Thèse d'exercice

Université de Limoges

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018 Thèse N°

Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 décembre 2018
Par
Manon SIMON
Née le 15 février 1993, à L'isle d'espagnac

LES THERAPIES CIBLEES, NOUVEL ESPOIR DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN HER2 POSITIF

Thèse dirigée par Mme le Docteur Christelle Pouget

Examinateurs de la thèse :

Mr le Professeur Nicolas PICARD	Président
Mr le Docteur Francis COMBY	Juge
Mme le Docteur Gaëlle MAILLAN	Juge
Mme le Docteur Christelle POUGET	Juge

Thèse d'exercice

Université de Limoges

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018 Thèse N°

Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 Décembre 2018
Par
Manon SIMON
Née le 15 février 1993, à L'isle d'espagnac

LES THERAPIES CIBLEES, NOUVEL ESPOIR DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN HER2 POSITIF

Thèse dirigée par Mme le Docteur Christelle Pouget

Examinateurs de la thèse :

Mr le Professeur Nicolas PICARD	Président
Mr le Docteur Francis COMBY	Juge
Mme le Docteur Gaëlle MAILLAN	Juge
Mme le Docteur Christelle POUGET	Juge

2 rue du Docteur Marcland
87025 Limoges cedex
T. 05 55 43 58 00
F. 05 55 43 58 01
S. http://www.unilim.fr

Faculté de Pharmacie

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESSEURS : Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine (renouvelé jusqu'au 01.11.2018)	HEMATOLOGIE
JOST Jérémy (01.11.2016 pour 2 ans)	PHARMACIE CLINIQUE

BY-NC-ND

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
FABRE Gabin	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien (01.10.2016 au 31.08.2018)	PHARMACOLOGIE
LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2018)	PHARMACIE GALENIQUE

BY-NC-ND

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1er janvier 2017-1er janvier 2019)

BY-NC-ND

Remerciements

A Monsieur le Professeur Picard,

Professeur des universités,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,

Veuillez accepter mes sincères remerciements,

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et le témoignage de mon profond respect.

A Madame Pouget,

Maître de conférences des universités,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce sujet,

Pour vos précieux conseils et votre disponibilité,

Recevez tous mes remerciements et ma respectueuse reconnaissance.

A Madame Maillan,

Pharmacien au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury,

Pour votre écoute et votre bienveillance lors de mon stage dans votre service,

Soyez assurée de tout mon respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur Comby,

Maître de conférences des universités,

Pour l'honneur que vous me faites par votre présence dans ce jury,

Recevez mes très sincères remerciements et soyez assuré de mon profond respect.

A l'équipe de la Pharmacie du Champ de Manœuvre, Jean-Philippe, Vincent, Françoise, Sylvie, Chantal, Carine, Céline et Zahia,

Pour votre accompagnement depuis ma deuxième année d'étude,

Pour les moments inoubliables passés à vos côtés,

A l'équipe de la Pharmacie de Saint Cybard, Laetitia, Isabelle, Sylvie et Thierry,

Pour votre bonne humeur et la joie que j'ai chaque jour de travailler avec vous,

BY-NC-ND

A mes parents,
Pour votre amour et pour avoir fait de moi la personne que je suis,
Pour vos encouragements et votre soutien sans faille,
Pour chacun des moments passés ensemble,
Je vous aimes.

A ma grand-mère,
Pour toutes ces jolies cocottes dessinées au coin du feu,
Pour tous tes appels quotidiens pendant presque sept ans,
Je t'aime.

A Hélora,
Ma sœur,
Pour ton innocence, tes fous rires et tes maladresses,
Pour tes mimis de têtes inégalable (tu es la meilleure),
Je t'aime.

A Julia,
Ma sœur,
Pour tes essais culinaires (pas toujours réussis) et ton humour bien à toi,
Pour avoir fait de moi une petite maman (ne grandit pas trop vite),
Je t'aime.

A Geoffrey,
Mon amour,
Pour ta tendresse et ton soutien,
Pour transformer chacune de nos journées en instants inoubliables,
Je t'aime.

A Odile,
Ma meilleure amie,
Pour nos soirées canapés blotties sous une couverture,
Pour toutes ces heures passées à refaire le monde,
Je t'aime.

BY-NC-ND

A Nicole et Gilbert,

Mes beaux-parents,

Pour vos encouragement et votre présence,

Pour m'avoir si bien acceuillie dans votre petit cocon.

A ma famille, à mes amis,

Pour leur présence et pour le réconfort que j'ai pu trouver auprès d'eux.

BY-NC-ND

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

BY-NC-ND

Liste des abréviations

5-FU	5-fluorouracile
ACR	American College of Radiology
ADCC	Cytotoxicité Cellulaire Anticorps-Dépendante
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide RiboNucléique
ATP	Adénosine TriPhosphate
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BIRADS	Breast Imaging Reporting And Data System
BRCA	BReast CAncer
CCIS	Carcinome Canalaire *In Situ*
CISH	Hybridation *In Situ* Chromogénique
CLIS	Carcinome Lobulaire *In Situ*
ER	Estrogen Receptor
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
ESMO	European Society for Medical Oncology
FEC	5-Fluorouracile-Epirubicine-Cyclophosphamide
FEVG	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
FISH	Hybridation *In Situ* par Fluorescence
HER	Human Epidermal growth factor Receptor
HER2+	HER2 Positif
HSP	Heat Shock Protein
IC	Insuffisance Cardiaque
ICC	Insuffisance Cardiaque Congestive
IMC	Indice de Masse Corporelle

BY-NC-ND

IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra-Veineuse
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinases
NaCl	Chlorure de sodium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P-gp	P-GlycoProtéine
pCR	Réponse Pathologique Complète
PH-FECH	Paclitaxel-HERCEPTIN®/5-FU-Epirubicine-Cyclophosphamide-HERCEPTIN®
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3-Kinase
PNN	PolyNucléaire Neutrophile
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC	Sous-Cutané
SERM	Modulateur Sélectif des Récepteurs aux oEstrogènes
SHBG	Sex Hormon Binding Globulin
SMR	Service Médical Rendu
TCH	TAXOTERE®, Carboplatine, HERCEPTIN®
TEP-scan	Tomographie par Émission de Positons
TRH	Hormone ThyRéotrope

BY-NC-ND

Table des matières

Introduction 21
I. Le sein 22
I.1. Anatomie 22
I.1.1. Le mamelon 23
I.1.2. L'aréole 23
I.1.3. La peau péri-aréolaire 24
I.1.4. La glande mammaire 24
I.1.4.1 Unité fondamentale 24
I.1.4.2 Histologie alvéolaire 26
I.1.4.3 Histologie d'un canal galactophore 26
I.1.4.4 Réseau artériel 27
I.1.4.5 Réseau veineux 28
I.1.4.6 Réseau lymphatique 28
I.2. Hormones 30
I.2.1. Œstrogènes 30
I.2.2. Progestérone 32
I.2.3. Prolactine 32
I.3. Évolution au cours de la vie 33
I.3.1. A la naissance 33
I.3.2. Période pré-pubertaire 33
I.3.3. Puberté 34
I.3.4. Lors de chaque cycle menstruel 34
I.3.5. Grossesse et lactation 35
I.3.6. Ménopause 35
II. Le cancer du sein 36
II.1. Historique et contexte 36
II.2. Quelques chiffres 36
II.3. Définition 37
II.4. Différents types de cancers du sein 38
II.4.1. Cancer *in situ* 38
II.4.2. Cancer infiltrant 38
II.4.3. Cancer inflammatoire du sein 39
II.4.4. Maladie de Paget du mamelon [33] 39
II.5. Facteurs de risque 39
II.5.1. Définition d'un « facteur de risque » 39
II.5.2. Age 40
II.5.3. Antécédents et prédisposition génétique 40
II.5.4. Surcharge pondérale 41
II.5.5. Facteurs hormonaux 41
II.5.6. Autres facteurs 41
II.6. Facteurs « protecteurs » 42
II.6.1. Activité physique 42
II.6.2. Allaitement maternel 42
II.7. Diagnostic 43
II.7.1. Bilan initial 44

BY-NC-ND

II.7.1.1 Examen de référence : la mammographie 44
II.7.1.2 Interrogatoire 45
II.7.2. La classification TNM 45
II.7.3. Classification moléculaire 47
II.7.4. Anatomopathologie 48
II.7.5. Décision thérapeutique 49
II.8. Protocoles 49
II.8.1. Situation Néoadjuvante 49
II.8.2. Situation Adjuvante 50
II.8.3. Situation Métastatique 50
II.9. Traitements 50
II.9.1. Chirurgie 50
II.9.2. Radiothérapie 51
II.9.3. Hormonothérapie 52
II.9.3.1 Principe 52
II.9.3.2 Molécules sur le marché 53
II.9.3.2.1. SERMs 53
II.9.3.2.2. Inhibiteurs de l'aromatase 54
II.9.4. Antinéoplasiques 55
II.9.4.1 Chimiothérapies classiques 55
II.9.4.1.1. Anthracyclines 56
II.9.4.1.2. Taxanes 56
II.9.4.1.3. Dérivés du platine 56
II.9.4.1.4. Capécitabine 57
II.9.4.2 Thérapies ciblées 59
II.9.4.2.1. Définition 59
II.9.4.2.2. Anticorps monoclonaux 60
II.9.4.2.3. Inhibiteurs de tyrosines kinases 61
III. Thérapies ciblées : traitement anti-HER2 chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif 62
III.1. Récepteurs HER2 62
III.1.1. Rôles et conséquence dans le cancer du sein 62
III.1.2. Structure 62
III.1.2.1 Structure générale des récepteurs de la famille des récepteurs EGFR 62
III.1.2.2 Structure du récepteur HER2 63
III.1.3. Voies de signalisation 64
III.1.3.1 La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR 65
III.1.3.2 Voie des Ras/MAPK 66
III.1.3.3 Voie JAK/STAT 67
III.1.4. Méthode d'identification 68
III.1.4.1 Immunohistochimie 68
III.1.4.2 Hybridation *in situ* 69
III.2. Thérapies ciblées anti-HER2 70
III.2.1. Trastuzumab HERCEPTIN® 70
III.2.1.1 Structure moléculaire 70
III.2.1.2 Mécanisme d'action 70
III.2.1.3 Législation 71
III.2.1.4 Indications [74] 71

BY-NC-ND

III.2.1.5 Présentations et posologies 72
III.2.1.5.1. HERCEPTIN® IV 72
III.2.1.5.2. HERCEPTIN® SC 73
III.2.1.6 Effets indésirables 73
III.2.1.6.1. Évènements cardiaques - Cardiotoxicité 74
III.2.1.6.2. Évènements pulmonaires 75
III.2.1.7 Études cliniques 76
III.2.1.7.1. Étude « HERA » 76
III.2.1.7.2. Études « NCCTG N9831 » et « NSABP B-31 » 76
III.2.1.7.3. Étude par Slamon et al. [84] 77
III.2.1.7.4. Étude par Marty et al. [85] 77
III.2.1.7.5. Étude « TANDEM » 77
III.2.1.7.6. Étude « BAYRAKTAR » 78
III.2.1.7.7. Étude NOAH 79
III.2.2. Pertuzumab PERJETA® 80
III.2.2.1 Structure moléculaire 80
III.2.2.2 Mécanisme d'action 80
III.2.2.3 Législation 80
III.2.2.4 Indications 81
PERJETA® est indiqué en association avec le trastuzumab dans : 81
III.2.2.5 Présentation 81
III.2.2.6 Posologie 81
III.2.2.7 Effets indésirables 82
III.2.2.7.1. Cardiotoxicité 82
III.2.2.7.2. Hématotoxicité – Neutropénies fébriles 83
III.2.2.7.3. Diarrhées 83
III.2.2.7.4. Réactions à la perfusion, réactions d'hypersensibilité 84
III.2.2.8 Études cliniques 85
III.2.2.8.1. Étude « CLEOPATRA » 85
III.2.2.8.2. Étude « NEOSPHERE » 87
III.2.2.8.3. Étude « TRYPHAENA » 88
III.2.2.8.4. Étude « APHINITY » 90
III.2.3. Lapatinib TYVERB® 91
III.2.3.1 Structure chimique 91
III.2.3.2 Mécanisme d'action 91
III.2.3.3 Législation 92
III.2.3.4 Indications 92
III.2.3.5 Présentation et posologie 93
III.2.3.6 Interactions 93
III.2.3.6.1. Cytochromes P450 93
III.2.3.6.2. Protéines de transport (P-gP et BCRP) 95
III.2.3.6.3. Interactions susceptibles de modifier l'absorption 95
III.2.3.7 Effets indésirables 96
III.2.3.7.1. Cardiotoxicité 96
III.2.3.7.2. Évènements pulmonaires 96
III.2.3.7.3. Hépatotoxicité 96
III.2.3.7.4. Évènements diarrhéiques 96
III.2.3.7.5. Réactions cutanées graves 97

BY-NC-ND

III.2.3.8 Études cliniques 97
III.2.3.8.1. Étude « NEOALTTO » 97
III.2.3.8.2. Étude « ALTTO » 98
III.2.3.8.3. Étude « TEACH » 98
III.2.3.8.4. Étude « LAPATAX » 99
IV. Combinaison entre les thérapies ciblées et les molécules cytotoxiques : Naissance des thérapies vectorisées 101
IV.1. Structure moléculaire du KADCYLA ® 101
IV.2. Mécanisme d'action du KADCYLA® 102
IV.3. Législation du KADCYLA® 103
IV.4. Indications du KADCYLA® 104
IV.5. Présentation du KADCYLA® 104
IV.6. Posologie du KADCYLA® 104
IV.7. Effets indésirables du KADCYLA® 105
IV.7.1. Cardiotoxicité 105
IV.7.2. Hépatotoxicité 106
IV.7.3. Toxicité pulmonaire 106
IV.7.4. Thrombopénie 107
IV.8. Études cliniques concernant le KADCYLA® 108
IV.8.1. Étude « EMILIA » 108
IV.8.2. Étude « TH3RESA » 108
IV.8.3. Étude « KRISTINE » 109
Conclusion 111
Références bibliographiques 112
Serment de Galien 121

BY-NC-ND

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie du sein [1] 22

Figure 2 : Les quadrants [3] 23

Figure 3 : Peau péri-aréolaire [6] 24

Figure 4 : Constitution d'un lobe mammaire [1] A : lobule, 1 : conduit lactifère, 2 : sinus lactifère, 3 : conduit lactifère intralobaire, 4 : conduit lactifère intralobulaire, 5 : alvéole, 6 : stroma conjonctif 25

Figure 5 : Coupe transversale d'une alvéole mammaire [7] 26

Figure 6 : Coupe transversale d'un canal galactophore [9] 26

Figure 7 : Réseau artériel mammaire [10] 27

Figure 8 : Les plexus artériels mammaires [1], 1 : artère intercostale, 2 : branche mammaire profonde, 3 : plexus artériel cutané, 4 : plexus artériel prémammaire, 5 : réseau aréolaire, 6 : plexus mammaire 28

Figure 9 : Ganglions de la glande mammaire [11], a : artère, v : veine, n : nœuds 29

Figure 10 : Les trois étages ganglionnaires de Berg [6] 30

Figure 11 : Structure du 17-ß-œstradiol [15] 30

Figure 12 : Synthèse hormonale au niveau des follicules ovariens [13] 31

Figure 13 : Structure de la progestérone [17] 32

Figure 14 : Système de régulation de la sécrétion de prolactine [19] 33

Figure 15 : Variation hormonale au cours du cycle menstruel [21] : PF : phase folliculaire, PL : phase lutéale 34

Figure 16 : Paradigmes tumoraux [30] [29] 37

Figure 17 : Représentation de la progression d'un carcinome infiltrant en carcinome métastatique [7] 38

Figure 18 : Campagne de sensibilisation sur le cancer du sein par WWBC [40] 43

Figure 19 : Arbre décisionnel de l'orientation thérapeutique en fonction des récepteurs présents à la surface des cellules cancéreuses [45] 49

Figure 20 : Comparaison de la structure de l'œstradiol et du tamoxifène [50] 53

Figure 21 : Métabolisme du tamoxifène [50] 54

Figure 22 : Structures de l'aromatase et de ses inhibiteurs [51] 55

Figure 23 : Structure du cisplatine [55] 57

Figure 24 : Métabolisme de la capécitabine [58] 58

Figure 25 : Formule de Boyd (la taille T s'exprime en centimètres et le poids P en grammes) [59] 58

Figure 26 : Cibles des thérapies agissant sur les récepteurs HER2 et leurs voies de signalisation [63] 60

BY-NC-ND

Figure 27 : Structure schématique des récepteurs EGFR [65] 62
Figure 28 : Structure du récepteur HER2 [66] 63
Figure 29 : Voies de signalisation des récepteurs EGFR [70]..... 65
Figure 30 : Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR [71]..... 66
Figure 31 : Voie Ras/MAPK [70] 67
Figure 32 : Voie JAK/STAT [73] 68
Figure 33 : Représentation de la coloration cellulaire en fonction des scores en immunohistochimie [76] 69
Figure 34 : Schéma posologique de l'HERCEPTIN® IV 72
Figure 35 : Schéma posologique de l'HERCEPTIN® SC 73
Figure 36 : Marche à suivre lors d'une altération de la fonction cardiaque sous PERJETA® ou sous HERCEPTIN® 82
Figure 37 : Randomisation des patientes dans l'étude CLEOPATRA [94] 86
Figure 38 : Protocole d'administration du bras pertuzumab/trastuzumab/docétaxel de l'étude CLEOPATRA [94] 86
Figure 39 : Bras de randomisation de l'étude TRYPHAENA [99]..... 89
Figure 40 : Structure chimique du lapatinib [103] 91
Figure 41 : Mécanisme d'action du trastuzumab et du lapatinib [104] 92
Figure 42 : Métabolisme hépatique du lapatinib [106] 94
Figure 43 : Résultats de l'étude LAPATAX en fonction des récepteurs hormonaux [110].. 100
Figure 44 : Structure moléculaire du trastuzumab emtansine KADCYLA® [111]..... 102
Figure 45 : Mécanisme d'action du trastuzumab emtansine [112] 103

BY-NC-ND

Table des tableaux

Tableau 1 : Méthode de détermination du score d'Eisinger [37] 40

Tableau 2 : Facteurs de risque du cancer du sein [24] 42

Tableau 3 : Classification BI-RADS de l'ACR [41] 44

Tableau 4 : Classification TNM, 6ème édition [42] 47

Tableau 5 : Classification par stades UICC [42] 47

Tableau 6 : Classification moléculaire des cancers du sein [44] 48

Tableau 7 : Système de quantification des récepteurs HER2 en immunohistochimie [68] ... 69

Tableau 8 : Terminologie de l'insuffisance cardiaque en fonction de son évolution dans le temps [79] 74

Tableau 9 : Terminologie de l'insuffisance cardiaque suivant les symptômes, classification du New York Health Association, NYHA [79] 74

Tableau 10 : Valeur de la FEVG [80] 75

Tableau 11 : Résultats de l'étude NOAH [88] 79

Tableau 12 : Prise en charge d'une neutropénie sous chimiothérapie [91] 83

Tableau 13 : Grades de toxicité des diarrhées [93] 84

Tableau 14 : Principaux résultats de l'étude NEOSPHERE [98] 87

Tableau 15 : Principaux inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450 3A4 [105] 93

Tableau 16 : Inhibiteurs et inducteurs de la P-gp [107] [108] 95

Tableau 17 : Résultats de l'étude NEOALTTO [109] 97

Tableau 18 : Effectifs des bras de randomisation de l'étude LAPATAX [110] 99

Tableau 19 : pCR obtenue lors de l'étude LAPATAX [110] 100

Tableau 20 : Schéma de réduction de dose du KADCYLA® [113] 105

Tableau 21 : Atteinte cardiaque sous KADCYLA® : conduite à tenir en fonction de la FEVG [113] 106

Tableau 22 : Thrombopénie sous KADCYLA® : conduite à tenir [113] 107

BY-NC-ND

Introduction

Chez les femmes des pays industrialisés, le cancer du sein est l'affection maligne la plus courante et la cause la plus fréquente de décès par cancer. Chaque année en France, environ 50 000 nouveaux cas sont rapportés et 12 000 femmes en meurent. Le pronostic de ce cancer dépend de son stade lors du diagnostic et des récepteurs exprimés à la surface des cellules tumorales.

L'analyse anatomopathologique des cellules cancéreuses est une étape clé dans le choix de la ligne thérapeutique. Elle permet d'analyser de façon qualitative et quantitative les récepteurs présents à la surface cellulaire. Ces derniers peuvent être des récepteurs hormonaux nécessitant alors la mise en place d'une hormonothérapie ou bien des récepteurs HER2.

Les récepteurs HER2, naturellement présents en situation physiologique à la surface des cellules, agissent sur les voies de signalisation intracellulaire régulant la survie, la croissance et la multiplication. Chez la femme adulte, ils sont surexprimés dans 20% des cas de cancer du sein et entrainent alors une maladie plus agressive, un taux plus élevé de récidives et de métastases et un pronostic plus défavorable.

Depuis quelques années, la prise en charge thérapeutique de ce type de cancer est totalement bouleversée par le développement des thérapies ciblées, prenant soit la forme d'anticorps monoclonaux soit celle d'inhibiteurs de protéines kinases, qui ciblent spécifiquement les récepteurs HER2. L'inhibition de l'activation de ces récepteurs constitue la pierre d'angle de la prise en charge thérapeutique actuelle des cancers du sein HER2 positif et cela depuis que le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-HER2, a démontré un net bénéfice chez les patientes au niveau de la survie globale et du risque de récidive.

Dans cette thèse, nous traiterons dans un premier temps de généralités sur le sein en évoquant son anatomie, son environnement hormonal et l'évolution qu'il subit, chez une femme, au cours de la vie. Une seconde partie s'orientera sur le cancer du sein dans sa globalité et nous nous attarderons alors sur les différents types de cancer du sein, son diagnostic et les traitements disponibles. Dans une troisième partie, nous détaillerons les thérapies ciblées utilisées dans le traitement des cancers du sein HER2 positifs avec notamment le trastuzumab, le pertuzumab et le lapatinib. Finalement, ce travail se concluera par l'étude des thérapies vectorisées et plus précisement celle du trastuzumab emtansine.

