>I.1 A l'échelle mondiale</i> | 8 |
| <i>I.2 A l'échelle nationale</i> | 8 |
| <i>I.3 Particularités du cancer du sein chez l'homme</i> | 10 |
| II Facteurs influençant sur le cancer du sein..... | 10 |
| <i>II.1 Facteurs de risque (3)</i> | 10 |
| <i>II.2 Facteurs protecteurs</i> | 12 |
| III Diagnostic (16) | 12 |
| <i>III.1 Interrogatoire</i> | 12 |
| <i>III.2 Examen clinique</i> | 13 |
| <i>III.3 Bilan initial</i> | 13 |
| <i>III.4 Stade TNM</i> | 15 |
| IV Anatomopathologie | 16 |
| <i>IV.1 Cancer canalaire in situ (CIS)</i> | 16 |
| <i>IV.2 Adénocarcinome canalaire</i> | 16 |
| <i>IV.3 Autres formes de cancer</i> | 16 |
| <i>IV.4 Taux de prolifération cellulaire</i> | 17 |
| V Dépistage du cancer du sein | 17 |
| <i>V.1 Dépistage national</i> | 17 |
| <i>V.2 Dépistage individuel</i> | 18 |
| <i>V.3 Consultation d'oncogénétique</i> | 19 |
| VI Traitements..... | 19 |
| <i>VI.1 Traitement du cancer du sein localisé</i> | 19 |
| <i>VI.2 Chirurgie curative</i> | 19 |
| <i>VI.3 Les traitements adjuvants</i> | 21 |
| VI.3.1 La chimiothérapie | 21 |
| Indication de la chimiothérapie (23) | 21 |
| VI.3.2 Radiothérapie | 23 |
| Protocole de radiothérapie | 23 |
| Radiothérapie après une chirurgie conservatrice | 23 |
| Radiothérapie après mastectomie | 24 |
| VI.3.3 Hormonothérapie | 24 |
| Patientes non ménopausées..... | 24 |
| Patientes ménopausées | 25 |
| VII Prise en charge à l'officine..... | 26 |
| <i>VII.1 Les traitements médicamenteux</i> | 26 |
| <i>VII.2 Les soins de support</i> | 27 |
| <i>VII.3 Les dispositifs médicaux</i> | 28 |

| | |
|---|-----------|
| VIII Chimiothérapie | 29 |
| VIII.1 Histoire du docétaxel (26) | 29 |
| VIII.2 Intérêt du docétaxel par rapport au paclitaxel (28) | 30 |
| VIII.3 Mécanisme d'action | 32 |
| VIII.4 Pharmacodynamie | 33 |
| VIII.5 Pharmacocinétique | 33 |
| VIII.6 Différences entre le docétaxel et le paclitaxel (24) | 33 |
| VIII.7 Les effets indésirables du Docétaxel | 34 |
| VIII.7.1 Définition (33) | 34 |
| VIII.7.2 Effets indésirables du Docétaxel dans le cancer du sein en monothérapie à une dose de 100 mg/m ² (35) | 36 |
| IX Les protocoles de chimiothérapie (22) | 39 |
| IX.1 Protocoles standards et alternatifs | 39 |
| IX.2 Les protocoles utilisant le docétaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein au CFB 40 | |
| X Mécanismes d'action des chimiothérapies associées au docétaxel | 42 |
| X.1 5-Fluorouracile (38) | 42 |
| X.2 Epirubicine (39) | 42 |
| X.3 Cyclophosphamide (40) | 42 |
| X.4 Trastuzumab (41) | 43 |
| XI Complications de la chimiothérapie | 43 |
| XI.1 Neutropénie fébrile | 43 |
| XI.1.1 Définition | 43 |
| XI.1.2 Causes (43) | 43 |
| XI.1.3 Symptômes | 44 |
| XI.1.4 Diagnostic | 44 |
| XI.1.5 Prise en charge | 44 |
| XI.1.6 Traitement prophylactique..... | 44 |
| XI.1.7 Conseils préventifs pour le patient à risque de neutropénie(43) (44)(45) | 45 |
| XI.2 Entérocolite (46) | 46 |
| XI.2.1 Définition | 46 |
| XI.2.2 Causes..... | 46 |
| XI.2.3 Symptômes | 46 |
| XI.2.4 Entérocolite neutropénique (47) | 46 |
| XI.2.5 Diagnostic | 47 |
| XI.2.6 Prise en charge de l'entérocolite neutropénique (48)..... | 47 |
| XI.3 Syndrome de fragilité (49) | 48 |
| XI.3.1 Définition (50)..... | 48 |
| XII Actualité du Docétaxel (51) | 49 |
| XII.1 Résultats de l'enquête du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTVP) au 28 mars 2017 | |
| | 51 |
| XII.2 Spécialités contenant du docétaxel | 52 |
| XII.3 Recommandations de l'ANSM sur le docétaxel dans les chimiothérapies adjuvantes du cancer du sein | 52 |
| XII.4 Alternative au docétaxel | 55 |
| XII.5 Modifications des protocoles de chimiothérapie suite aux recommandations de l'ANSM concernant le docétaxel | 55 |

| | |
|--|---------------|
| PARTIE II : Matériel et méthodes | 57 |
| I Objectifs..... | 57 |
| <i>I.1 Objectif principal</i> | 57 |
| <i>I.2 Objectif secondaire</i> | 57 |
| II Patients et méthodes | 57 |
| <i>II.1 Patients</i> | 57 |
| <i>II.2 Méthodes</i> | 58 |
| II.2.1 Recueil des données | 58 |
| II.2.2 Analyse des données | 58 |
| PARTIE III : Etude rétrospective | 60 |
| I Résultats selon le protocole..... | 60 |
| <i>I.1 Répartition :</i> | 60 |
| <i>I.2 Facteurs de fragilité</i> | 61 |
| <i>I.3 Interactions médicamenteuses</i> | 62 |
| <i>I.4 Hospitalisation</i> | 63 |
| <i>I.5 Prophylaxie par facteur de croissance</i> | 63 |
| <i>I.6 Les effets indésirables</i> | 65 |
| <i>I.7 Réduction de dose et arrêt de traitement</i> | 66 |
| II Résultats selon l'âge | 69 |
| <i>II.1 Répartition</i> | 69 |
| <i>II.2 Effets indésirables selon l'âge</i> | 70 |
| <i>II.3 Réduction de dose et arrêt de traitement</i> | 71 |
| III Fréquence des EI tout grade et grade 3/4 | 71 |
| <i>III.1 Tableau récapitulatif des EI selon leurs fréquences</i> | 71 |
| <i>III.2 Neutropénies répertoriées selon les protocoles de chimiothérapie avec ou sans la présence d'une prophylaxie par facteur de croissance</i> | 74 |
| IV Interactions médicamenteuses..... | 74 |
| <i>IV.1 Nombre d'effets indésirables en fonction de la présence ou non d'inhibiteur du CYP3A4</i> | 75 |
| <i>IV.2 Nombre d'effets indésirables de grade 3/4 en fonction de la présence ou non d'inhibiteur du CYP3A4</i> | 76 |
| <i>IV.3 Réduction de dose et arrêt de traitement en fonction de la présence ou non d'inhibiteur du CYP3A4</i> | 76 |
| V Effets ajustés sur l'âge et le type de protocole..... | 77 |
| <i>V.1 Sur le risque de réduction de dose</i> | 77 |
| <i>V.2 Sur le risque d'arrêt de traitement</i> | 78 |
| <i>V.3 Sur le risque d'effets indésirables de grade 3/4</i> | 79 |
| VI Effets ajustés, avec les effets des comorbidités | 80 |
| <i>VI.1 Sur le risque de réduction de dose</i> | 80 |
| <i>VI.2 Sur le risque d'arrêt de traitement</i> | 81 |
| PARTIE IV : Discussion | 83 |
| I Spécificités de l'étude..... | 83 |
| <i>I.1 Limites</i> | 83 |
| <i>I.2 Comparaison avec la littérature</i> | 83 |
| II Interprétation des résultats | 84 |
| <i>II.1 Comparaison de nos résultats aux études publiées</i> | 84 |

| | |
|--|---------------|
| II.1.1 Incidence des neutropénies fébriles dans le cancer du sein de stade précoce recevant un traitement adjuvant par FEC-D (52)..... | 84 |
| II.1.2 Real-world experience with adjuvant FEC-D chemotherapy in four Ontario regional cancer centres (54)..... | 88 |
| II.1.3 Febrile neutropenia in FEC-D regimen for early stage breast cancer : Is there a place for G-CSF primary prophylaxis ? (42) | 91 |
| II.2 Comparaison sur l'utilisation du docétaxel avec le paclitaxel..... | 92 |
| II.2.1 Weekly Paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer (58) | 92 |
| II.2.2 Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer : a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) | 93 |
| II.3 Cout des protocoles de chimiothérapies..... | 95 |
| PARTIE V : Conclusion | 96 |
| BIBLIOGRAPHIE | 98 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|--------|---|
| ACR | American College of Radiology |
| AEG | Altération de l'Etat Général |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| BRCA | BReast CAncer |
| CFB | Centre François Baclesse |
| CIS | Cancer canalaire In Situ |
| CSP | Code de Santé Publique |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTVP | Comité Technique de Pharmacovigilance |
| CFB | Centre François Baclesse |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EI | Evènement Indésirable |
| G-CSF | Granulocyte Colony-Stimulating Factor |
| HER2 | Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain |
| INCa | Institut National du Cancer |
| INSERM | Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| MeDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| NCI | National Cancer Institute |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| NFS | Numération de la Formule Sanguine |
| PNN | PolyNucléaires Neutrophiles |
| RCP | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire |
| SFGG | Société Française de Gériatrie et de Gériologie clinique |
| VIH | Virus de l'Immunodéficience Humaine |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (4)..... | 9 |
| Figure 2 Classification des anomalies mammographiques de l'ACR (American College of Radiology) (17)..... | 14 |
| Figure 3 Classification TNM cancer du sein (18)..... | 15 |
| Figure 4 Taux de participation départementaux au programme de dépistage organisé du cancer du sein (21)..... | 18 |
| Figure 5 Taxus baccata | 30 |
| Figure 6 Formule chimique Paclitaxel (28) | 31 |
| Figure 7 Formule chimique du docétaxel | 32 |
| Figure 8 Conseils préventifs pour le patient à risque de neutropénie | 45 |
| Figure 9 Répartition des patients selon le protocole..... | 60 |
| Figure 10 Proportion des causes responsables de réduction de dose..... | 68 |
| Figure 11 Proportion des causes responsables d'arrêt de traitement..... | 68 |
| Figure 12 Nombre de patients qui ont développé une FN selon les protocoles..... | 86 |
| Figure 13 Proportion des patients sans récurrence en fonction du temps..... | 94 |
| Figure 14 Taux de survie des patients en fonction du temps..... | 94 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 Différences entre Paclitaxel et Docétaxel | 31 |
| Tableau 2 Effets indésirables du Docétaxel dans le cancer du sein en monothérapie à une dose de 100 mg/m ² | 36 |
| Tableau 3 Protocoles standards et alternatifs | 39 |
| Tableau 4 Caractéristiques des populations par protocole | 61 |
| Tableau 5 Facteurs de fragilité en fonction des protocoles | 62 |
| Tableau 6 Interactions médicamenteuses en fonction des protocoles | 62 |
| Tableau 7 Nombre d'hospitalisation en fonction des protocoles | 63 |
| Tableau 8 Prophylaxie par facteur de croissance en fonction des protocoles | 63 |
| Tableau 9 Nombre d'EI en fonction du type de protocole | 65 |
| Tableau 10 Réduction et arrêt de traitement selon les protocoles | 66 |
| Tableau 11 Réduction et arrêt de traitement en fonction de l'EI | 67 |
| Tableau 12 Répartition des patients en fonction de l'âge et du protocole | 69 |
| Tableau 13 Nombre d'EI en fonction de l'âge | 70 |
| Tableau 14 Nombre d'EI de grade 3/4 en fonction de l'âge | 70 |
| Tableau 15 Réduction de dose et arrêt de traitement en fonction de l'âge | 71 |
| Tableau 16 Récapitulatif des EI selon leurs fréquences | 71 |
| Tableau 17 Neutropénies en fonction du protocole et de la présence de prophylaxie | 74 |
| Tableau 18 Nombre d'EI en fonction de la présence d'inhibiteur du CYP3A4 | 75 |
| Tableau 19 Nombre EI de grade 3/4 en fonction de la présence d'inhibiteur du CYP3A4 | 76 |
| Tableau 20 Réduction de dose ou arrêt de traitement en fonction de la présence de CYP3A4 | 76 |
| Tableau 21 Effets ajustés sur le risque de réduction de dose | 77 |
| Tableau 22 Effets ajustés sur le risque d'arrêt de traitement | 78 |
| Tableau 23 Effets ajustés sur le risque EI de grade 3/4 | 79 |
| Tableau 24 Effets ajustés sur le risque de réduction de dose en fonction des comorbidités | 80 |
| Tableau 25 Effets ajustés sur le risque d'arrêt de traitement en fonction des comorbidités | 81 |
| Tableau 26 Effets ajustés sur le risque d'EI de grade 3/4 en fonction des comorbidités | 82 |
| Tableau 27 Comparatif des populations | 84 |
| Tableau 28 Comparatif des EI de grade 3/4 | 85 |
| Tableau 29 Comparaison des neutropénies recensés en fonction des protocoles des différentes études | 87 |
| Tableau 30 Fréquence des événements recensés dans l'étude | 89 |
| Tableau 31 Relation entre l'utilisation de facteur de croissance et l'apparition de neutropénie fébrile | 89 |
| Tableau 32 EI de grade 3/4 du paclitaxel et docétaxel | 92 |
| Tableau 33 EI de grade 2-4 selon le protocole | 93 |

PARTIE I : Etat actuel des connaissances

concernant le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Son diagnostic et sa prise en charge sont des véritables enjeux de santé publique car il reste un des cancers les plus meurtriers en France. Au Centre François Baclesse (CFB) en 2018, 6663 patients sont traités pour un cancer dont 2099 pour un cancer du sein ce qui représente 31%.

Au cours de sa vie, 1 femme sur 8 est confrontée à cette pathologie.

I Épidémiologie du cancer du sein (1)(2)

I.1 A l'échelle mondiale

Dans le monde, le cancer du sein chez les femmes est le cancer le plus fréquent. L'OMS (Organisation mondiale de la Santé) estime à 16% le pourcentage de femmes confrontées. Son taux d'incidence (en moyenne de 88 femmes sur 100 000) varie selon les continents mais il est globalement en hausse avec un taux de survie variable selon l'accès aux soins des pays (taux de mortalité de 15.7 femmes sur 100 000) (3).

I.2 A l'échelle nationale

Selon l'INSERM (Institut National de la Santé et de la recherche Médicale), les cancers sont la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires. D'après l'INCa (Institut national du cancer) pour l'année 2015, le nombre de nouveaux cancers en France est d'environ 385 000 avec un sexe ratio en défaveur des hommes de l'ordre de 55/45. Cela représente une population d'environ 3 millions d'individus atteints de cancer sur le territoire français. Le nombre de décès par cancer est estimé à 149 500 sur l'année 2015, avec cependant un taux de mortalité en constante baisse. Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.

Le cancer du sein chez la femme est le cancer ayant la plus grande prévalence : sur l'année 2017, cela représente 58 968 nouveaux cas pour 11 883 décès en France métropolitaine.

Le taux de survie à 10 ans dépend principalement de l'âge ; il est de 65% chez les 75 ans et plus contre 83% pour les 45-54 ans. Cette différence peut notamment s'expliquer par une prise en charge plus précoce chez les femmes de moins de 75 ans.

Le cancer du sein est le cancer entraînant le plus de décès chez la femme malgré une survie à 5 ans en amélioration (80% pour des femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993 contre 87% pour celles entre 2005 et 2010).

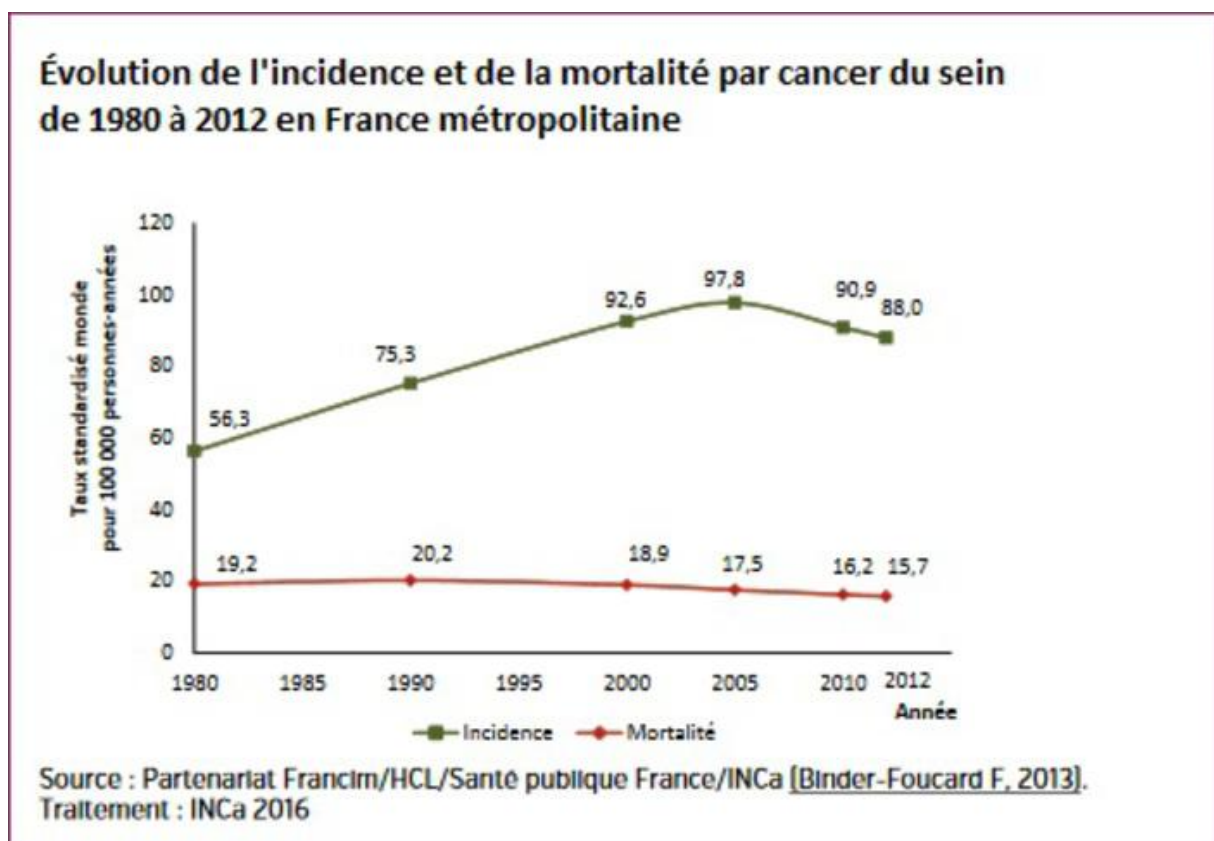


Figure 1 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (4)

I.3 Particularités du cancer du sein chez l'homme

Chez l'homme, le cancer du sein ne représente qu'1% des nouveaux cas diagnostiqués. Son diagnostic est en général réalisé à un stade plus tardif que chez la femme. En effet, les hommes auront moins tendance à consulter pour une symptomatologie mammaire. Cependant, son évolution est plus rapide en raison du faible volume de la glande mammaire.

A stade équivalent, la gravité est indépendante du sexe et sa prise en charge est relativement similaire à l'exception des traitements hormonaux tels que les anti-aromatases ou encore les techniques de suppression ovarienne (1) .

II Facteurs influençant sur le cancer du sein

II.1 Facteurs de risque (3)

Le cancer est une maladie multifactorielle et dont les causes sont relativement difficiles à certifier. Cependant, certains facteurs de risques sont mis en évidence dans leur implication du développement de la maladie. Toutefois, pour la majorité des femmes présentant un cancer du sein, il n'est pas possible d'établir les facteurs de risques particuliers. La difficulté réside notamment dans l'apparition parfois tardive après l'exposition à certains de ces facteurs, rendant compliquée la causalité. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, il existe encore des controverses sur les implications de certains facteurs de risques.

Age : c'est un des facteurs de risques les plus importants. Son incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen de diagnostic du cancer du sein en France est de 63 ans. L'incidence est relativement faible en dessous de 30 ans mais 80% des cancers se déclarent après 50 ans (5).

Sexe : les femmes ont plus de risque de développer un cancer du sein que les hommes (6).

Densité mammaire : plus une femme a une densité mammaire élevée, plus elle présente de risques de développer un cancer du sein.

Mode de vie : la consommation d'alcool et de tabac pourraient favoriser le développement du cancer du sein. Il semblerait que 17% des cancers du sein soient liés à une consommation régulière d'alcool (7).

L'obésité est un facteur de risque dans le cancer du sein car il y a plus de tissu adipeux chez la femme obèse (et notamment ménopausée). Ce dernier est riche en aromatasase qui permet une synthèse plus élevée d'œstrogènes à partir d'androgènes par aromatisation dans les adipocytes (8).