BY-NC-ND

I. Le sein

I.1. Anatomie

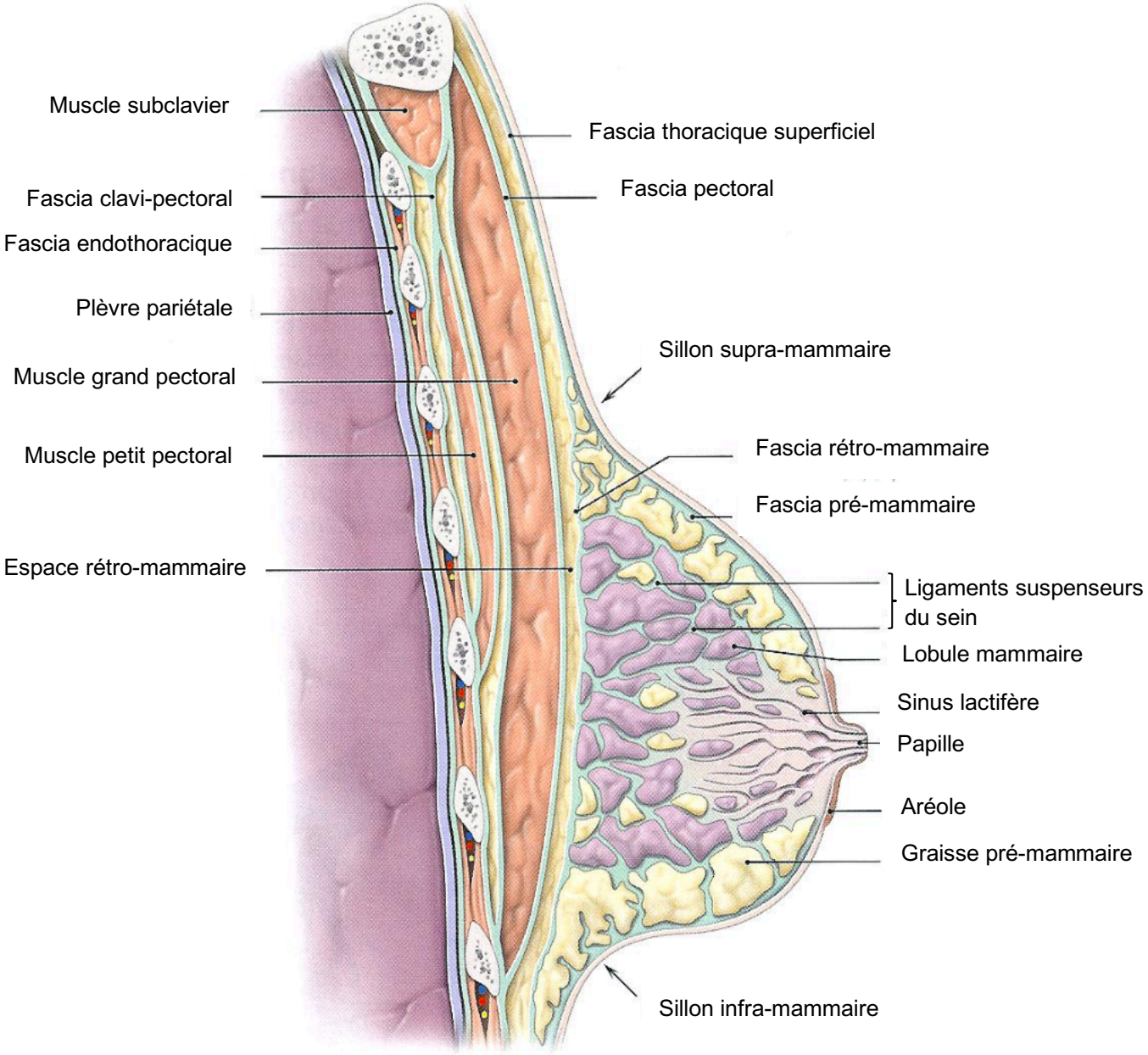

Figure 1 : Anatomie du sein [1]

Les seins (figure 1) sont des organes pairs, lactifères et sexuels qui ont un rôle plastique majeur chez la femme. Ils sont situés sur la partie antéro-postérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, leur position allant généralement de la troisième à la septième côte. [2]

Riche en neurorécepteurs et en récepteurs hormonaux, cette zone est considérée comme une zone érogène.

BY-NC-ND

Chaque sein peut être divisé en 4 quadrants : supéro-externe (QSE), supéro-interne (QSI), inféro-externe (QIE) et inféro-interne (QII), centrés autour de la plaque aérolo-mamelonnaire (PAM) (figure 2).

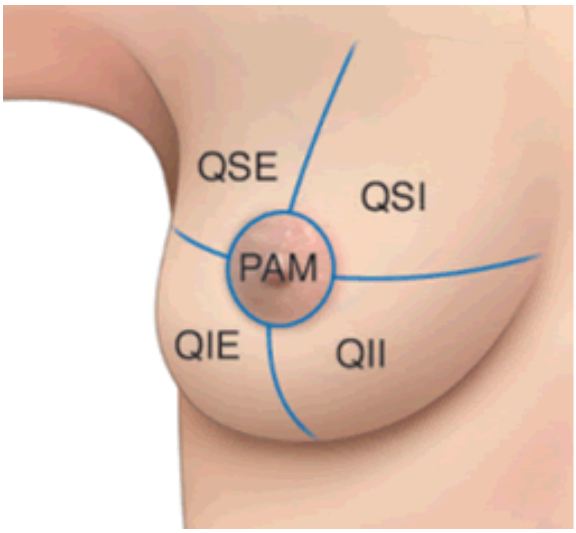

Figure 2 : Les quadrants [3]

La forme des seins est différente suivant les femmes ; elle peut être discoïde, piriforme, conique ou pédiculée. [4]

Le diamètre du sein est en moyenne de douze centimètres et le poids varie de deux cent grammes chez la jeune fille à cinq cent grammes chez la femme allaitante voire neuf cent grammes dans certains cas. Il est fréquent que les seins soient asymétriques.

Chaque sein se compose de plusieurs zones concentriques distinctes, telles que le mamelon, l'aréole et la peau péri-aréolaire dont la description sera faite ci-dessous.

I.1.1. Le mamelon

Le mamelon ou papille mammaire mesure approximativement dix millimètres de long pour quinze millimètres de large ; il est de forme cylindrique et pigmenté et ne présente ni poil, ni glande.

Il possède à la surface de son apex des orifices d'abouchement des conduits lactifères, les ostiums papillaires, qui sont au nombre de quinze à vingt-cinq. [1] Ces derniers sont disposés de façon circulaire. Hors de la période d'allaitement, les ostiums sont habituellement comblés par de la kératine.

I.1.2. L'aréole

C'est une zone épidermique circulaire et pigmentée, de trente-cinq à cinquante millimètres de diamètre. [1]

Elle est le siège de glandes aréolaires, les glandes de Montgomery contenues dans les tubercules de Morgagni, mais également de follicules pileux et de glandes sudoripares. [5]

BY-NC-ND

L'aréole est séparée du mamelon par un sillon. L'ensemble formé par le mamelon et l'aréole constitue la plaque aérolo-mamelonnaire.

I.1.3. La peau péri-aréolaire

L'ensemble de la glande mammaire est recouverte de cette peau. Elle est mince, lisse et particulièrement douce au toucher.

Cette peau péri-aréolaire est limitée par le sillon infra-mammaire et le sillon supra-mammaire (que l'on peut observer lorsqu'on déplace le sein vers le haut). Elle entretient des relations intimes avec la glande mammaire *via* les crêtes de Duret (figure 3). [6]

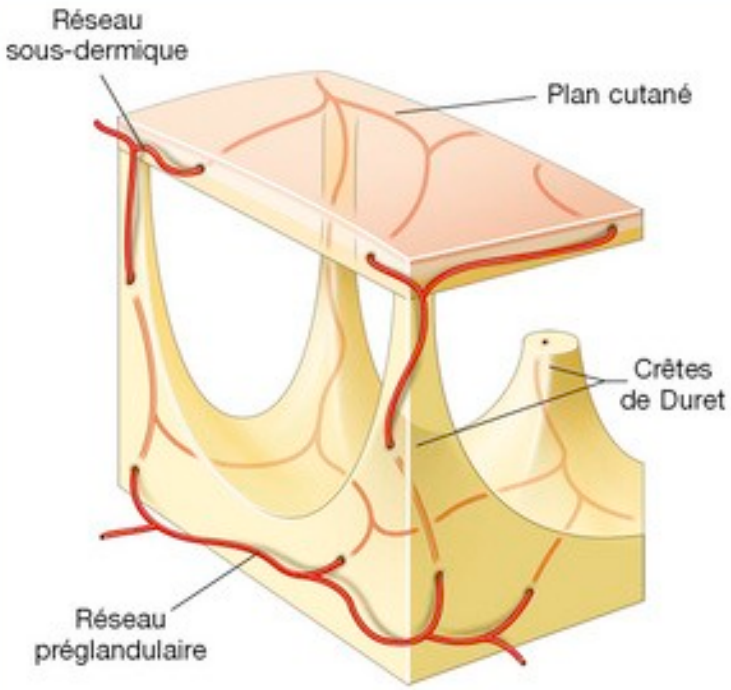

Figure 3 : Peau péri-aréolaire [6]

I.1.4. La glande mammaire

I.1.4.1 Unité fondamentale

Chaque sein contient une glande mammaire entourée de tissu graisseux. Chaque glande est une glande tubulo-alvéolaire exocrine, de couleur grise-jaunâtre, de forme discoïde aplatie et de densité variable. Chaque sein est constitué d'une vingtaine de lobes délimités par des septums interlobaires. [1] Chacun des lobes contient quinze à vingt lobules irréguliers, séparés par des septums interlobulaires et chaque lobule, dix à cent alvéoles (figure 4). [1]

BY-NC-ND

Chaque glande mammaire entretient des relations avec le muscle grand pectoral sous-jacent par la bourse séreuse de Chassaignac. Celle-ci permet l'entretien d'un espace de glissement entre la glande et le muscle. [6]

L'unité fondamentale de la glande mammaire est l'alvéole. C'est cette unité qui forme la partie sécrétrice. Chaque alvéole est drainée par un canal galactophore intralobulaire.

La réunion de plusieurs alvéoles et de leurs canaux lactifères (ou galactophores) intralobulaires constitue un lobule.

Plusieurs lobules fondent un lobe ; ce dernier est drainé par un conduit lactifère intralobaire, formé par la convergence de plusieurs canaux lactifères intralobulaires, et qui possède près de son ostium une dilatation que l'on nomme sinus lactifère. Les ostiums de l'ensemble des conduits lactifères drainent l'ensemble des lobes abouchant au niveau du mamelon.

Au niveau de l'aréole, des fibres musculaires lisses entourent les conduits lactifères, elles permettent de contrôler la fonction excrétrice au moment de la lactation.

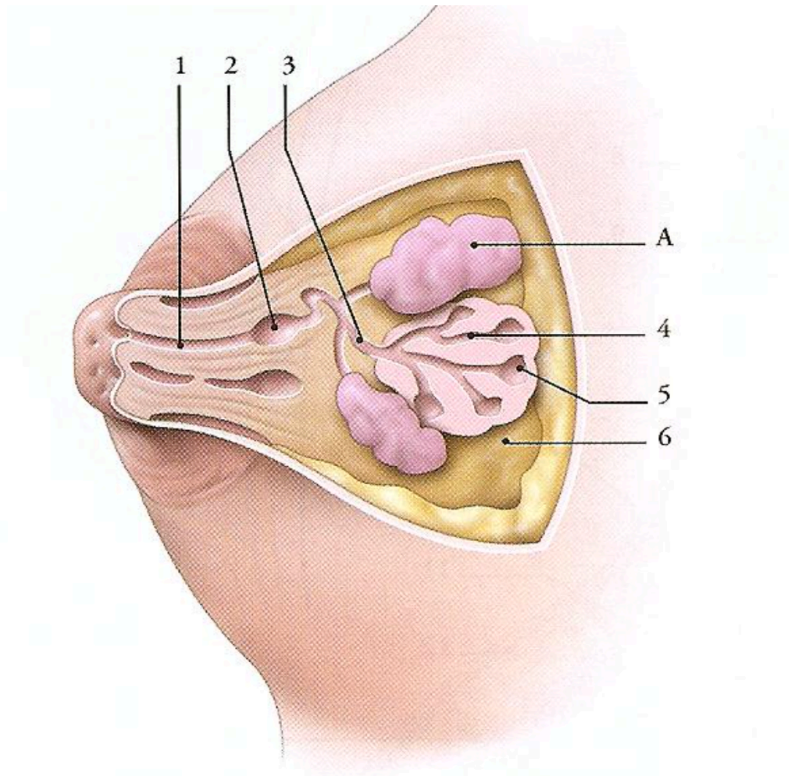

Figure 4 : Constitution d'un lobe mammaire [1] A : lobule, 1 : conduit lactifère, 2 : sinus lactifère, 3 : conduit lactifère intralobaire, 4 : conduit lactifère intralobulaire, 5 : alvéole, 6 : stroma conjonctif

BY-NC-ND

I.1.4.2 Histologie alvéolaire

La paroi d'une alvéole est formée de plusieurs couches. La membrane basale, la couche la plus externe, sert d'assise à deux autres couches de cellules : les cellules myoépithéliales ayant une activité contractile et les cellules épithéliales alvéolaires ou cellules luminales qui ont la capacité de produire du lait. Le tout est drainé par un canal lactifère interlobulaire (figure 5). [1]

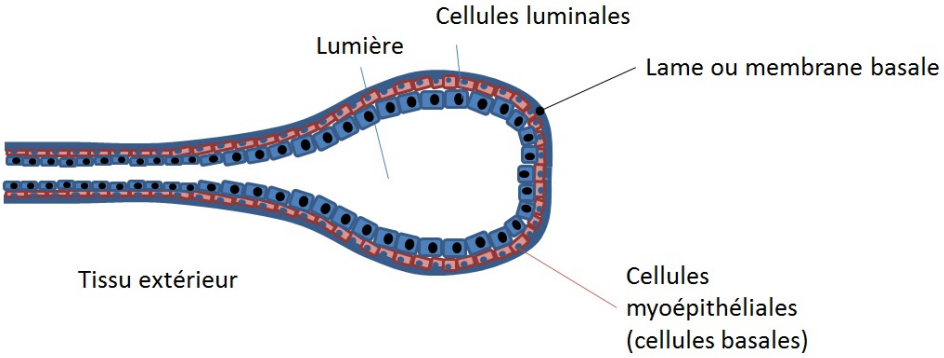

Figure 5 : Coupe transversale d'une alvéole mammaire [7]

I.1.4.3 Histologie d'un canal galactophore

Le canal galactophore se trouve en continuité de l'alvéole. Par conséquent, l'histologie est similaire, à l'exception du fait que les cellules luminales des canaux ne peuvent pas produire de lait.

On retrouve donc une membrane basale sur laquelle repose deux autres couches cellulaires : les cellules myoépithéliales et les cellules luminales. Parsemées au milieu des cellules luminales, il existe quelques cellules souches progénitrices (figure 6). [8]

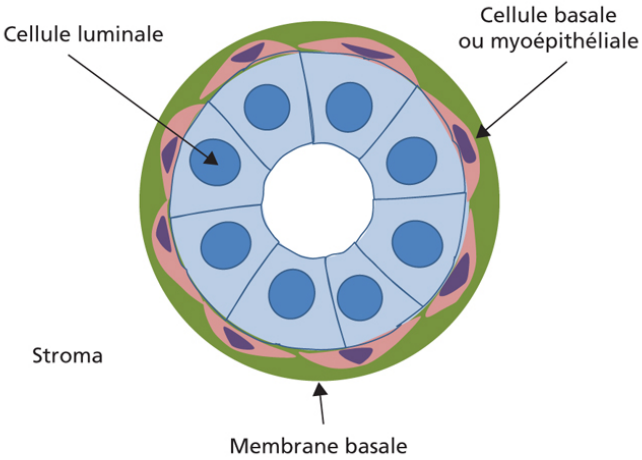

Figure 6 : Coupe transversale d'un canal galactophore [9]

BY-NC-ND

I.1.4.4 Réseau artériel

L'ensemble du réseau artériel mammaire (figure 7) a pour origine deux grosses voies artérielles : les artères subclavières, elles-mêmes issues de l'arc aortique et l'aorte thoracique descendante.

Du coté médial, le sein est alimenté sur le plan antérieur par des collatérales de l'artère thoracique interne (elle-même issue de l'artère subclavière) et par les artères intercostales antérieures 2 à 6. Au niveau postérieur, ce sont les artères intercostales postérieures 2 à 4 natives de l'aorte thoracique descendante qui irriguent le sein. [1]

Du côté latéral, le sein est alimenté par les branches pectorales originaires de l'artère subclavière et par des rameaux des artères axillaires, les artères thoraciques latérales et dorsales. [10]

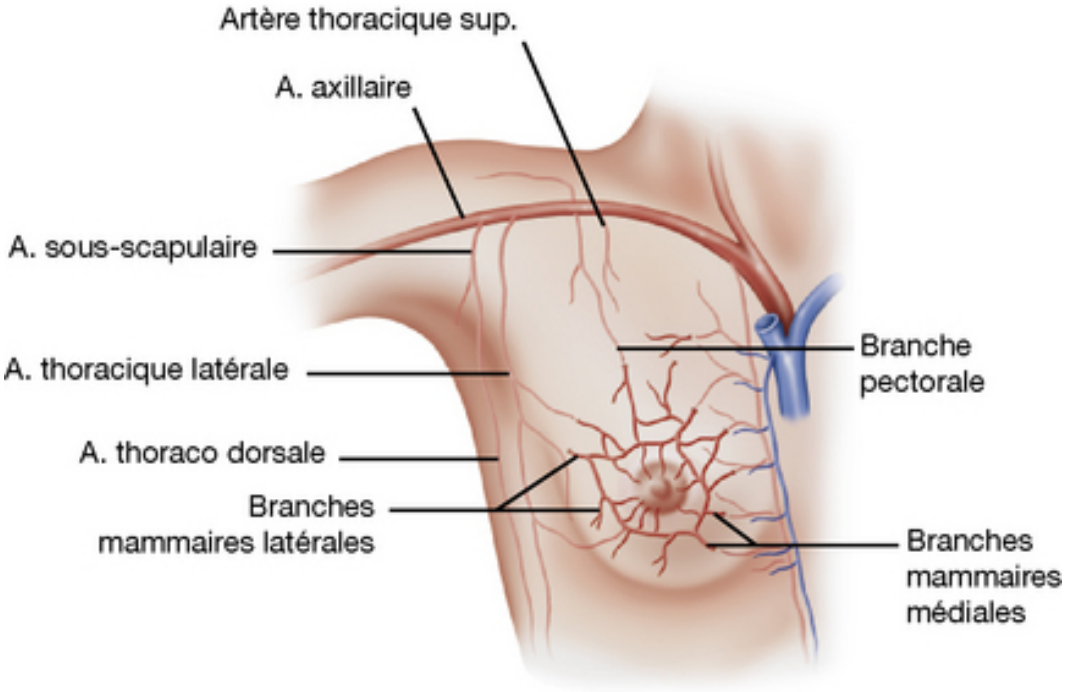

Figure 7 : Réseau artériel mammaire [10]

Il existe au niveau de la glande mammaire deux types de réseaux artériels : le réseau profond, qui pénètre la glande et qui se ramifie entre les lobes et les lobules pour se terminer en un réseau capillaire doté de nombreuses anastomoses que l'on nomme le réseau superficiel ou cutané.

Le plexus mammaire (figure 8) compose presque exclusivement le réseau artériel profond qui, en suivant les septums interlobaires et interlobulaires, alimente les lobes et les lobules. Ce dernier communique avec deux plexus plus superficiels : le plexus prémammaire et le plexus cutané. [1] Tous s'unissent aux alentours du mamelon pour former le plexus aréolaire.

BY-NC-ND

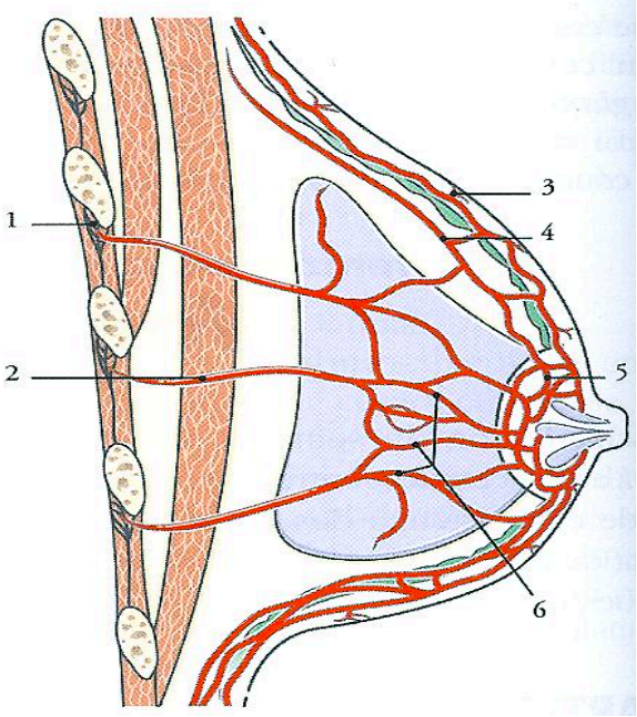

Figure 8 : Les plexus artériels mammaires [1], 1 : artère intercostale, 2 : branche mammaire profonde, 3 : plexus artériel cutané, 4 : plexus artériel prémammaire, 5 : réseau aréolaire, 6 : plexus mammaire

I.1.4.5 Réseau veineux

Même s'il reste plus variable, le réseau veineux se calque sur le réseau artériel. De façon générale, les veines sont plus grosses que les artères.

Le réseau veineux mammaire débute au niveau du réseau de Haller qui se compose du cercle veineux superficiel péri-aréolaire et du réseau veineux péri-mamelonnaire. Le drainage médian se fait par les veines thoraciques internes, le drainage latéral par les veines axillaires et le drainage postérieur par les veines intercostales. Il se termine dans la veine cave supérieure. [2]

I.1.4.6 Réseau lymphatique

Ce réseau est d'une importance capitale dans tout système de cancérisation. C'est celui-ci que les cellules cancéreuses empruntent pour se propager dans le reste de l'organisme. C'est grâce à l'analyse des ganglions sentinelles, c'est-à-dire des ganglions se trouvant à proximité de la zone atteinte, que l'on peut déterminer si le cancer est invasif et s'il y a un risque de métastases. Si lors de l'analyse des ganglions, il n'y a pas de trace de cellules tumorales, alors la tumeur est pour le moment localisée.

Pour parler de ganglions, on peut aussi utiliser les termes de nœuds ou de lymphonœuds. Au total, dix à quarante lymphonœuds encerclent la glande mammaire. Les trois quarts du drainage lymphatique sont effectués par des troncs latéraux et médians qui

BY-NC-ND

cheminent de l'aréole jusqu'à l'aisselle ; le quart restant est assuré par la chaine mammaire interne. [10]

Au niveau de la glande, le réseau lymphatique débute au niveau de l'aréole en définissant un réseau péri-aréolaire qui s'anastomose ensuite avec deux autres réseaux : le réseau lymphatique cutané (composé d'un plexus dermique et d'un plexus sous dermique) et le réseau lymphatique glandulaire qui est associé aux lobes.

Par la suite, le drainage se fait latéralement et majoritairement par les lymphonœuds axillaires, médialement par les lymphonœuds parasternaux et postérieurement par les lymphonœuds intercostaux et parasternaux (figure 9). On peut partager les lymphonœuds axillaires en cinq groupes, à savoir les ganglions pectoraux, postérieurs, latéraux, centraux, axillaires et apicaux.