Facteurs familiaux et génétiques : 20 à 30% des cas surviennent chez des femmes ayant eu des antécédents familiaux. Ce taux dépend également du degré de parenté de la patiente. Il est cependant difficile de savoir dans certains cas si ce facteur est transmis génétiquement ou provient des habitudes de vie communes.

Entre 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires (9). Les mutations les plus fréquentes portent sur les gènes BRCA1 (BREast CANcer 1) présent sur le chromosome 17, il augmente le risque de cancer de l'ovaire de 45% et du sein de 80% et BRCA2 (BREast CANcer 2) présent sur le chromosome 13 avec un risque cumulatif de cancer du sein de 25%. Le fait de présenter cette prédisposition génétique augmente le risque de développer un cancer du sein de 40 à 80%. Environ 2 femmes sur 1 000 sont porteuses de ce gène (10).

Exposition aux œstrogènes : il semblerait que l'exposition aux œstrogènes augmente modérément le risque de cancer du sein comme le traitement hormonal substitutif à la ménopause ou la contraception hormonale. Cependant, les études diffèrent quant à leur implication ou non dans l'augmentation du cancer du sein.

Antécédents personnels : il y a une prévalence plus importante chez les femmes ayant déjà eu un cancer du sein, des irradiations médicales à haute dose ou encore une hyperplasie atypique.

Facteurs de risque histopronostiques (9): les néoplasies intra-lobulaires de type 1 et 2 sont un marqueur de haut risque de survenue d'un cancer infiltrant. Contrairement au carcinome intra canalaire, elles ne se transforment pas en cancer. Les LIN 1 et 2 sont des lésions non cancéreuses qui sont considérées comme des marqueurs de haut risque dans le développement du cancer du sein avec un risque relatif à 9-10 soit 25% sur 25 ans.

II.2 Facteurs protecteurs

Parmi les facteurs reconnus comme protecteurs pour le développement du cancer du sein, il a été mis en évidence l'activité physique et l'allaitement (11).

Ing et al ont trouvé une incidence significativement plus élevée de cancer du sein gauche chez les femmes d'une population à Tanka en Chine n'allaitant uniquement que du sein droit par tradition (12).

La vitamine D (13) agit sur la diminution de la multiplication des cellules cancéreuses, elle diminue la prolifération en diminuant leur vascularisation, elle inhibe la transformation des cellules précancéreuses en cellules cancéreuses et permet l'induction de la mort de certaines cellules cancéreuses.

III Diagnostic (16)

Il existe plusieurs types de circonstances qui peuvent mener au diagnostic du cancer du sein. Dans la plupart du temps (90%) il est établi lors d'un dépistage asymptomatique. Le reste du temps des éléments cliniques seront évocateurs (tumeur mammaire, peau : rétraction ou inflammation, mamelon : écoulement spontané, maladie de Paget, adénopathie axillaire). Le cancer du sein peut se manifester par des symptômes liés aux différentes métastases (osseuses, hépatiques, pulmonaires, cérébrales...).

III.1 Interrogatoire

Devant la suspicion d'une tumeur, un interrogatoire est effectué afin de connaître au mieux les antécédents personnels et familiaux de la patiente et de prédire au mieux le potentiel évolutif de la tumeur. La prise de traitement hormonal et le statut ménopausique de la patiente seront également abordés.

III.2 Examen clinique

Un examen clinique est réalisé pour apprécier les caractéristiques de la tumeur : rapport taille de la tumeur / volume du sein, sa topographie et sa présence à la palpation. Il est également effectué un examen du revêtement cutané de l'aréole et du mamelon et ce, afin de rechercher des signes d'appel de localisation métastatique et d'évaluer les aires ganglionnaires et sus claviculaires.

III.3 Bilan initial

Le bilan initial comprendra systématiquement une mammographie. Le résultat sera classé à l'aide de la classification ACR (American College of Radiology) (figure 2). Si la mammographie ne permet pas une image fiable ou que le sein est trop dense, on procédera à une échographie mammaire bilatérale.

Si la mammographie est classée ACR 4 ou ACR 5, une biopsie percutanée mammaire sera réalisée afin de confirmer le diagnostic et de préciser le statut des récepteurs hormonaux. Pour des images ACR 3, la biopsie pourra être discutée.

Une exploration échographique axillaire est réalisée lors de l'échographie ou de la biopsie mammaire.

Les critères pronostiques cliniques et anatomopathologiques sont analysés afin de prévoir le risque de rechute et d'établir la prise en charge.

| ACR | Anomalies mammographiques | Interprétation et attitude |
|------|--|---|
| ACR1 | Aucune anomalie | |
| ACR2 | <ul style="list-style-type: none"> • Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) • Opacités ovales à centre clair (ganglion intramammaire) • Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie • Image de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome) | Anomalie bénigne identifiable ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire |
| ACR3 | <ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications de type 2 d'après Le Gal en foyer unique ou multiple ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard • Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie | Forte probabilité de bénignité mais une surveillance à court terme est conseillée |
| ACR4 | <ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications de type 3 d'après Le Gal groupée en amas, ou de type 4 peu nombreuses • Images spiculées sans centre dense • Opacités non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué • Distorsions architecturales | Anomalie indéterminée ou suspecte, qui fait poser l'indication d'une vérification |
| ACR5 | <ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées • Amas de microcalcifications de topographie galactophorique • Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité | Forte probabilité de malignité |

Figure 2 Classification des anomalies mammographiques de l'ACR (American College of Radiology) (17)

III.4 Stade TNM

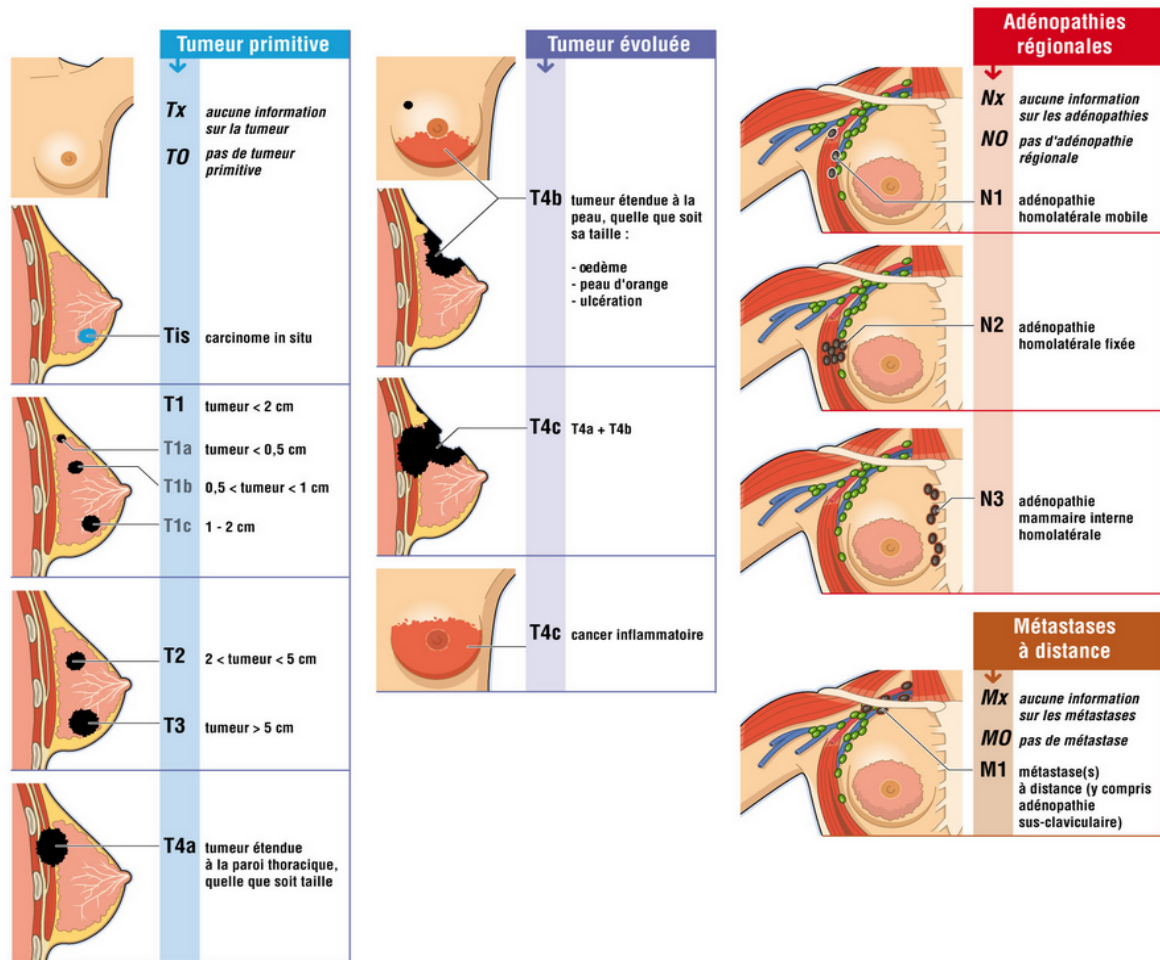


Figure 3 Classification TNM cancer du sein (18)

Le stade TNM permet d'évaluer l'évolution clinique de la maladie. Il repose sur la taille de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et la présence ou non de métastases. Elle est décrite par « Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010 ».

IV Anatomopathologie

L'examen anatomopathologique permet de réaliser un diagnostic de certitude (14). Il consiste à analyser des cellules prélevées ou des tissus de l'organe touché. Il est réalisé lors de l'établissement du diagnostic et en post chirurgie, soit à partir d'une biopsie, soit à partir d'une pièce opératoire. Il permet de déterminer le type de cancer du sein (15). Dans 95% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome.

L'examen anatomopathologique repose sur la biospie transcutanée de la lésion, microbiopsie au pistolet pour les tumeurs palpables et macrobiopsie ou mammotome pour les lésions non palpables (9).

On pourra déterminer la présence de récepteurs hormonaux ainsi que des récepteurs HER2 (Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain) pour la mise en place de thérapie ciblée.

IV.1 Cancer canalaire in situ (CIS)

Le cancer canalaire in situ ou carcinome intracanaire est un cancer par prolifération épithéliale maligne à l'intérieur des canaux galactophoriques. Il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire car les cellules cancéreuses ne franchissent pas la membrane basale. Ce carcinome se traduit souvent à la mammographie par des microcalcifications.

IV.2 Adénocarcinome canalaire

C'est le cancer le plus fréquent. Cette forme infiltrante se manifeste par une prolifération maligne d'origine épithéliale pouvant franchir la membrane basale et envahir le tissu conjonctif. Ce qui se traduit par un risque d'envahissement ganglionnaire et de métastases.

IV.3 Autres formes de cancer

Ce sont des cancers avec une incidence plus faible comme l'adénocarcinome lobulaire infiltrant (15%), les carcinomes mucineux, les carcinomes médullaires, papillaires, tubuleux... Il y aussi les sarcomes et les lymphomes malins.

IV.4 Taux de prolifération cellulaire

Le taux de prolifération cellulaire permet de décrire l'agressivité de la tumeur. La tumeur est classée par grade de 1 à 3. Le grade est évalué en fonction de l'aspect des structures histologiques, des caractéristiques des noyaux des cellules et du nombre de multiplications cellulaires (mitoses).

Plus le grade est élevé (grade 3 le plus élevé), plus la tumeur sera considérée comme agressive. L'étude des antigènes Ki67 permet d'anticiper la prolifération tumorale.

V Dépistage du cancer du sein

V.1 Dépistage national

Le dépistage du cancer du sein est une action de santé publique qui vise à favoriser une détection précoce afin de pouvoir le soigner plus facilement, de limiter les séquelles qui peuvent être liées à certains traitements, dans l'objectif principal d'améliorer la survie (3).

Le dépistage généralisé est organisé en France depuis 2004. Il cible les femmes de 50 à 74 ans qui ne présentent pas de symptôme apparent ou de facteur de risque. Cela consiste à effectuer une mammographie et un examen clinique des seins tous les deux ans. Pour les populations plus à risque, une surveillance spécifique est mise en place : mammographie annuelle, consultation d'oncogénétique, IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), échographie(19).

Le taux de dépistage est de 52,1% en 2014 pour la population cible. Ce taux peut être majoré de 10 à 15% de femmes qui effectuent une démarche individuelle.

Le nombre de décès par cancer du sein en 2017 est estimé à 11 883 sur le territoire français. La mortalité diminue de 1,5% par an entre 2005 et 2012. Ce recul de la mortalité est dû en grande partie à la précocité du diagnostic ainsi qu'aux progrès de la prise en charge.

Le taux de dépistage varie selon les régions. La Normandie est au 4^{ème} rang national des régions ayant le dépistage organisé le plus élevé avec un taux de 57% en 2016-2017 (20).

Programme de dépistage organisé du cancer du sein
Taux de participation départementaux standardisés 2016-2017 (population de référence : France 2009)

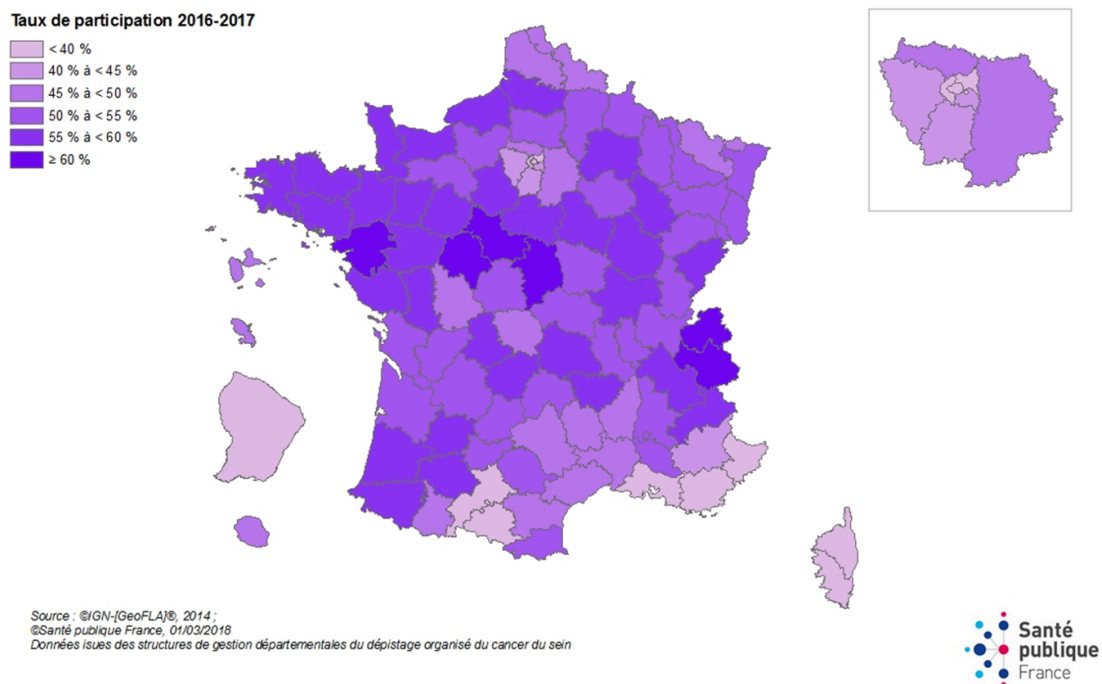


Figure 4 Taux de participation départementaux au programme de dépistage organisé du cancer du sein (21)

V.2 Dépistage individuel

Le dépistage individuel correspondant aux mammographies effectuées en dehors du programme de dépistage organisé. Il est réalisé sur prescription médicale, que les femmes aient ou non une histoire familiale évocatrice ou une suspicion ou preuve de mutation prédisposant.

V.3 Consultation d'oncogénétique

Les consultations d'oncogénétique permettent le dépistage des mutations génétiques dans les familles à risque. Ces consultations sont justifiées si 3 cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire sont rapportés chez les personnes apparentées entre elles au premier degré de la même branche parentale ou si deux cas de cancers chez des personnes apparentées au premier degré dans la même branche parentale avec existence d'un des critères suivants : 2 cancers du sein dont 1 avant 40 ans ou 2 cancers du sein avant 50 ans ou 1 cancer du sein et 1 cancer de l'ovaire ou 1 cancer de l'ovaire. Finalement une consultation d'oncogénétique peut être accordée en cas de cancer du sein avant 35 ans, de l'ovaire chez les personnes de moins de 70 ans, un cancer du sein chez l'homme, un cancer bilatéral, un cancer du sein et du pancréas chez la même personne, un cancer du sein de type médullaire.

VI Traitements

Les traitements du cancer du sein sont nombreux et se manifestent de différentes approches dans l'ordre et la nature des actes réalisés. Pour la prise en charge thérapeutique du cancer du sein non métastatique, le CFB se base sur un référentiel mis en place par les référents régionaux (22).

On reviendra sur la prise en charge du cancer du sein en situation adjuvante au CFB.

VI.1 Traitement du cancer du sein localisé

Le traitement du cancer du sein localisé consiste en une chirurgie curative suivie de traitements adjuvant, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie, dans le but de réduire le risque de récurrence pour des cancers du sein de stade précoce.

VI.2 Chirurgie curative

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein, la chirurgie est le premier acte réalisé. Elle a pour but de retirer les cellules cancéreuses. Plusieurs techniques peuvent alors être réalisées

comme la tumorectomie, la segmentectomie ou la mastectomie. En cas de tumeur infiltrante, une ablation des ganglions lymphatiques est nécessaire.

Le traitement conservateur est envisagé si l'exérèse en berge saine peut être obtenue. Ce choix repose sur la taille clinique de la tumeur et la possibilité d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant.

Les indications standards sont pour les lésions unifocales T1 ou T2 < 3 cm. Des alternatives sont possibles pour des tumeurs entre 3 et 5 cm qui ont un rapport taille tumorale/volume mammaire qui le permet, ainsi que si on a des lésions bifocales T1 ou T2 < 3 cm et qu'elles sont situées dans le même quadrant autorisant une exérèse monobloc en limites saines.

La mastectomie est une chirurgie radicale utilisée en absence de traitement conservateur envisageable. Elle comprend une exérèse de toute la glande mammaire avec une conservation du muscle pectoral. Elle est indiquée pour des lésions T3 > 5 cm, pour des tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants ou multicentriques, pour des tumeurs T4b, si souhait de la patiente et si contre-indication à la radiothérapie ou que la patiente la refuse.

Le curage axillaire a pour but de retirer les cellules cancéreuses qui se seraient propagées aux ganglions lymphatiques de l'aisselle afin de réduire le risque de récurrence de cancer. Cette chirurgie est réalisée pour les tumeurs infiltrantes et elle consiste à retirer les deux premiers étages de Berg. Un curage optimal comprend l'ablation d'une dizaine de ganglions. Le curage est l'opération standard dans les cas de macrométastase, de tumeur > 3 cm, de mastectomie, si une radiothérapie partielle est envisagée, si une chimiothérapie et/ou radiothérapie ne sera pas réalisée. Le curage ne sera pas indiqué si envahissement < 0,2 mm p(N0i+), si ≥ 5 ganglions dans le prélèvement sentinelle.

L'objectif de la technique du ganglion sentinelle est de détecter les ganglions du drainage du sein afin de limiter l'exérèse ganglionnaire. On limite cette technique aux tumeurs avec un faible risque d'envahissement axillaire comme les tumeurs < 5 cm sans adénopathie palpable, ou si doute de micro-invasion sur la biopsie et dans le cancer canalaire in situ avec des lésions nécessitant une mastectomie. L'identification utilise un colorant (le bleu patenté) et un isotope radioactif non dangereux pour le patient.

VI.3 Les traitements adjuvants

VI.3.1 La chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante a pour but de réduire les risques d'extension métastatique après la chirurgie. Le choix de cette chimiothérapie sera pris en fonction de l'évaluation des risques selon les facteurs histopronostiques réalisés à partir de la pièce opératoire. L'état général de la patiente et la présence de comorbidités peuvent contre-indiquer la chimiothérapie. Pour les patientes âgées de plus de 70 ans, une consultation d'oncogériatrie sera justifiée.

Indication de la chimiothérapie (23)

1- Tumeur triple négative (RO- et RP- et HER2 négatif)

Chimiothérapie si la taille de la tumeur est supérieure à 5 cm (>pT1a) ou pN+ (macrométastase) ou un grade III.

2- Tumeur HER2 positif (RH+/-)

Chimiothérapie associée au trastuzumab sauf si pT1a (< 5 mm) et pN0*.

* : pour le pT1a (< 5 mm) et pN0 : peut se discuter en cas d'association de plusieurs critères péjoratifs parmi : RH-, grade III, embols et KI 67 élevé.