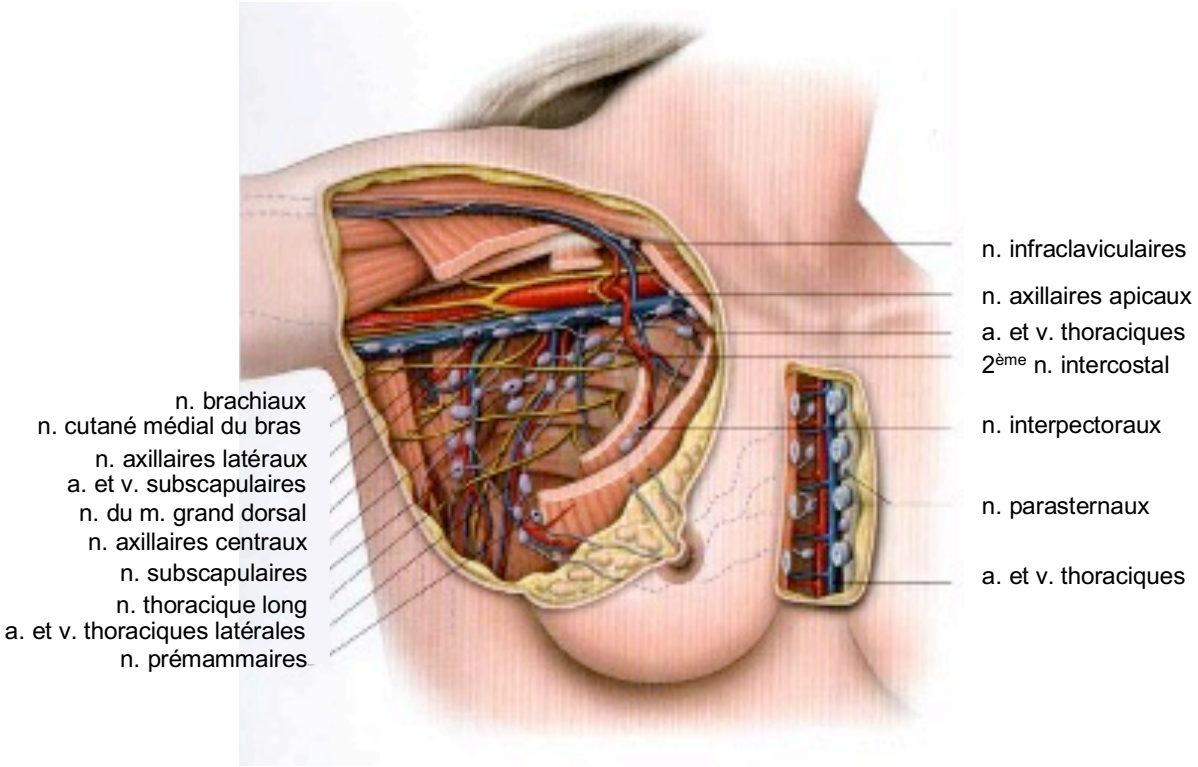

Figure 9 : Ganglions de la glande mammaire [11], a : artère, v : veine, n : nœuds

En plus de cette classification anatomique, on peut citer une classification beaucoup plus utilisée en pratique chirurgicale et notamment lors de curage ganglionnaire externe : il s'agit des étages ganglionnaires de Berg (figure 10). Le premier étage se compose des ganglions situés en arrière du muscle petit pectoral sous la veine axillaire, le second, des ganglions en arrière du petit pectoral et le troisième, des nœuds en dessus et en interne du petit pectoral. [12]

BY-NC-ND

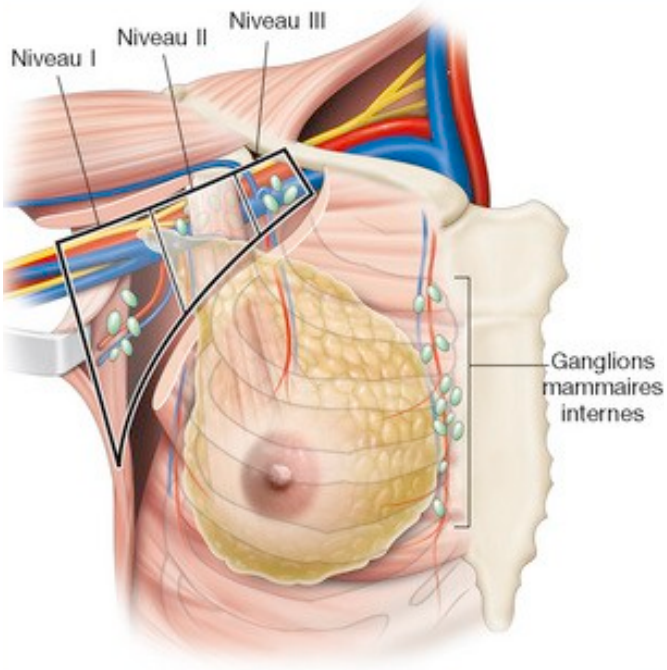

Figure 10 : Les trois étages ganglionnaires de Berg [6]

I.2. Hormones

Le développement et les variations qui s'opèrent au niveau des seins dépendent majoritairement de trois hormones, les œstrogènes, la progestérone et la prolactine.

I.2.1. Œstrogènes

Les œstrogènes forment une grande famille dont le chef de file est le 17-ß-œstradiol (figure 11), plus communément nommé œstradiol. La molécule fondamentale à leur synthèse est le cholestérol. [13]

Les œstrogènes sont connus pour leur rôle anti-apoptotique, ils interviennent dans la croissance et le développement de nombreux tissus et notamment les tissus conjonctifs, adipeux et vasculaires. [14]

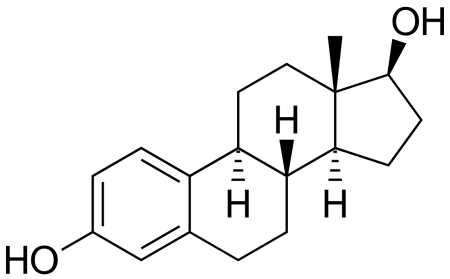

Figure 11 : Structure du 17-ß-œstradiol [15]

BY-NC-ND

La production d'œstrogènes est assurée par deux voies. La première, la voie majeure chez la femme non ménopausée, s'effectue à chaque début de cycle, dans les ovaires, au niveau des follicules en croissance (figure 12). La seconde voie de production des œstrogènes se déroule au niveau des glandes surrénaliennes, grâce à une enzyme, l'aromatase qui convertit les androgènes en œstrogènes. Cette voie est la seule qui persiste après la ménopause.

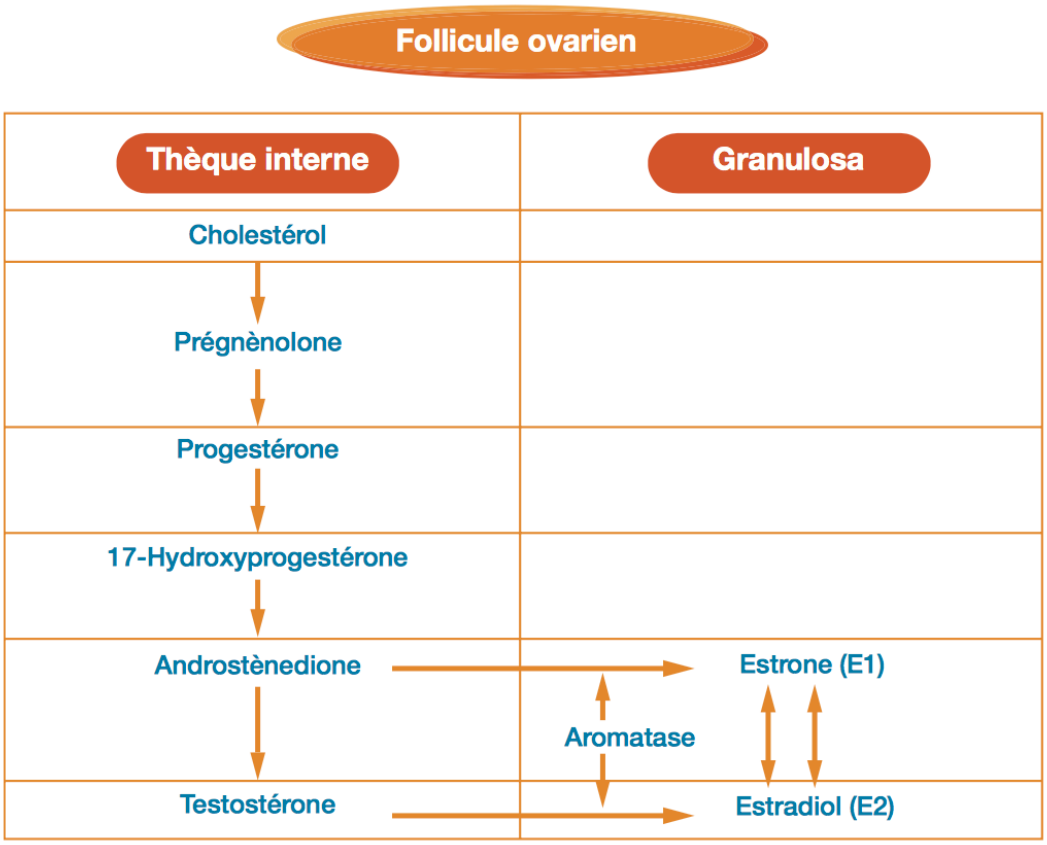

Figure 12 : Synthèse hormonale au niveau des follicules ovariens [13]

L'œstradiol circule dans le sang *via* sa liaison aux *sex hormon binding globulin* (SHBG), il diffuse ensuite passivement à travers les membranes cellulaires pour atteindre ses récepteurs qui se trouvent dans le noyau, les ERα et ERß. Au repos, ces récepteurs sont bloqués par une protéine, la HSP 90. Une fois la liaison établie, il s'ensuit une activation de l'expression de certains gènes grâce au concours de l'ARN polymérase. Ce mécanisme permet notamment la production des récepteurs de la progestérone. [16]

L'œstradiol est une hormone centrale ; en plus de son rôle sur la muqueuse utérine et vaginale, le col utérin, les glandes sébacées, le métabolisme lipidique et osseux, et le système cardiovasculaire, elle exerce une action essentielle sur les glandes mammaires. Effectivement, l'estradiol permet le développement des seins à la puberté grâce à la croissance du tissu glandulaire, la prolifération des canaux galactophores et la pigmentation de la zone aérolo-mamelonnaire. [16] Chez la jeune fille, même avant la puberté, la faible concentration en œstrogènes circulants suffit à elle seule à permettre la poursuite de la prolifération épithéliale de la glande mammaire. [5]

BY-NC-ND

I.2.2. Progestérone

La progestérone (figure 13) exerce un effet pro-apoptotique, une sorte d'antagonisme vis-à-vis des œstrogènes. En effet, elle provoque une action antiproliférative sur les tissus, à l'exception des tissus mammaires. [14]

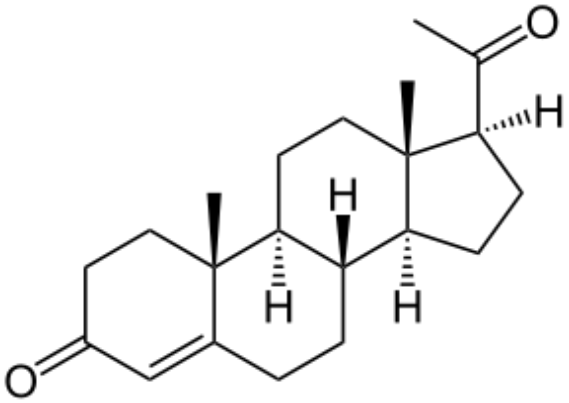

Figure 13 : Structure de la progestérone [17]

La progestérone est produite dans la seconde moitié du cycle menstruel au niveau de la thèque interne du corps jaune. [13] Après l'ovulation, sa concentration augmente petit à petit puis diminue s'il n'y a pas de fécondation.

Les substances progestatives, naturelles ou de synthèse, sont des substances capables de maintenir une gestation ; on comprend alors beaucoup mieux leurs effets qui consistent notamment à éviter que la muqueuse utérine ne se développe trop sous l'effet des œstrogènes, à convertir l'endomètre en endomètre sécrétoire et à activer la prolifération et la différenciation alvéolo-acineuse mammaire. [16]

I.2.3. Prolactine

La prolactine est une hormone de 198 acides aminés synthétisée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse et dont l'organe cible est la glande mammaire. Sa sécrétion est réalisée de façon pulsatile (figure 14). [18]

Après avoir stimulé la croissance mammaire, un des rôles principaux de la prolactine est de déclencher, stimuler et maintenir la lactation après l'accouchement ; avec son rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'œstrogènes, elle aurait également un rôle sur la fertilité.

BY-NC-ND

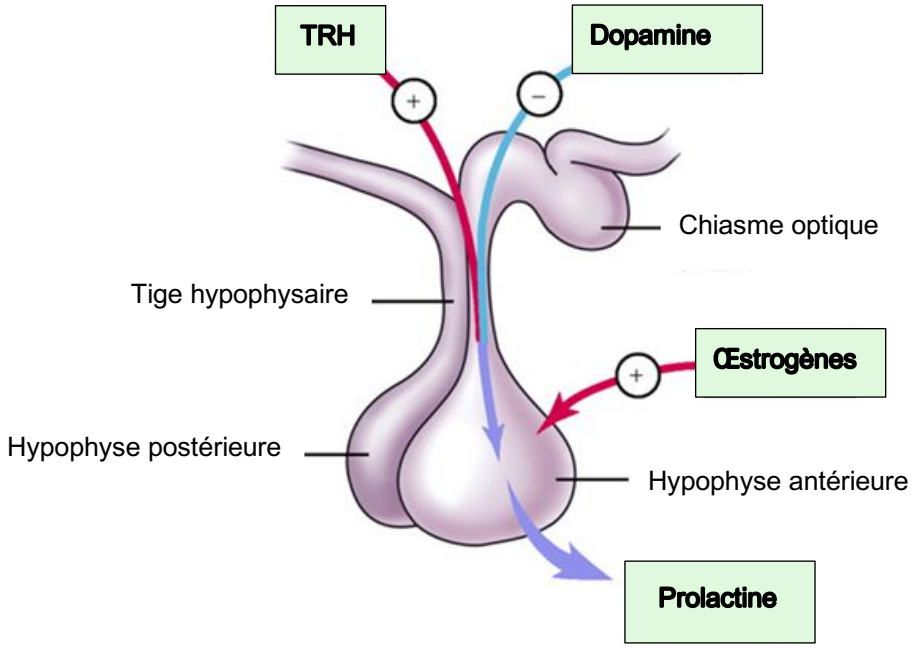

Figure 14 : Système de régulation de la sécrétion de prolactine [19]

Au niveau de la régulation de la sécrétion de prolactine, la dopamine exerce un tonus inhibiteur permanent. [20] Ceci explique d'autant mieux les problèmes d'hyperprolactinémie lors de l'utilisation d'antagonistes dopaminergiques ou de drogues inhibant la sécrétion de dopamine ; en effet, si le taux de dopamine diminue, le tonus inhibiteur fait de même et la sécrétion de prolactine n'est plus freinée.

Au contraire, la TRH, les œstrogènes et la succion d'un enfant au niveau du mamelon stimulent la sécrétion de prolactine. [19]

I.3. Évolution au cours de la vie

I.3.1. A la naissance

A la naissance, dans le corps du nouveau-né, circule une concentration non négligeable d'hormones maternelles. Sous leur influence, il se produit, chez 80 à 90% des nouveau-nés, un développement de la glande mammaire de l'enfant ainsi qu'une formation de colostrum. La régression de cet événement se produit au bout de quelques semaines. [14]

I.3.2. Période pré-pubertaire

Aux alentours de dix ans, au début de la puberté, il se produit chez la jeune fille un développement et une ramification des canaux lactifères à partir du tissu conjonctif. [2]

BY-NC-ND

L'évolution est, à cette période, très lente et le développement souvent asymétrique. Il y a une prise de volume qui se traduit par une accumulation de tissu adipeux.

Ces changements sont amorcés par une concentration circulante très faible en œstrogènes. A ce stage, la progestérone n'intervient pas. [14]

I.3.3. Puberté

A ce moment de la vie d'une jeune fille, un chamboulement hormonal se produit. Au niveau de l'hypothalamus, la sécrétion pulsatile de GnRH se met en place. Par lien de cause à effet, est observée, au niveau de l'hypophyse, une initiation de la sécrétion de FSH et de LH qui entraine une croissance des follicules primordiaux ovariens. Ces derniers sont le siège de la sécrétion d'œstradiol, hormone clé dans la croissance et la ramification des canaux galactophores. [14]

Approximativement deux ans après le réveil de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, les cycles menstruels sont réguliers ; la sécrétion de progestérone débute alors.

De la fin de la puberté à la première grossesse, les variations au niveau des seins sont minimes. En effet, le développement mammaire s'achève réellement lors de la première gestation avec l'élaboration des structures qui permettent la lactation.

I.3.4. Lors de chaque cycle menstruel

Lors de chaque cycle menstruel, les seins subissent des fluctuations en fonction de la variation des concentrations plasmatiques en œstrogènes et en progestérone (figure 15).

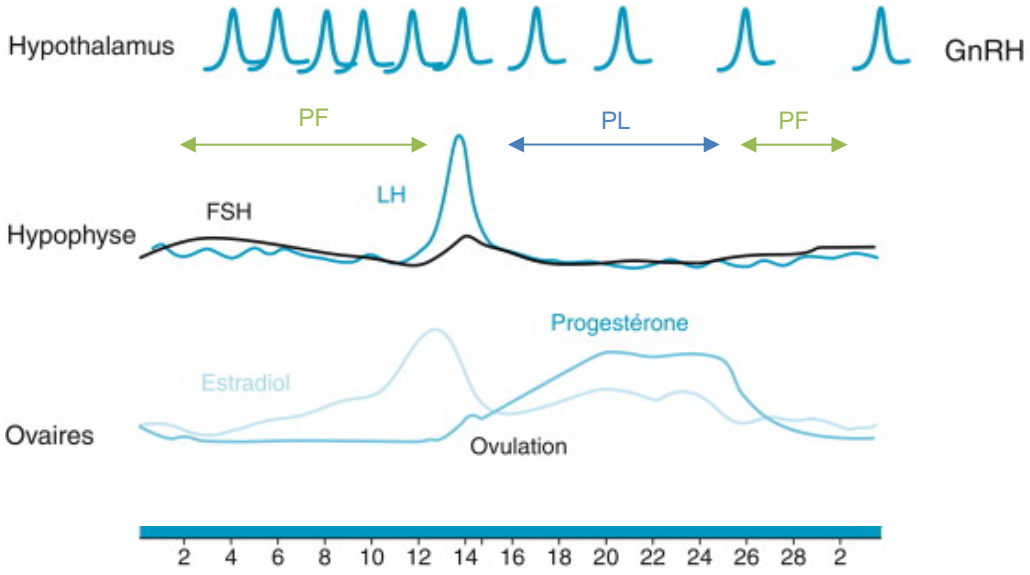

Figure 15 : Variation hormonale au cours du cycle menstruel [21] : PF : phase folliculaire, PL : phase lutéale

BY-NC-ND

Au cours des cycles menstruels, il s'opère une machinerie complexe. En fonction de l'équilibre hormonal qui tend soit vers les œstrogènes soit vers la progestérone, il se produit des modifications au niveau de l'appareil mammaire.

Pendant la phase folliculaire qui se déroule du premier au quatorzième jour du cycle menstruel, est observée une augmentation progressive du taux d'œstradiol qui amorce une faible prolifération tubulo-alvéolaire. Après l'ovulation, durant la phase lutéale, la concentration en progestérone augmente rapidement jusqu'à atteindre un plateau ; cela a pour conséquence un développement et une différenciation tubulo-alvéolaire au niveau de la glande mammaire. S'il n'y a pas fécondation, le taux d'œstradiol et de progestérone chute progressivement. [14]

I.3.5. Grossesse et lactation

En période de gestation, la poitrine augmente de volume, le mamelon devient saillant pour faciliter l'allaitement, l'aréole se pigmente et devient grenue par la saillie des tubercules de Morgagni.

I.3.6. Ménopause

Avec l'épuisement des stocks d'ovocytes, la ménopause s'accompagne d'un arrêt de la sécrétion hormonale ovarienne qui se traduit par un faible taux d'œstradiol circulant et une interruption de la production de progestérone. [14]

À la ménopause, la glande s'atrophie à cause de la diminution du volume des tissus glandulaires canalaires et alvéolaires. Cependant, le volume du sein ne change pas forcément grâce à une augmentation des tissus graisseux qui compense plus ou moins cette perte.

BY-NC-ND

II. Le cancer du sein

II.1. Historique et contexte

Les premières traces de cancérisation ont été observées sur des squelettes datant de la préhistoire. Un peu plus près sur la frise chronologique, des momies égyptiennes présentaient également des lésions tumorales ; par ailleurs, le premier texte connu sur ce thème date de cette époque, « le papyrus chirurgical » dit de Edwin Smith.

Ce n'est que vers la fin du XVIIIème, voire le début du XIXème siècle que la conception anatomique de la cellule cancéreuse devient plus proche de celle que nous connaissons aujourd'hui, et ce grâce aux travaux de Bichat et Laennec. Le premier parvient à comprendre le principe des métastases, en posant le théorème que « même s'il y a plusieurs localisations, les lésions peuvent être une seule et même maladie » ; le second, quant à lui, compose une des premières classifications. La réelle notion de tissu n'apparait que vers 1826 avec Muller. [22]

Concernant le cancer du sein, l'origine même du mot cancer provient de l'observation qu'a fait Hippocrate de l'aspect de la peau lorsque qu'une tumeur mammaire atteint le tissu cutané ; celui-ci avait pour forme un crabe, « karkinos » en grec. [23]

Pendant très longtemps, le seul traitement du cancer du sein fut l'ablation chirurgicale, et très souvent sans anesthésie ou asepsie. Aujourd'hui, nous assistons à une avancée sans précédent dans la prise en charge du cancer du sein que ce soit au niveau des thérapeutiques, par la mise à disposition de nouveaux protocoles ou de nouvelles molécules, de la chirurgie, par des immenses progrès vis-à-vis de la conservation et de la reconstruction mammaire mais aussi au niveau de l'accompagnement du patient grâce aux associations, aux territoires de santé, à la collaboration interdisciplinaire entre médecins, pharmaciens, infirmiers, aides-soignants, psychologues, naturopathes, homéopathes, …

II.2. Quelques chiffres

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la première cause de décès liée au cancer chez la femme européenne. Au cours de sa vie, une femme européenne sur neuf développera un cancer du sein. [24] Environ 5 à 10% des cancers du sein sont d'origine génétique. [25]

En 2015, en France, l'incidence du cancer du sein a été de 54 062 nouveaux cas et 11 913 décès ont été recensés. Cette incidence est en constante augmentation ; cela s'explique par les campagnes de dépistage qui sont de plus en généralisées et auxquelles participent de plus en plus de femmes du fait du vieillissement de la population. [26]

De nos jours, le pronostic du cancer du sein est relativement bon ; détecté à un stade précoce, le cancer du sein peut être guéri dans 9 cas sur 10. [27] Une amélioration de la survie nette à 5 ans est constatée (87% en 2017). Cette amélioration est la conséquence de nombreux progrès thérapeutiques ainsi que de la découverte des néoplasies à des stades de plus en plus précoces grâce au développement des pratiques de dépistage. [28]

BY-NC-ND

Le cancer du sein est généralement un cancer de la femme « mûre » mais 25% des diagnostics sont établis chez des femmes de moins de cinquante ans et environ 5% chez des femmes de moins de trente-cinq ans.

II.3. Définition

Pour qu'une cellule devienne cancéreuse, plusieurs conditions sont nécessaires : un échappement à l'apoptose, une autosuffisance en signaux de croissance, une perte de sensibilité aux signaux d'inhibitions, un potentiel de réplication illimité, une capacité d'invasion tissulaire et/ou de métastases et une angiogenèse soutenue. Ces conditions sont regroupées dans le paradigme de 2000 (figure 16). [29] Ce dernier était centré sur la cellule, individuellement. Mais de nombreuses études ont été réalisées et ont permis de faire évoluer ce paradigme en y intégrant notamment la dérégulation énergétique, l'échappement à la destruction immunitaire, l'inflammation pro-tumorale ainsi que l'instabilité génomique et les mutations. [30] La cellule cancéreuse est désormais associée à son microenvironnement.

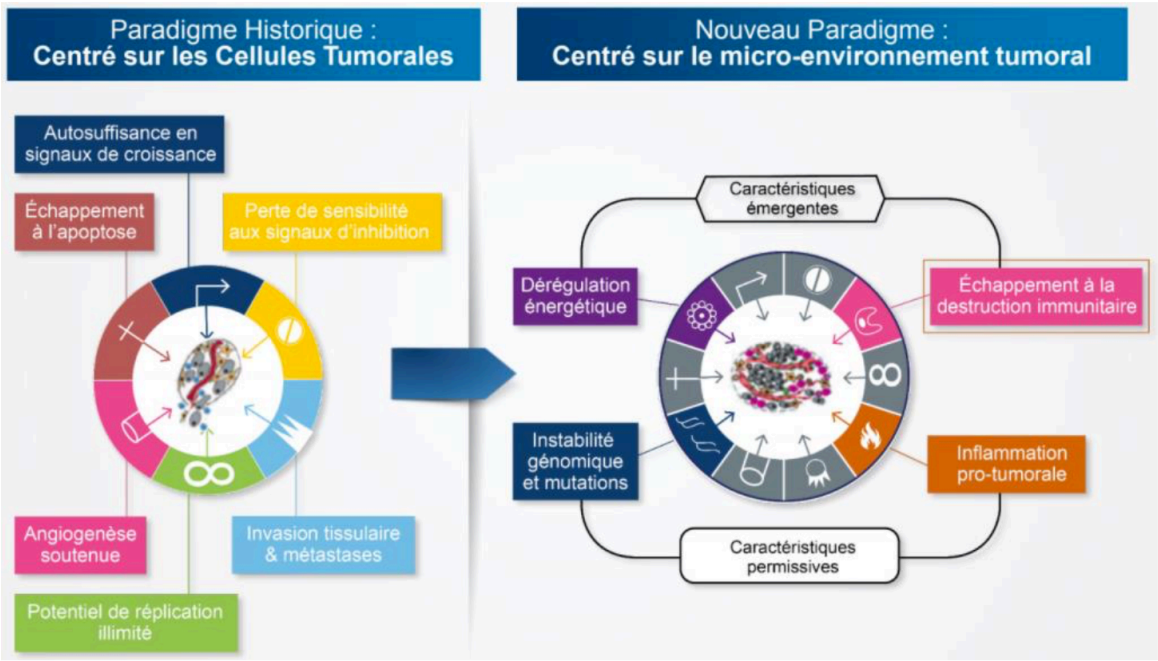

Figure 16 : Paradigmes tumoraux [30] [29]

Pour la population en général, la classification principale reste celle du bénin ou du malin. Une tumeur bénigne reste localisée et peut être prise en charge par un simple traitement local. Au contraire, une tumeur maligne peut être étendue et métastatique avec une production incontrôlée et anarchique de cellules, elle est caractérisée par sa possibilité de dissémination et d'infiltration des tissus.