3- Tumeur RH positif et HER négatif

- **Grade SBR I** : chimiothérapie si $T > 5\text{cm}$ ou N+ macrométastatique

Une signature génomique complémentaire pour décider d'une chimiothérapie ou non peut se discuter

- Si p N0 et $T > 5\text{ cm}$
- Si pN1 (1à3 N+) et $T \leq 5\text{cm}$

Si grade I et pN0 et $T \leq 5\text{ cm}$: pas de chimiothérapie

- **Grade SBR II**

- Si N+ macrométastatique ou $T > 5\text{ cm}$: chimiothérapie
- Si $T \leq 1\text{cm}$ et pN0 ou micrométastatique : pas de chimiothérapie
- Si pN0 et $1,1\text{cm} < T < 5\text{cm}$: discuter en fonction
 - Du Ki 67 ($<$ ou $> 20\%$),
 - De la présence ou non d'embols,
 - De l'UPA PAI1 si disponible,
 - Et éventuellement d'une signature génomique si :
 - pT1c (1,1 à 2cm) avec Ki67 $>20\%$ ou embols lymphovasculaires présents
 - pT2 (2,1 à 5 cm)

- **Grade SBR III** : chimiothérapie si $T > 1\text{ cm}$ ou si N+ macrométastatique quelle que soit la taille

- Une signature génomique complémentaire pour décider d'une chimiothérapie ou non peut se discuter si pN0 et pT1c (1,1 à 2 cm)
- Pour les $T \leq 1\text{cm}$ et pN0 ou pN1mi: pas de chimiothérapie, à discuter en fonctions des autres facteurs pronostiques

Facteurs histopronostiques permettant l'indication de la chimiothérapie :

- Taille de la tumeur
- Grade d'Eston-Ellis
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP)
- Le statut HER2
- L'indice de prolifération (Ki67)
- Le statut ganglionnaire

La chimiothérapie est envisagée si le risque de récurrence métastatique à 10 ans est $> 10\%$, en prenant en compte le bénéfice de l'hormonothérapie éventuelle.

VI.3.2 Radiothérapie

La radiothérapie a pour but de réduire le risque de rechute locale afin d'apporter un bénéfice sur la survie. Après une chimiothérapie adjuvante, il est recommandé de ne pas commencer la radiothérapie au-delà de 6 mois après la chirurgie et au-delà de 5 semaines après la fin de la chimiothérapie ; c'est pour cela qu'en cas de chimiothérapie par trastuzumab, la radiothérapie pourra être effectuée de façon concomitante.

Protocole de radiothérapie

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein, on va déterminer deux cas possibles qui orienteront vers une prise en charge en radiothérapie spécifique :

- Après une chirurgie conservatrice
- Après une mastectomie

Radiothérapie après une chirurgie conservatrice

Au niveau du sein, la radiothérapie sera réalisée après une exérèse complète, ce qui signifie que les berges chirurgicales sont saines. En cas de micro-calcifications, une mammographie post-chirurgicale sera effectuée pour déterminer l'absence de calcification afin de mettre en place la radiothérapie. Dans le cas contraire, une reprise chirurgicale sera discutée en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Le protocole standard consiste à effectuer 50 Gy à l'ensemble du sein plus un boost de 16 Gy au niveau du lit opératoire. Si le lit opératoire est mal défini, ou en cas de volume de boost trop étendu, la dose sera portée à 60 Gy sur l'ensemble du sein. Chez les patientes à faible risque de récurrence, une alternative est possible avec 50 Gy à l'ensemble du sein.

L'irradiation des aires ganglionnaires est discutée en cas d'atteinte axillaire histologique identifiée sur le ganglion sentinelle et/ou le curage axillaire. La dose délivrée est de 50 Gy. Le creux sus-claviculaire est irradié dans tous les cas d'envahissement axillaire. L'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) est indiquée en cas d'envahissement axillaire important, de même que celle du creux axillaire.

Radiothérapie après mastectomie

L'irradiation pourra concerner la paroi thoracique et le creux sus-claviculaire. Les indications dépendent de la taille de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire axillaire et de la qualité de l'exérèse. Dans les cas de risque faible de récurrence locale et régionale (tumeur < 5cm, exérèse complète, sans envahissement ganglionnaire axillaire, absence de lymphangites carcinomateuses ou d'atteinte cutanée), l'irradiation n'est pas indiquée.

Quand on a au moins un facteur de risque de récurrence pariétale (tumeur > 5 cm, limite d'exérèse envahies ou tangentés, atteinte cutanée, lymphangites carcinomateuses dans la tumeur), une irradiation de la paroi thoracique à 50 Gy est indiquée.

Une irradiation de la paroi thoracique et du creux sus-claviculaire à 50 Gy sera préconisée en cas de facteurs de risque de récurrence ganglionnaire, c'est-à-dire un envahissement ganglionnaire, présence de lymphangites ou de phlébothromboses carcinomateuses dans le curage.

VI.3.3 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée dans les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques. Il faut savoir que près de 80% des cancers du sein ont des récepteurs hormonaux positifs. On considère que les patientes sont positives si au moins 10% des cellules sont RE et/ou RP. L'hormonothérapie débutera à la fin de la radiothérapie. Elle pourra s'effectuer en même temps que la radiothérapie lors de tumeur à pronostic défavorable traitée par inhibiteurs de l'aromatase.

Patientes non ménopausées

Pour la prise en charge en hormonothérapie de la femme atteinte d'un cancer du sein, on va différencier si les femmes sont ménopausées ou non.

Le protocole standard est la prise de tamoxifène 20 mg par jour pendant 5 ans. Ce traitement pourra être prolongé jusqu'à 10 ans pour les femmes n'ayant pas eu de récurrence et à haut risque de rechute, c'est-à-dire qui ont été diagnostiquées avant l'âge de 35 ans ou qui ont eu un envahissement ganglionnaire.

Patientes ménopausées

Pour les femmes ménopausées, on privilégie les inhibiteurs de l'aromatase par rapport aux tamoxifène. La durée du traitement standard est de 5 ans, en cas de contre-indication le tamoxifène sera envisagé pour une durée minimum de 5 ans. Si les inhibiteurs de l'aromatase entraînent une intolérance, un relais par tamoxifène est possible. L'hormonothérapie peut être prolongée de 3 à 5 ans pour des cancers N+ chez des patientes sous tamoxifène, comme par exemple pour celles qui au moment de l'instauration du traitement n'étaient pas ménopausées. Chez les patientes ménopausées qui auront reçu du tamoxifène dès l'instauration de l'hormonothérapie, un prolongement de 5 ans du tamoxifène pourra être discuté.

Lors d'aménorrhées chimio-induites ou chez des patientes en « péri-ménopause », le traitement standard comportera du tamoxifène pendant 5 ans. Néanmoins pour les femmes de plus de 50 ans avec ménopause confirmée, un relais par inhibiteur d'aromatase peut être envisagé après 2-3 ans de tamoxifène, pour une durée de traitement total de 5 ans.

Pour les patientes ayant reçu du tamoxifène pendant 5 ans et présentant une maladie à haut risque de récurrence, une prolongation de l'hormonothérapie pendant 5 ans est envisageable. Soit en substituant le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase, soit une poursuite du tamoxifène pendant une durée de 5 ans maximale. Pour les patientes dont le traitement a commencé par un inhibiteur de l'aromatase durant 5 ans, il n'est pas recommandé de poursuivre l'hormonothérapie.

Lors de l'instauration du tamoxifène, un bilan gynécologique est nécessaire puis 1 fois par an pendant la durée du traitement. Ce bilan initial comprend une échographie endo-vaginale qui ne sera renouvelée qu'en cas de métrorragies. L'instauration des inhibiteurs de l'aromatase nécessite un bilan lipidique et une densitométrie osseuse pendant le traitement. Le bilan lipidique sera renouvelé tous les ans, avec ou non un dosage de la vitamine D.

VII Prise en charge à l'officine

La prise en charge à l'officine du patient atteint du cancer du sein se manifeste de plusieurs façons : les traitements médicamenteux, les soins de support et les dispositifs médicaux.

VII.1 Les traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux délivrés à l'officine concernant la prise en charge du cancer du sein en situation adjuvante se caractérisent de deux manières, la prophylaxie et les médicaments visant à supporter et corriger les effets indésirables des chimiothérapies et l'hormonothérapie. Concernant les médicaments pendant la chimiothérapie, on retrouve principalement les anti-émétiques, qui sont composés d'antagonistes dopaminergiques comme le métoclopramide et la dompéridone, les antagonistes des récepteurs à la sérotonine 5-HT3 comme l'ondansétron, les antagonistes des récepteurs de la substance P comme l'aprépitant et les corticoïdes comme la prednisone.

D'autre part, on retrouve les facteurs de croissance leucocytaire qui pourront pallier la toxicité hématologique, comme le pegfilgrastim, le filgrastim, le lénograstim... Les facteurs de croissance ne sont pas systématiquement prescrits.

Beaucoup de médicaments sont utilisés dans les soins de support où on retrouvera les traitements antalgiques, les traitements visant à régulariser le système digestif etc. ainsi que la complémentation nutritionnelle orale.

VII.2 Les soins de support

Les soins de support sont définis comme l'ensemble des soins et soutiens mis en place pendant le traitement du cancer et durant toute la maladie (24). Ils sont là pour pallier les effets indésirables engendrés par la maladie ou les traitements de la maladie. Ils sont nombreux et variés et permettent de prendre en charge les troubles fonctionnels, physiques, psychiques mais aussi les difficultés sociales, les perturbations de l'image corporelle et l'accompagnement de fin de vie.

Dans le traitement du cancer du sein, on retrouve beaucoup d'effets indésirables de type cutanés, comme l'alopecie, l'altération des ongles et des réactions cutanées. A l'officine, on axe le conseil sur la prévention de ces événements avec des produits hydratants et des vernis protecteurs. Les gammes dermatologiques se spécialisent dans les soins oncologiques et proposent des journées formation pour les professionnels de santé.

De nouveaux produits sont apparus destinés aux femmes concernées par le cancer avec des cosmétiques sans produits toxiques et des galéniques saines et sûres. On y retrouve des vernis à base de silicium qui protégeront les ongles, des gants et chaussons hydratants pour éviter le syndrome main pied qui se caractérise par un dessèchement, des sensations de brûlure et des rougeurs. Des produits lavants et hydratants ainsi que des spécialités capillaires pourront nourrir et apaiser le cuir chevelu et diminuer les irritations et la sensibilité.

Les soins de support sont nombreux. Le pharmacien d'officine et son équipe ont un rôle important dans le conseil dermato-cosmétique afin d'améliorer la qualité de vie du patient et l'observance du traitement.

VII.3 Les dispositifs médicaux

Dans le cas du cancer du sein, la prothèse mammaire externe est le principal dispositif médical que l'on pourra retrouver en pharmacie (25). Certes peu de pharmacies en référencent mais il est possible facilement de les commander. Les prothèses mammaires disposent d'un LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables). Les objectifs de la prothèse sont physiques et psychologiques afin de restaurer un équilibre et une symétrie du corps, ainsi que de permettre à la patiente de restaurer une image corporelle et une confiance en soi.

On va retrouver trois types de prothèses qui ont chacune leurs spécificités. Les prothèses transitoires qui sont utilisées en post opératoire, durant la période de cicatrisation ou si la peau est fragilisée lors de la radiothérapie. On peut proposer une forme ovale ou triangulaire, et un large choix de tailles qui correspondent au tour de poitrine et à la profondeur du bonnet. Les prothèses transitoires ont une base de remboursement de 25€, leurs utilisations sont adaptées jusqu'à 2 mois après l'intervention chirurgicale.

D'autre part, des prothèses standards sont disponibles. Elles sont formées de silicone mono-densité allégé ou non. On les utilisera à partir de la période de fin de cicatrisation. Leur prise en charge est de 180€ par la sécurité sociale, renouvelable après 1an.

Il existe aussi des prothèses techniques avec des densités différentes de silicone, la présence d'adhésif ou non, allégé ou non. Elles auront la même indication et condition de renouvellement. La prise en charge sera de 240€.

VIII Chimiothérapie

VIII.1 Histoire du docétaxel (26)

Au début des années 1980, malgré les propriétés anticancéreuses prometteuses du paclitaxel, son développement a été ralenti, principalement en raison des faibles quantités obtenues à partir de l'écorce du *Taxus brevifolia*, ce qui nécessitait une quantité importante d'arbres. Pour éviter la disparition de l'espèce et de la biodiversité qu'elle accueille, l'idée est venue de rechercher un taxane facile d'accès, permettant une hémisynthèse rapide et pratique du paclitaxel.

Pierre Potier (Pharmacien et chimiste) et ses collaborateurs étudièrent les feuilles (aiguilles) de l'if européen *Taxus baccata* (27). Dès 1982, en suivant l'activité sur les microtubules, ils identifièrent un composé, la 10-désacétylbaccatine III, faiblement actif mais isolé en quantités importantes à partir d'une source renouvelable : les aiguilles de l'if européen (jusqu'à 1g/kg). Comme sa structure ressemble à celle du paclitaxel, la 10-désacétylbaccatine III pouvait servir de matière première dans l'hémisynthèse du paclitaxel. Des premiers essais de réactions chimiques (estérification puis oxyamination) entre la 10-désacétylbaccatine III et l'acide cinnamique conduisirent à la synthèse de composés intermédiaires très proches de la structure du paclitaxel. Parmi ceux-ci, l'équipe de Pierre Potier identifia un composé, nommé docétaxel, plus actif que le paclitaxel, à partir duquel ce dernier pouvait être obtenu facilement. Après des essais précliniques et cliniques concluants, le dossier d'enregistrement du docétaxel est déposé en 1994, en Europe et aux États-Unis, pour une utilisation contre le cancer du sein et du poumon.

Les propriétés cytotoxiques furent évaluées par le test à la tubuline, plutôt que sur des cellules tumorales.



Taxus baccata

Figure 5 *Taxus baccata*

VIII.2 Intérêt du docétaxel par rapport au paclitaxel (28)

Il y a plusieurs points qui font du docétaxel une molécule plus intéressante à utiliser que le paclitaxel :

- Synthèse à partir d'une source renouvelable, réalisable à l'échelle industrielle rendant sa synthèse plus facile que l'extraction du paclitaxel.
- Une meilleure solubilité du docétaxel, permettant d'augmenter sa concentration et d'ainsi réduire les réactions d'hypersensibilité.
- Moins d'injection à réaliser (exemple : pour le protocole 3FEC100 +3 docétaxel cela correspond à 3FEC 100 + 12 paclitaxel, 3 injections de docétaxel contre 12 injections de paclitaxel)
- L'action du docétaxel est réalisée à des concentrations deux à trois fois plus faibles.

Tableau 1 Différences entre Paclitaxel et Docétaxel

| | Paclitaxel | Docétaxel |
|-----------------|--|--|
| Espèce | <i>Taxus brevifolia</i> | <i>Taxus bacata</i> |
| Source utilisée | Ecorce : 1 g pour 10 kg d'écorces sèches Source non renouvelable | Aiguilles : 1 g pour 5 kg d'aiguille Source renouvelable |
| Activité | Anticancéreuse <i>in vitro</i> + | Anticancéreuse <i>in vitro</i> +++ |

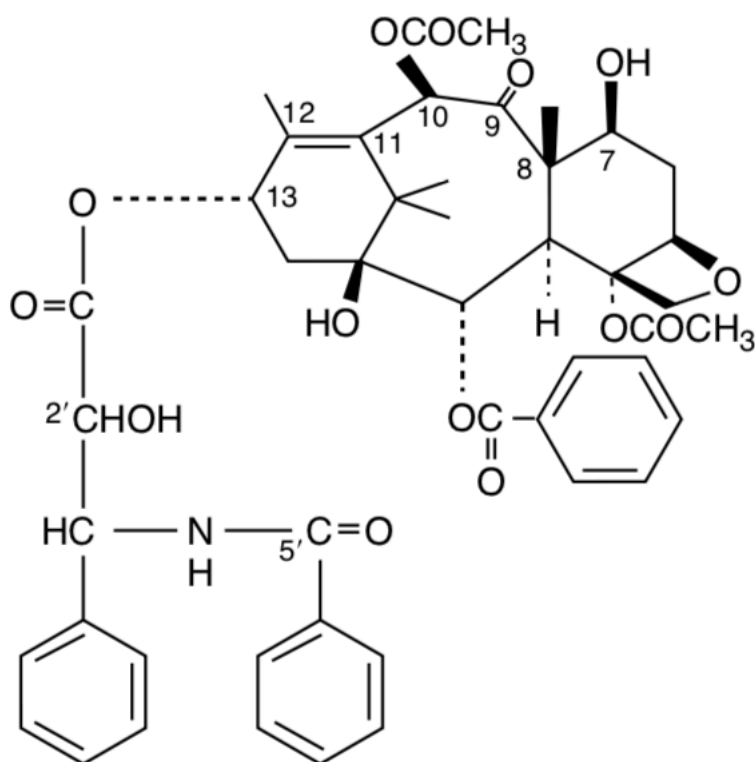


Figure 6 Formule chimique Paclitaxel (29)

VIII.3 Mécanisme d'action

Le docétaxel est un alcaloïde dérivé des aiguilles d'ifs, de la famille des taxanes (30).

Le docétaxel stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules stables : il empêche ainsi leur dépolymérisation (31). Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, ce qui est indispensable au cours de l'interphase et de la mitose. Ce mécanisme a pour but de bloquer la mitose et donc la multiplication cellulaire, ce blocage entraîne une mort de la cellule.

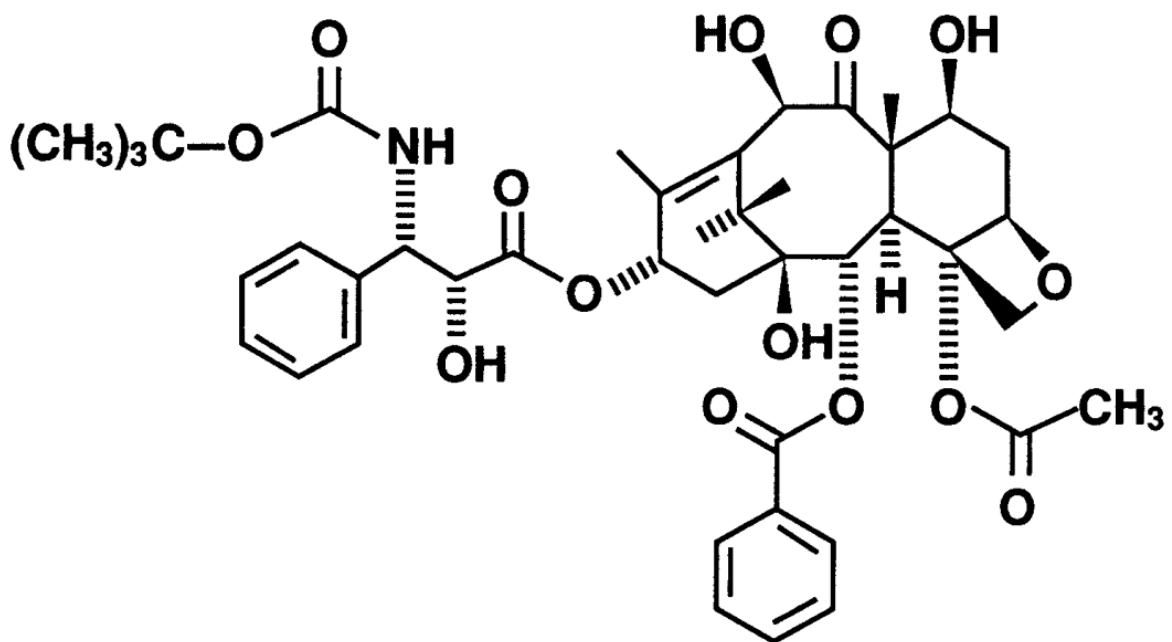


Figure 7 Formule chimique du docétaxel

VIII.4 Pharmacodynamie

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines, ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires, surexprimant la glycoprotéine-p codée par le gène de multirésistance. *In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

VIII.5 Pharmacocinétique

Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome P450 isozyme 3A4 ; il est éliminé sous 7 jours par les urines et les fèces (30). Environ 80% du docétaxel est éliminé par les selles sous forme de métabolites inactifs dans les 48h suivant l'injection.

VIII.6 Différences entre le docétaxel et le paclitaxel (24)

Ces deux médicaments ont une structure chimique similaire. Les molécules se fixent à la tubuline ce qui favorise la stabilisation des microtubules et provoque un arrêt de la division cellulaire en phase G2M. Le docétaxel démontre une plus grande affinité pour le site de liaison à la tubuline, un temps de rétention intracellulaire plus long ainsi qu'une concentration intracellulaire plus importante. De plus, le potentiel d'activité anti-tumorale du docétaxel est plus important sur les modèles *in vitro* et *in vivo*.

VIII.7 Les effets indésirables du Docétaxel

VIII.7.1 Définition (33)

Effet indésirable :

Réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité mentionnée aux articles R.1211-29 et R.1211-30.

Exemples : un excipient entraînant fièvre, frissons, ou douleur, érythème au site d'injection, kératite après greffe de cornée suite à une contamination du milieu de conservation.

Est considéré comme « grave » l'effet indésirable :

- pouvant entraîner la mort,
- susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du patient,
- susceptible de mettre en jeu la sécurité d'un ou plusieurs donneurs vivants et/ou d'un ou plusieurs receveurs.

Exemples : transmission d'une maladie infectieuse (paludisme), séroconversion receveur, GVH (Réaction du greffon contre l'hôte), choc anaphylactique, décès...

Selon l'article R. 5121-152 du CSP (Code de santé publique), un effet indésirable grave est "un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale".

Grade (critère commun de toxicité) (34) :

La terminologie NCI (National Cancer Institute) CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events) est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI). Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme.

Les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique.

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

Grade 5 : Décès lié à l'EI.