BY-NC-ND

II.4. Différents types de cancers du sein

II.4.1. Cancer *in situ*

Classiquement au niveau de la glande mammaire, deux entités peuvent être le point de départ d'un envahissement tumoral : les alvéoles ou les canaux galactophores. Lorsque des cellules canalaires sont atteintes, on parle de cancer canalaire *in situ* ou CCIS ; lorsqu'il s'agit de cellules alvéolaires, on parle de cancer lobulaire *in situ* ou CLIS.

Par définition, les cancers du sein *in situ* restent localisés à une zone bien délimitée, ils n'envahissent pas la membrane basale ou le tissu conjonctif environnant. La plupart du temps, le développement de ces cancers se fait vers la lumière de l'alvéole ou du canal galactophore.

Les CCIS sont les cancers les plus fréquents, ils représentent, parmi les cancers du sein *in situ*, huit cancers sur dix. Les CLIS sont beaucoup plus rares, environ 10% des cancers *in situ*, et représentent la plupart du temps un facteur de risque important pour une évolution vers un cancer infiltrant. [31]

II.4.2. Cancer infiltrant

Dans les cancers infiltrants, la prolifération des cellules malignes dépasse la membrane basale, il y a même une destruction de cette dernière et une atteinte des tissus adjacents (figure 17). Toutefois, le système lymphatique n'est pas encore envahi ; les métastases, tout en étant un risque potentiel, ne sont pas encore présentes.

Le plus souvent, les cancers infiltrants dérivent de cancers canalaires *in situ*, le cancer lobulaire infiltrant étant beaucoup plus rare. [31]

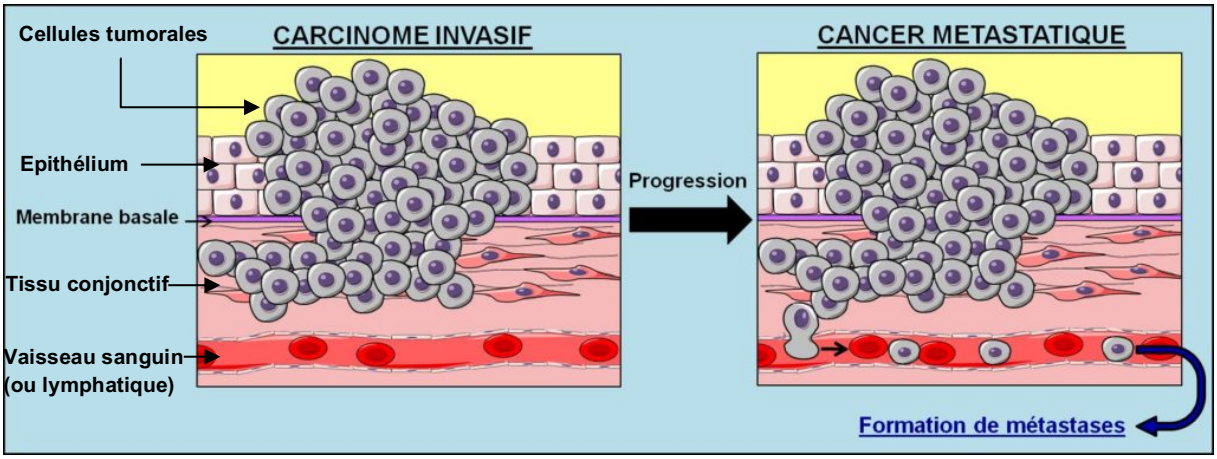

Figure 17 : Représentation de la progression d'un carcinome infiltrant en carcinome métastatique [7]

BY-NC-ND

II.4.3. Cancer inflammatoire du sein

Le cancer du sein inflammatoire est une forme rare de cancer du sein ; il représente, sur l'ensemble des cancers du sein, une proportion de 1 à 4%. En utilisant le réseau lymphatique, les cellules cancéreuses se propagent dans l'organisme. Il peut arriver que la propagation soit telle que les cellules bouchent les canaux lymphatiques se situant notamment au niveau de la peau du sein, et entrainent une inflammation.

Comme lors d'une inflammation classique, les signes de rougeur, chaleur et gonflement peuvent apparaitre au niveau des seins. Il peut y avoir d'autres symptômes tels que des seins douloureux, un écoulement ou un épaississement du mamelon, un aspect de peau d'orange ou une augmentation de la taille des ganglions lymphatiques. [32]

II.4.4. Maladie de Paget du mamelon [33]

La maladie de Paget du mamelon correspond à un envahissement unilatéral de l'épiderme mamelonnaire par des cellules cancéreuses. C'est une variante rare de CCIS, elle représente 1 à 3% des tumeurs mammaires.

La maladie de Paget du mamelon peut être isolée mais le plus souvent (80 à 100% des cas), elle est associée à un cancer de la glande mammaire.

II.5. Facteurs de risque

II.5.1. Définition d'un « facteur de risque »

Selon l'OMS, un facteur de risque est « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme ». [34] Plus spécifiquement, en oncologie, un facteur de risque est un facteur qui augmente la probabilité d'apparition du cancer mais qui n'est ni suffisant ni nécessaire pour le provoquer ; il faut savoir que certaines femmes qui présentent des facteurs de risque ne développeront jamais de cancer du sein et au contraire d'autres femmes qui ne présentent aucun facteur de risque en développeront un. [24] Certains facteurs de risques sont évitables, par exemple le tabagisme.

La notion de « fraction attribuable » correspond à la proportion de cancer attribuable à un facteur de risque précis. Si on continue de prendre pour exemple le tabagisme, la fraction attribuable à ce facteur de risque est le nombre de cancers que le tabagisme a entrainé. [35]

Mais de nos jours, malgré toutes les avancées techniques et médicales, les causes de l'apparition d'un cancer du sein ne sont pas clairement identifiées.

BY-NC-ND

II.5.2. Age

Les facteurs de risque pour le cancer du sein sont nombreux. Le premier reste l'âge. En effet, le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de trente ans et survient majoritairement chez les femmes de plus de cinquante ans sans autre facteur de risque particulier. [36] C'est d'ailleurs pour cette raison qu'un programme de dépistage est organisé pour les femmes de cinquante à soixante-quatorze ans ; ces dernières se voient proposer une mammographie une fois tous les deux ans. [27]

II.5.3. Antécédents et prédisposition génétique

Des antécédents personnels de pathologies mammaires (comme des patientes ayant déjà eu un cancer du sein ou une hyperplasie), des antécédents familiaux de cancer du sein avec notamment un cancer du sein chez un parent du premier degré (mère, père et enfant) et d'autant plus si le diagnostic a été réalisé à moins de quarante-cinq ans ou bien la présence de nombreux cas de cancer du sein (ou de l'ovaire) dans une même famille, sont des facteurs de risque vis-à-vis du cancer du sein. [28]

Des facteurs de risque génétiques et plus précisément la mutation des gènes BRCA1 (breast cancer gene 1) ou BRCA2 (breast cancer gene 2) qui interviennent dans certains mécanismes de réparation de l'ADN [25] ont été identifiés. Une patiente ayant une mutation du gène BRCA1 a un risque de développer un cancer du sein de 80 à 85% avec 60% de risque que cela soit bilatéral. Pour ces patientes, au cas par cas, une mastectomie préventive voire une annexectomie par chirurgie sont souvent discutées. [25]

Le score d'Eisinger (tableau 1) est utilisé pour établir un score familial en fonction des facteurs de risque et permet d'évaluer la prédisposition génétique à développer un cancer du sein et de justifier ou non le recours à l'oncogénétique. [27]

Item	Score	Résultats
Mutation BRCA1/1 identifiée dans la famille	5	**Score ≥ 3** Consultation d'oncogénétique **Score < 3** Dépistage organisé si plus de 50 ans, sinon recommandation d'un examen clinique annuel
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4	
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3	
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2	
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1	
Cancer du sein chez un homme	4	
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4	

Tableau 1 : Méthode de détermination du score d'Eisinger [37]

BY-NC-ND

II.5.4. Surcharge pondérale

De nombreuses études se sont penchées sur le lien de causalité entre la surcharge pondérale et la survenue de cancer. De manière consensuelle, il en ressort que chez la femme ménopausée, une obésité augmente le risque de cancer du sein de 50%. [36]

Une méta-analyse anglaise a regroupé plus de deux cents études sur le sujet et il s'avère que chez des femmes ménopausées n'ayant jamais utilisé de traitements hormonaux de substitution, un gain de cinq kilogrammes de poids lié à une augmentation du rapport taille/tour de hanche durant l'âge adulte majore de 11% le risque de cancer du sein. [38]

Chez les personnes ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé, la production de certaines hormones se trouve augmentée ce qui peut favoriser la prolifération de cellules cancéreuses.

De plus, mis à part son rôle dans l'incidence du cancer du sein, le surpoids peut conduire à une mortalité plus élevée ainsi qu'à un risque de récidive et de complications plus importantes. Ceci se comprend notamment par le développement possible de comorbidités telles qu'un diabète ou des pathologies cardiovasculaires. [39]

II.5.5. Facteurs hormonaux

Une exposition à long terme de l'organisme aux hormones œstro-progestatives est aussi une des causes possibles du cancer du sein.
Il convient de différencier les facteurs hormonaux endogènes, comme des menstruations débutant avant douze ans et/ou se terminant après cinquante-cinq, les facteurs hormonaux exogènes, comme la prise de contraceptifs oraux ou de traitement hormonal substitutif à la ménopause et les facteurs hormonaux liés à la reproduction avec des femmes nullipares ou primogestantes après trente ans. [36]

Si on s'attarde sur les facteurs de risque exogènes, une étude canadienne a mis en évidence une incidence du cancer du sein augmentée de 25% chez les femmes utilisant au long cours des contraceptifs oraux ainsi qu'une majoration du risque de 26 à 35% chez les femmes traitées depuis cinq ans ou plus par des traitements hormonaux substitutifs. [36]

II.5.6. Autres facteurs

Le tabagisme, la consommation d'alcool, la réalisation de radiothérapie thoracique à haute dose lors de l'enfance et l'adolescence seraient susceptibles d'être des facteurs de risque.

Les facteurs géographiques et sociaux peuvent également être considérés comme des facteurs de risque puisque les femmes vivant dans des pays occidentaux ou ayant un haut niveau d'éducation semblent plus touchées mais en même temps elles sont plus à même de se faire dépister. En effet, le dépistage du cancer du sein est d'avantage développé et plus accessible pour les patientes habitant dans des pays industrialisés (tableau 2).

BY-NC-ND

FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN
Age
Génétique (BRCA1, BRCA2)
Antécédents familiaux de cancer du sein : ○ Parent du premier degré, surtout si diagnostic à moins de 45 ans ○ Plusieurs membres de la famille ont eu un cancer du sein ou de l'ovaire
Antécédent personnel de pathologies mammaires
Exposition aux œstrogènes et à la progestérone ○ Femmes dont les cycles menstruels ont commencé avant 12 ans et se sont terminés après 55 ans ○ Femme sans enfant ou enfant après 30 ans ○ Pilule contraceptive ○ Traitement hormonal de substitution après la ménopause
Facteurs géographiques et sociaux : femmes des pays occidentaux et avec un haut niveau d'éducation
Radiothérapie du sein pendant l'enfance ou l'adolescence (traitement d'un lymphome par exemple)
Surpoids et obésité (surtout après la ménopause)
Alcool
Tabac

Tableau 2 : Facteurs de risque du cancer du sein [24]

II.6. Facteurs « protecteurs »

II.6.1. Activité physique

A contrario, après la ménopause, le fait de pratiquer une activité physique régulière constituerait un facteur protecteur vis-à-vis du cancer du sein. [28] En effet, une activité physique modérée de trente à soixante minutes quatre fois par semaine diminuerait le risque de 35%. Toutefois, une activité physique entretenue tout au long de la vie entraine un bénéfice plus certain par une diminution du surpoids ; par ailleurs lors de l'adolescence, si l'activité physique est intense, un retard dans l'apparition des premières menstruations peut être observé et entrainer une diminution de la durée d'exposition aux œstrogènes. [36]

II.6.2. Allaitement maternel

Le rôle protecteur de l'allaitement maternel vis-à-vis du cancer du sein est controversé. Certains s'accordent sur le fait que l'allaitement n'a aucune responsabilité, d'autres sur le fait

BY-NC-ND

qu'un allaitement maternel long (d'au moins douze mois) contribue à diminuer l'incidence du cancer du sein.

Selon une étude canadienne, un allaitement de plus de vingt-cinq mois diminuerait le risque de cancer du sein de 33% par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. S'ajoute à cela, une diminution supplémentaire du risque de 4% pour chaque période supplémentaire de douze mois. [36] Ce rôle protecteur peut être expliqué par le fait que lors de l'allaitement, la concentration en œstrogènes circulante diminue tandis que celle de prolactine augmente. Cela contribuerait à une diminution de l'exposition des cellules du tissu mammaire aux œstrogènes.

II.7. Diagnostic

Le cancer du sein a une incidence plus importante à partir de cinquante ans, cependant, certaines femmes peuvent être atteintes bien plus tôt. C'est pourquoi, en complément des campagnes de dépistage, il est important de réaliser régulièrement des examens de contrôle chez son gynécologue, son médecin généraliste ou en autonomie par des techniques d'autopalpation.

En 2017, une campagne de sensibilisation lancée par « World Wide Breast Cancer » fait beaucoup parler d'elle. Elle met en image, sur des citrons, les modifications qui peuvent être causées par une tumeur au niveau du sein comme une érosion de la peau, un écoulement inhabituel de fluide par le mamelon, une grosseur, un mamelon rétracté, … (figure 18)

Figure 18 : Campagne de sensibilisation sur le cancer du sein par WWBC [40]

BY-NC-ND

II.7.1. Bilan initial

II.7.1.1 Examen de référence : la mammographie

Lors des campagnes de dépistage ou après des signes cliniques évocateurs, l'examen de référence pour la recherche de lésions suspectes mammaires est la mammographie bilatérale. C'est un examen radiologique, effectué à l'aide des rayons X. Cela permet de mettre en évidence d'éventuelles anomalies se situant à l'intérieur du sein. Lors de sa réalisation, deux orientations sont données aux clichés de chaque sein, une de face et une oblique afin d'obtenir un résultat le plus représentatif possible. [41]

La mammographie est réalisée en position debout, le torse nu ; elle dure en moyenne dix à quinze minutes. Pour avoir des clichés de bonne qualité, les seins sont compressés chacun leur tour entre deux plaques métalliques.

Les images radiologiques obtenues sont ensuite analysées par un radiologue et classées suivant la classification BI-RADS de l'« American College of Radiology », plus communément appelée classification ACR (tableau 3).

Classification	Définition	Exemples
ACR 0	Classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires	-
ACR 1	Mammographie normale	-
ACR 2	Il existe des anomalies bénignes (c'est-à-dire sans gravité) qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire	Macrocalcifications, opacité ronde correspondant à un kyste, calcifications cutanées, …
ACR 3	Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée	Opacité(s) bien circonscrite(s) ronde(s) ou ovale(s), asymétrie focale, microcalcifications rondes ou punctiformes en petit amas rond isolé, …
ACR 4	Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte	Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses, microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses, …
ACR 5	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer	Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité, microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes, …

Tableau 3 : Classification BI-RADS de l'ACR [41]

BY-NC-ND

Si un des clichés entre dans la classification ACR 4 ou 5, il est alors demandé, pour compléter l'imagerie, une échographie mammaire avec, suivant la décision du radiologue, une échographie axillaire ainsi que des biopsies. [42] Lors du bilan initial, la réalisation d'un TEP-scan ou d'une IRM n'est pas justifiée.

II.7.1.2 Interrogatoire

Une fois que le diagnostic est établi, il est important de s'informer des antécédents familiaux et médicaux de la patiente ; l'interrogatoire est donc un moment très important du bilan initial. Ce dernier permet de se renseigner sur le potentiel évolutif de la tumeur, l'état ménopausique de la patiente, la prise actuelle ou antérieure de traitements progestatifs ou œstroprogestatifs, la connaissance d'antécédents familiaux de cancer du sein ou des ovaires. Selon les réponses obtenues, la recherche des mutations BRCA 1 ou 2 peut être justifiée.

Il est indispensable d'évaluer le risque iatrogénique potentiel avec le protocole anticancéreux en s'informant sur les traitements réguliers que prend la patiente qu'ils soient prescrits ou non. [42]

II.7.2. La classification TNM

La classification TNM (tableau 4) est une classification internationale qui permet d'apprécier le stade évolutif d'un cancer. Cette dernière est basée sur trois indicateurs : le T qui côte pour la tumeur, le N qui désigne les « nodes », ganglions en anglais, et le M qui renseigne sur les métastases. Chaque lettre est associée à un chiffre, plus le chiffre croît et plus la gravité est grande. [43]

Tumeur primaire T	
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable. • Tis : carcinome *in situ*. • Tis (CCIS) : carcinome canalaire *in situ*. • Tis (CLIS) carcinome lobulaire *in situ*. • Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension. • T1a : 1 mm < tumeur < 5 mm dans sa plus grande dimension. • T1b : 5 mm < tumeur < 1 cm dans sa plus grande dimension. • T1c : 1 cm < tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension.

BY-NC-ND

T1mic	Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b). • T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral. • T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein. • T4c : T4a + T4b. • T4d : cancer inflammatoire.
Ganglions lymphatiques régionaux pN	
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué.
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm.
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique. • N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires. • N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique. • N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b).
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire. • N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm. • N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

BY-NC-ND

	• N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous- claviculaires. • N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique. • N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.
Métastases à distance (M)	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0	Absences de métastase à distance.
M1	Présence de métastase(s) à distance.

Tableau 4 : Classification TNM, 6ème édition [42]

En associant les valeurs de T, N et M, un stade de gravité, qui peut aller de 0 à IV est alors défini (tableau 5).

Stade	Description	Indicateurs
0	Cancer *in situ*, non infiltrant	Tis N0 M0
I	La tumeur mesure au plus 2 cm et il n'y a pas de propagation à l'extérieur du sein	T1 N0 M0
IIA	La tumeur mesure de 2 à 5 cm et/ou il y a une atteinte ganglionnaire satellite mineure	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
IIB		T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	Atteinte locale importante et/ou atteinte ganglionnaire satellite majeure	T0N2M0 ; T1N2M0 ; T2N2M0 ; T3N1M0 ; T3 N2 M0
IIIB		T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC		Tous T N3 M0
IV	Tumeur avancée localement et/ou métastases à distance	Tous T Tous N M1

Tableau 5 : Classification par stades UICC [42]

II.7.3. Classification moléculaire

La classification moléculaire permet de classer les cancers du sein en cinq grands sous-types : luminal A, luminal B, HER2, « basal-like » et « normal breast-like » (tableau 6).

BY-NC-ND

Cette classification a beaucoup évolué ces dernières années, de façon parallèle à la recherche médicale. Elle se base sur l'étude qualitative et quantitative des récepteurs présents à la surface des cellules tumorales.

Sous type	Description	Fréquence
Luminal A	Cancer de bas grade et de bon pronostic qui exprime des récepteurs hormonaux en grande quantité.	60%
Luminal B	Cancer de grade plus élevé, plus proliératif, de mauvais pronostic qui exprime des récepteurs hormonaux mais de façon moins importante que le sous type luminal A.	20%
HER2	Cancer de grade III, de mauvais pronostic et très proliératif, surexpression du récepteur HER2 à la surface cellulaire.	10%
Basal-like	Cancer de grade III, de mauvais pronostic, pas d'expression d'HER2 ni de récepteurs hormonaux, mais forte expression des gènes de prolifération CK 5/6 et 17, existence d'une mutation BCRA.	10%
Normal breast-like	Sous-type mal défini, exprime des gènes qui sont normalement connus pour être exprimés dans des cellules non épithéliales.	Non définie

Tableau 6 : Classification moléculaire des cancers du sein [44]

II.7.4. Anatomopathologie

Pour réellement poser le diagnostic d'un cancer du sein, un examen anatomopathologique est indispensable : « toute lésion suspecte après un examen d'imagerie ou clinique doit être confirmée par anatomopathologie ». [42]

Cet examen se réalise à partir de biopsies percutanées, réalisées le plus souvent sous anesthésie locale et guidées par échographie. Cela permet d'apprécier des éléments pronostiques et prédictifs de l'évolution de la tumeur et de sa réponse aux traitements.

Cependant, l'élément le plus important à rechercher sur les biopsies et qui va guider la prise en charge thérapeutique est la présence ou non de récepteurs hormonaux (aux œstrogènes ou à la progestérone) et de récepteurs HER2. Cette recherche est obligatoire et systématique. [45]

BY-NC-ND

II.7.5. Décision thérapeutique

Lors d'un diagnostic de cancer, quatre options thérapeutiques sont possibles : la chirurgie, l'hormonothérapie, la radiothérapie et la chimiothérapie (figure 19). Ces dernières peuvent être soit utilisées isolément soit en association.

Dans tous les cas, la décision thérapeutique est prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ou RCP au regard d'informations indispensables comme notamment, la classification ACR, la classification TNM, les résultats anatomopathologiques, l'analyse de facteurs prédictifs de réponse à certains traitements, les comorbidités (comme un diabète, une hypertension artérielle, des antécédents chirurgicaux ou de cancer), la iatrogénie médicamenteuse, l'interrogatoire de la patiente, et bien évidemment les volontés de cette dernière. Si la patiente souhaite une abstention thérapeutique, les professionnels de santé se doivent de respecter sa décision et de l'accompagner dans son parcours.

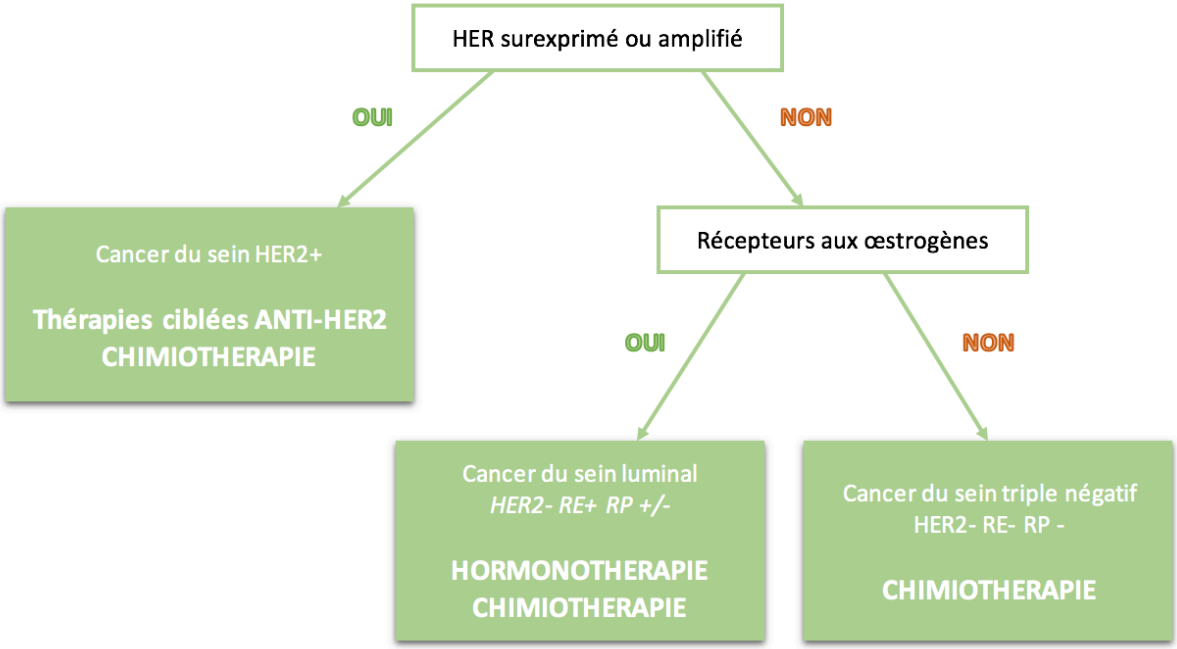

Figure 19 : Arbre décisionnel de l'orientation thérapeutique en fonction des récepteurs présents à la surface des cellules cancéreuses [45]

II.8. Protocoles

II.8.1. Situation Néoadjuvante

On parle de protocole néoadjuvant quand celui-ci se déroule avant un acte chirurgical. C'est souvent le cas pour les cancers inflammatoires, les tumeurs volumineuses (de plus de trois ou cinq centimètres [46]) ou infiltrantes afin de diminuer le volume ou l'inflammation avant d'effectuer l'exérèse.