Un point-virgule dans la description du grade indique « ou ». Tous les grades ne sont pas appropriés pour tous les EI. Ainsi, certains EI sont listés avec un choix de grade inférieur à 5.

VIII.7.2 Effets indésirables du Docétaxel dans le cancer du sein en monothérapie à une dose de 100 mg/m² (35)

La base de données MeDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) a classé les effets indésirables en les répartissant dans treize systèmes organes et selon trois critères de fréquence (36) :

Tableau 2 Effets indésirables du Docétaxel dans le cancer du sein en monothérapie à une dose de 100 mg/m²

| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) |
|--|---|--|--|
| Infections et infestations | Infections (G3/4 : 5,7 % ; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7 % des cas) | Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4 : 4,6 %) | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G4 : 76,4 %) Anémie (G3/4 : 8,9 %) Neutropénie fébrile | Thrombopénie (G4 : 0,2 %) | |
| Affections du système immunitaire | Hypersensibilité (G3/4 : 5,3 %) | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie | | |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive | | |

| | | | |
|---|--|--|--------------------------------|
| | périphérique (G3 : 4,1 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 4 %) Dysgueusie (sévère : 0,07 %) | | |
| Affections cardiaques | | Arythmie (G3/4 : 0,7 %) | Insuffisance cardiaque |
| Affections vasculaires | | Hypotension Hypertension Hémorragie | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée (sévère : 2,7 %) | | |
| Affections gastro- intestinales | Stomatite (G3/4 : 5,3 %) Diarrhée (G3/4 : 4 %) Nausées (G3/4 : 4 %) Vomissements (G3/4 : 3 %) | Constipation (sévère : 0,2 %) Douleur abdominale (sévère : 1 %) Hémorragies gastro- intestinales (sévères : 0,3 %) | Œsophagite (sévère : 0,4 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous- cutané | Alopécie Réactions cutanées (G3/4 : 5,9 %) Altération des ongles (sévère : 2,6 %) | | |
| Affections musculo- squelettiques et systémiques | Myalgie (sévère : 1,4 %) | Arthralgie | |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Rétention hydrique (sévere : 6,5 %) Asthénie (sévere : 11,2 %) Douleurs | Réaction au site d'injection Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévere : 0,4 %) | |
| Investigations | | Élévation de la bilirubine (G3/4 : < 5 %) Élévation des phosphatases alcalines (G3/4 : < 4 %) Élévation des ASAT (G3/4 : < 3 %) Élévation des ALAT (G3/4 : < 2 %) | |

Définition de choc septique (37) :

C'est un trouble grave de la circulation qui apparaît quand un sepsis (infection généralisée du sang) provoque une baisse dangereuse de la pression artérielle. Cela entraîne une hypoxie au niveau des organes fonctionnels, ce qui empêche leur bon fonctionnement. Le choc septique se caractérise par de nombreux symptômes comme : la confusion, l'agitation, la fièvre, les frissons, une fréquence respiratoire et cardiaque rapide, une baisse de la Pression artérielle, des éruptions cutanées ; ses symptômes peuvent s'intensifier jusqu'à : hypothermie, ecchymoses et saignements, élimination faible ou absente de l'urine ainsi que le coma.

On traitera un choc septique en essayant de rétablir une pression artérielle convenable et surtout en traitant l'infection à l'aide d'antibiotique.

IX Les protocoles de chimiothérapie (22)

IX.1 Protocoles standards et alternatifs

Une grande partie des patientes auront recours à un protocole standard, cependant certaines contre-indications cardiaques, intolérances ou facteurs de fragilité pourront conduire à l'utilisation de protocole alternatif.

Tableau 3 Protocoles standards et alternatifs

| Protocoles standards | Protocoles alternatifs |
|--|---|
| 3 FEC 100* + 3 Docétaxel | 4 cycles Docétaxel – Cyclophosphamide |
| Si HER 2 positif : | |
| 3 FEC 100* + 3 Docétaxel – Trastuzumab | 6 cycles Docétaxel – Carboplatine – Trastuzumab |
| | 4 cycles Docétaxel – Cyclophosphamide – Trastuzumab |

* : ou EC 100, suite à la suppression du 5-FU pour cause de complication digestive.

(Objectif de suppression du 5-FU est d'éviter toutes complications graves digestive lié à un déficit en DPD (DihydroPyrimidine Deshydrogénase).

Après 65 ans, une administration systématique de facteur de croissance est réalisée.

Autres options :

- En cas de fragilité, on peut remplacer les 3 cycles de docétaxel par 12 cycles de paclitaxel en hebdomadaire.
- Si la toxicité est liée à l'administration de docétaxel, on pourra remplacer les cycles de docétaxel restants par du paclitaxel en hebdomadaire ou reprendre des cycles de FEC 100 si intolérance aux taxanes.

IX.2 Les protocoles utilisant le docétaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein au CFB

Au CFB, trois protocoles sont utilisés dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante à base de Docétaxel.

3 FEC 100* + 3 Docétaxel :

Ce protocole se déroule en 6 cycles de 21 jours, chaque cycle débutant par une cure de chimiothérapie. Durant les trois premiers cycles on injecte du FEC100 qui est l'association de trois médicaments anticancéreux, qui sont le 5-Fluorouracile (5-FU), l'épirubicine et le cyclophosphamide. Les trois cycles suivants correspondent aux injections de docétaxel.

Posologie usuelle :

- 5-FU : (500 mg/m²)
- Epirubicine (100 mg/m²)
- Cyclophosphamide (500 mg/m²)
- Docétaxel (75-100 mg/m²)

* : Depuis 2019 le FEC 100 est remplacé par EC 100, le 5-FU est supprimé des protocoles pour cause de complication digestive.

(Objectif de suppression du 5-FU est d'éviter toutes complications graves digestive lié à un déficit en DPD (DihydroPyrimidine Deshydrogénase).

3 FEC 100* + 3 Docétaxel + Trastuzumab :

Ce protocole se déroule en 6 cycles de 21 jours, chaque cycle débutant par une cure de chimiothérapie. Durant les trois premiers cycles on injecte du FEC100 qui est l'association de trois médicaments anticancéreux, qui sont le 5-Fluorouracile (5-FU), l'épirubicine et le cyclophosphamide. Les trois cycles suivants correspondent aux injections de docétaxel et de trastuzumab. Lors du cycle numéro 4, on procède sur deux jours avec un premier jour qui comprend l'injection de trastuzumab à une posologie de 8mg/kg, qui correspond à une dose de charge, puis l'administration du docétaxel à J2. Pour les cycles 5 et 6, de trastuzumab à 6mg/kg et le docétaxel sont injectés le même jour.

Posologie usuelle :

- 5-FU (500 mg/m²)
- Epirubicine (100 mg/m²)
- Cyclophosphamide (500 mg/m²)
- Docétaxel (100 mg/m²)
- Trastuzumab (6-8 mg/kg)

* : Depuis 2019 le FEC 100 est remplacé par EC 100, le 5-FU est supprimé des protocoles pour cause de complication digestive.

4 Docétaxel + Cyclophosphamide

Ce protocole se déroule en 4 cycles de 21 jours. A chaque cycle on injecte du docétaxel suivi de cyclophosphamide.

Posologie usuelle :

- Docétaxel (75 mg/m²)
- Cyclophosphamide (600 mg/m²)

X Mécanismes d'action des chimiothérapies associées au docétaxel

X.1 5-Fluorouracile (38)

Le fluorouracile est un antinéoplasique cytostatique de la classe des antimétabolites (antipyrimidine). Le fluorouracile exerce plusieurs effets antimétaboliques. Tout d'abord, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) qui freine la prolifération cellulaire ; d'autre part, il est phosphorylé et triphosphaté et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs (Acide RiboNucléique), entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes, et de la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures. Enfin, le fluorouracile inhibe l'uridine-phosphorylase.

X.2 Epirubicine (39)

C'est un antinéoplasique et antibiotique cytotoxique appartenant à la famille des anthracyclines. L'épirubicine se lie à l'ADN et inhibe l'action des polymérase des acides nucléiques.

X.3 Cyclophosphamide (40)

C'est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme. Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Cette action entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrin ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0. Le cyclophosphamide est un immunodépresseur.

X.4 Trastuzumab (41)

C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le HER2. Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Des études montrent que la survie est plus courte chez les patients atteints d'un cancer du sein dont les tumeurs surexpriment HER2 que chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas cette surexpression. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2.

XI Complications de la chimiothérapie

XI.1 Neutropénie fébrile

XI.1.1 Définition

La neutropénie fébrile est définie par une température auriculaire supérieure à 38°C sur deux lectures consécutives avec un taux de PNN (PolyNucléaires Neutrophiles) inférieur à 500/mm³ (42).

Pour le cas des chimiothérapies cytotoxiques sur tumeurs solides, elles entraînent des neutropénies de courte durée (3 à 7 jours), entre le 8^e et 16^e jour suivant la chimiothérapie.

XI.1.2 Causes (43)

Les causes principales des neutropénies fébriles sont les traitements cytotoxiques dans les cas de tumeur solide, lymphome, myélome multiple, leucémie aiguë ainsi que dans les prégreffes de moelle autologue.

XI.1.3 Symptômes

Les symptômes cliniques sont peu spécifiques et nombreux : fièvre, céphalée, toux, dysurie, arthralgie, diarrhée... Ils sont la conséquence d'une infection opportuniste due à l'immunodépression.

XI.1.4 Diagnostic

Le diagnostic biologique est celui qui va permettre de déterminer avec certitude la neutropénie. Il est réalisé par prise de sang en effectuant une NFS (Numération de la Formule Sanguine). Il est associé à un diagnostic clinique avec un relevé de la température buccale de préférence, contrairement à une prise anale qui pourrait endommager la muqueuse.

XI.1.5 Prise en charge

La prise en charge nécessite une hospitalisation afin de pallier rapidement l'infection, avec la mise en place d'une antibiothérapie à large spectre. Il est important d'isoler le patient en attendant que ses globules blancs remontent.

XI.1.6 Traitement prophylactique

La prévention des neutropénies fébriles nécessite l'utilisation de G-CSF, cette prophylaxie doit être instaurée selon les critères décrits dans les recommandations de prévention des neutropénies fébriles qui sont :

- Si l'administration d'un protocole présente un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%.
- Si l'administration d'un protocole présente un risque de neutropénie fébrile compris entre 10 et 20 % et que le patient a un des facteurs de risques individuels (Age supérieur à 65 ans, antécédents de neutropénie fébrile, anémie, maladie avancée, faible statut de performance et nutritionnel, insuffisance d'un organe).

XI.1.7 Conseils préventifs pour le patient à risque de neutropénie(43)

(44)(45)

| | |
|----------------------------------|---|
| Hygiène de vie | <ul style="list-style-type: none">● Soins doux et réguliers de la bouche● Lavage fréquent des mains, en particulier dans les lieux publics après contact avec des surfaces fréquemment touchées et potentiellement colonisées par des germes (poignées de porte, robinets, téléphones, claviers, télécommandes, chariots d'épicerie, boutons d'ascenseur, menus de restaurant, etc.)● Bien nettoyer et couvrir toute blessure.● Éviter ce qui peut endommager les muqueuses : suppositoires, lavements, douches vaginales, tampons. La température doit être mesurée par voie buccale et non rectale.● Relations sexuelles : pas de recommandations particulières tant que l'état général est bon.● Drogues : éviter de fumer du cannabis ou de consommer d'autres drogues illicites (contamination possible par des moisissures). La prise de cocaïne coupée avec du lévamisole accroît la gravité de la neutropénie. |
| Alimentation | <ul style="list-style-type: none">● Fruits et légumes : lavés, pelés ou cuits.● Viande bien cuite. Éviter les charcuteries.● Consommer de l'eau de qualité contrôlée (éviter l'eau non analysée des puits ou des rivières).● Éviter de saupoudrer des épices, des fines herbes, du poivre et du sel (risque de moisissures) sur les aliments prêts-à-manger.● Éviter les produits non pasteurisés : laitages, miel.● Éviter les tisanes, les produits naturels (moisissures) et les probiotiques⁹⁻¹³. |
| Contacts avec les animaux | <ul style="list-style-type: none">● Éviter les visites à la ferme.● Éviter les reptiles (risque de salmonellose).● Confier à l'entourage l'entretien de la litière ou de la cage de l'animal domestique. |
| Contacts humains | <ul style="list-style-type: none">● Éviter les contacts avec les malades (grippe, rhume, gastro-entérite, varicelle, etc.) ; il vaut mieux leur téléphoner plutôt que de les rencontrer. |
| Environnement | <ul style="list-style-type: none">● Nettoyer la maison sans soulever de poussière et en portant des gants● Éviter le jardinage, sinon porter un masque et des gants.● Prudence avec les plantes, les fleurs coupées et les déchets qui peuvent être une source de bâtonnets Gram négatif ou de moisissures.● Éviter les aérosols d'eau (spa, climatiseur, humidificateurs, etc.)● Éviter les zones de construction ou d'excavation. |
| Vaccination | <ul style="list-style-type: none">● Éviter les vaccins « vivants » (varicelle ou rougeole, par exemple) tant que l'immunité ne s'est pas rétablie.● Les vaccins non vivants peuvent être administrés sans danger, mais risquent d'entraîner une faible immunité. Le vaccin annuel contre la grippe peut être donné avant le début de la chimiothérapie ou entre deux cycles au moment où l'on juge que l'immunité est la meilleure.● La vaccination des membres de l'entourage du patient est recommandée. Cependant, si un proche reçoit un vaccin vivant et développe une éruption locale, il faut limiter les contacts. |
| Voyages | <ul style="list-style-type: none">● Éviter les destinations tropicales d'endémie pour la malaria, la dengue, les gastro-entérites, etc. |
| Surveillance | <ul style="list-style-type: none">● Consulter rapidement si la température buccale dépasse 38,3 °C, en cas de frissons, de toux, de diarrhée, de mal de gorge, de dysurie, d'écoulement de plaie, etc. |

Figure 8 Conseils préventifs pour le patient à risque de neutropénie

XI.2 Entérocolite (46)

XI.2.1 Définition

L'entérocolite est une maladie inflammatoire du système digestif qui touche principalement les enfants à cause d'une immaturité de leur système gastro-intestinal, ou les patients immunodéprimés.

Elle se manifeste par une entérite de l'intestin grêle et une colite du colon.

XI.2.2 Causes

Elle peut être causée par des bactéries (*Salmonella*, *Shigella*, *E.Coli*, *Clostridium...*), des virus (rotavirus, enterovirus...), des champignons (*Candida*), des parasites (*Entamoeba histolytica*, *Giarda lamblia...*).

XI.2.3 Symptômes

L'entérocolite se manifeste principalement par des diarrhées fréquentes avec ou sans nausées et vomissements, des douleurs abdominales, de la fièvre, des frissons, et une altération de l'état général. Ces manifestations dépendent de la diffusion de l'agent infectieux ou de ses toxines.

XI.2.4 Entérocolite neutropénique (47)

C'est une entérocolite grave, mais cependant rare, survenant surtout après des chimiothérapies neutropénisantes. Elle semble être la conséquence de la toxicité digestive et d'une surinfection locale à *Clostridium Septicum* suite à une altération de la muqueuse intestinale, ce qui permet aux bactéries commensales du système digestif de devenir pathogènes chez un individu possédant un système immunitaire déficient. L'entérocolite neutropénique peut aussi se manifester par des œdèmes intestinaux, un engorgement des vaisseaux et une interruption de la surface de la muqueuse intestinale. Elle est surtout localisée au niveau du colon droit, et son pronostic dépend de la durée de l'aplasie.

XI.2.5 Diagnostic

L'entérocolite est difficile à diagnostiquer car peu spécifique. On peut la confondre avec une appendicite ou d'autres maladies inflammatoires. Lors du diagnostic clinique on recherche de la fièvre, des douleurs abdominales associées à une neutropénie. On confirmera ce diagnostic à l'aide d'imagerie tel que la tomodensitométrie, la radiographie et les ultra-sons. L'imagerie permet d'établir la nécessité d'une chirurgie.

XI.2.6 Prise en charge de l'entérocolite neutropénique (48)

En première intention, on tâchera de pallier l'aplasie à l'aide d'injection de facteur de croissance et d'introduire une réhydratation intraveineuse associée à une nutrition parentérale, ainsi qu'une administration d'antibiotique à large spectre. Une chirurgie peut être indiquée en cas de perforation intestinale, de saignement incontrôlé ainsi qu'une résection des zones nécrotiques. Cependant, la chirurgie peut exposer à un risque accru de complications infectieuses.

XI.3 Syndrome de fragilité (49)

Nous abordons le terme de syndrome de fragilité dans notre étude pour évoquer des événements indésirables recensés lors des chimiothérapies précédant les injections de docétaxel. Ils peuvent influencer sur la suite de la prise en charge.

XI.3.1 Définition (50)

La Société Française de Gériatrie et de Gérontologie clinique (SFGG) propose de définir la fragilité comme un syndrome clinique. Selon la SFGG, «la fragilité se définit par une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress ». La SFGG considère que « son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'évènements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est considéré comme un déterminant de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome ». L'un des points majeurs justifiant l'intérêt pour le syndrome de fragilité est que « la prise en charge des déterminants de la fragilité pourrait réduire ou retarder ses conséquences ». Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible.

XII Actualité du Docétaxel (51) :

Lettre de ANSM et de l'INCa aux professionnels de santé :



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM
EN LIEN AVEC L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Lettre aux professionnels de santé

15 février 2017

DOCETAXEL- cas d'entérocrites d'issue fatale

Information destinée aux oncologues

Madame, Monsieur,

En août 2016, trois cas d'issue fatale d'entérocrite sur terrain neutropénique sous traitement par docétaxel dans le cadre du traitement du cancer du sein ont été rapportés. Deux autres cas fatals ont été signalés par la suite, en novembre 2016 et en février 2017. Tous ces cas concernaient des femmes, entre 46 et 73 ans, traitées par docétaxel, en monothérapie ou en association, en situation adjuvante ou néo-adjuvante de cancer du sein.

La qualité des lots a été immédiatement contrôlée et elle s'est révélée conforme aux spécifications de l'AMM.

Au cours du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM du 13 septembre 2016, l'ouverture d'une **enquête de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel**, a été demandée. La présentation des résultats de l'enquête est programmée au CTPV du 28 mars 2017.

Le docétaxel est autorisé dans des indications de cancer du sein (adjuvant dans le cancer du sein opérable ; cancer du sein localement avancé ou métastatique), cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate, cancer gastrique, cancer des voies aéro-digestives supérieures. En adjuvant dans le cancer du sein opérable, il est autorisé en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.

Nous vous rappelons que pour toutes les spécialités à base de docétaxel dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante dans le cancer du sein opérable, la spécialité est autorisée en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide. La posologie recommandée est de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC).

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel (nadir en médiane à 7 jours après le traitement). Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée pour atténuer le risque de complications neutropéniques. L'incidence des neutropénies fébriles/neutropénies avec sepsis peut également être augmentée chez les patientes traitées par le trastuzumab en association au docétaxel par rapport à celles traitées par le docétaxel seul.

Une surveillance fréquente de la numération formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m² pour tous les cycles ultérieurs. Le docétaxel est contre-indiqué pour les patients dont le nombre initial de neutrophiles est <1500/mm³.

Le paclitaxel peut constituer une alternative au docétaxel. Cependant, aucune recommandation n'est formulée à date en l'absence d'éléments complémentaires d'investigation permettant d'évaluer le rapport bénéfice / risque dans le cadre du traitement du cancer du sein.

Dr Dominique MARTIN
Directeur général

Dr Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

Pr Norbert IFRAH
Président de l'INCa

Plusieurs cas d'entéocolite d'issue fatale sur terrain neutropénique sont survenus au cours des derniers mois chez des femmes traitées par docétaxel (TAXOTERE® et génériques) en monothérapie ou en association, en situation adjuvante ou néo-adjuvante, pour un cancer du sein. Selon les informations communiquées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), trois de ces cas sont survenus en août 2016 et deux d'entre eux en novembre 2016 et février 2017.

Le contrôle des lots concernés, DOCÉTAXEL ACCORD selon des investigations a permis d'établir que leur qualité était conforme aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Une enquête de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel est réalisée de septembre 2016 à février 2017.

En attendant ces conclusions, l'ANSM et l'INCa recommandent d'éviter temporairement l'utilisation de docétaxel dans les cancers du sein localisés opérables ; le paclitaxel représentant une alternative thérapeutique en situation adjuvante dans cette indication.

Les professionnels de santé peuvent continuer à utiliser le docétaxel dans ses autres indications, avec la plus grande vigilance.

En août 2016, 3 femmes traitées par docétaxel pour un cancer du sein sont décédées suite à une entéocolite sur terrain neutropénique. Deux autres cas fatals ont été rapportés en novembre 2016 et février 2017, dans les mêmes circonstances.

D'âge compris entre 46 et 73 ans, les patientes décédées étaient toutes traitées par docétaxel en monothérapie ou en association, en situation adjuvante ou néo-adjuvante de cancer du sein. Un autre cas d'entéocolite, d'évolution favorable, a également été signalé.

Immédiatement contrôlés, les lots de docétaxel utilisés se sont révélés être conformes aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché.

Bien que le nom des spécialités de docétaxel concernées n'ait pas été indiqué par l'ANSM, il s'agirait du générique commercialisé par le laboratoire Accord. Interrogée par le *Quotidien du médecin*, l'ANSM a réagi, en expliquant que *"plus de la moitié des patientes traitées avec du docétaxel dans le cadre d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante reçoivent une version générique, dont une large majorité provient de ce laboratoire"* et pour l'Agence, *"il n'est donc pas étonnant que toutes les patientes décédées aient reçu le même médicament"*.

L'ANSM réalise des analyses de qualité des lots de toutes les spécialités du docétaxel commercialisées en France, ainsi qu'elle a initié à l'échelle européenne une évaluation sur les colites et chocs septiques induits par le docétaxel.

XII.1 Résultats de l'enquête du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTVP) au 28 mars 2017

Ces signaux de pharmacovigilance ont conduit l'ANSM à ouvrir une enquête concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel, en septembre 2016.

Les résultats des investigations sont présentés le 28 mars 2017 au Comité technique de pharmacovigilance.

Les résultats de l'enquête instruite par l'ANSM montrent que de 1996 à septembre 2017, 187 cas de colites ou chocs septiques ont été recensés dont 48 ont mené à un décès, ce qui représente un taux de l'ordre de 1 patient pour 10 000 traités. Cette enquête nationale de pharmacovigilance est poursuivie et étendue aux spécialités à base de paclitaxel et le CTVP recommande d'étendre l'enquête à tous les effets indésirables du docétaxel. Les recommandations de restriction de l'utilisation du docétaxel sont poursuivies dans l'indication du cancer du sein localisé, opérable en situation adjuvante.

XII.2 Spécialités contenant du docétaxel

Le docétaxel est un antinéoplasique hospitalier très utilisé.

En France, le docétaxel est commercialisé à l'hôpital sous le nom de TAXOTERE® (*Titulaire de l'AMM : Aventis Pharma SA.*).

Plusieurs génériques de ce médicament sont disponibles :

- DOCÉTAXEL KABI (supprimé)
- DOCÉTAXEL TEVA (supprimé)
- DOCÉTAXEL ACCORD
- DOCÉTAXEL EG
- DOCÉTAXEL ARROW
- DOCÉTAXEL EBEWE
- DOCÉTAXEL HOSPIRA
- DOCÉTAXEL PFIZER
- DOCÉTAXEL INTAS PHARMACEUTICALS (sup)

XII.3 Recommandations de l'ANSM sur le docétaxel dans les chimiothérapies adjuvantes du cancer du sein

Dans toutes ses autres indications, le docétaxel peut continuer à être utilisé, avec la plus grande vigilance. Chaque indication doit être individuellement évaluée avec information des patients sur les différentes options thérapeutiques.

A l'échelle nationale :

Sans attendre les conclusions du rapport d'évaluation, l'ANSM et l'INCa **recommandent**, par mesure de précaution et après consultation de professionnels de santé, **d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés et opérables**. Des établissements de santé ont déjà pris cette initiative, comme l'Institut Gustave Roussy dès le mois d'août dernier et l'Institut Curie depuis le 16 février 2017, selon leur communiqué.

L'ANSM recommande une posologie limitée du docétaxel à 75 mg/m² par cycle, associée à une prophylaxie systématique par G-CSF, une surveillance régulière de la NFS et une contre-indication de son utilisation si les PNN sont inférieurs à 1500/mm³.

Au Centre François Baclesse :

Le Centre François Baclesse a publié une note de service le 16 février 2017 à l'intention de ses professionnels de santé. Cette note précise le cadre de l'utilisation du docétaxel en y augmentant ses contraintes de prescription.



DIRECTION GENERALE
Directeur général
Pr Khaled MEFLAH

SECRETARIAT DE DIRECTION
Tél : 02 31 45 50 00

Destinataires :
A l'attention des professionnels de santé
Centre François Baclesse

Caen, le 16 février 2017

N/REF : KM/MpD – 2017-02-005

NOTE DE SERVICE N°005-2017

Traitement du cancer du sein par Docetaxel

Suite à la médiatisation des cas d'entérocolites d'issue fatale de patientes traitées par Docetaxel pour un cancer du sein, nous proposons la conduite à tenir suivante à la lecture des informations communiquées par l'ANSM :

- Rassurer les patientes en leur indiquant qu'aucun lien n'a été formellement établi entre le Docetaxel et les événements survenus. Par ailleurs il faut rappeler que ces événements peuvent survenir dans les jours qui suivent l'administration, écartant le risque d'une toxicité tardive.
- Deux situations peuvent être distinguées :

1 - Pour les patientes ayant débuté leur traitement par Docetaxel : leur proposer si elles le souhaitent l'alternative par Paclitaxel (schéma hebdomadaire). Si elles s'y opposent (et il faudra le tracer dans le dossier médical), la poursuite du Docetaxel est possible dans le cadre des recommandations de l'ANSM, soit :

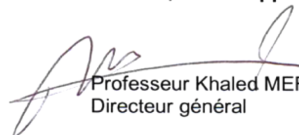
- Une posologie limitée 75 mg/m² par cycle associée à une prophylaxie systématique par G-CSF.
- Une surveillance régulière de la NFS et une contre-indication de l'utilisation du Docetaxel si les PNN sont <1500 /mm³

2- Pour les patientes n'ayant pas été traitées par Docetaxel : privilégier l'administration de Paclitaxel hebdomadaire, que la patiente présente ou non des facteurs de fragilité.

Par ailleurs, le Docetaxel étant utilisé au Centre dans le protocole EPI/DOC (sein néo-adjuvant), une réflexion va être rapidement menée au sein de l'UCP sein sur la poursuite de son utilisation en néo-adjuvant.

Nous sommes bien conscients de l'impact potentiel de ces recommandations sur l'organisation de l'Hospitalisation de Jour, les ajustements devant se faire en coordination étroite avec la Direction Générale.

Nous rappelons par ailleurs que ces recommandations ne concernent que le cancer du sein puisqu'aucun événement similaire n'a, à notre connaissance, été rapporté dans d'autres localisations tumorales.


Professeur Khaled MEFLAH
Directeur général

3 avenue général Harris • BP 5026 • 14076 CAEN Cedex 05 • FRANCE

Tél. : +33(0)2 31 45 50 50 • Fax : +33(0)2 31 45 50 18 • cfbcaen@baclesse.unicancer.fr • www.baclesse.fr

Les Centres de Lutte Contre le Cancer assurent les missions des établissements de santé et celles du service public hospitalier, dans le domaine de la cancérologie. Centre autorisé à recevoir dons & legs.
Code NAF : 8610 Z • N° SIRET : 78070959800012

XII.4 Alternative au docétaxel

Dans ce contexte, le paclitaxel constitue une alternative thérapeutique au docétaxel en situation adjuvante dans le cancer du sein localisé et opérable.

XII.5 Modifications des protocoles de chimiothérapie suite aux recommandations de l'ANSM concernant le docétaxel

Modifications concernant les protocoles utilisant le docétaxel dans la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein pour les patients n'ayant pas encore débuté leur traitement au CFB :

- 3 FEC 100* + 3 Docétaxel → 3 FEC 100 + 12 Paclitaxel hebdo
- 3 FEC 100* + 3 Docétaxel - Trastuzumab → 3 FEC 100 +12 Paclitaxel hebdo - 3 Trastuzumab/3sem**
- 4 Docétaxel - Cyclophosphamide → 12 Paclitaxel Hebdo

* : ou EC 100, suite à la suppression du 5-FU pour cause de complication digestive.

(Objectif de suppression du 5-FU est d'éviter toutes complications graves digestive lié à un déficit en DPD (DihydroPyrimidine Deshydrogénase).

** : Le trastuzumab sera administré toutes les 3 semaines.

Ces modifications ont été appliquées à partir du 1er mars 2017.

Information du 5 Juillet 2017

Le 5 juillet 2017, l'INCa et l'ANSM lèvent la recommandation d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans le traitement du cancer du sein infiltrant non métastatique, prise à titre de précaution en février 2017.

Objectifs de l'étude :

Le traitement adjuvant du cancer du sein par docétaxel est associé à un risque de neutropénie fébrile qui s'associe à une augmentation de la morbidité, comme dans les cas d'entérocolite d'issue fatale répertoriés en France.

L'objectif de cette étude est de faire un point sur les conditions d'utilisation et de prescription du docétaxel au centre François Baclesse dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante, à l'aide d'un recueil nous permettant un suivi des effets indésitables.

PARTIE II : Matériel et méthodes

I Objectifs

I.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de faire un état des lieux sur l'utilisation du docétaxel dans la prise en charge dans un contexte adjuvant du cancer du sein au Centre François Baclesse, avec une évaluation des risques de son utilisation et de la meilleure façon d'encadrer sa prescription.

I.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire est d'évaluer le paclitaxel, traitement de substitution du docétaxel et de les comparer afin d'établir les avantages et inconvénients de l'un par rapport à l'autre.

II Patients et méthodes

II.1 Patients

Dans notre évaluation, nous avons recueilli les informations concernant une population de femmes et d'hommes touchés par le cancer du sein au CFB en situation adjuvante via le logiciel DxCare® (éditeur : Médasys®). Les patients inclus dans l'étude ont suivi l'intégralité de leur traitement par FEC 100 pour les deux protocoles à base de FEC et au moins une injection de docétaxel. Le protocole DC (Docétaxel Cyclophosphamide) est inclus à partir d'une cure de chimiothérapie mais il faut au moins qu'une injection de docétaxel ait eu lieu en 2016. Pour faciliter l'interprétation, nous avons exclu de l'échantillon les patientes dont le recueil de données était insuffisant, les femmes faisant partie d'un essai thérapeutique ainsi que le seul homme de la population. Au terme de l'inclusion, l'échantillon final comporte donc 243 femmes âgées de 27 à 81 ans en 2016.

II.2 Méthodes

Nous avons analysé de façon rétrospective les informations présentes dans les dossiers patients, les rapports de prise en charge et d'hospitalisation présents dans la base de données du CFB via le logiciel DxCare®. Les informations collectées sont des données biologiques et cliniques que nous avons reportées dans un tableur Excel® afin de procéder à une analyse statistique.

II.2.1 Recueil des données

Le recueil de données a été réalisé de mai à septembre 2017.

Pour effectuer cette étude, on relève différentes données pour chaque patient :

- Données épidémiologiques : âge, sexe.
- Données biologiques : hémoglobine, PNN, ALAT, ASAT, PAL et bilirubine totale.
- Données cliniques : facteurs de fragilités, interactions médicamenteuses, prophylaxie par facteur de croissance, effets indésirables.
- Données relatives aux traitements : type de protocole, réduction de dose, arrêt de traitement, hospitalisation.

Les données relatives aux chimiothérapies ont été recueillies via le logiciel Chimio® (éditeur : Computer Engineering®).

II.2.2 Analyse des données

Les données recueillies ont été analysées dans un tableur Excel®.

Pour les analyses univariées les tests utilisés étaient :

- Test de Chi² pour les variables qualitatives, lorsque les hypothèses d'effectifs théoriques > 5 étaient respectées.
- Test de Fisher pour les variables qualitatives, lorsque ces hypothèses n'étaient pas vérifiées.
- Test d'ANOVA (Analysis of variance) pour les variables quantitatives.

Pour les mesures d'effets ajustés (effets propres) sur l'onglet « Tests d'hypothèses », les effets des variables ont été mesurés dans une régression logistique avec des Z-tests.

Les données alors obtenues sont considérées comme statistiquement significatives lorsque $p < 0,05$.

Les résultats sont exprimés dans un premier de temps de façon brut dans la partie « III résultats » puis discutés dans la partie « IV discussions ».

PARTIE III : Etude rétrospective

I Résultats selon le protocole

I.1 Répartition :

Les patientes sont réparties selon leur protocole de chimiothérapie utilisé. Dans le premier groupe, 155 femmes ont reçu le protocole standard 3FEC 100 + 3 docétaxel 100 mg/m². Dans le second, 65 ont reçu du trastuzumab dans le même temps que le docétaxel. Le dernier groupe est composé de 23 femmes qui ont reçu 4 docétaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide.

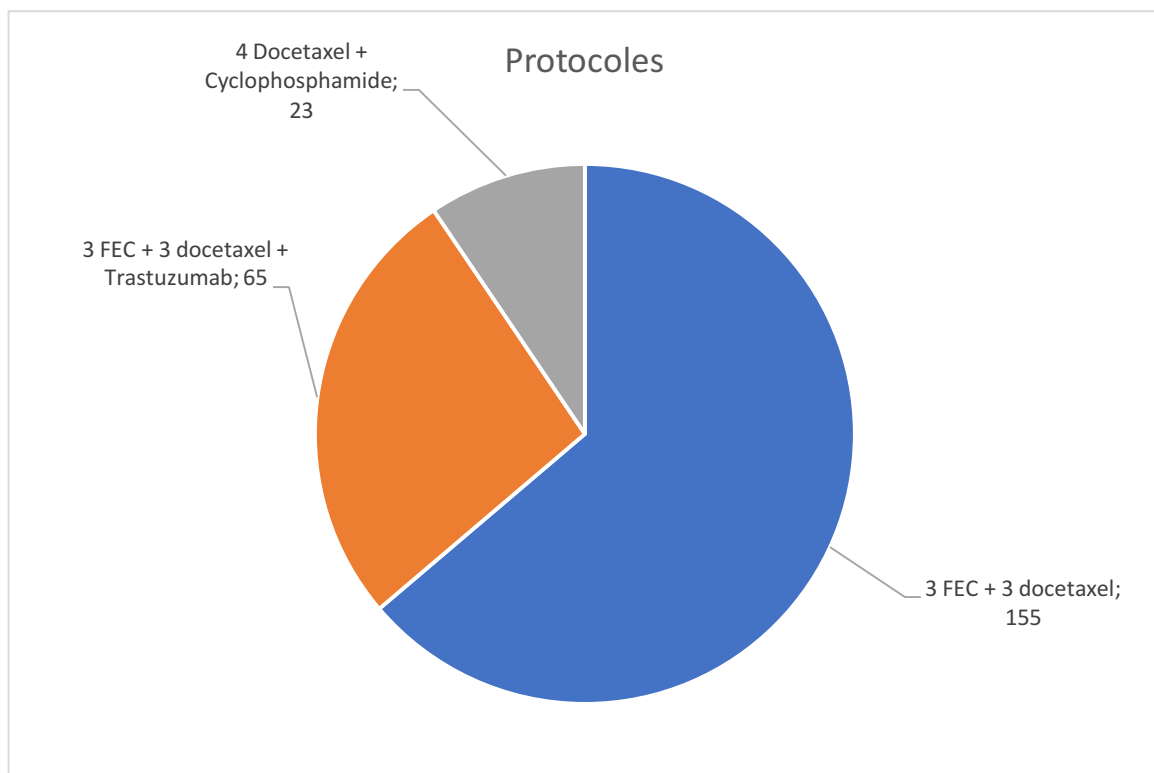


Figure 9 Répartition des patients selon le protocole

Tableau 4 Caractéristiques des populations par protocole

| | 3 FEC 100 + 3 Docétaxel | 3 FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | 4 Docétaxel + Cyclophosphamide | Total |
|------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|-----------|
| Effectif | 155 | 65 | 23 | 243 |
| Age | 27-74 ans | 29-72 ans | 51-81 ans | 27-81 ans |
| Moyenne d'âge | 54,9 ans | 51,1 ans | 68,4 ans | 55,2 ans |
| Ecart type | 10,4 ans | 10,4 ans | 8,9 ans | 11,2 ans |

Ce tableau nous permet de bien observer que les deux premiers protocoles ont sensiblement les mêmes caractéristiques au niveau de l'âge, contrairement au dernier protocole que l'on retrouvera chez des patientes plus âgées ou présentant des fragilités, en particulier des comorbidités cardiaques contre-indiquant l'administration d'anthracyclines.

L'effectif du dernier protocole étant significativement plus faible que les deux autres, cela nous empêchera de conclure de façon affirmative à des différences entre ces protocoles lors de test les comparant.

I.2 Facteurs de fragilité

Pour les deux premiers protocoles précédés par le FEC100, les effets indésirables sont répertoriés pour trois grandes familles : les effets indésirables hématologiques, digestifs et neurologiques. Ces effets indésirables sont considérés comme des facteurs de fragilités.

Tableau 5 Facteurs de fragilité en fonction des protocoles

| | 3FEC 100 + 3 Docétaxel | 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | Total |
|-----------------------|---------------------------|--|------------------|
| Effets hématologiques | 114 / 73,5% (20) | 52 / 80% (15) | 166 / 75,5% (35) |
| Effets digestifs | 115 / 74,2% (2) | 50 / 76,9% (1) | 165 / 75% (3) |
| Effets neurologiques | 25 / 16,1% (1) | 9 / 13,8% (1) | 34 / 15,5% (2) |

Nombre de cas / Pourcentage (cas de grade 3/4)

Il n'y a pas de différence significative dans les résultats entre les deux groupes, ce qui s'explique par le fait que les patientes ont, à ce niveau de résultat, eu le même traitement.

I.3 Interactions médicamenteuses

Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Les traitements pouvant altérer le fonctionnement de ce cytochrome ont été répertoriés car ils peuvent amener à des variations de concentration du docétaxel pouvant favoriser une augmentation des effets indésirables. Les antifongiques, les inhibiteurs protéasiques et les antibiotiques de la famille des macrolides sont responsables de son altération avec un effet inducteur ou inhibiteur. Aucun inhibiteur protéasique n'a été recensé.

Tableau 6 Interactions médicamenteuses en fonction des protocoles

| | 3 FEC 100 + 3 Docétaxel | 3 FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | 4 Docétaxel + Cyclophosphamide |
|--------------|----------------------------|---|-----------------------------------|
| Antifongique | 14 (9%) | 9 (13,8%) | 1 (4,3%) |
| Macrolide | 1 (0,64%) | 1 (1,55%) | 2 (8,7%) |

Nombre de cas / (Pourcentage)

I.4 Hospitalisation

L'hospitalisation est la conséquence d'un ou plusieurs effets indésirables, dans la plupart des cas de grade 3/4. Pour chaque hospitalisation l'utilisation d'une prophylaxie par facteur de croissance a été recherché.

Tableau 7 Nombre d'hospitalisation en fonction des protocoles

| | 3FEC 100 + 3 Docétaxel | 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | 4 Docétaxel + Cyclophosphamide |
|---|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Hospitalisation | 11 / (7,1%) | 5 / (7,7%) | 3 / (13%) |
| Sans présence de prophylaxie par G- CSF | 2 | 1 | 0 |

Nombre de cas / (Pourcentage)

Le nombre d'hospitalisation n'est pas significativement différente selon le type de protocole utilisé.

I.5 Prophylaxie par facteur de croissance

La prophylaxie par facteur de croissance doit être systématique chez les patientes âgées de plus de 65 ans ou ayant eu des antécédents de neutropénie. Le tableau répertorie les femmes ayant reçu au moins une injection de facteur de croissance selon leurs protocoles de chimiothérapie.

Tableau 8 Prophylaxie par facteur de croissance en fonction des protocoles

| | 3FEC 100 + 3 Docétaxel | 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | 4 Docétaxel + Cyclophosphamide |
|-----------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Facteur de croissance | 72 / (46,5%) | 33 / (50,8%) | 19 / (82,6%) |
| Chez les femmes de + 65 ans | 29 sur 31 / (94%) | 7 sur 8 / (88%) | 16 sur 17 / (94%) |

Nombre de cas / (Pourcentage)

On remarque que la recommandation pour les femmes de 65 ans et plus sur la prophylaxie par facteur de croissance est globalement respectée seulement 4 femmes sur 56 soit 7% n'ont pas eu de prophylaxie. Ceci peut s'expliquer par différentes raisons, un manque de données dans le recueil des données, un refus de la patiente...

I.6 Les effets indésirables

Les effets indésirables ont été répertoriés de façon quantitative en fonction de chaque protocole. En prenant en compte tous les grades, puis en se concentrant sur les grades 3/4.

Tableau 9 Nombre d'EI en fonction du type de protocole

| | 3FEC 100 + 3 Docétaxel | 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | 4 Docétaxel + Cyclophosphamide |
|-------------------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Nombre d'EI différents | | | |
| 0 | 3 / (1,9%) | 0 / (0%) | 0 / (0%) |
| 1 à 5 | 61 / (39,4%) | 16 / (24,6%) | 7 / (30,4%) |
| 6 à 10 | 78 / (50,3%) | 41 / (63,1%) | 15 / (65,2%) |
| Plus de 10 | 13 / (8,4%) | 8 / (12,3%) | 1 / (4,3%) |
| Nombre d'EI de grade 3/4 différents | | | |
| 0 | 123 / (79,4%) | 42 / (64,6%) | 16 / (69,6%) |
| 1 | 27 / (17,4%) | 16 / (24,6%) | 6 / (26,1%) |
| 2 | 4 / (2,6%) | 4 / (6,2%) | 0 / (0%) |
| 3 | 1 / (0,6%) | 3 / (4,6%) | 1 / (4,3%) |

Nombre de cas / (Pourcentage)

Le taux d'incidence des effets indésirables n'est pas différent de façon significative selon les protocoles. En théorie les toxicités de grade 3/4 mènent à une réduction de dose ou un arrêt de traitement. 25,5% des patients ont été touché par un EI de grade 3/4, et pour les trois types de protocoles il n'y a pas de différence significative sur leurs incidences.