Lors de ces protocoles, seules l'hormonothérapie et la chimiothérapie sont préconisées. [42]

BY-NC-ND

II.8.2. Situation Adjuvante

Les protocoles adjuvants sont mis en place trois à six semaines après la chirurgie ; généralement, ils consistent en une association de molécules comprenant potentiellement des anthracyclines ou des taxanes s'il n'y a pas de contre-indication vis-à-vis de ces traitements.

Les protocoles classiques se composent généralement de quatre à six cycles de vingt-et-un jours où l'administration des thérapies se déroule seulement lors du premier jour (parfois au-delà).

II.8.3. Situation Métastatique

Les objectifs de traitement d'un cancer métastatique sont multiples, le but premier étant bien évidemment une rémission. Malheureusement, celle-ci n'est parfois pas envisageable et dans ce cas, les protocoles de chimiothérapie ou d'hormonothérapie servent essentiellement à limiter la progression de la tumeur et à améliorer la qualité de vie de la patiente.

Dans cette situation le traitement est choisi en fonction des caractéristiques histologiques de la tumeur, des précédents traitements utilisés, de la tolérance que la patiente a eue vis-à-vis d'eux et de la durée de la survie sans progression lors du précédent protocole de thérapie.

Le plus souvent, la patiente est encouragée à participer à des essais cliniques. [42]

II.9. Traitements

II.9.1. Chirurgie

Historiquement, la chirurgie était le traitement de référence. Depuis l'antiquité jusqu'au siècle dernier, elle était le plus souvent réalisée sans anesthésie, avec une exérèse de la glande mammaire dans son intégralité. Cette expérience très traumatique pour la patiente, était régulièrement suivie de nombreuses complications comme des surinfections ou des rechutes.

De nos jours, la chirurgie reste une stratégie essentielle dans la prise en charge du cancer du sein et constitue souvent, la première étape du traitement. [46] Il existe deux types de mastectomie :

- la tumorectomie ou mastectomie partielle, est celle qui est privilégiée dès que cela est possible ; on parle de chirurgie conservatrice,
- la mastectomie totale où la totalité de la glande mammaire ainsi que le mamelon sont retirés. [42]

La chirurgie n'est pas toujours indiquée en première intention, elle est même contre-indiquée en cas de cancer inflammatoire.

BY-NC-ND

Si le cancer est un cancer infiltrant, la mastectomie est systématiquement complétée par un retrait des ganglions se trouvant à proximité, soit en retirant uniquement le ganglion sentinelle, soit par curage où la totalité des ganglions axillaires est retirée. Pour s'attarder un peu plus sur la technique du ganglion sentinelle, elle consiste à repérer le ou les ganglions qui reçoivent le drainage lymphatique du sein et à en faire l'exérèse. [42]

Par la suite, l'ensemble des ganglions retirés sont analysés en anatomopathologie afin de confirmer ou non leur envahissement par des cellules cancéreuses. L'envahissement ganglionnaire est un marqueur important de survie, cela permet de juger l'extension de la tumeur et le risque métastatique. [46]

II.9.2. Radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers qui utilise les radiations pour détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains périphériques. Cette technique utilise les rayonnements ionisants et plus précisément des photons X ou des photons de haute énergie. [47] Ces derniers provoquent, uniquement sur les cellules en division qui sont radiosensibles, par un transfert d'énergie, la création de radicaux libres dans le milieu ionisé qui induisent des coupures sur les brins d'ADN. [46]

Les protocoles de traitement sont individuels et adaptés en fonction de la localisation, la taille et le type de tumeur ainsi que de son extension et de son grade. La radiothérapie doit être débutée dans les cinq semaines après la chimiothérapie ou dans les six mois suivant la chirurgie (six semaines si le traitement repose uniquement sur de la chirurgie et de la radiothérapie) [46]. La dose reçue par le patient se mesure en gray (Gy). [47]

La radiothérapie la plus utilisée est la radiothérapie externe ; elle consiste en une émission de rayons en faisceaux par une machine, un accélérateur linéaire de particules, qui se trouve à proximité du patient. Le rayonnement traverse la peau et atteint la tumeur.

Le déroulement d'une séance de radiothérapie se fait en quatre étapes schématiques :

- repérage de la zone à traiter,
- calcul de la dose à administrer,
- radiothérapie,
- surveillance du patient.

Pour un cancer du sein, le protocole classique est une séance de radiothérapie tous les jours, cinq jours par semaine pendant cinq semaines. Le protocole s'étend donc sur une durée de trente-cinq jours avec vingt-cinq jours de traitement effectifs. A chaque séance, une dose de 2 Gy est administrée, la dose totale est généralement de 50 Gy. Des doses supplémentaires peuvent être prescrites, notamment s'il y a des risques de récidives. [42] La radiothérapie permet alors de diminuer de près de 60% le risque de récidive locale. [46]

S'il y a eu chirurgie, la zone d'irradiation est différente selon la mastectomie réalisée. S'il s'agit d'une mastectomie partielle, l'irradiation est localisée au niveau de la glande mammaire ; si c'est une mastectomie totale avec une tumeur infiltrante, la zone irradiée est

BY-NC-ND

plus large et s'étend sur toute la paroi thoracique. Il est possible de faire des irradiations ganglionnaires si la tumeur est infiltrante. [42]

La radiothérapie n'est malheureusement pas exempte d'effets indésirables. Ils peuvent être aigus avec une asthénie, des douleurs, un œdème ou une radiodermite ou bien tardifs avec une fibrose voire une nécrose mammaire, une toxicité cardiaque ou une rétractation mammaire. [46]

II.9.3. Hormonothérapie

II.9.3.1 Principe

L'hormonothérapie permet de créer un environnement défavorable au développement des cellules cancéreuses. Une des limites de cette thérapie est l'hormonosensibilité des cellules tumorales. Dans les cancers féminins, les molécules utilisées sont des anti-œstrogènes ; pour être dite hormonosensible, une tumeur doit exprimer à la surface de ses cellules des récepteurs aux œstrogènes à un taux de 10% minimum pour obtenir une efficacité relative au traitement. [48]

Plusieurs classes thérapeutiques existent, avec des impacts sur le taux ou l'action des œstrogènes. Les SERMs ou anti-œstrogènes miment la structure chimique des œstrogènes et entrent en compétition avec eux au niveau des récepteurs cellulaires. Les inhibiteurs de l'aromatase, utilisés seulement après la ménopause, se fixent sur l'aromatase et empêchent la conversion des androgènes en œstrogènes au niveau des glandes surrénales. Les agonistes de la LH-RH, ou analogues de la GnRH ou « rélines », agissent en amont au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion ovarienne des œstrogènes [49]. Les progestatifs, utilisés de façon plus discrète, ont un effet anti-œstrogénique et une action cytotoxique directe.

Les molécules utilisées sont différentes en fonction du statut ménopausique de la patiente. Chez les femmes non ménopausées, deux sites permettent la fabrication d'œstrogènes : les follicules et les surrénales *via* l'aromatase. Les femmes ménopausées, quant à elles, n'ont plus que la voie des surrénales, leur stock de follicules étant épuisé. Par conséquent, chez une femme non ménopausée un inhibiteur de l'aromatase ne peut être prescrit puisqu'il ne supprimerait qu'une source, mineure de surcroit, de production d'œstrogènes. [42]

L'hormonothérapie peut être utilisée à différents stades du traitement, soit en néoadjuvant, soit en adjuvant. En situation adjuvante, le protocole classique est l'utilisation de l'hormonothérapie pendant cinq ans après la chirurgie afin de diminuer le risque de récidive du sein opéré, d'empêcher une atteinte controlatérale, d'éviter une généralisation. En cas de métastases, l'hormonothérapie peut stabiliser l'évolution de la maladie ou améliorer la qualité de vie. [48]

Sur le principe, l'hormonothérapie est un traitement simple et peu onéreux à mettre en place ; or, en pratique de nombreuses résistances aux traitements existent, qu'elles surviennent *de novo*, c'est à dire chez des personnes n'ayant jamais pris ce genre de traitement, ou de façon acquise chez des patientes qui sont déjà traitées avec ce genre de protocole. [48]

BY-NC-ND

II.9.3.2 Molécules sur le marché

Pour éviter un listing fastidieux de toutes les molécules utilisées en hormonothérapie, je me contenterai de décrire celles utilisées en association avec les anti-HER2, sujet premier de cette thèse

II.9.3.2.1. SERMs

Les SERMs, « selective estrogen receptor modulators », plus communément nommés « anti-œstrogènes », sont des composés non stéroïdiens, ayant pour chef de file le tamoxifène. [48] Ce dernier est utilisé depuis les années 1970 dans les cancers du sein avancés ou métastatiques. Il a révolutionné la prise en charge hormonale du cancer du sein. [50] Le protocole est d'une prise par jour, tous les jours à la même heure et dans les mêmes conditions pendant cinq ans.

La structure chimique du tamoxifène mime celle de l'œstradiol avec quelques modifications structurales qui permettent une diminution de des effets œstrogéniques, tout en conservant la capacité de se fixer aux récepteurs aux œstrogènes (figure 20). Il possède un effet antagoniste sur les récepteurs œstrogéniques mammaires mais agoniste sur d'autres tissus comme l'endomètre.

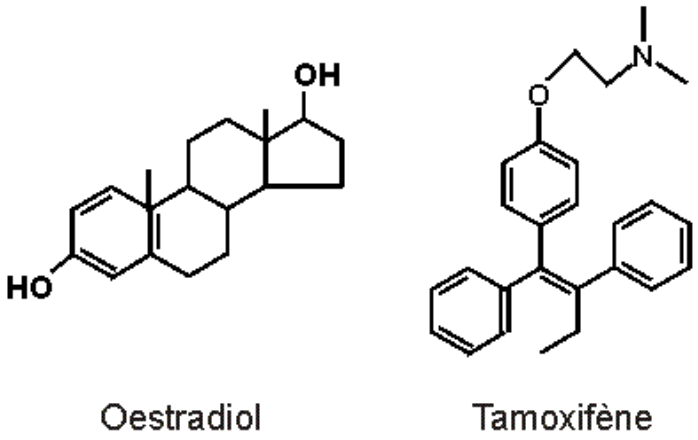

Figure 20 : Comparaison de la structure de l'œstradiol et du tamoxifène [50]

L'absorption digestive est rapide, le taux sérique est stable pendant plusieurs semaines en raison de sa longue demi-vie. Au niveau du métabolisme, le tamoxifène est une prodrogue, il subit par le cytochrome P450 et notamment le 2D6, deux métabolisations pour aboutir à l'endoxifène, molécule responsable de l'activité biologique (figure 21). La métabolisation par le cytochrome P450 2D6 peut être la source d'une pharmacocinétique différente suivant les patientes. Effectivement, il existe, pour ce cytochrome, des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides. Il peut alors être utile de réaliser une analyse pharmacogénétique.

BY-NC-ND

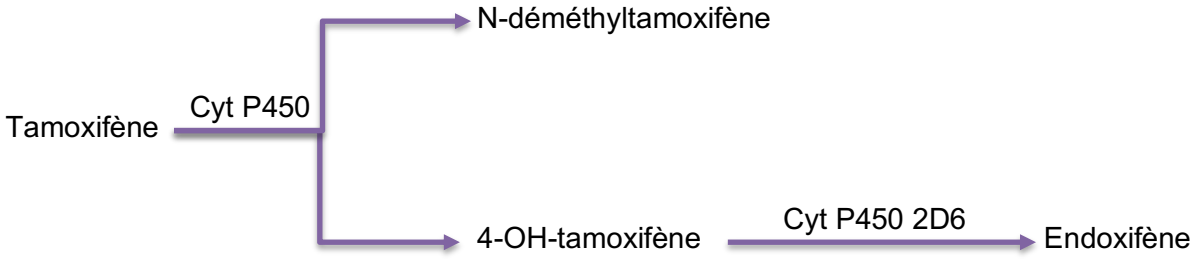

Figure 21 : Métabolisme du tamoxifène [50]

L'endoxifène se lie aux récepteurs aux œstrogènes dans le cytoplasme avant de migrer dans le noyau. En se liant à l'ADN, il bloque le cycle cellulaire au stade G1 et entraine l'apoptose.

Le tamoxifène peut provoquer des effets indésirables tels qu'un prurit vulvaire, des bouffées de chaleurs, des perturbations du bilan biologique (hypercalcémie, anémie, leucopénie) ou des accidents thromboemboliques. Par son action agoniste sur les tissus endométriaux, le risque de fibrome utérin voire même de cancer de l'endomètre semble être augmenté. [48]

II.9.3.2.2. Inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés chez la femme ménopausée pour diminuer la synthèse endogène des œstrogènes à partir des androgènes surrénaliens. [48] En situation adjuvante, ils représentent le traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+.

L'aromatase est une enzyme qui se localise dans plusieurs zones comme le foie, les muscles, les follicules pileux ou les cellules tumorales. [50]

Les inhibiteurs de l'aromatase entrent en compétition directe avec l'enzyme et l'empêche de convertir les androgènes en œstrogènes.

Il existe deux groupes d'inhibiteurs de l'aromatase, les inhibiteurs stéroïdiens et les inhibiteurs non stéroïdiens (figure 22). Le premier groupe comprend seulement l'exemestane qui est un inhibiteur suicide, c'est-à-dire que sa fixation à l'aromatase est irréversible ; pour qu'il y ait de nouveau synthèse d'œstrogènes, il faut une nouvelle synthèse d'aromatase par les cellules. Les non stéroïdiens, représentés par l'anastrozole et le létrozole, n'agissent pas directement sur l'aromatase mais sur son coenzyme, le cytochrome P450, élément indispensable à la réaction de conversion des androgènes. Leur action, contrairement à l'exemestane, est réversible et temporaire.

Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent provoquer une sècheresse vaginale, des bouffées de chaleurs, de la fatigue ou des douleurs articulaires. Ces effets indésirables sont moins graves que ceux des anti-œstrogènes. [48]

BY-NC-ND

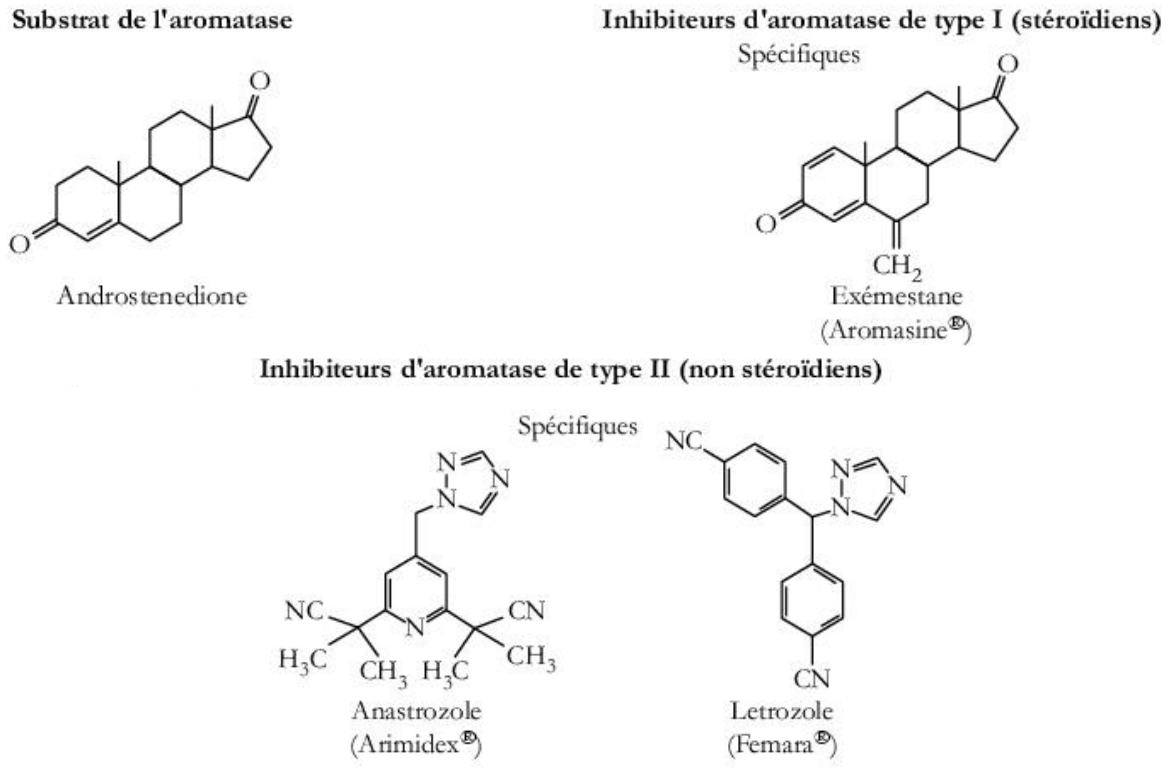

Figure 22 : Structures de l'aromatase et de ses inhibiteurs [51]

II.9.4. Antinéoplasiques

Pour éviter un listing fastidieux de toutes les molécules utilisées en chimiothérapie, je me contenterai de décrire celles relatives aux protocoles associés aux anti-HER2, sujet premier de cette thèse

II.9.4.1 Chimiothérapies classiques

Les chimiothérapies cytotoxiques sont des traitements chimiques, toxiques pour les cellules. Ils agissent à différents niveaux cellulaires et sont souvent combinés dans des protocoles thérapeutiques. Toutefois, ils manquent de spécificité et entrainent de nombreux effets indésirables dont les plus communs sont une alopécie, des nausées et des vomissements, des diarrhées, une asthénie, des altérations du tissu cutané, des neutropénies.

Certaines chimiothérapies ciblent l'ADN et peuvent alkyler ses bases (dérivés du platine), s'intercaler entres elles (anthracyclines), empêcher les réparations (inhibiteurs des topo-isomérases) ou le scinder. D'autres agissent plus en amont en empêchant la synthèse de l'ADN, ce sont les anti-métabolites (capécitabine, 5-fluorouracile).

Enfin, quelques-unes ciblent le fuseau mitotique de division cellulaire soit en l'empêchant de se former (poisons du fuseau) soit en le stabilisant et en bloquant la division cellulaire (taxanes).

BY-NC-ND

II.9.4.1.1. Anthracyclines

Les anthracyclines sont des molécules très utilisées en chimiothérapie et notamment dans le traitement du cancer du sein. Elles sont réservées au milieu hospitalier. Les plus courantes sont l'épirubicine FARMORUBICINE® et la doxorubicine ADRIAMYCINE®.

Elles possèdent un double mode d'action. Elles agissent comme agents intercalants et également comme inhibiteurs de la topo-isomérase II, ce qui a pour effet de provoquer dans l'enchainement des bases d'ADN des erreurs puis des coupures qui ne sont pas réparées par la topo-isomérase. [46]

Le problème majeur des anthracyclines est leur toxicité cardiaque. C'est pourquoi elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou de dysfonctionnement ventriculaire.

En plus de cela, elles peuvent également provoquer une hématotoxicité (anémie, neutropénie, …), des mucites, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ou une alopécie. [52]

II.9.4.1.2. Taxanes

Les principales molécules utilisées dans les protocoles sont le docétaxel TAXOTERE® et le paclitaxel TAXOL®. Leur utilisation se fait en milieu hospitalier par voie IV.

Les taxanes se lient aux microtubules des cellules et les stabilisent, ce qui conduit à une inhibition de leur dépolymérisation avec finalement un arrêt de la mitose et de la multiplication cellulaire. [46]

Les effets indésirables classiques correspondent à des perturbations du bilan biologique telle qu'une neutropénie ou une anémie, des troubles digestifs, une alopécie, des myalgies, des rashs cutanés ou un syndrome main-pied. [53]

Avec le docétaxel, des cas d'entérocolite fatale sur terrain neutropénique ont été rapportés. [54] Le paclitaxel, quant à lui, sera bientôt retiré du marché notamment pour ses effets délétères sur la fonction hépatique (augmentation des transaminases et de la bilirubine) [46].

Enfin, ces chimiothérapies sont contre-indiquées en cas de grossesse, d'allaitement, d'insuffisance hépatique ou de neutropénie.

II.9.4.1.3. Dérivés du platine

Les dérivés du platine sont des agents alkylants. Ils ciblent les bases de l'ADN et forment des liaisons covalentes avec elles ; cela entraine l'inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN. [55] Le chef de file de cette classe est le cisplatine (figure 23).

BY-NC-ND

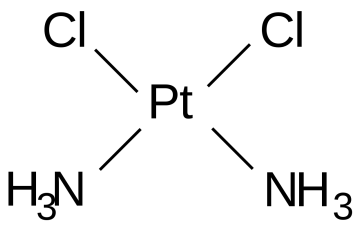

Figure 23 : Structure du cisplatine [55]

Dans la cellule, il se produit une hydrolyse du cisplatine qui conduit à la formation de complexes électrophiles très réactifs. Ces derniers peuvent alors former des adduits monofonctionnels, sur une guanine le plus souvent, ou bi-fonctionnels intra-brins entre deux bases puriques adjacentes (guanines principalement, mais aussi adénines) et parfois des adduits inter-brins.

Les dérivés du platine sont néphrotoxiques, ototoxiques par une atteinte de la paire de nerfs VIII et neurotoxiques par des neuropathies sensitives. Ils entrainent aussi des effets indésirables digestifs tels que des vomissements importants. [56]

II.9.4.1.4. Capécitabine

La capécitabine XELODA® est une chimiothérapie par voie orale disponible en ville. Elle présente une spécificité d'action au niveau de la tumeur ce qui permet de limiter les effets indésirables. On peut apercevoir ici les prémices du principe des thérapies ciblées.