I.7 Réduction de dose et arrêt de traitement

Ont été répertoriés le nombre de réductions de la posologie du docétaxel au cours des cycles de chimiothérapies et les arrêts (définitifs ou ayant été substitués par du paclitaxel) du docétaxel.

Tableau 10 Réduction et arrêt de traitement selon les protocoles

| | 3FEC 100 + 3 Docétaxel | 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | 4 Docétaxel + Cyclophosphamide | Total |
|---------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|--------------|
| Réduction de posologie | 27 / (17,4%) | 13 / (20%) | 6 / (26,1%) | 46 / (18,9%) |
| Arrêt de traitement | 8 / (5,2%) | 1 / (1,5%) | 10 / (43,5%) | 19 / (7,8%) |

Nombre de cas / (Pourcentage)

Ce tableau nous montre que la réduction de posologie est homogène selon le traitement, alors que le nombre d'arrêt de traitement est significativement plus important pour le protocole 4 Docétaxel + Cyclophosphamide ($p < 1e^{-6}$). Cela s'explique par une population plus âgée et présentant des facteurs de fragilité.

Tableau 11 Réduction et arrêt de traitement en fonction de l'EI

| Cause | Réduction de dose | Arrêt de traitement |
|--|-------------------|---------------------|
| Toxicité cutanée | 10 / (21,7%) | 1 / (5,3%) |
| Toxicité générale | 21 / (45,7%) | 7 / (36,8%) |
| Neutropénie | 2 / (4,3%) | 1 / (5,3%) |
| Toxicité digestive | 2 / (4,3%) | 2 / (10,5%) |
| Neuropathie | 1 / (2,2%) | 0 / (0%) |
| Infection | 1 / (2,2%) | 1 / (5,3%) |
| Mauvaise tolérance aux FEC | 2 / (4,3%) | 0 / (0%) |
| Douleurs | 1 / (2,2%) | 0 / (0%) |
| Asthénie + amaigrissement | 1 / (2,2%) | 0 / (0%) |
| Comorbidité, Age, AEG (Altération Etat Général) | 1 / (2,2%) | 0 / (0%) |
| Non défini | 4 / (8,7%) | 3 / (15,8%) |
| Demande de la patiente | 0 / (0%) | 4 / (21%) |

Nombre de cas / (Pourcentage)

La toxicité générale est la cause principale d'arrêt de traitement et de réduction de dose, cette cause englobe un ensemble de toxicité les plus fréquentes. On retiendra la toxicité cutanée comme facteur de réduction de dose principal.

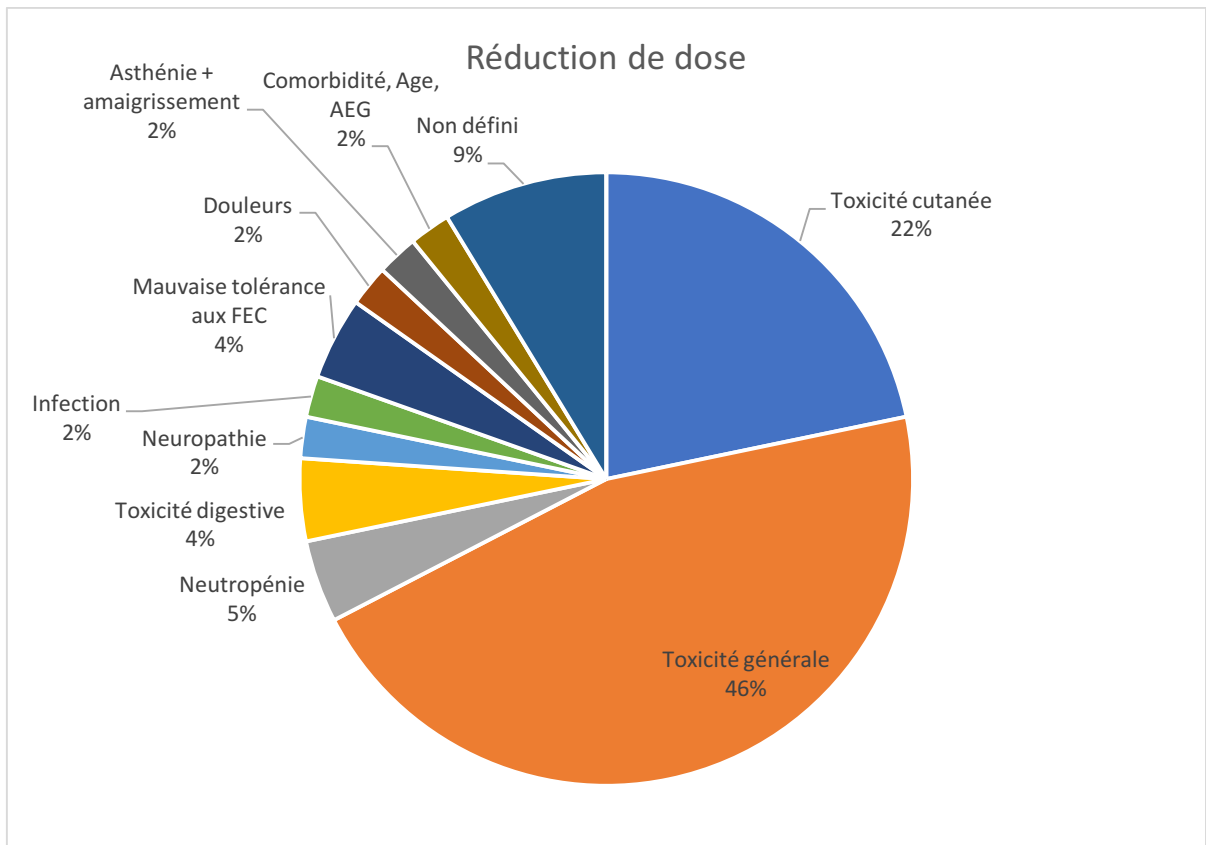


Figure 10 Proportion des causes responsables de réduction de dose

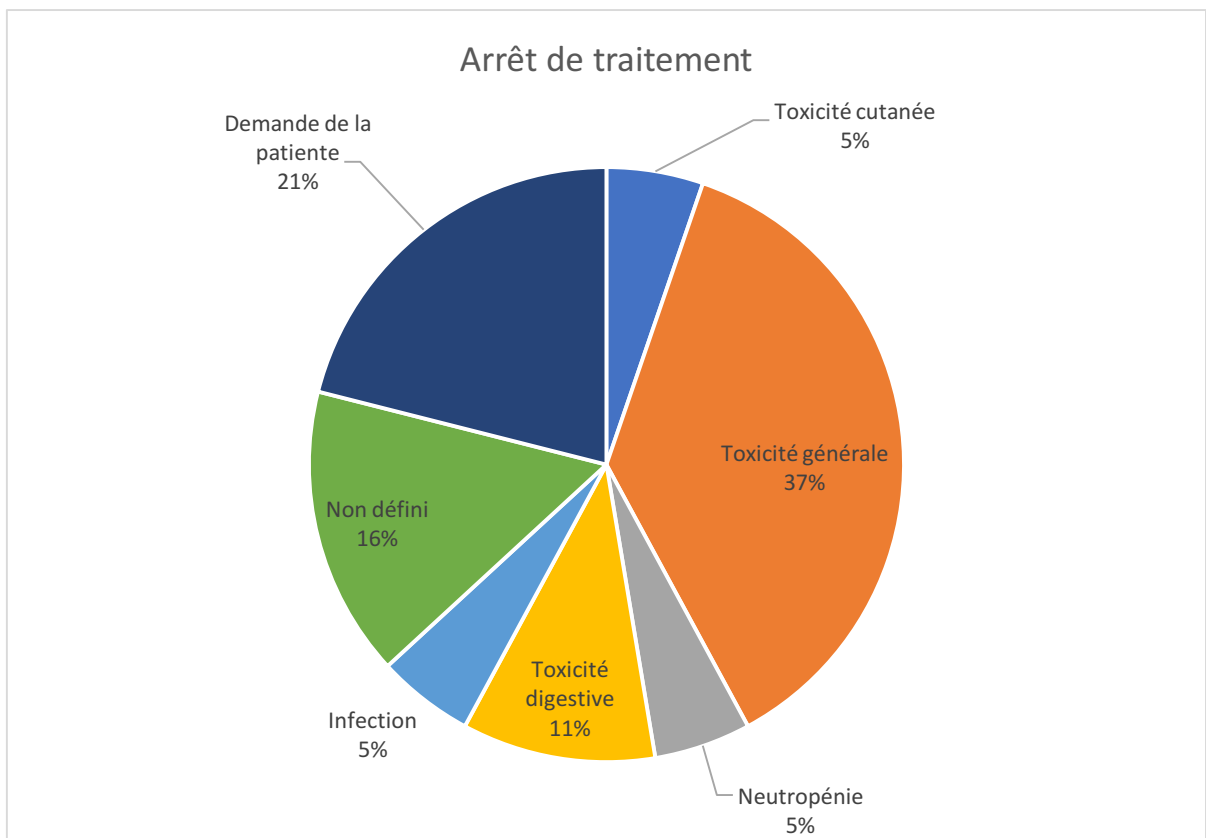


Figure 11 Proportion des causes responsables d'arrêt de traitement

II Résultats selon l'âge

II.1 Répartition

Pour l'exploitation des résultats, deux classes d'âge ont été choisies : les femmes âgées de 69 ans et moins et les femmes de 70 ans et plus. Le tableau ci-dessous montre les effectifs recensés en fonction des trois protocoles de chimiothérapie.

Tableau 12 Répartition des patients en fonction de l'âge et du protocole

| | 69 ans et moins | 70 ans et plus | Totaux |
|--|-----------------|----------------|---------------|
| 3FEC 100 + 3 Docétaxel | 147 / (66,5%) | 8 / (36,4%) | 155 / (63,5%) |
| 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab | 63 / (28,5%) | 2 / (9,1%) | 65 / (26,7%) |
| 4 Docétaxel + Cyclophosphamide | 11 / (5%) | 12 / (54,5%) | 23 / (9,5%) |
| Totaux | 221 / (90,9%) | 22 / (9,1%) | 243 / (100%) |

Nombre de femmes / (Pourcentage de femme dans la classe d'âge)

Ce tableau montre que le protocole 4 docétaxel + cyclophosphamide est prépondérant dans le traitement des femmes de 70 ans et plus alors qu'il représente moins de 10% des protocoles utilisés. Pour rappel, les critères de choix de ce protocole sont l'âge et les contre-indications aux anthracyclines.

II.2 Effets indésirables selon l'âge

Pour évaluer le nombre d'effets indésirables selon l'âge, nous les avons classés en 4 catégories de fréquence : 0 EI, 1 à 5 EI, 6 à 10 EI, plus de 10 EI.

Tableau 13 Nombre d'EI en fonction de l'âge

| Nombre d'EI différents | 69 ans et moins | 70 ans et plus | Totaux |
|------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| 0 | 3 (1,4%) | 0 (0%) | 3 (1,2%) |
| 1 à 5 | 78 (35,3%) | 6 (27,3%) | 84 (34,6%) |
| 6 à 10 | 119 (53,8%) | 15 (68,2%) | 134 (55,1%) |
| Plus de 10 | 21 (9,5%) | 1 (4,5%) | 22 (9,1%) |

Nombre de femmes / (Pourcentage de femme dans la classe d'âge)

Il n'y a pas de différences significatives sur le nombre d'EI en fonction de l'âge.

Puis en se penchant sur les EI de grade 3/4 en les classant de 0 à 3.

Tableau 14 Nombre d'EI de grade 3/4 en fonction de l'âge

| Nombre d'EI grade 3/4 | 69 ans et moins | 70 ans et plus | Totaux |
|-----------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| 0 | 164 (74,2%) | 17 (77,3%) | 181 (74,5%) |
| 1 | 45 (20,4%) | 4 (18,2%) | 49 (20,2%) |
| 2 | 8 (3,6%) | 0 (0%) | 8 (3,3%) |
| 3 | 4 (1,8%) | 1 (4,5%) | 5 (2,1%) |

Nombre de femmes / (Pourcentage de femme dans la classe d'âge)

Il n'y a pas de différences significatives sur le nombre d'EI de grade 3/4 en fonction de l'âge.

II.3 Réduction de dose et arrêt de traitement

Il a été relevé le nombre d'arrêts du traitement afin de déterminer si ces derniers étaient en relation avec l'âge des patients et la réduction de posologie du docétaxel.

Tableau 15 Réduction de dose et arrêt de traitement en fonction de l'âge

| | 69 ans et moins | 70 ans et plus | Totaux |
|------------------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Réduction de posologie | 40 (18,1%) | 6 (27,3%) | 46 (18,9%) |
| Arrêt de traitement | 12 (5,4%) | 7 (31,8%) | 19 (7,8%) |

Nombre de femmes / (Pourcentage de femme dans la classe d'âge ayant subi une réduction ou un arrêt)

La réduction de posologie en fonction de l'âge du patient n'est pas significative alors que le nombre d'arrêt de traitement est significativement plus important pour les patients de 70 ans et plus ($p < 10^{-3}$).

III Fréquence des EI tout grade et grade 3/4

III.1 Tableau récapitulatif des EI selon leurs fréquences

Tableau 16 Récapitulatif des EI selon leurs fréquences

| Catégorie d'EI | Description de l'EI | Nombre de patientes pour lesquelles l'EI a été reporté au moins une fois | Nombre de patientes pour lesquelles l'EI a été reporté au moins une fois avec un grade 3/4 |
|---|---------------------|--|--|
| Affection hématologique et du système lymphatique | Neutropénie | 37 | 16 |

| | | | |
|---|---|-----|----|
| Affection hématologique et du système lymphatique | Neutropénie fébrile | 21 | 15 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie | 135 | 9 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgies | 130 | 8 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgie | 108 | 7 |
| Affections gastro-intestinales | Stomatite | 119 | 5 |
| Affections de la peau et du tissu sous cutané | Réactions cutanées | 104 | 4 |
| Affection du système nerveux | Dysgueusie | 95 | 3 |
| Infections et infestations | Infection associée à une neutropénie de grade 4 | 3 | 3 |
| Affection du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique | 39 | 2 |
| Affections gastro-intestinales | Douleur abdominale | 34 | 2 |
| Affections de la peau et du tissu sous cutané | Alopécie | 24 | 2 |
| Affections de la peau et du tissu sous cutané | Altération des ongles | 22 | 2 |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée | 73 | 1 |
| Infections et infestations | Inféctions (septicémie, pneumonie d'évolution fatale) | 60 | 1 |
| Affections respiratoires, | Dyspnée | 21 | 1 |

| | | | |
|---|--|-----|---|
| thoraciques et médiastinales | | | |
| Affections gastro-intestinales | Oesophagite | 4 | 1 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleur thoracique d'origine non cardiaque | 2 | 1 |
| Affection hématologique et du système lymphatique | Anémie | 187 | 0 |
| Investigations | Elévation des ALAT | 55 | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleurs | 56 | 0 |
| Affections vasculaires | Hémorragie | 54 | 0 |
| Investigations | Elévation des PAL | 44 | 0 |
| Affections gastro-intestinales | Constipation | 41 | 0 |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | 35 | 0 |
| Investigations | Elévation des ASAT | 35 | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Rétention Hydrique | 20 | 0 |
| Affections gastro-intestinales | Vomissements | 15 | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Réaction au site d'injection | 13 | 0 |
| Affections cardiaques | Arythmie | 4 | 0 |
| Affections vasculaires | Hypotension | 3 | 0 |

Les neutropénies fébriles ou non, sont les EI de grade 3/4 les plus fréquents.

III.2 Neutropénies répertoriées selon les protocoles de chimiothérapie avec ou sans la présence d'une prophylaxie par facteur de croissance

Tableau 17 Neutropénies en fonction du protocole et de la présence de prophylaxie

| | 3FEC 100 + 3 Docétaxel n = 155 | 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab n = 65 | 4 Docétaxel + Cyclophosphamide n = 23 | Totaux n = 243 |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|---|-------------------|
| Neutropénie reportée | 26 (16,8%) | 22 (33,8%) | 5 (21,7%) | 53 (21,8%) |
| -Sans prophylaxie | 13 (8,3%) | 15 (23,1%) | 1 (4,3%) | 29 (11,9%) |
| -Avec prophylaxie | 13 (8,3%) | 7 (10,7%) | 4 (17,4%) | 24 (9,8%) |
| Neutropénie grade 3/4 reportée | 15 (9,7%) | 12 (18,5%) | 2 (8,7%) | 29 (11,2%) |
| -Sans prophylaxie | 9 (5,8%) | 11 (16,9%) | 0 (0%) | 20 (8,2%) |
| -Avec prophylaxie | 6 (3,9%) | 1 (1,53%) | 2 (8,7%) | 9 (3,7%) |

Nombre de patient / (Pourcentage de patient)

Le taux de neutropénie reporté est plus important pour les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie par facteur de croissance, la différence observée n'est statistiquement pas significative.

IV Interactions médicamenteuses

La présence de médicaments pouvant interagir avec le cytochrome P450 3A4 a été recherché. En se concentrant principalement sur les inhibiteurs enzymatiques comme les antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine) ainsi que les inhibiteurs protéasiques (traitements VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine). Ces inhibiteurs enzymatiques peuvent augmenter la concentration en docétaxel et ainsi majorer leurs effets indésirables. Aucun traitement VIH n'a été répertorié.

IV.1 Nombre d'effets indésirables en fonction de la présence ou non d'inhibiteur du CYP3A4

Ce tableau permet de recenser la fréquence du nombre d'EI selon la présence ou non d'inhibiteur du CYP3A4.

Tableau 18 Nombre d'EI en fonction de la présence d'inhibiteur du CYP3A4

| Nombre d'EI différents | Pas d'inhibiteur du CYP3A4 | Inhibiteur du CYP3A4 |
|------------------------|----------------------------|----------------------|
| 0 | 3 (1,4%) | 0 (0%) |
| 1 à 5 | 77 (35,8%) | 7 (25%) |
| 5 à 10 | 120 (55,8%) | 14 (57,6%) |
| Plus de 10 | 15 (7%) | 7 (25%) |

Nombre de patient / (Pourcentage de patient)

Le test de Fisher permet de dire que la présence d'inhibiteur du CYP3A4 a une influence sur le nombre d'effets indésirables présent ($p < 0,05$). En présence d'inhibiteur du CYP3A4 le nombre d'EI est plus important. Mais l'utilisation des inhibiteurs du CYP3A4 est justifiée puisqu'ils sont prescrits dans le traitement des effets indésirables secondaires aux traitements anticancéreux (mucite, infections), par ailleurs le risque est probablement faible car leurs utilisations se font le plus souvent de façon locale.

IV.2 Nombre d'effets indésirables de grade 3/4 en fonction de la présence ou non d'inhibiteur du CYP3A4

Tableau 19 Nombre EI de grade 3/4 en fonction de la présence d'inhibiteur du CYP3A4

| Nombre d'EI différents grade 3/4 | Pas d'inhibiteur du CYP3A4 | Inhibiteur du CYP3A4 |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------|
| 0 | 164 (76,3%) | 17 (60,7%) |
| 1 | 39 (18,1%) | 10 (35,7%) |
| 2 | 7 (3,3%) | 1 (3,6%) |
| 3 | 5 (2,4%) | 0 (0%) |

Nombre de patient / (Pourcentage de patient)

Le test de Fisher ne permet pas de déterminer que la présence d'inhibiteur du CYP3A4 a une influence sur le nombre d'effets indésirables de grade 3/4.

IV.3 Réduction de dose et arrêt de traitement en fonction de la présence ou non d'inhibiteur du CYP3A4

Tableau 20 Réduction de dose ou arrêt de traitement en fonction de la présence de CYP3A4

| | Pas d'inhibiteur du CYP3A4 | Inhibiteur du CYP3A4 |
|---------------------|----------------------------|----------------------|
| Réduction de dose | | |
| -Oui | 39 (18,1%) | 7 (25%) |
| -Non | 176 (81,9%) | 21 (75%) |
| Arrêt de traitement | | |
| -Oui | 18 (8,4%) | 1 (3,6%) |
| -Non | 197 (91,6%) | 27 (96,4%) |

Nombre de patient / (Pourcentage de patient)

La réduction de dose ou l'arrêt de traitement n'est pas significativement différent selon la présence ou non d'inhibiteur du CYP 3A4.

V Effets ajustés sur l'âge et le type de protocole

V.1 Sur le risque de réduction de dose

Tableau 21 Effets ajustés sur le risque de réduction de dose

| | Sur le risque de réduction de dose | | |
|---|------------------------------------|-------------------------|---------|
| | Odd-ratio | Intervalle de confiance | p-value |
| Age | | | |
| 69 ans et moins | - | - - | - |
| 70 ans et plus | 1,5 | 0,4 4,7 | NS |
| Protocole | | | |
| 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) | - | - - | - |
| 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) + Trastuzumab | 1,2 | 0,6 2,5 | NS |
| 4 Docétaxel (75 mg/m ²) + Cyclophosphamide | 1,4 | 0,4 4,3 | NS |

Le risque de réduction de dose pour les patientes de 70 ans et plus est 1,5 fois plus important que pour celles de 69 ans et moins. Cependant cette majoration n'est pas significative.