C'est une prodrogue, précurseur du 5-fluorouracile (5-FU). La capécitabine doit être métabolisée dans le foie puis dans la tumeur avant de donner du 5-FU (figure 24). [46] La dégradation de ce dernier est assurée par la dihydropyrimidine déshydrogénase. Chez certaines personnes, cette enzyme est déficiente ce qui entraine un risque accru de toxicités après l'administration de 5-FU ou de ses précurseurs. C'est pourquoi dans ces cas, l'utilisation de la capécitabine et du 5-FU est contre-indiquée. [57]

BY-NC-ND

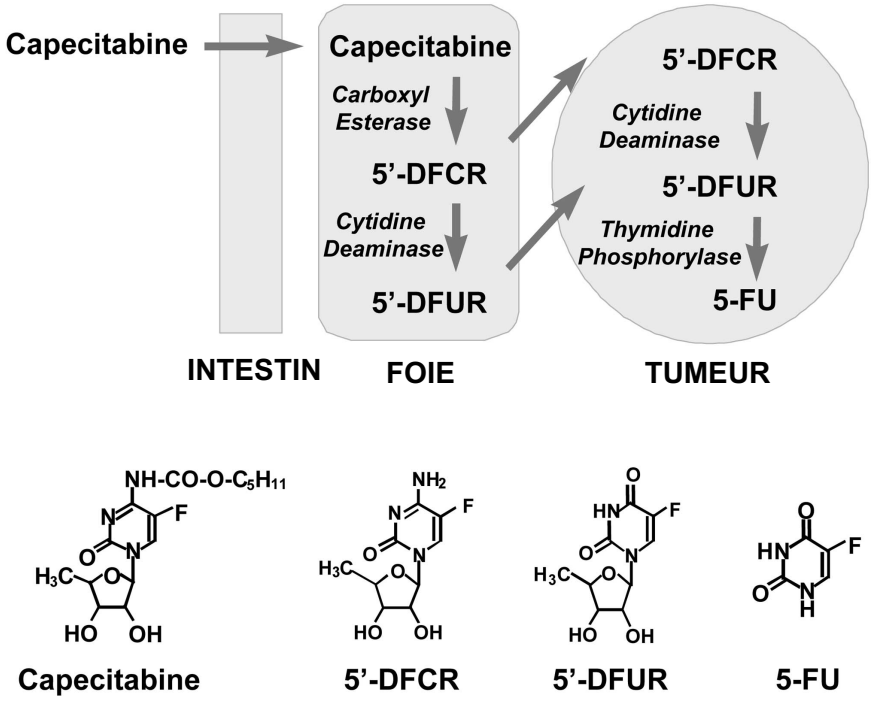

Figure 24 : Métabolisme de la capécitabine [58]

La forme galénique du XELODA® est un comprimé dosé à 500 ou à 150 mg. La posologie par prise est fonction de la surface corporelle, elle est de 1250 mg/m^2. La surface corporelle représente la surface externe de la peau recouvrant le corps. C'est un calcul individuel qui dépend du poids et de la taille d'une personne. Elle permet une adaptation plus précise des posologies que le poids corporel. La formule de Boyd est la méthode de calcul la plus utilisée et la plus précise pour calculer cette surface corporelle (figure 25).

$$Surface\ corporelle = 0{,}001 \times (3{,}207) \times \left(P^{0{,}7285-0{,}0188 logP}\right) \times (T^{0{,}3})$$

Figure 25 : Formule de Boyd (la taille T s'exprime en centimètres et le poids P en grammes) [59]

La capécitabine s'utilise dans des protocoles où elle est prescrite en monothérapie ou en association avec d'autres molécules (communément le docétaxel). [60] Le protocole de prise s'étend sur vingt et un jours. Pendant quatorze jours, il y a deux prises par jour, une le matin et une le soir, trente minutes après les repas, suivis par sept jours de pause. [46]

Les effets indésirables les plus courants sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), de la fatigue, une anémie et un syndrome main-pied. Ce dernier est très fréquent, c'est pourquoi des mesures préventives (hydratation biquotidienne des mains et des pieds, protection vis-à-vis des détergents, …) sont systématiquement prises.

BY-NC-ND

II.9.4.2 Thérapies ciblées

II.9.4.2.1. Définition

En oncologie, les thérapies ciblées désignent une classe thérapeutique où les molécules se servent des différences biologiques qui existent entre les cellules saines et les cellules cancéreuses (une surexpression des récepteurs HER2, l'existence d'un gène de fusion bcr-abl ou une surexpression angiogénique) pour cibler spécifiquement ces dernières. En visant une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement des cellules cancéreuses, les thérapies ciblées entrainent un blocage de la croissance cellulaire, une inhibition de l'angiogenèse, ou de l'apoptose. [61] Les cibles que visent les thérapies ciblées sont multiples ; elles peuvent être membranaires comme un récepteur HER, cytoplasmiques telles que les voies RAS/MAPK ou PI3-K/AKT/mTOR, nucléaires comme les PARP ou les télomérases. [26]

L'analyse anatomopathologique est une étape indispensable quant au choix de la thérapie ciblée afin de définir si les cellules tumorales possèdent les cibles moléculaires que visent cette thérapie. Tout en gardant leur toxicité propre, en ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses, elles engendrent moins d'effets indésirables que les chimiothérapies classiques.

Aujourd'hui, une trentaine de thérapies ciblées sont disponibles et elles constituent une vraie révolution dans le traitement des cancers et un sujet récurent des recherches médicales. [62] Les protocoles utilisant les thérapies ciblées sont souvent des « pluri-thérapies » où la thérapie ciblée agit en synergie avec d'autres molécules afin d'améliorer la réponse au traitement. Il existe des protocoles où elles sont utilisées en monothérapie mais ils restent encore peu courants. [61]

Les thérapies ciblées représentent les prémices de la thérapeutique à la carte, où chaque patient se voit attribuer un traitement parfaitement en accord avec ses singularités biologiques, cliniques et génétiques.

Les thérapies ciblées peuvent être divisées en deux grandes classes : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinases (figure 26).

BY-NC-ND

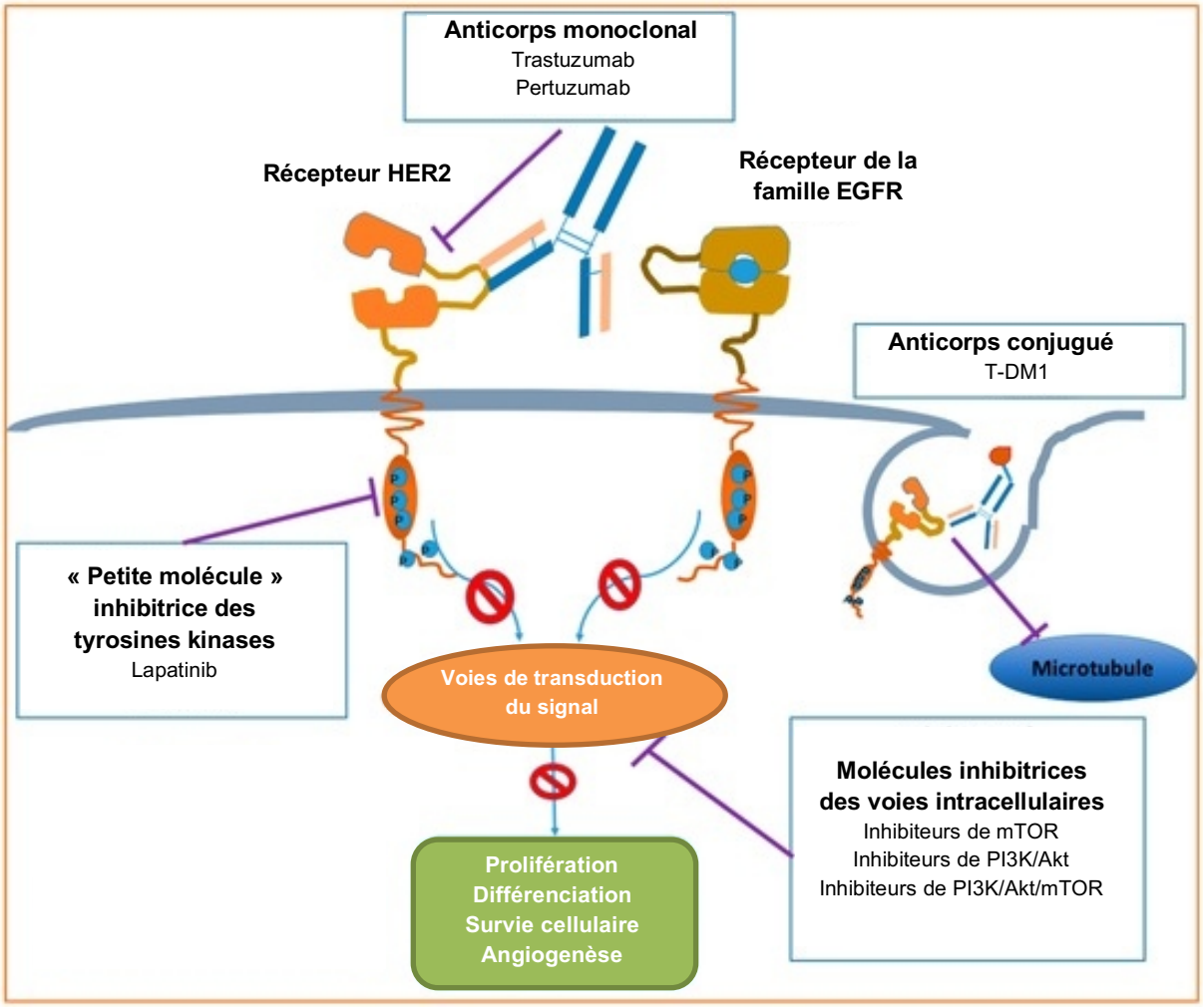

Figure 26 : Cibles des thérapies agissant sur les récepteurs HER2 et leurs voies de signalisation [63]

II.9.4.2.2. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont pour terminologie « -mab » pour « monoclonal antibody ». Ils reprennent le squelette des immunoglobulines, ce sont des molécules à haut poids moléculaire, nommées parfois « mammouths », qui nécessitent une administration par voie intraveineuse. [45] De façon générale, ce sont des molécules à demi-vie longue, hydrophiles avec une faible affinité tissulaire. Ils sont complexes à concevoir et très couteux car leur production nécessite d'avoir recours aux biotechnologies ; malgré cela, leur développement est en plein essor.

Les thérapies ciblées sous forme d'anticorps monoclonaux sont extrêmement spécifiques et permettent de potentialiser les effets d'une chimiothérapie classique. [26] Elles peuvent se lier spécifiquement à un récepteur en empêchant le ligand naturel de se fixer ou bien se lier au ligand en l'empêchant de se fixer à son récepteur. Dans tous les cas, les anticorps monoclonaux ne passent pas la membrane cellulaire, ils restent dans le milieu extracellulaire. En inhibant la liaison ligand-récepteur, ils entrainent le plus souvent l'inhibition de voies de signalisation intracellulaire.

BY-NC-ND

Tout en ayant une toxicité limitée par rapport aux chimiothérapies classiques, les anticorps monoclonaux conservent tout de même leur toxicité propre. Prenons pour exemple les anticorps monoclonaux anti-HER2 : le trastuzumab HERCEPTIN®, le trastuzumab emtansine KADCYLA® et le pertuzumab PERJETA®. Ces molécules ciblent spécifiquement les récepteurs HER2 se trouvant majoritairement à la surface cellulaire des cellules mammaires tumorales. Toutefois, au niveau cardiaque, des cellules possèdent également à leur surface des récepteurs HER2. Les anti-HER2 se fixent alors à ces récepteurs et entrainent des toxicités cardiaques qui représentent l'effet indésirable le plus redouté des thérapies ciblées anti-HER2. [26]

II.9.4.2.3. Inhibiteurs de tyrosines kinases

Les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) ont pour terminologie « nib », ce sont des molécules beaucoup plus petites que les anticorps monoclonaux, appelés également « renards », ce qui leur confère la possibilité de traverser les membranes cellulaires. Leurs cibles sont intracellulaires ; en inhibant par exemple des enzymes de phosphorylation, ils mettent un frein à la prolifération des cellules tumorales ou à l'angiogenèse par exemple.

Ils sont plus faciles à fabriquer car produits par chimie de synthèse, moins couteux et sont disponibles sous forme *per os*. [26]

BY-NC-ND

III. Thérapies ciblées : traitement anti-HER2 chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif

III.1. Récepteurs HER2

III.1.1. Rôles et conséquence dans le cancer du sein

De nos jours, 15 à 20% des cancers du sein présentent une amplification du gène HER2 ou une surexpression de la protéine HER2. [64] Cette fréquence augmente chez les femmes de moins de quarante ans et lors de cancers inflammatoires. [65]

Il y a quelques années, un diagnostic de cancer du sein HER2 positif (HER2+), était synonyme d'un pronostic sombre, ces tumeurs ayant une capacité de prolifération considérable et un risque métastatique important notamment au niveau viscéral et cérébral. [26] Tout en exprimant le plus souvent à leur surface des récepteurs aux œstrogènes, les tumeurs HER2+ sont également moins sensibles à l'hormonothérapie et plus résistantes à la chimiothérapie conventionnelle. [66]

En comparant les cancers du sein HER2+ à d'autres tumeurs mammaires, pour des femmes non traitées, une mortalité plus élevée et un risque de rechute plus important sont constatés. Mais avec le développement des thérapies ciblées, une amélioration notable du pronostic et de la survie est observée. [67]

III.1.2. Structure

III.1.2.1 Structure générale des récepteurs de la famille des récepteurs EGFR

Le récepteur HER2 fait partie de la famille des récepteurs EGFR (« epidermal growth factor receptor ») qui sont impliqués dans la prolifération et la survie des cellules. Ce sont des récepteurs à un seul domaine transmembranaire, relié, en intracellulaire, *via* un domaine juxtamembranaire, à une activité tyrosine kinase (figure 27). Le domaine extracellulaire permet la fixation du ligand. [68]

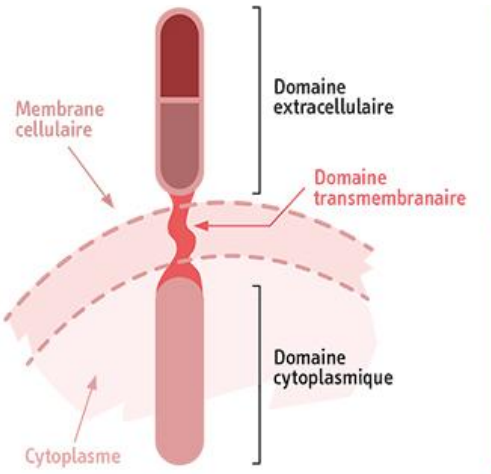

Figure 27 : Structure schématique des récepteurs EGFR [65]

BY-NC-ND

III.1.2.2 Structure du récepteur HER2

Tout en gardant la structure générale des récepteurs de la famille des EGFR, le récepteur HER2 possède quelques particularités (figure 28).

De façon plus précise, la région extracellulaire du récepteur comprend 620 acides aminés répartis en quatre sous-domaines, répétés deux à deux et qui se succèdent en alternance : les domaines I et III ou L1 et L2 qui sont les domaines où peuvent se fixer les ligands et les domaines II et IV ou CR1 et CR2, riches en cystéine.

La région transmembranaire est constituée, quant à elle, de 23 à 24 acides aminés très hydrophobes.

La partie intracellulaire est subdivisée en trois portions : un domaine juxtamembranaire de 80 acides aminés, un domaine portant l'activité tyrosine kinase de 270 acides aminés très conservés et un domaine C-terminal très riche en site de phosphorylation de 230 à 380 acides aminés. [66]

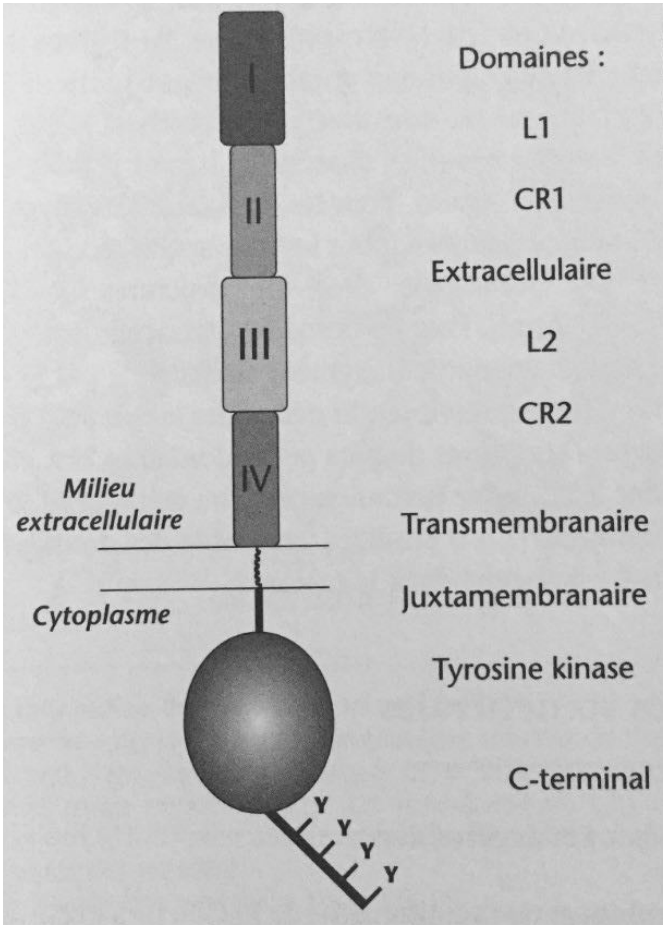

Figure 28 : Structure du récepteur HER2 [66]

Le segment portant l'activité tyrosine kinase est une zone complexe, très conservée qui joue un rôle primordial dans l'activation des cascades de signalisation intracellulaire. Il est constitué, au niveau de son côté N-terminal de cinq feuillets ß, d'une hélice α et de boucles

BY-NC-ND

riches en glycine. Cette zone est très importante pour la phosphorylation ; c'est là, au niveau du sillon, que le phosphate provenant de l'ATP vient se fixer. Du côté C-terminal, on retrouve une succession très importante d'hélice α, une région catalytique et une boucle activatrice qui recouvre le sillon lorsque le récepteur n'est pas dimérisé. [66]

Le récepteur HER2 ne possède pas de ligand endogène connu. On l'appelle aussi « récepteur sourd » ou récepteur *neu*.

Pour un récepteur EGFR classique de type EGFR1, la fixation du ligand entraine une désolidarisation des domaines CR1 et CR2 extracellulaires, un réarrangement structural par une rotation de 130° et la mise à nu du bras de dimérisation qui peut alors se dimériser avec un autre récepteur. On dit que le récepteur est en position « ouverte ».

Pour le récepteur HER2, les domaines CR1 et CR2 ne sont pas liés, le bras de dimérisation est donc toujours exposé et le récepteur peut à tout moment se dimériser même s'il n'y pas eu de fixation de ligand. Il est constamment en position « ouverte » [66] La dimérisation du récepteur HER2 se fait avec un autre récepteur de la famille EGFR situé à proximité. On utilisera les termes d'homo ou d'hétérodimère en fonction du récepteur avec lequel s'associe le récepteur HER2. Si le récepteur est un autre récepteur HER2, on parlera d'homodimère ; si au contraire c'est un récepteur différent tel qu'un récepteur HER1, HER3 ou HER4, on parlera d'hétérodimère. [69] Suivant le dimère élaboré, la réponse pourra être différente que ce soit qualitativement ou quantitativement.

Dans le cas d'une surexpression des récepteurs HER2, il se produit un phénomène d'homodimérisation ; les récepteurs HER2 étant plus nombreux et plus rapprochés, ils peuvent plus facilement former des dimères entre eux. Il en découle une activation des voies de signalisation intracellulaire, une prolifération des cellules et un échappement à l'apoptose. Cet évènement n'étant pas contrôlé par la fixation initiale d'un ligand, il est anarchique et incontrôlable par les systèmes de régulation cellulaire classiques. [66]

III.1.3. Voies de signalisation

La dimérisation d'un récepteur HER2 avec un autre récepteur HER permet le rapprochement de leurs régions tyrosine kinase ; il s'en suit alors l'autophosphorylation de plusieurs résidus tyrosine. Ces derniers, récemment phosphorylés, se lient à des protéines et créer des complexes de signalisation. Ces complexes participent à l'élaboration de signaux *via* l'activation de cascade de transduction telle que la voie des MAP-kinases, la voie anti-apoptotique PI3-K ou la voie JAK/STAT (figure 29).

BY-NC-ND

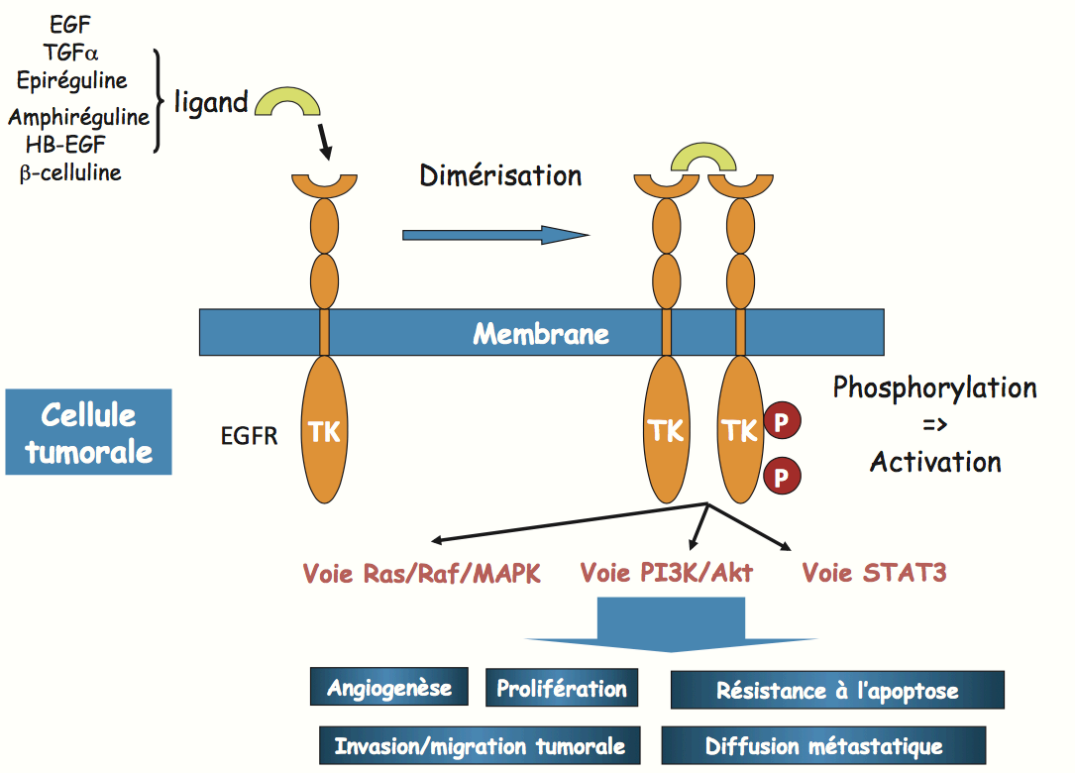

Figure 29 : Voies de signalisation des récepteurs EGFR [70]

III.1.3.1 La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

La voie de signalisation intracellulaire PI3K/AKT/mTOR a un rôle clé dans la vie de la cellule ; elle participe à la régulation de l'apoptose, l'angiogenèse, la croissance et le cycle cellulaire (figure 30). Il est évident que toute dérégulation au niveau de cette voie a des répercussions majeures dans les systèmes de cancérisation.

Le phosphatidyl-inositol-3-kinase ou PI3K est un hétérodimère constitué de deux sous-unités ; la première est une sous-unité régulatrice p85 et la seconde une sous-unité catalytique p110. Elle est activée par un récepteur à activité tyrosine kinase, tel que le récepteur HER2, et permet la formation du phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (ou PI(3, 4, 5)P3). Sur ce dernier, vient se fixer l'AKT, une sérine protéine kinase qui est par la suite phosphorylée par la PDK1 (phosphatidylinositol-3-dependent kinase). Le complexe PI(3, 4, 5)P3-AKTP active ensuite la protéine mTOR, une protéine clé de l'homéostasie cellulaire. [71]

La protéine mTOR appelée aussi RAF1, FRAP ou RAPT1, est une protéine très conservée de 289 kDa à activité sérine-thréonine kinase. Elle régule la traduction, la synthèse protéique, le cycle cellulaire et l'apoptose.