V.2 Sur le risque d'arrêt de traitement

Tableau 22 Effets ajustés sur le risque d'arrêt de traitement

| | Sur le risque d'arrêt de traitement | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Odd-ratio | Intervalle de confiance | p-value |
| Age | | | |
| 69 ans et moins | - | - - | - |
| 70 ans et plus | 2,0 | 0,48 7,6 | NS |
| Protocole | | | |
| 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) | - | - - | - |
| 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) + Trastuzumab | 0,3 | 0,0 1,6 | NS |
| 4 Docétaxel (75 mg/m ²) + Cyclophosphamide | 10,2 | 2,9 37,3 | p < 1e-3 |

Le risque d'arrêt de traitement est significativement plus important pour le protocole 4 Docétaxel - Cyclophosphamide que pour les deux autres protocoles avec un odd-ratio de 10,2. Ce risque est aussi plus important pour les femmes de 70 ans et plus mais il n'est pas significatif malgré une fragilité plus importante pour cette population.

V.3 Sur le risque d'effets indésirables de grade 3/4

Tableau 23 Effets ajustés sur le risque EI de grade 3/4

| | Sur le risque d'EI de grade 3/4 | | |
|--|---------------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Odd-ratio | Intervalle de confiance | p-value |
| Age | | | |
| 69 ans et moins | - | - - | - |
| 70 ans et plus | 0,7 | 0,2 2,2 | NS |
| Protocole | | | |
| 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) | - | - - | - |
| 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) + Trastuzumab | 2,1 | 1,1 4,0 | p < 0,05 |
| 4 Docétaxel (75 mg/m ²) + Cyclophosphamide | 2,0 | 0,6 6,0 | NS |

Le risque d'apparition d'effet indésirable de grade 3/4 est significativement plus important dans le protocole FEC-D avec le trastuzumab que dans les deux autres protocoles. L'âge n'est pas un facteur significatif sur l'apparition de ce risque.

VI Effets ajustés, avec les effets des comorbidités

Les comorbidités retenus sont les effets indésirables d'origine digestive, hématologique et neurologique observés à l'issue des injections de FEC 100. Les données sont recueillies uniquement pour les protocoles ayant eu les injections de FEC.

VI.1 Sur le risque de réduction de dose

Tableau 24 Effets ajustés sur le risque de réduction de dose en fonction des comorbidités

| | | Sur le risque de réduction de dose | | |
|----------------------------------|--|---|--------------------------------|----------------|
| | | Odd-ratio | Intervalle de confiance | p-value |
| Age | 69 ans et moins | - | - - | - |
| | 70 ans et plus | 2,7 | 0,6 10,7 | NS |
| Protocole | 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) | - | - - | - |
| | 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) + Trastuzumab | 1,2 | 0,5 2,5 | NS |
| Comorbidité digestive | Non | - | - - | - |
| | Oui | 2,2 | 0,9 6,3 | NS |
| Comorbidité hématologique | Non | - | - - | - |
| | Oui | 2,1 | 0,8 5,8 | NS |
| Comorbidité neurologique | Non | - | - - | - |
| | Oui | 2,0 | 0,8 4,6 | NS |

Sur le risque de réduction de dose, les différents types de comorbidités n'ont pas d'effet significatif.

VI.2 Sur le risque d'arrêt de traitement

Tableau 25 Effets ajustés sur le risque d'arrêt de traitement en fonction des comorbidités

| | | Sur le risque d'arrêt de traitement | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|---------|
| | | Odd-ratio | Intervalle de confiance | p-value |
| Age | 69 ans et moins | - | - - | - |
| | 70 ans et plus | 2,0 | 0,10 14,9 | NS |
| Protocole | 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) | - | - - | - |
| | 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) + Trastuzumab | 0,3 | 0,0 1,8 | NS |
| Comorbidité digestive | Non | - | - - | - |
| | Oui | 0,5 | 0,1 2,0 | NS |
| Comorbidité hématologique | Non | - | - - | - |
| | Oui | 1,0 | 0,2 7,4 | NS |
| Comorbidité neurologique | Non | - | - - | - |
| | Oui | 1,7 | 0,2 7,9 | NS |

Les comorbidités n'ont pas significativement d'effet sur le risque d'arrêt de traitement.

Tableau 26 Effets ajustés sur le risque d'EI de grade 3/4 en fonction des comorbidités

| | | Sur le risque d'EI de grade 3/4 | | |
|----------------------------------|---|---------------------------------|-------------------------|--------------------|
| | | Odd-ratio | Intervalle de confiance | p-value |
| Age | 69 ans et moins | - | - - | - |
| | 70 ans et plus | 0,7 | 0,1 3,3 | NS |
| Protocole | 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) | - | - - | - |
| | 3 FEC + 3 Docétaxel (100mg/m ²) + Trastuzumab | 2,0 | 1,0 3,8 | p < 0,05 |
| Comorbidité digestive | Non | - | - - | - |
| | Oui | 2,0 | 0,9 4,7 | NS |
| Comorbidité hématologique | Non | - | - - | - |
| | Oui | 2,3 | 1,0 5,7 | p = 0,05 |
| Comorbidité neurologique | Non | - | - - | - |
| | Oui | 0,9 | 0,3 2,1 | NS |

Les comorbidités hématologiques entraînent une augmentation significative du nombre d'évènements indésirables de grade 3/4.

PARTIE IV : Discussion

Objectif de la discussion

L'objectif de cette discussion est de faire un point sur l'utilisation du docétaxel dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante. Pour cela, nous allons comparer les données recueillies dans cette étude aux études publiées sur le docétaxel puis de les comparer à celles sur le paclitaxel. Le but étant de conclure théoriquement au choix d'un traitement qui aura le plus d'efficacité et la meilleure tolérance.

I Spécificités de l'étude

I.1 Limites

L'étude rétrospective implique un recueil de données *a posteriori*. Lors de notre recueil, l'absence de précisions dans les dossiers patients sur la présence ou non de facteurs de croissance pendant les cures a été relevée. Certaines données telles que des effets indésirables non pas été répertoriés ainsi que des traitements chroniques non rapportés... Ces données manquantes constituent une piste potentielle d'évolution afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Les données étant recueillies par différents professionnels de santé, le risque de non homogénéité dans le remplissage des données est à estimer.

I.2 Comparaison avec la littérature

De nombreux articles sont présents dans la littérature pour décrire l'utilisation du docétaxel dans le protocole FEC-D, basé sur l'étude « Pacs-01 ». En France, l'alternative du paclitaxel a été privilégiée pour des raisons de toxicités suite à l'utilisation du docétaxel, selon un schéma 3 FEC100 + 12 paclitaxel 80 mg/m².

II Interprétation des résultats

II.1 Comparaison de nos résultats aux études publiées

II.1.1 Incidence des neutropénies fébriles dans le cancer du sein de stade précoce recevant un traitement adjuvant par FEC-D (52)

Le protocole par FEC-D correspond au même protocole utilisé au centre Francois Baclesse. Il inclut un FEC 100 toutes les 3 semaines pendant 3 cures suivi du docétaxel à 100 mg/m² toutes les 3 semaines également pendant 3 cures. Les résultats obtenus ont été enregistrés de janvier 2005 à décembre 2010, ce qui représente un échantillon de 168 individus.

Tableau 27 Comparatif des populations

| | FEC-D (n=168) | FEC-D CFB (n=220) |
|---|---------------|-------------------|
| Age, années (écart-type) | 55,9 (10,1) | 53,7 (10,4) |
| Patients ayant reçu trastuzumab (%) | 29 (17,3%) | 65 (29,5%) |
| Patients ayant reçu une prophylaxie par facteur de croissance G-CSF | 39 (23,2%) | 105 (47,7%) |

Nombre de cas / (Pourcentage)

* : FEC 100 + Docétaxel 100mg/m² +/- Trastuzumab

Tableau 28 Comparatif des EI de grade 3/4

| | FEC-D (n=168) N (%) | FEC-D CFB (n=220) N (%) |
|---|------------------------|----------------------------|
| Neutropénie | 28 (16,7%) | 15 (6,8%) |
| Neutropénie fébrile | 44 (26,2%) | 14 (6,4%) |
| Infection | 1 (0,6%) | 0 (0%) |
| Anémie | 1 (0,6%) | 0 (0%) |
| Thrombocytopénie | 2 (1,2%) | 0 (0%) |
| Evènement thromboembolique veineux | 2 (1,2%) | 0 (0%) |
| Toxicité cardiaque | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Nausée, Vomissement | 4 (2,4%) | 0 (0%) |
| Stomatite | 1 (0,6%) | 4 (1,8%) |
| Diarrhée | 2 (1,2%) | 0 (0%) |
| Neurotoxicité | 1 (0,6%) | 2 (0,9%) |
| Toxicité dermatologique | 0 (0%) | 4 (1,8%) |
| Toxicité entraînant une hospitalisation | 60 (35,7%) | 16 (7,3%) |

Nombre de cas / (Pourcentage)

Comparaison des incidences des neutropénies fébriles selon les protocoles utilisés.

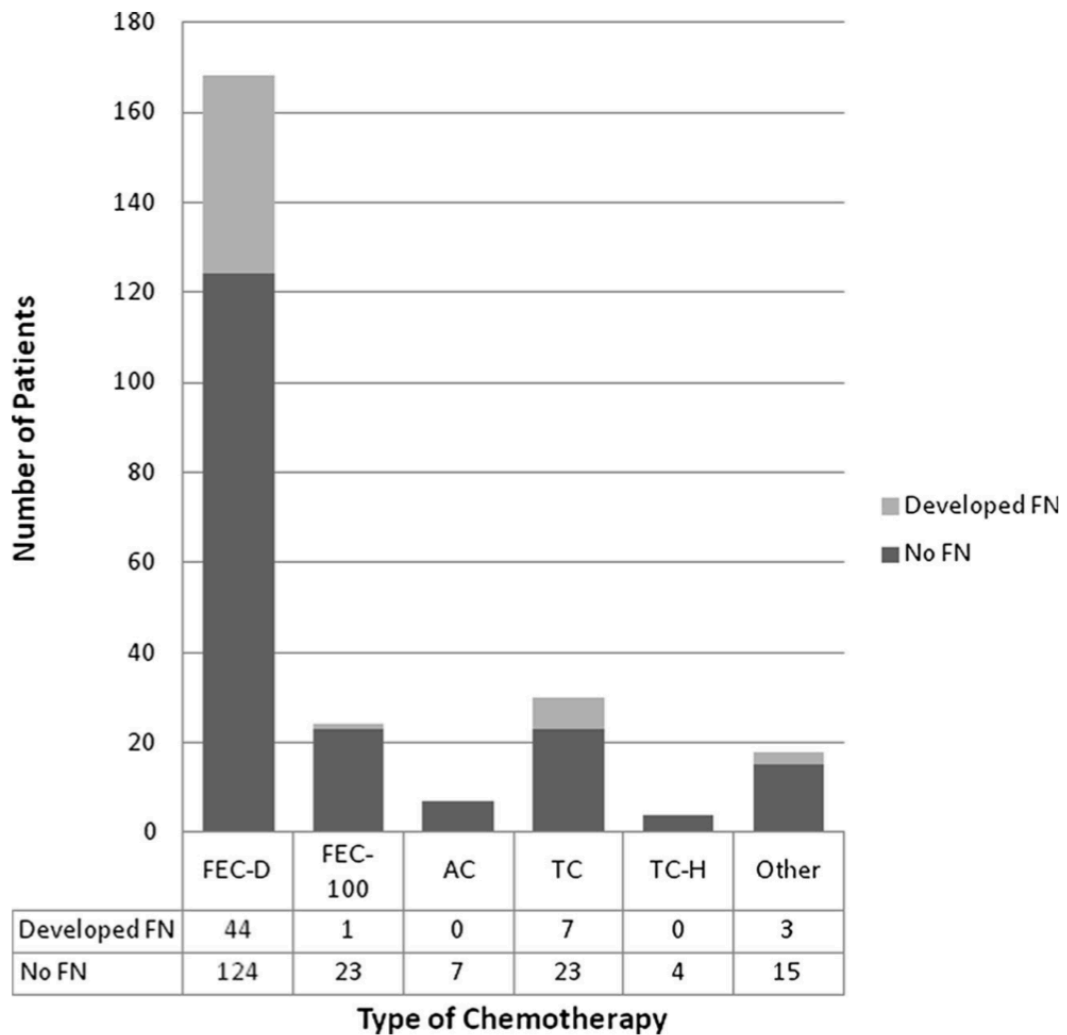


Figure 12 Nombre de patients qui ont développé une FN selon les protocoles

AC : Doxorubicine et Cyclophosphamide.

TC : Docétaxel et Cyclophosphamide.

TC-H : Docétaxel, Cyclophosphamide et Trastuzumab.

Other : inclue le Docétaxel seul et des combinaisons différentes de Paclitaxel et Carboplatine

Dans cet article la survenue de NF est plus fréquente selon le protocole de chimiothérapie utilisé. Les valeurs relevées dans l'article et les valeurs de notre étude selon les protocoles utilisés ont été répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau 29 Comparaison des neutropénies recensés en fonction des protocoles des différentes études

| Protocole | FEC-D n=168 | FEC-D CFB n=220 | TC n=30 | TC CFB n=23 |
|--|----------------|--------------------|------------|-------------|
| Neutropénie fébrile | 44 (26,2%) | 5 (2,3%)* | 7 (23,33%) | 2 (8,6%) |
| Neutropénie fébrile durant les cycles de docétaxel | 23 (13,6%) | 19 (8,6%) | 7 (23,33%) | 2 (8,6%) |

Nombre de cas (Pourcentage de cas) ; * : information manquante dans le recueil de données

Nous pouvons comparer les résultats obtenus sur l'incidence des neutropénies fébriles lors de cette étude avec celle réalisée au centre François Baclesse.

L'étude canadienne recense 53 neutropénies fébriles pour 198 patients, ce qui représente 26,7% des cas.

Ces 53 cas sont répertoriés durant les 6 cures de chimiothérapie. Seulement 30 neutropénies ont été recensées (soit 15,15%) pendant les cures de doxétaxel contre 8,6% dans notre étude (soit 21 patients sur les 243). Cette différence est significative et peut s'expliquer par plusieurs facteurs, comme le pourcentage de prophylaxie par facteur de croissance plus important au centre François Baclesse, la prise en compte dans le recueil de données de la différence entre les neutropénies fébriles et les neutropénies dites non fébriles, données possiblement manquantes dans le dossier patient.

L'analyse multifactorielle montre sur cette étude une diminution du risque de neutropénie fébrile de 63% après une prophylaxie par facteur de croissance, ce qui est statistiquement significatif (53).

Dans la discussion, les auteurs rapportent leurs résultats à l'étude clinique « Pacs-01 », et déterminent une incidence en hausse de neutropénie fébrile qui est de 26,2% contre 11,2% dans « Pacs-01 ».

II.1.2 Real-world experience with adjuvant FEC-D chemotherapy in four Ontario regional cancer centres (54)

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée dans quatre centres régionaux de cancer en Ontario (Canada) sur l'utilisation du FEC-D. Le but de cette étude est de faire un point sur les effets indésirables rencontrés suite à un taux estimé plus élevé d'arrêt de traitement et d'évènement indésirable durant les chimiothérapies. Ces résultats ont été comparés à l'essai « Pacs-01 » (55). Cette étude regroupe 671 patients sur les 4 centres de cancérologie ayant reçu la totalité de leur traitement entre le 1^{er} juin 2006 et le 31 décembre 2008.

La prophylaxie par facteur de croissance n'était pas prise en charge par le système de santé canadien, seules les personnes bénéficiant d'une assurance privée supplémentaire avaient accès à ce traitement. Une prophylaxie secondaire sera mise en place pour les patients ayant rencontré un évènement indésirable.

L'étude « Pacs-01 » avait pour but de comparer les résultats du FEC-D à l'utilisation de 6 cycles de FEC 100. Le FEC-D a démontré une diminution de 18% du risque relatif de rechute avec un gain de survie de 4% pour les femmes traitées pour un ESBC (Early-Stage Breast Cancer). Cependant le FEC-D montre une augmentation du pourcentage de neutropénie fébrile en l'absence de prophylaxie primaire et de prise en charge antibiotique comparé au FEC100.

Suite à l'étude « Pacs-01 », le FEC-D a rapidement été utilisé dans les centres de cancérologie en Ontario. Dans la première année d'utilisation les cliniciens ont remarqué une augmentation de ces neutropénies fébriles dont certaines ont pu mener à la mort de patients.

Tableau 30 Fréquence des évènements recensés dans l'étude

| n=671 | Patients n (%) |
|---|----------------|
| Neutropénie fébrile | 152 (22,7%) |
| Prophylaxie primaire | 235 (35%) |
| Prophylaxie secondaire (n=436) | 136 (31,2%) |
| Hospitalisation pour neutropénie fébrile | 137 (20,4%) |
| Mort | 3 (0,4%) |
| Neutropénie fébrile durant les cures de FEC | 51 (33,6%) |
| Neutropénie fébrile durant les cures de docétaxel | 101 (66,4%) |
| -Cycle 4 : docétaxel | 78 (51,3%) |
| -Cycle 5 : docétaxel | 21 (13,8%) |
| -Cycle 6 : docétaxel | 2 (1,3%) |

Tableau 31 Relation entre l'utilisation de facteur de croissance et l'apparition de neutropénie fébrile

| Prophylaxie primaire | Patients avec neutropénie fébrile n (%) |
|----------------------|---|
| -OUI (n=235) | 15 (6,4%) |
| -NON (n=436) | 137 (31,4%) |

A partir du moment où un facteur de croissance est prescrit suite à une neutropénie, il sera utilisé durant tous les cycles restants de la chimiothérapie.

Les patients n'ayant pas reçu de facteur de croissance ont 6,7 fois plus de risque de développer une neutropénie fébrile. Les données de l'article montrent aussi que le taux de neutropénies fébriles était plus important chez les patients âgés de 65 ans et plus mais que ce facteur n'était pas significatif.

Pour conclure sur cet article, les auteurs notent un contraste avec les résultats obtenus sur l'étude « Pacs-01 » avec un taux plus élevé de neutropénie fébrile (22,7%) et d'arrêt de traitement (9,8%) contre seulement 3 à 3,9% dans « Pacs-01 ». Ils remarquent aussi que des rapports sur l'utilisation du docétaxel avec le cyclophosphamide (TC) montrent une toxicité plus importante que dans la publication de référence (56).

Dans l'étude « Pacs-01 » la population était âgée de moins de 65 ans, ce qui peut expliquer le nombre d'évènements indésirables plus faible. Il existe notamment des différences sur les règles de prescriptions des facteurs de croissance.

Les populations dans les essais cliniques ont usuellement moins de comorbidités pour une même maladie, ce qui peut expliquer un plus faible taux de neutropénie fébrile et d'évènement indésirable que l'on peut retrouver dans les études rétrospectives sur des populations non sélectionnées.

Suite à leurs observations, les auteurs pensent qu'une prophylaxie par facteur de croissance est nécessaire pour une administration sans danger du FEC-D, conformément aux directives des organisations internationales d'oncologie (57).

II.1.3 Febrile neutropenia in FEC-D regimen for early stage breast cancer : Is there a place for G-CSF primary prophylaxis ? (42)

Les auteurs estiment que les taux retrouvés de neutropénie fébrile dans les études cliniques sont significativement plus faibles à cause de critères strictes d'éligibilité des patients. Ces patients ont généralement moins de facteurs de comorbidités et des meilleurs statuts de performance que la population générale avec la même maladie. Ils retrouvent un taux de neutropénies fébriles supérieur à 20% pendant les injections de docétaxel du protocole FEC-D contre 7,4% avec les résultats de l'étude « Pacs-01 ».

L'étude originale utilisait le Taxotère® du laboratoire Sanofi Aventis alors que les auteurs de l'étude, une forme générique du docétaxel. En se basant sur une autre étude, ils concluent que le générique ne serait pas obligatoirement identique à la molécule originale. L'article « Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients » statue sur des effets indésirables identiques entre les deux formulations, mais que les neutropénies fébriles étaient plus graves avec la forme générique du docétaxel.

D'après les résultats obtenus à l'aide de l'étude rétrospective, la prophylaxie primaire par facteur de croissance est recommandée pour toutes les injections de docétaxel dans le protocole FEC-D dans ce centre oncologique. Les injections de docétaxel sont responsables de 77% des neutropénies fébriles retrouvées lors du protocole FEC-D, la prophylaxie primaire permet une réduction du risque de neutropénie fébrile de 63% quand celle-ci est utilisée lors de tous les cycles. Certains auteurs recommandent une utilisation des facteurs de croissance durant chaque cycle (53), à l'inverse les auteurs de cet article estiment que seules les injections de docétaxel nécessitent une prophylaxie par facteur de croissance.

II.2 Comparaison sur l'utilisation du docétaxel avec le paclitaxel

II.2.1 Weekly Paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer (58)

Les auteurs ont cherché à comparer l'efficacité des différents taxanes, le docétaxel et le paclitaxel en les administrant de façon hebdomadaire ou toutes les 3 semaines.