BY-NC-ND

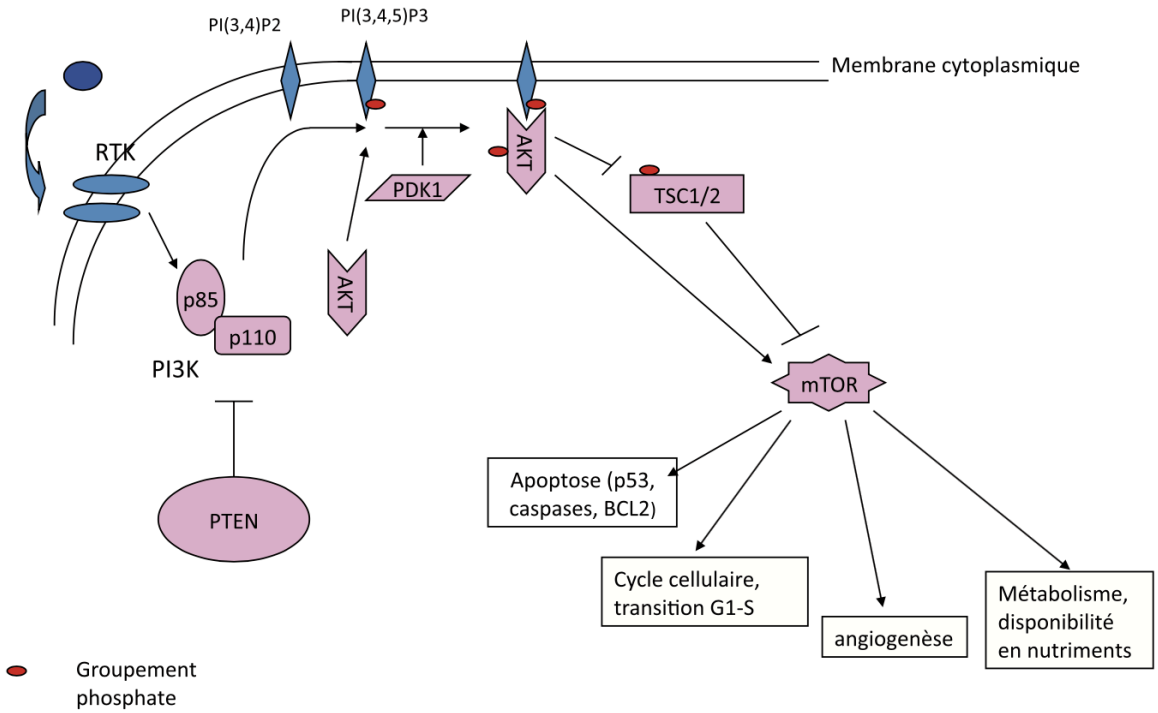

Figure 30 : Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR [71]

Dans les cancers du sein HER2+, la dimérisation des récepteurs HER2 se réalisant spontanément et sans contrôle, la voie de la PI3K est sans cesse sollicitée entrainant ainsi une activation quasi constante de la protéine mTOR avec pour conséquence un déséquilibre de la balance survie/mort cellulaire.

III.1.3.2 Voie des Ras/MAPK

A l'instar de la voie PI3K/AKT/mTOR, la voie Ras-MAPK (mitogen activated protein kinase) ou voie ERK (extracellular signal-regulated kinase) est une voie de signalisation intracellulaire très importante (figure 31). Elle permet l'activation de la transcription de gènes impliqués dans l'angiogenèse, la survie, la migration et la prolifération cellulaire.

Les protéines Ras sont des GTPases situées à la face interne de la membrane cytoplasmique et ancrées dans la double couche phospholipidique. Elles sont actives lorsqu'elles sont liées au GTP et inactives lorsqu'elles le sont au GDP. Leur activation, c'est-à-dire le remplacement du GDP par du GTP, se fait par l'intermédiaire des récepteurs EGFR, tel que HER2, et permet l'activation, en les phosphorylant, des protéines Raf qui sont des sérine-thréonine-kinases. Les phosphorylations se succèdent afin d'activer MEK puis ERK. La phosphorylation d'ERK va entrainer sa translocation dans le noyau cellulaire et l'expression de gènes impliqués dans la transcription et le cycle cellulaire. [70]

BY-NC-ND

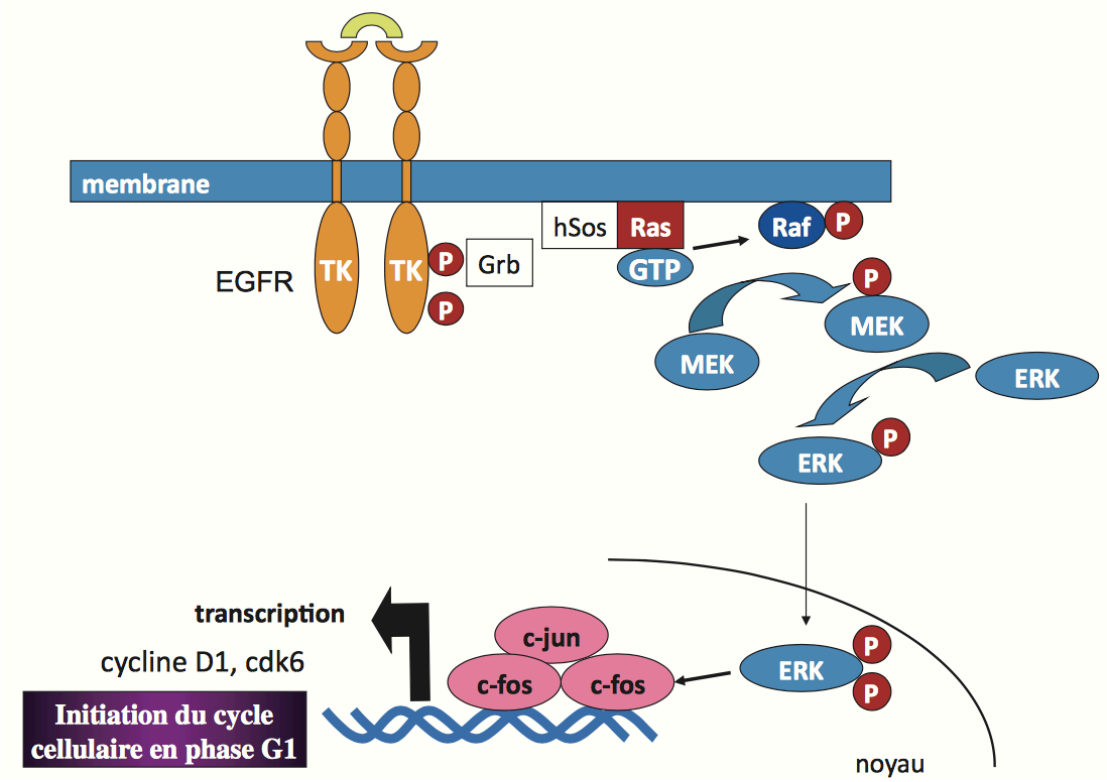

Figure 31 : Voie Ras/MAPK [70]

Des mutations fréquentes ont été observées au niveau du gène KRAS qui est un des proto-oncogènes codant pour les protéines Ras. Ces dernières entrainent une prévalence de la forme activée de Ras liée au GTP et une activation constante de la voie Ras/MAPK indépendante de la liaison d'un ligand aux récepteurs EGFR. [70]

Les voies Ras/MAPK et PI3K/AKT/mTOR sont intimement imbriquées. En effet, la voie PI3K peut être activée soit directement par les récepteurs EGFR soit indirectement par stimulation de la PI3K par la protéine Ras. On comprend alors aisément que lors de mutations au niveau du gène KRAS, la voie PI3K est également activée.

III.1.3.3 Voie JAK/STAT

Comme pour les deux voies de signalisation précédentes le point de départ de la voie JAK/STAT est la dimérisation de deux récepteurs EGFR (figure 32). Cette dimérisation entraine l'activation par phosphorylation de chacune des protéines kinases JAK présentes sur chacun des récepteurs EGFR.

Par la suite, une protéine STAT se fixe sur chaque JAK ceci permettant la phosphorylation des STAT et la formation de dimères STAT-P/STAT-P. Ces dimères vont cheminer vers le noyau et activer la transcription de gènes spécifiques impliqués dans le cycle cellulaire. [72]

BY-NC-ND

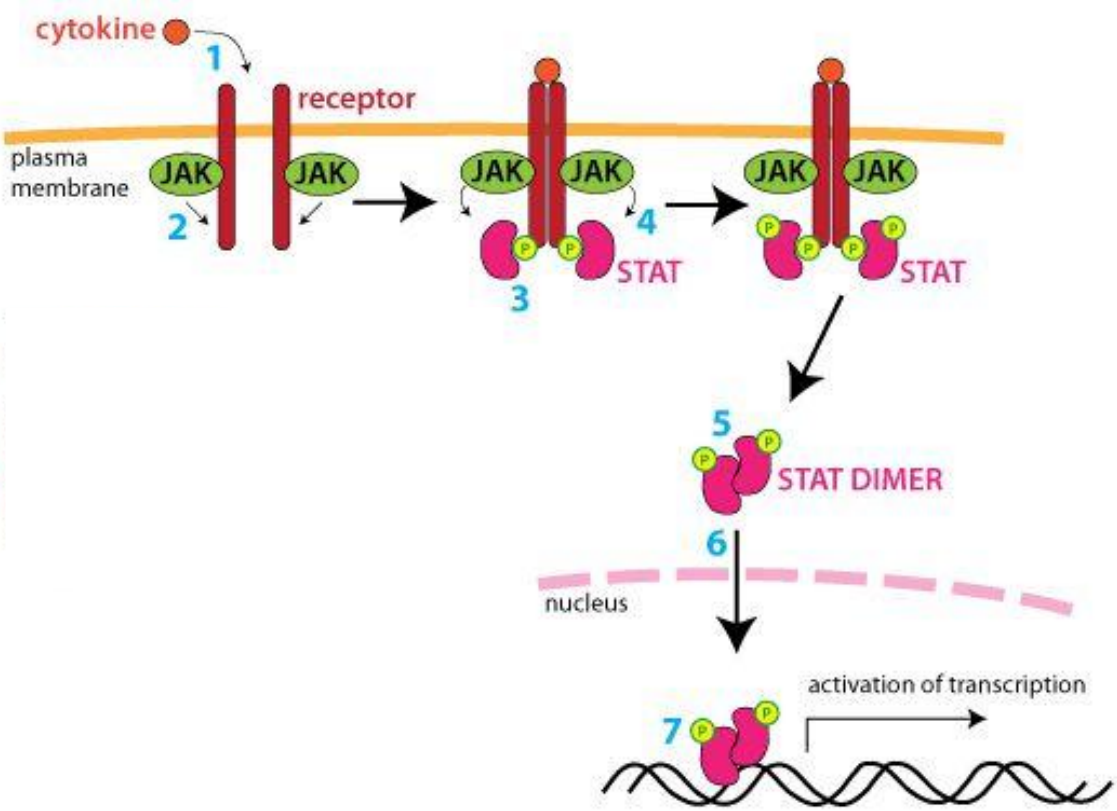

Figure 32 : Voie JAK/STAT [73]

III.1.4. Méthode d'identification

Les thérapies ciblées anti-HER2 ne peuvent être utilisées que chez des patients dont les tumeurs surexpriment les récepteurs HER2 ou amplifient le gène HER2.

Lors de l'analyse de la biopsie mammaire, l'étude des récepteurs présents à la surface des cellules tumorales est donc indispensable. La validation du statut HER2 se réalise sur des fragments tumoraux fixés dans des laboratoires d'analyses spécialisés afin d'obtenir des résultats reproductibles et exacts. Deux méthodes de détection peuvent être utilisées : par immunohistochimie, la plus courante, ou par hybridation *in situ*. [74]

III.1.4.1 Immunohistochimie

L'immunohistochimie est basée sur une réaction anticorps-antigène. Une solution d'anticorps marqués est mise en contact avec la biopsie ; lorsque l'anticorps se lie à son antigène, une réaction chimique se produit et une coloration apparait. [75]

En Europe, les anticorps les plus couramment utilisés pour la détection des récepteurs HER2 sont l'anticorps monoclonal NCL-CB11 et l'anticorps polyclonal A485. Cette technique étant standardisée, des kits prêts à l'emploi sont disponibles dans les laboratoires. [68]

BY-NC-ND

L'analyse se fait au microscope électronique par un opérateur qualifié qui quantifie la présence et l'intensité de la coloration (figure 33) et qui établit un score de cotation (tableau 7).

Les patientes avec un score de 3+ à l'immunohistochimie sont éligibles à un traitement par thérapies ciblées anti-HER2, alors que les scores 0 et 1+ ne sont pas éligibles à ce type de traitement ; les scores 2+, quant à eux, nécessitent une confirmation par hybridation *in situ*. [68]

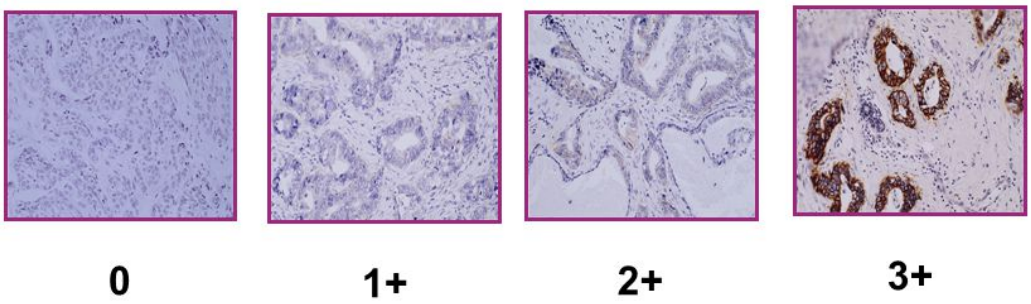

Figure 33 : Représentation de la coloration cellulaire en fonction des scores en immunohistochimie [76]

Score	Description	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Absence de marquage ou marquage membranaire de moins de 10% des cellules tumorales.	Négatif
1+	Marquage membranaire partiel, faible de plus de 10% des cellules tumorales.	Négatif
2+	Marquage membranaire complet, faible à modéré de plus de 10% des cellules tumorales	Incertain
3+	Marquage membranaire complet, fort de plus de 10% des cellules tumorales	Positif

Tableau 7 : Système de quantification des récepteurs HER2 en immunohistochimie [68]

III.1.4.2 Hybridation *in situ*

Cette technique est plus complexe, plus longue et plus couteuse que l'immunohistochimie, c'est pourquoi elle est souvent utilisée en seconde intention pour valider, par exemple, un score 2+ en immunohistochimie. [75]

Le principe repose sur l'hybridation spécifique d'une séquence d'acide nucléique avec une sonde marquée par des fluorochromes, qui est en réalité la séquence complémentaire du gène d'intérêt que l'on souhaite quantifier. Cette hybridation aboutit à la formation d'une molécule double brin stable. [77] Le but n'est pas de quantifier le nombre de récepteurs présents à la surface des cellules mais l'amplification du gène codant pour les récepteurs

BY-NC-ND

HER2, c'est-à-dire le nombre de copies du gène présent dans chaque cellule tumorale. Une cellule normale possède deux copies du gène, le gène est surexprimé à partir de quatre copies et cette surexpression est considérée comme forte à partir de dix copies par cellule. [68]

L'hybridation *in situ* par fluorescence ou FISH nécessite de travailler sur des fragments tissulaires où les protéines ont été dénaturées afin que les sondes puissent accéder au patrimoine génétique cellulaire. L'hybridation *in situ* chromogénique ou CISH ne nécessite pas de dénaturation protéique et permet de conserver la morphologie tissulaire. [77] Pour limiter les faux positifs dus à des polysomies du chromosome 17, le nombre de copies du gène HER2 est comparé au nombre de copies du chromosome 17.

Pour que le résultat soit positif, en FISH, il faut que le rapport du nombres de copies du gène HER2 par cellule tumorale sur le nombre de copies du chromosome 17 soit supérieur ou égal à 2 ou qu'il y ait plus de quatre copies par cellule si le contrôle du chromosome 17 n'est pas utilisé ; en CISH, il faut qu'il y ait plus de cinq copies du gène HER2 par noyau dans plus de 50% des cellules tumorales. [74]

III.2. Thérapies ciblées anti-HER2

III.2.1. Trastuzumab HERCEPTIN®

III.2.1.1 Structure moléculaire

Le trastuzumab HERCEPTIN® est un agent antinéoplasique, correspondant à un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1. Sa production est réalisée par culture sur des cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) et purifiée par chromatographie d'affinité et d'échanges d'ions.

III.2.1.2 Mécanisme d'action

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui vise spécifiquement et avec une grande affinité, le récepteur HER2 et plus précisément son sous-domaine IV. La liaison du trastuzumab au récepteur HER2 inhibe les voies de signalisation intracellulaire et entraine un arrêt de la prolifération des cellules tumorales.

En plus de cette toxicité intracellulaire, le trastuzumab est un médiateur puissant de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC. Effectivement, en se liant à la surface de la cellule, il agit comme une alarme envers le système immunitaire en indiquant la localisation précise des cellules tumorales. [74]

BY-NC-ND

III.2.1.3 Législation

HERCEPTIN® est un médicament de liste I, à prescription hospitalière, qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit se faire en milieu hospitalier.

La prescription d'HERCEPTIN® doit être réalisée par des spécialistes en oncologie ou en hématologie ou par des médecins compétents en cancérologie et seulement chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression des récepteurs HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

Dans toutes ses indications, le service médical rendu (SMR) de l'HERCEPTIN® est important. [74]

III.2.1.4 Indications [74]

Le trastuzumab est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ :

- En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent avoir au moins inclus une anthracycline et un taxane (à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients).
- En monothérapie, chez les patients présentant, en plus de leur surexpression des récepteurs HER2, des récepteurs hormonaux et ayant déjà reçu pour leur maladie métastatique au moins deux protocoles de chimiothérapie combinés à de l'hormonothérapie (à moins que ces traitements ne leur conviennent pas).
- En association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- En association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Le trastuzumab est également indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ :

- Après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).
- Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.

BY-NC-ND

- En association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
- En association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec HERCEPTIN®, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Finalement, le trastuzumab possède huit indications dans le cancer du sein, quatre dans le cancer du sein HER2+ précoce et quatre supplémentaires dans le cancer du sein HER2+ métastatique ; il possède également une AMM pour le cancer gastrique métastatique.

III.2.1.5 Présentations et posologies

HERCEPTIN® peut être administré par perfusion intraveineuse ou par injection sous cutanée.

III.2.1.5.1. HERCEPTIN® IV

La dose d'HERCEPTIN® administrée au patient dépend du poids de ce dernier. Un seul dosage d'HERCEPTIN® IV est disponible, il se présente sous la forme d'un flacon de 15 mL contenant de la poudre pour solution à diluer pour perfusion dosée à 150 mg. Après reconstitution dans une poche de chlorure de sodium 0,9%, la solution peut être conservée vingt-quatre heures à température ambiante.

Deux schémas d'administrations sont possibles : soit une perfusion toutes les trois semaines soit une perfusion hebdomadaire. En pratique, l'administration toutes les trois semaines est beaucoup plus utilisée (figure 34). Elle consiste en une perfusion intraveineuse d'une dose de charge de 8 mg/kg, lors de la première perfusion, suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg qui sera poursuivie pendant les dix-sept cycles suivants, soit dix-huit cycles au total. La perfusion dure quatre-vingt-dix minutes et se poursuit par une surveillance de la patiente pendant six heures lors du premier cycle et de deux heures lors des cycles suivants. [72]

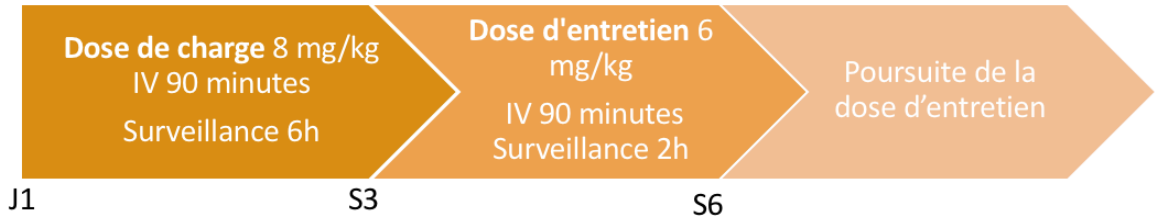

Figure 34 : Schéma posologique de l'HERCEPTIN® IV

BY-NC-ND

III.2.1.5.2. HERCEPTIN® SC

Quel que soit le poids du patient, la dose à administrer d'HERCEPTIN® SC est de 600 mg. Contrairement à la voie intraveineuse, il n'y a pas besoin, ici, d'une dose de charge (figure 35). L'injection se réalise une fois toutes les trois semaines ; elle se fait dans la cuisse, en sous cutanée, et dure deux à cinq minutes. Il est nécessaire de changer de site d'injection entre la cuisse droite et la cuisse gauche à chaque injection.

Figure 35 : Schéma posologique de l'HERCEPTIN® SC

Après reconstitution, la solution peut être conservée quarante-huit heures au frais et six heures à température ambiante. [78]

III.2.1.6 Effets indésirables

Lors de la première perfusion d'HERCEPTIN®, la surveillance du patient est plus longue : elle est de six heures au lieu de deux heures habituellement. Cela s'explique par le fait que lors de la première administration, des effets indésirables peuvent apparaitre comme une fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une douleur, une asthénie ou des céphalées. Dans de rares cas, la première perfusion peut même être accompagnée de réactions graves et potentiellement fatales telles qu'une hypotension, une dyspnée, un bronchospasme, une détresse respiratoire, une réaction d'hypersensibilité pouvant même aller jusqu'au choc anaphylactique. Si ce genre de problématique apparait lors de l'administration, il est nécessaire de l'interrompre temporairement jusqu'à résolution complète des symptômes. Au fur et à mesure des cycles de perfusion, ces symptômes s'estompent et peuvent même être prévenus avec un traitement symptomatique à base de paracétamol ou d'antihistaminique. [74]

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'HERCEPTIN® sont des dysfonctionnements cardiaques, une hématotoxicité, des infections, et des réactions indésirables pulmonaires. Avec la forme sous-cutanée, les réactions au site d'administration telles qu'un érythème, un prurit ou un œdème sont plus courants.

BY-NC-ND

III.2.1.6.1. Évènements cardiaques - Cardiotoxicité

Le ventricule gauche doit maintenir un volume d'éjection suffisant afin de subvenir de façon adaptée aux besoins sanguins périphériques. Or, certains médicaments, comme l'HERCEPTIN®, peuvent endommager la fonction cardiaque. La cardiotoxicité de l'HERCEPTIN® est fréquente et majore le risque de développer un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe II voire de classe IV (tableau 8 et 9).

Anomalies cardiaques	Description
Dysfonction systolique gauche asymptomatique	Aucun signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, IC, mais anomalies de la fonction du ventricule gauche.
IC chronique	Signes ou symptômes d'IC pendant un certain temps.
IC stable	Symptômes et signes qui sont restés inchangés pendant au moins un mois.
IC décompensée	IC chronique stable qui se détériore progressivement ou soudainement.
IC congestive	IC aiguë ou chronique avec des signes de rétention hydrosaline.

Tableau 8 : Terminologie de l'insuffisance cardiaque en fonction de son évolution dans le temps [79]

Classement	Description
NYHA I	Patients avec une maladie cardiaque mais sans limitation dans les activités physiques même à l'effort physique important.
NYHA II	Limitation légère aux activités physiques. Dyspnée, fatigue ou palpitations pour des activités physiques ordinaires.
NYHA III	Limitation marquée pour les activités physiques. Dyspnée, fatigue ou palpitations aux efforts modestes. Pas de symptômes au repos.
NYHA IV	Impossible de faire une activité physique quelconque sans symptômes. Symptômes au repos.

Tableau 9 : Terminologie de l'insuffisance cardiaque suivant les symptômes, classification du New York Health Association, NYHA [79]

Pour évaluer la cardiotoxicité, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, ou FEVG, est une mesure fiable. Elle est mesurée par des techniques d'imagerie échocardiographique et est définie par le rapport du volume de sang éjecté sur le volume télédiastolique du ventricule

BY-NC-ND

gauche. Une valeur de la FEVG de plus de 55% est considérée comme une valeur normale (tableau 10). [80]

Valeur de la FEVG	
> 55 %	Normale
45-54%	Légèrement anormale
30-44%	Modérément anormale
< 30%	Sévèrement anormale

Tableau 10 : Valeur de la FEVG [80]

Le risque d'atteinte cardiaque est majoré lors de l'utilisation antérieure ou concomitante d'anthracyclines ou si le patient possède déjà un terrain cardiovasculaire fragile tel qu'une hypertension artérielle, une affection coronarienne, une insuffisance cardiaque ou une FEVG inférieure à 55 %.

Pour évaluer et prévenir le risque d'ICC, il est obligatoire, avant d'instaurer un traitement par HERCEPTIN®, de réaliser un bilan cardiaque initial comprenant notamment un examen clinique, un échocardiogramme, un électrocardiogramme voire même une scintigraphie cardiaque et une IRM. On comprend alors aisément, que l'HERCEPTIN® est contre-indiqué en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'arythmie cardiaque, nécessitant un traitement médicamenteux, d'ICC, d'une FEVG inférieure à 55% ou d'un épanchement péricardique.