Cette étude porte sur 4950 femmes, qui ont été réparties en 4 groupes de façon randomisée. Elles reçoivent d'abord 4 cycles de doxorubicine avec cyclophosphamide toutes les 3 semaines puis elles reçoivent soit le paclitaxel, soit le docétaxel toutes les 3 semaines pendant 4 cures ou de façon hebdomadaire pendant 12 cures.

Ces femmes ont reçu soit du paclitaxel à 175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, du paclitaxel à 80 mg/m² en hebdomadaire pendant 12 cycles, du docétaxel à 100 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles ou du docétaxel à 35 mg/m² en hebdomadaire pendant 12 cycles.

Tableau 32 EI de grade 3/4 du paclitaxel et docétaxel

| | Paclitaxel /3sem | Paclitaxel hebdo | Docétaxel /3sem | Docétaxel hebdo |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Neutropénie* | 4% | 2% | 46% | 3% |
| Neutropénie fébrile* | <1% | 1% | 16% | 1% |
| Infection | 3% | 3% | 13% | 4% |
| Stomatite | <1% | 0% | 5% | 2% |
| Asthénie | 2% | 3% | 9% | 11% |
| Myalgie | 7% | 2% | 6% | 1% |
| Arthralgie | 6% | 2% | 6% | 1% |
| Neuropathie G3/4 | 5% | 8% | 4% | 6% |
| Neuropathie tous grades | 20% | 27% | 16% | 16% |

* : information que pour grade 4 : PNN<500/mm³.

L'intérêt de ce tableau est de constater pour les deux événements indésirables que l'on rencontre le plus, les neutropénies et les neuropathies, une prédominance des neutropénies dans le schéma d'injection du docétaxel toutes les 3 semaines et une augmentation des neuropathies dans les traitements par paclitaxel.

Les auteurs ont aussi conclu que le docétaxel était le taxane le plus efficace et que les administrations de paclitaxel étaient plus efficaces en schéma hebdomadaire. Ils notent alors une survie globale plus importante pour le schéma hebdomadaire du paclitaxel et du schéma d'injection toute les 3 semaines de docétaxel.

II.2.2 Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer : a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG)

Cette étude a pour but de comparer le paclitaxel et le docétaxel. Les auteurs ont réparti des femmes en deux populations de façon homogène. Les deux groupes recevront une première cure de chimiothérapie de 3 cycles de FEC 75 (700/75/700 mg/m²), suivi soit de paclitaxel 175 mg/m², soit de docétaxel 75 mg/m² toutes les deux semaines pendant 4 cycles. Ils ont recueilli les événements indésirables de grade 2-4 selon qu'ils soient dus au paclitaxel ou au docétaxel.

Tableau 33 EI de grade 2-4 selon le protocole

| | FEC-P (n=241) | FEC-D (n=240) |
|-----------------------|---------------|---------------|
| Neutropénie | 51 (21%) | 74 (31%) |
| Neutropénie Fébrile | 3 (1,2%) | 4 (1,7%) |
| Anémie | 56 (23%) | 48 (20%) |
| Altération des ongles | 3 (1,2%) | 11 (4,6%) |
| Neurotoxicité | 11 (4,6%) | 7 (2,9%) |
| Diarrhée | 6 (2,5%) | 9 (3,7%) |
| Stomatite | 5 (2,1%) | 11 (4,6%) |
| Asthénie | 20 (8,3%) | 18 (7,5%) |
| Syndrome main-pied | 3 (1,2%) | 3 (1,3%) |

Nombre d'évènement (% de cet évènement dans sa population)

Tous les patients de l'étude ont reçu une injection de facteur de croissance (filgastrim) à chaque cycle de chimiothérapie, ce qui explique le taux très faible de neutropénie fébrile dans les résultats.

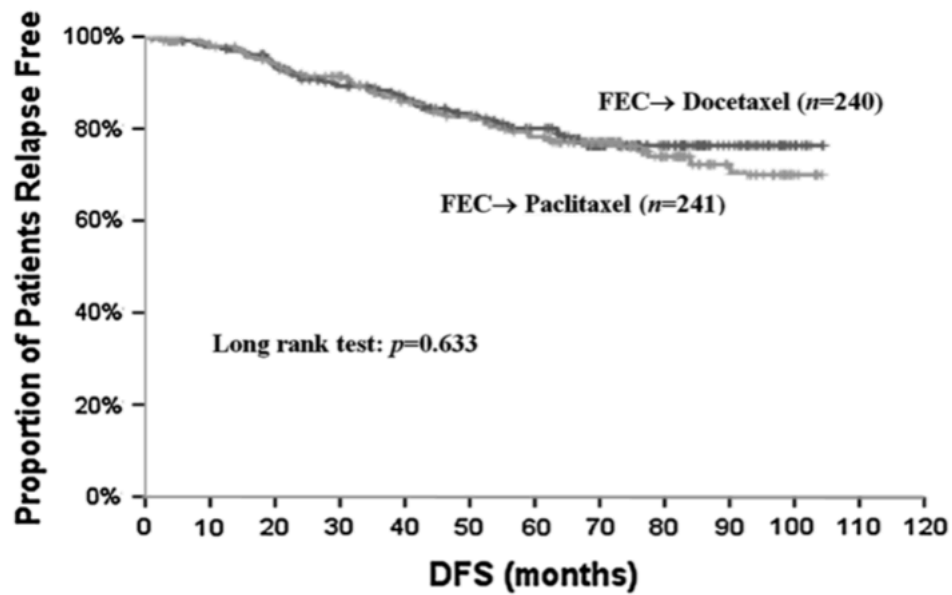


Figure 13 Proportion des patients sans récurrence en fonction du temps

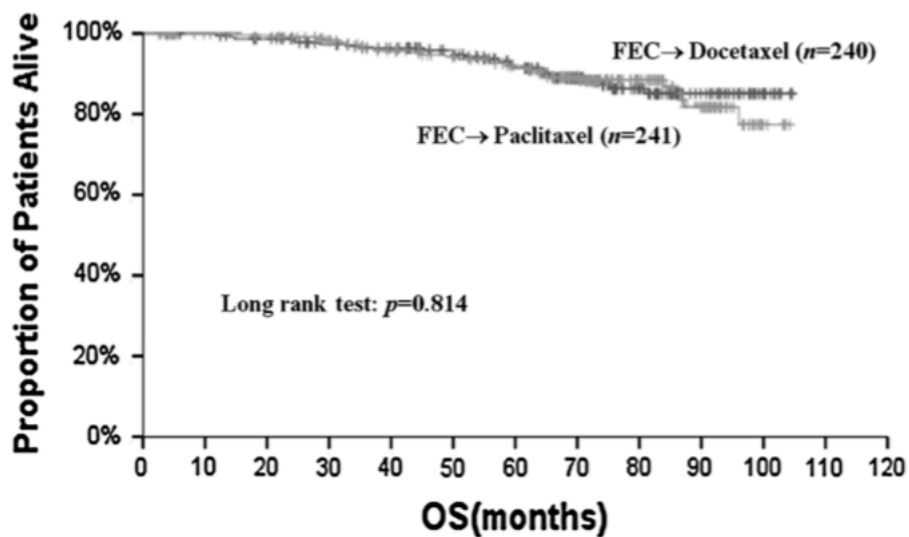


Figure 14 Taux de survie des patients en fonction du temps

A 73 mois, 20% des patients ont récidivé. Tandis que 27 patients pour le paclitaxel contre 25 pour le docétaxel sont décédés ce qui représente 11 et 10%. Il n'y a pas de différence significative entre les deux types de protocole.

Les auteurs concluent que le paclitaxel et le docétaxel donnent des résultats sur la survie et le taux de rechute similaires, cependant la toxicité plus contraignante du docétaxel les poussent à conclure que le paclitaxel est le taxane de choix.

II.3 Cout des protocoles de chimiothérapies

Ce qui coûte le plus cher dans les protocoles de chimiothérapie est la prise en charge en hôpital de jour (HDJ) de l'ordre de 400 € par jour. En comparaison, les coûts des matières premières et de la préparation sont relativement faibles. Le coût de préparation réalisée à la pharmacie du CFB est de 45€ par poche et le cout des matières premières et de l'ordre de quelques euros.

Lors de l'arrêt de l'utilisation du docétaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein au CFB, les patients traités ont reçu à la place 12 injections de paclitaxel ce qui a entraîné une augmentation des patients en HDJ et un cout supplémentaire d'environ 3600€ par traitement.

PARTIE V : Conclusion

Cette étude a permis de faire un bilan de l'utilisation du docétaxel au CFB dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein. L'étude a été menée suite aux décès de patients en France et d'une restriction d'utilisation du docétaxel, en parallèle de l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance. On rappelle que cette étude est une étude rétrospective. Par conséquent, elle ne nous permet pas d'affirmer avec certitudes nos résultats obtenus.

Au CFB aucun décès n'a été constaté dans des circonstances mettant en cause le docétaxel en 2016. Nos résultats montrent un faible taux de neutropénie (15,2%) et de neutropénie fébrile (8,6%), cause principale des entérocolites. Cela témoigne à minima du respect des recommandations d'utilisation du docétaxel (respect des contre-indications, prise en compte des fragilités, de l'âge des patientes...). Ces conclusions sont confortées par un faible taux d'arrêt de traitement (environ 7 %).

Le recours au schéma docétaxel-cyclophosphamide est réservé aux patients qui ont des contre-indications cardiaques aux anthracyclines. Mais une attention particulière doit être portée dans la mesure où la tolérance clinique du docétaxel est parfois moins bonne notamment chez des patients fragilisés généralement plus âgés (en moyenne 10-15 ans de plus).

La prophylaxie primaire est une recommandation depuis 2017 pour tous les patients quel que soit l'âge. Son utilisation permet de baisser significativement les neutropénies et neutropénies fébriles causes principales des hospitalisations et arrêts de traitement, ce qui n'est pas observé dans notre étude. Sur le plan médico-économique, le coût de la prophylaxie diminue grâce à l'essor des biosimilaires et permet d'éviter une hospitalisation beaucoup plus coûteuse.

Le docétaxel est la molécule thérapeutique qui présente le meilleur taux de survie à long terme ainsi que le meilleur taux de rémission selon les protocoles dans lesquels on la retrouve. Elle offre aussi une facilité de dispensation par comparaison au paclitaxel avec un nombre de cures plus faible et plus espacé, engendrant pour les patients moins de contraintes dans la réalisation de leurs traitements.

Le recueil de données a permis d'identifier des discordances entre les différents prescripteurs sur la transcription des informations, notamment le recueil des effets indésirables ou l'existence d'une prophylaxie par facteur de croissance. Intégrer avec une saisie semi-automatisée de ces critères dans le dossier patient serait un axe d'amélioration dans la prise en charge du patient.

Pour conclure, le docétaxel est le taxane de référence dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante. La recommandation d'éviter l'utilisation du docétaxel a été levée en juillet 2017 ; l'analyse des données de pharmacovigilance n'ayant pas mis en évidence une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves et de décès liés au docétaxel. Par ailleurs, en réponse à l'incrimination de la spécialité docétaxel ACCORD, les données relatives à la qualité du produit ont permis de disculper le générique. Dans ce contexte, le CFB a revalidé l'utilisation du docétaxel ACCORD en première intention dans le traitement adjuvant du cancer du sein en rappelant à l'ensemble des prescripteurs le nécessaire respect des recommandations d'utilisation afin d'en avoir un usage sécuritaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 25 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684578>
3. OMS | Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie [Internet]. WHO. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html?fbclid=IwAR0lQGwZ6TUoNypfotXnnc-fo-biD3sNXzhTpA-I6sg2XvIDmhpvROOKTlo>
4. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
5. sarah M. Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale. Reims; 2014.
6. Quelques chiffres - Cancer du sein [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres?fbclid=IwAR0lQGwZ6TUoNypfotXnnc-fo-biD3sNXzhTpA-I6sg2XvIDmhpvROOKTlo>
7. Cancer et environnement [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/76?fbclid=IwAR3Sovsb-im6nAD_lkZwXPppn_Np-sBIKGogriAtsLg47-mulIvhlySVNk8
8. Netgen. Cancer du sein et obésité, une liaison dangereuse [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-342/Cancer-du-sein-et-obesite-une-liaison-dangereuse>
9. Carcopino X (1974-), Courbière B (1975-). Gynécologie, obstétrique / Blandine Courbière, Xavier Carcopino [Internet]. Vernazobres-Grego. Paris; 2010. 1 vol. (560 p.) ; ill. en noir et en coul., ill. en coul. ; 30 cm ; br. (Internat ... (Paris. 199?)). Disponible sur: <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/565690/gynecologie-obstetrique-blandine-courbiere-xavier-carcopino>
10. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet.* mai 2003;72(5):1117-30.
11. Source WCRF : www.wcrf.org - Rapport INCa nutrition et cancers, 2015.

12. Ing R, Petrakis NL, Ho JH. Unilateral breast-feeding and breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 16 juill 1977;2(8029):124-7.
13. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *Am J Public Health.* févr 2006;96(2):252-61.
14. Cancers du sein - Recommandations et outils d'aide à la pratique [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein#toc-r-f-rentiels-pour-les-m-decins-g-n-ralistes>
15. Haute Autorité de Santé - Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique - Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272162/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-pathologique-correspondance-avec-le-systeme-birads-de-lamerican-college-of-radiology-acr
16. FMPMC-PS - Gynécologie - Niveau DCEM2 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.Chp.25.12.html>
17. Examen anatomopathologique - Diagnostic [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Examen-anatomopathologique#toc-d-finition-et-objectif>
18. Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
19. Dépistage du cancer du sein - Se faire dépister [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein>
20. Sante-Observee_Cancers_Juillet2018.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: http://orscreainormandie.org/wp-content/uploads/2018/07/Sante-Observee_Cancers_Juillet2018.pdf
21. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2016-2017 / Indicateurs d'évaluation / Evaluation du programme de dépistage du cancer du sein / Evaluation des programmes de dépistage des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein/Indicateurs-d-evaluation/Taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2016-2017>
22. REFERENTIEL-DU-CANCER-DU-SEIN.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/10/REFERENTIEL-DU-CANCER-DU-SEIN.pdf>

23. REFERENTIEL-NORMAND-SEIN-version02-02-18-4.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2018/02/REFERENTIEL-NORMAND-SEIN-version02-02-18-4.pdf>
24. Définition - Soins de support [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>
25. THUASNE. Prothèses mammaires externe et lingerie Silima & Serena 2018. 2018.
26. TAXOL ET TAXOTÈRE, Hémisynthèse du taxol et découverte du taxotère - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/taxol-et-taxotere/2-hemisynthese-du-taxol-et-decouverte-du-taxotere/>
27. Pierre Potier [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://videotheque.cnrs.fr/doc=1073>
28. Lewin G, Dupuis C, pharmaceutiques U de C: U des sciences, Lewin G, pharmaceutiques U de CU des sciences. Obtention et propriétés pharmacologiques du Paclitaxel (Taxol) et du Docétaxel (Taxotère), deux principes actifs anticancéreux : étude de quelques ifs remarquables de Normandie / Catherine Dupuis [Internet]. [s.n.]. [S.l.]; 1995. Disponible sur: <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/407203/obtention-et-proprietes-pharmacologiques-du-paclitaxel-taxol-et-du-docetaxel-taxotere-deux-principes>
29. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*. 13 avr 1995;332(15):1004-14.
30. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221512.htm>
31. Chanat C, Delbaldo C, Denis J, Bocaccio F, Cojean-Zelek I, Le Guyader N. Dose intensity and toxicity associated with Taxotere formulation: a retrospective study in a population of breast cancer patients treated with docetaxel as an adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs*. oct 2015;26(9):984-9.
32. Saloustros E, Mavroudis D, Georgoulis V. Paclitaxel and docetaxel in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. oct 2008;9(15):2603-16.
33. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 mars 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E)
34. NCIv4 0 - CEPD_toxicite [Internet]. [cité 20 mars 2017]. Disponible sur: http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf
35. VIDAL - TAXOTERE 160 mg/8 ml sol diluer p perf - Effets indésirables [Internet]. [cité 20 mars 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/taxotere-99187-effets_indesirables.htm
36. MedDRA | [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/>

37. Choc septique - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/septic-shock/?region=qc>
38. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206151.htm>
39. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223685.htm>
40. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm>
41. herceptin-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf
42. Miguel I, Winckler P, Sousa M, Cardoso C, Moreira A, Brito M. Febrile neutropenia in FEC-D regimen for early stage breast cancer: is there a place for G-CSF primary prophylaxis? *Breast Dis.* 2015;35(3):167-71.
43. 057-064DreGoyette1012.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://fmoq-legacy.s3.amazonaws.com/fr/Le%20Medecin%20du%20Quebec/Archives/2010%20-%202019/2012/MQ-10-2012/057-064DreGoyette1012.pdf>
44. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* oct 2009;15(10):1143-238.
45. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2004;38(1):62-9.
46. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol.* 7 janv 2017;23(1):42-7.
47. Barbier J-P (1936-) (Auteur), Cellier C() (Auteur), Carnot F() (Collaborateur). *Maladies de l'appareil digestif.* Paris Milan Barcelone: Masson; 1997. (Abrégés (Paris. 1971) ; 0768-1992,).
48. jpc-293443-enterocolite_neutropenique_associee_au_docetaxel_un_effet_indesirable_rare_mais_redoutable_a_propos_dun_cas--XDcpeH8AAQEAAEmmJkQAAAAG-a.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: http://www.jle.com/download/jpc-293443-enterocolite_neutropenique_associee_au_docetaxel_un_effet_indesirable_rare_mais_redoutable_a_propos_dun_cas--XDcpeH8AAQEAAEmmJkQAAAAG-a.pdf
49. 6807.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6807/?sequence=13>

50. Frailty in elderly people. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395245>
51. VIDAL - Cancer du sein localisé opérable : éviter temporairement le docétaxel - Actualités [Internet]. [cité 16 mars 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20911/cancer_du_sein_localise_operable_eviter_temporairement_le_docetaxel/
52. Assi H, Murray J, Boyle L, Rayson D. Incidence of febrile neutropenia in early stage breast cancer patients receiving adjuvant FEC-D treatment. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. déc 2014;22(12):3227-34.
53. Younis T, Rayson D, Thompson K. Primary G-CSF prophylaxis for adjuvant TC or FEC-D chemotherapy outside of clinical trial settings: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2012;20(10):2523-30.
54. Madarnas Y, Dent SF, Husain SF, Robinson A, Alkhayat S, Hopman WM, et al. Real-world experience with adjuvant fec-d chemotherapy in four Ontario regional cancer centres. *Curr Oncol Tor Ont*. juin 2011;18(3):119-25.
55. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116941>
56. Soong D, Haj R, Leung MG, Myers R, Higgins B, Myers J, et al. High rate of febrile neutropenia in patients with operable breast cancer receiving docetaxel and cyclophosphamide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2009;27(26):e101-102.
57. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Chavez J, Curtin P, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. déc 2017;15(12):1520-41.
58. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 17 avr 2008;358(16):1663-71.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

EVALUATION RETROSPECTIVE SUR L'UTILISATION DU DOCETAXEL CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UN CANCER DU SEIN EN ADJUVANT AU CENTRE FRANÇOIS BACLESSE EN 2016

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il représente environ 60 000 nouveaux cas par an en France pour approximativement 12 000 décès. Il est le cancer entraînant le plus de décès chez la femme malgré une prise en charge en moyenne plus précoce et des traitements plus performants. Cependant les autorités de santé ont constaté des décès par entérocolite neutropénique suite à l'utilisation du docétaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Ces décès ont poussé les autorités à suspendre en 2017 l'utilisation du docétaxel dans cette indication, le temps qu'une enquête de pharmacovigilance soit menée. Une évaluation rétrospective est réalisée sur les patients ayant reçu une injection de docétaxel lors de l'année 2016 dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante, afin de faire un état des lieux sur son utilisation au sein du Centre François Baclesse. Les résultats de l'étude renforcent les conclusions de l'étude de pharmacovigilance sur les précautions d'emploi du docétaxel, notamment avec l'utilisation de facteur de croissance de façon systématique.

TITLE

RETROSPECTIVE EVALUATION OF DOCETAXEL IN PATIENTS TREATED FOR EARLY STAGE BREAST CANCER AS ADJUVANT CHEMOTHERAPY AT FRANÇOIS BACLESSE CENTER IN 2016

Summary

Breast cancer is the most common cancer in the female population, it represents about 60 000 new cases per year in France for approximately 12 000 deaths. It's the cancer leading to the most deaths in women despite earlier care and more effective treatments. However, health authorities have reported deaths from neutropenic enterocolitis following the use of docetaxel in adjuvant chemotherapy. These deaths prompted the authorities to suspend the use of docetaxel in this indication in 2017, as long as a pharmacovigilance investigation was conducted. A retrospective evaluation was carried out on patients who received a docetaxel injection in 2016 as a treatment for early-stage breast cancer in an adjuvant situation, in order to make an inventory of its use at François Baclesse Center. The study results reinforce the conclusions of the pharmacovigilance study on the precautions for the use of docetaxel, especially with the use of growth factor.

Mots-clés

Médicaments – Chimiothérapie – Cancer – Sein – Effets indésirables – Docétaxel – Neutropénie -
Entérocolite