Le bilan cardiaque est répété tous les trois mois pendant le traitement puis tous les 6 mois à l'arrêt du traitement. Cette surveillance post-exposition se poursuit pendant deux ans mais elle peut être prolongée pendant cinq ans si le patient avait été précédemment traité par des anthracyclines ou si la diminution de la FEVG parait durable. [74] Si lors des bilans trimestriels, une anomalie cardiaque est détectée ou si des signes d'IC surviennent (dyspnée, toux, œdème pulmonaire, diminution de la FEVG), le traitement par HERCEPTIN® est alors suspendu. Cet arrêt n'est pas forcement définitif ; l'atteinte cardiaque, si elle est rapidement détectée et prise en charge, est réversible. [81]

III.2.1.6.2. Évènements pulmonaires

Des évènements pulmonaires ont également été signalés lors du traitement par trastuzumab. Ils peuvent se produire pendant la perfusion ou de façon retardée et sont plus fréquents s'il y a des antécédents de traitement par des taxanes, par la gemcitabine, la vinorelbine ou la radiothérapie.

Ces troubles pulmonaires peuvent prendre la forme de pneumopathie interstitielle avec des infiltrats, un syndrome de détresse respiratoire aigu, une pneumonie, un épanchement pleural, ou un œdème aigu du poumon. [78]

BY-NC-ND

III.2.1.7 Études cliniques

III.2.1.7.1. Étude « HERA »

Le trastuzumab a su montrer son efficacité dans le traitement des cancers du sein HER2+. Le standard de traitement actuel est l'administration d'HERCEPTIN® toutes les trois semaines pendant un an. L'étude HERA a voulu démontrer le bénéfice supplémentaire que pouvait apporter un traitement à base d'HERCEPTIN® pendant deux ans.

Au total, 3386 patientes souffrant d'un cancer du sein HER2+ précoce et infiltrant ont participé à l'étude. Elles ont été randomisées en trois bras :

- Bras d'observation : chimiothérapie classique accompagnée ou non de radiothérapie,
- Bras A : chimiothérapie classique accompagnée ou non de radiothérapie, associée à l'HERCEPTIN® pendant un an,
- Bras B : chimiothérapie classique accompagnée ou non de radiothérapie, associée à l'HERCEPTIN® pendant deux ans.

Dans les bras A et B, la survie à deux ans a été améliorée de presque 8% (85,8 *vs* 78,2%). Une diminution de 46% du risque de rechute est observée, en particulier au niveau du risque de métastases hépatiques, osseuses ou pulmonaires. Toutefois, le risque de métastases cérébrales est plus élevé avec l'HERCEPTIN® (1,2 *vs* 0,9%). Les effets indésirables cardiaques ont été plus fréquemment rapportés dans le bras B où le trastuzumab a été administré pendant deux ans.

Dans la prise en charge des cancers du sein HER2+ précoce, l'administration d'HERCEPTIN® pendant deux ans n'apporte pas plus de bénéfice qu'une administration pendant un an. Une détérioration du rapport bénéfice/risque est toutefois observée avec un risque plus élevé de développer des effets indésirables et notamment des dysfonctionnements cardiaques. [82]

III.2.1.7.2. Études « NCCTG N9831 » et « NSABP B-31 »

Ces deux études se sont déroulées de manière concomitante à l'étude HERA. Elles évaluent toutes deux le bénéfice, en situation adjuvante, de l'association du trastuzumab au paclitaxel après une chimiothérapie incluant la doxorubicine et le cyclophosphamide, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ précoce, opérable et à haut risque de récidive. En couplant les effectifs des deux études, 3351 patientes ont été randomisées.

Dans le bras utilisant l'HERCEPTIN®, une amélioration de 11,8% de la survie sans progression à 3 ans a été observée (87,2 *vs* 75,4%). L'association concomitante du trastuzumab au paclitaxel après une chimiothérapie standard associant la doxorubicine et le cyclophosphamide diminue le risque de décès de 52% par rapport au bras témoin mais cette association majore l'apparition d'évènements indésirables cardiaques. [83]

BY-NC-ND

III.2.1.7.3. Étude par Slamon et al. [84]

Cette étude porte sur l'analyse du bénéfice du trastuzumab dans les cancers du sein métastatique surexprimant HER2. Au total, 469 femmes ont été randomisées en deux bras :

- 234 se sont vu administrer une chimiothérapie classique,
- 235 ont reçu, en plus de la chimiothérapie, de l'HERCEPTIN®.

De très bons résultats ont été obtenus au niveau de la survie sans progression (7,4 *vs* 4,6 mois), du taux de réponse globale (50 *vs* 32 %) et de la survie globale (25,1 *vs* 20,3 mois). Un bénéfice clinique certain est obtenu lors de l'association du trastuzumab à une chimiothérapie classique en première ligne de traitement d'un cancer du sein HER2+ métastatique.

III.2.1.7.4. Étude par Marty et al. [85]

Cet essai clinique de 2005 a évalué le bénéfice sur la sécurité et l'efficacité qu'apporte l'ajout du trastuzumab au docétaxel en première ligne de traitement chez des patientes souffrant d'un cancer HER2+ métastatique.

Au total, 186 personnes n'ayant jamais été traitées pour leur maladie métastatique ont participé à cette étude. Elles ont été randomisées en deux bras :

- Bras A : « docétaxel » à un rythme d'une administration toutes les trois semaines à la posologie de 100 mg/m^2,
- Bras B : « docétaxel + trastuzumab » avec pour le docétaxel la même posologie que celle du bras A associé à une administration hebdomadaire de trastuzumab dosée à 4 mg/kg pour la première injection puis à 2 mg/kg pour les administrations suivantes. L'administration du trastuzumab se poursuit jusqu'à progression de la maladie.

Le taux de réponse globale a été amélioré de près de 20 % dans le bras B (61 *vs* 41 %) et la survie globale médiane allongée de presque 9 mois (31,2 *vs* 22,7 mois). On peut donc conclure à un bénéfice certain de l'association du trastuzumab au docétaxel en première ligne de traitement métastatique dans les cancers du sein HER2+. [85]

Dans le bras B, la fréquence des neutropénies de grade 3 et 4 a été plus élevée (32 *vs* 22 %).

III.2.1.7.5. Étude « TANDEM »

L'étude TANDEM, en 2009, a étudié l'association du trastuzumab à un anti-œstrogène, l'anastrozole, chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique et présentant également des récepteurs hormonaux aux œstrogènes.

BY-NC-ND

Au total, 208 femmes ont participé à cette étude. Elles ont été randomisées en deux bras :

- Bras A : « anastrozole » à un rythme d'une dose orale quotidienne de 1 mg ;
- Bras B : « anastrozole + trastuzumab » avec pour l'anastrozole la même posologie que celle du bras A associé à une administration hebdomadaire de trastuzumab dosée à 4 mg/kg pour la première injection puis dosée à 2 mg/kg pour les suivantes. L'administration du trastuzumab se poursuit jusqu'à progression de la maladie.

Dans le bras B, la durée médiane de survie sans progression (4,8 *vs* 2,4 mois) ainsi que le taux de réponse globale (16,5 *vs* 6,7 %) ont doublé. La survie globale des patientes a quant à elle été majorée de presque 5 mois (28,5 *vs* 23,9 mois). Cependant, les effets indésirables graves (neutropénie fébrile, cardiotoxicité) ont vu leur fréquence multipliée par quatre (23 *vs* 6 %) avec une incidence des grades 3 et 4 majorée de près de 10 % (25 *vs* 15 %).

Finalement, on peut en conclure que, malgré la majoration des effets indésirables, l'association du trastuzumab avec l'anastrozole chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer exprimant des récepteurs aux œstrogènes et surexprimant des récepteurs HER2, améliore la survie globale et la survie sans progression de ces patientes. [86]

III.2.1.7.6. Étude « BAYRAKTAR »

Cette étude a cherché à démontrer l'efficacité du trastuzumab associé à des anthracyclines en traitement néoadjuvant des cancers du sein HER2+. Deux bras d'études ont été élaborés, répartissant près de 300 patientes :

- Bras A (n= 235) : bras « PH-FECH »
    - paclitaxel IV dosé à 80 mg/m^2 toutes les semaines pendant douze semaines ou 225 mg/m^2 sur vingt-quatre heures toutes les trois semaines,
    - suivi de 4 cycles de FEC (5-FU = 500 mg/m^2, épirubicine = 75 mg/m^2, cyclophosphamide = 500 mg/m^2) à raison d'un cycle toutes les trois semaines,
    - associés à une injection de trastuzumab hebdomadaire pendant vingt-quatre semaines à la dose de 4 mg/kg à la première injection puis 2 mg/kg pour les injections suivantes ;
- Bras B (n = 65) : bras « TCH »
    - un cycle toutes les trois semaines comprenant à J_1 du docétaxel (75 mg/m^2) associé au carboplatine et au trastuzumab (8 mg/kg à la première injection puis 6 mg/kg) à raison de six cycles au total.

Les bénéfices obtenus avec l'association trastuzumab/anthracyclines ont été observés sur plusieurs plans : une majoration du taux de survie sans récidive (93 *vs* 71 %), de la survie globale (96 *vs* 86 %) et du taux de réponse pathologique complète (60,6 *vs* 43,3 %).

Bien que les anthracyclines et le trastuzumab soient des molécules cardiotoxiques, aucune différence significative au niveau de la survenue d'évènements cardiaques n'a été observée. [87] Cependant, l'association du trastuzumab aux anthracyclines n'est pas encore

BY-NC-ND

utilisée dans les protocoles de traitements standards des cancers du sein HER2+ que ce soit en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique. Le mécanisme de cardiotoxicité combinée de ces deux molécules doit être approfondie.

III.2.1.7.7. Étude NOAH

L'étude NOAH a porté sur 330 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou inflammatoire, non prétraitées pour leur maladie, afin d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante et poursuivi en monothérapie en tant que traitement adjuvant.

Les patientes ont été randomisées en deux bras d'études :

- Bras A (n = 115) : trastuzumab + chimiothérapie néoadjuvante puis trastuzumab en traitement adjuvant. Dans ce bras, la durée totale de traitement (néoadjuvant et adjuvant) par trastuzumab était d'un an,
- Bras B (n = 116) : chimiothérapie néoadjuvante seule et pas de trastuzumab en traitement adjuvant,
- Bras contrôle (n = 99, données issues de l'étude Lemoine) : patientes ne surexprimant pas HER2 qui ont reçu la même chimiothérapie néoadjuvante.

Dans les deux bras, la chimiothérapie néoadjuvante incluait les molécules suivantes : doxorubicine, paclitaxel, cyclophosphamide, méthotrexate et 5-FU. Le choix de ce protocole de chimiothérapie est discutable car, de nos jours, il n'est plus utilisé comme traitement de première ligne. En plus de cela, il associe une anthracycline au trastuzumab ce qui n'est pas recommandé du fait de la potentielle majoration de la toxicité cardiaque. Aujourd'hui, si on souhaite maintenir une administration d'anthracyclines, on s'oriente plutôt vers une administration séquentielle du trastuzumab. [88]

Les résultats de l'étude (tableau 11) montrent une réponse pathologique complète doublée (40 *vs* 20,7 %) dans le bras associant le trastuzumab avec un taux de survie à trois ans sans événement majoré de presque 15% (65 *vs* 52 %).

Bras	A	B
Taux pCR totale	40 %	20,7 %
Taux de survie avec un évènement	40 %	51 %
Taux de survie à 3 ans sans évènements	65 %	52 %

Tableau 11 : Résultats de l'étude NOAH [88]

BY-NC-ND

Que ce soit en situation métastatique, adjuvante ou néoadjuvante, l'ajout du trastuzumab à des protocoles de chimiothérapie classique et même à l'hormonothérapie, permet, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, d'améliorer le taux de réponse pathologique complète, la survie globale, et même d'espérer chez ces patientes aient un pronostic équivalent à celles qui ne surexpriment pas les récepteurs HER2.

Suite à la révolution qu'a initiée le trastuzumab dans la prise en charge du cancer du sein, de nouvelles thérapies ciblées ont été élaborées et ont permis d'élargir le panel thérapeutique vis-à-vis des cancers du sein HER2+.

En 2018, trois biosimilaires de l'HERCEPTIN® sont arrivés sur le marché français : l'HERZUMA®, le KANJINTI® et l'ONTRUZANT®. Un médicament biosimilaire est un médicament similaire à un médicament biologique qui comme ces derniers est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Les biosimilaires ont une efficacité et des effets indésirables équivalents à ceux du médicament biologique de référence. [89]

III.2.2. Pertuzumab PERJETA®

III.2.2.1 Structure moléculaire

Le pertuzumab PERJETA® est un agent antinéoplasique, correspondant à un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1. Sa production est également réalisée par culture sur des cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) et purifiée par chromatographie d'affinité sur résine échangeuse d'ions. [90]

III.2.2.2 Mécanisme d'action

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal qui vise spécifiquement et avec une grande affinité, le récepteur HER2 et plus précisément son sous-domaine II. La liaison du pertuzumab au récepteur HER2 bloque la dimérisation du récepteur avec un autre récepteur HER et inhibe ainsi l'activation des voies de signalisation intracellulaire. Tout comme son homologue, le pertuzumab est un médiateur de l'ADCC. [90]

III.2.2.3 Législation

PERJETA® est un médicament de liste I, à prescription hospitalière, qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit se faire en milieu hospitalier.

La prescription de PERJETA® doit être réalisée par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie et seulement chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2,

BY-NC-ND

soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée. Dans ses indications, le SMR de PERJETA® est important. [90]

III.2.2.4 Indications

PERJETA® est indiqué en association avec le trastuzumab dans :

- le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récidive,
- le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ avec un risque élevé de récidive.

PERJETA® est également indiqué en association avec le trastuzumab et le docétaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. [90]

III.2.2.5 Présentation

PERJETA® se présente sous la forme d'un flacon contenant 14 mL d'une solution à diluer pour perfusion dosée à 420 mg. L'aspect de la solution de PERJETA® est un liquide limpide incolore à jaune pâle. Avant utilisation, le flacon se conserve au frais à une température comprise entre 2 et 4°C. [90]

III.2.2.6 Posologie

L'administration du PERJETA® se réalise toutes les trois semaines. Lors de la première perfusion, il est nécessaire d'administrer une dose de charge de 840 mg en perfusion IV de soixante minutes. Cette administration est suivie d'un temps d'observation d'une heure afin de pouvoir prendre en charge des effets indésirables spécifiques comme une réaction d'hypersensibilité. Une dose d'entretien de 420 mg est administrée à partir de la seconde perfusion et tous les cycles suivants.

L'administration du PERJETA® est toujours couplée à celle de l'HERCEPTIN® IV ou SC. Cependant, ces deux produits ne sont pas administrés dans la même poche de perfusion mais de façon séquentielle. Si le protocole de chimiothérapie inclut une chimiothérapie classique avec des taxanes, ces derniers sont perfusés après les thérapies ciblées anti-HER2. [90]

BY-NC-ND

III.2.2.7 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec PERJETA® sont une cardiotoxicité (ICC), une hématotoxicité (neutropénie, anémie, leucopénie), une diminution de l'appétit, des céphalées, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une alopécie, une sécheresse cutanée, des myalgies, des arthralgies, des mucites, une asthénie et de la fièvre. [90] Certains de ces évènements sont classiques des chimiothérapies ; d'autres comme la cardiotoxicité, sont spécifiques des thérapies ciblées anti-HER2.

Avec le PERJETA®, une fréquence plus élevée des diarrhées, des réactions lors de l'administration de la perfusion, des rashs cutanés et des neutropénies fébriles, est observée.

III.2.2.7.1. Cardiotoxicité

Par la présence de récepteurs HER2 au niveau cardiaque, PERJETA®, à l'instar d'HERCEPTIN®, peut entrainer des effets indésirables cardiaques graves. Cette cardiotoxicité se quantifie par la mesure de la FEVG. Devant tout signe suggérant une ICC ou toute diminution de la FEVG, l'administration de PERJETA® doit être suspendue. L'altération de la fonction cardiaque étant réversible dans les premiers temps, il est important de stopper le traitement afin de laisser la possibilité au tissu cardiaque de se régénérer. Si l'atteinte cardiaque se poursuit, l'arrêt de la thérapie ciblée anti-HER2 est définitif (figure 36). [90]

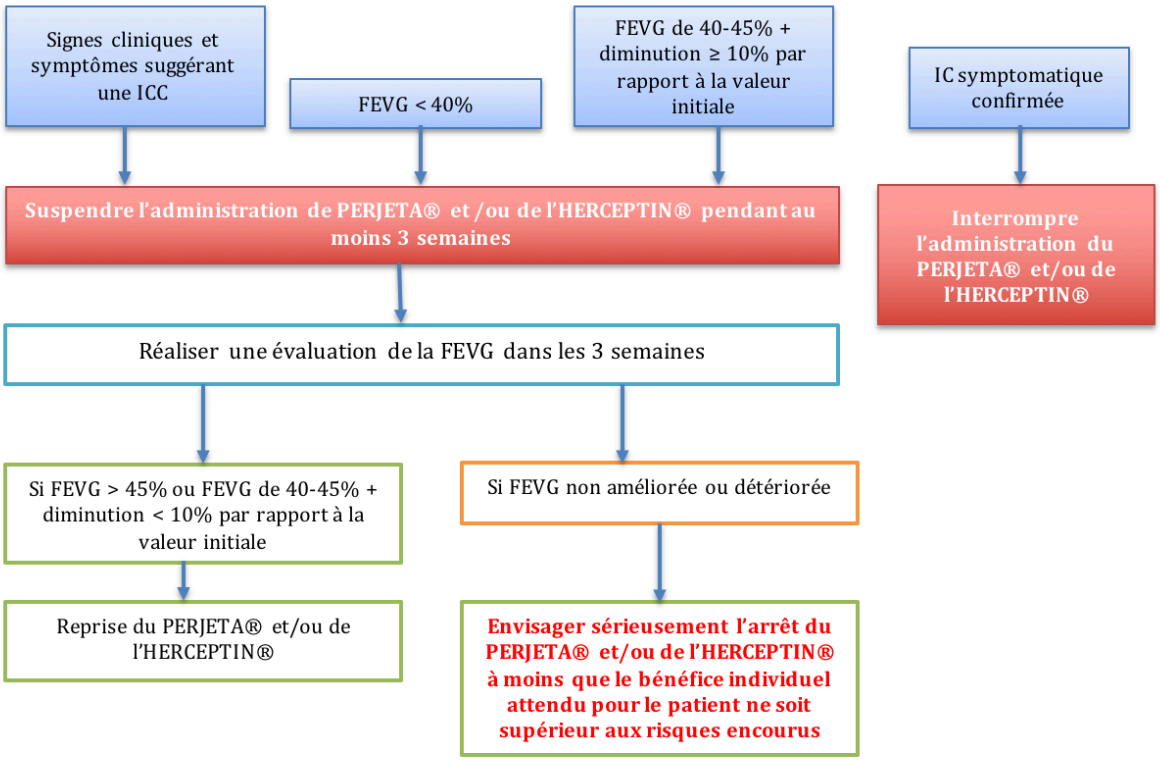

Figure 36 : Marche à suivre lors d'une altération de la fonction cardiaque sous PERJETA® ou sous HERCEPTIN®

BY-NC-ND

III.2.2.7.2. Hématotoxicité – Neutropénies fébriles

Comme la plupart des thérapeutiques utilisées dans le traitement des cancers, un des risques majeurs est l'hématotoxicité. Elle peut se traduire par une anémie, une thrombopénie ou une neutropénie. Une neutropénie correspond à une diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) impliqués dans la lutte contre les infections. C'est un des effets indésirables fréquents du PERJETA®. Une des complications de la neutropénie est la fièvre ; on parle alors de neutropénie fébrile (tableau 12). [90]

Toutes neutropénies	Neutropénies sévères et durables (> 1 semaine)	Neutropénies sévères ou menaçant le pronostic vital
- Surveillance étroite par des examens biologiques réguliers jusqu'à résolution - Administrer un traitement si nécessaire conformément aux recommandations locales et envisager des facteurs de croissance granulocytaire - Traiter de manière appropriée les éventuels signes d'infections concomitante	- Une prophylaxie antibiotique est recommandée pendant toute la période de traitement jusqu'à diminution de la sévérité à un grade 1 ou 3 - Une prophylaxie antivirale et antifongique doit être envisagée	Envisager des reports de doses

Tableau 12 : Prise en charge d'une neutropénie sous chimiothérapie [91]

Selon l'ESMO, les caractéristiques d'une neutropénie fébrile, sont un taux de PNN inférieur à 0,5 G/L depuis plus de 7 jours et une fièvre de plus de 38,5°C en une prise ou de 38°C depuis plus d'une heure. [92] Cette fièvre témoigne d'une infection et est le plus souvent le seul signe évocateur en l'absence d'inflammation chez des patients où les barrières corporelles sont souvent endommagées par des mucites, des diarrhées qui détruisent les muqueuses et la flore intestinale, et chez qui le système immunitaire est mis à rude épreuve par des produits cytotoxiques. Ces altérations facilitent l'entrée des germes qui, en l'absence d'un système immunitaire efficace, se développent plus facilement et entrainent des complications infectieuses sévères qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

III.2.2.7.3. Diarrhées

Les diarrhées sont fréquentes lors des premiers cycles de pertuzumab. Ce sont principalement des diarrhées légères à modérées (de grade 1 à 2) mais un pourcentage non négligeable de patientes peut présenter des diarrhées sévères de grade 3 ou 4 (tableau 13).

BY-NC-ND

GRADES DE TOXICITE DES DIARRHEES				
1	**2**	**3**	**4**	**5**
Par rapport à l'habitude : • Augmentation < 4 selles/jour • Augmentation de la production au niveau de la stomie : légère	Par rapport à l'habitude : • Augmentation de 4-6 selles/jour • Augmentation modérée de la production au niveau de la stomie	Par rapport à l'habitude : • Augmentation ≥ 7 selles/jour • Incontinence • Hospitalisation indiquée • Augmentation sévère de la production au niveau de la stomie • Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital Nécessite une prise en charge en urgence	Décès

Tableau 13 : Grades de toxicité des diarrhées [93]

L'étude CLEOPATRA a révélé une augmentation de la fréquence des diarrhées lors de l'utilisation de PERJETA®. En comparant les patientes sous placebo, docétaxel et trastuzumab avec les patientes sous PERJETA®, docétaxel et trastuzumab, une augmentation des diarrhées de grade 1-2 de 15% (43 à 59%) et de celles de grade 3-4 de 5% (5 à 9%) est observée. [94] Cependant, l'ensemble des évènements diarrhéiques ne peut pas être attribué au pertuzumab. Effectivement, lors de l'arrêt du docétaxel, les diarrhées de grade 3-4 ont totalement disparu dans le groupe traité par placebo et trastuzumab et ont diminué de 7% dans le groupe traité par pertuzumab et trastuzumab. [94] Pris isolément, le PERJETA® et le docétaxel provoquent tous deux des diarrhées ; le fait d'associer, dans un même protocole, ces deux molécules majorent de façon importante le risque d'évènements diarrhéiques.

III.2.2.7.4. Réactions à la perfusion, réactions d'hypersensibilité

Les protocoles de thérapie incluant le PERJETA® soumettent les patientes à un risque plus important de développer des réactions lors de l'administration de la perfusion, à titre d'hypersensibilité voire de choc anaphylactique. Dans l'étude CLEOPATRA, une augmentation de la fréquence de ces effets indésirables de près de 2% est constatée lors de l'ajout du PERJETA® au docétaxel et au trastuzumab. [94]

Si une réaction significative se produit lors de la perfusion, il est possible dans un premier temps de réduire la vitesse de la perfusion ou d'interrompre l'administration afin de traiter les symptômes. Après régression complète des signes cliniques et réévaluation de l'état du patient, l'administration du PERJETA® peut être reprise.

Si au contraire, des réactions sévères telles qu'une réaction d'hypersensibilité de grade IV, un bronchospasme ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë sont observées, il faut

BY-NC-ND

interrompre immédiatement la perfusion et arrêter l'administration de PERJETA® de façon définitive. [90]

III.2.2.8 Études cliniques

Depuis 2010, le double blocage des récepteurs HER2 est beaucoup étudié. Une amélioration de la survie globale chez des patientes avec un cancer du sein HER2+ métastatique traité par une chimiothérapie associée au pertuzumab et au trastuzumab est constatée par rapport à celles traitées par une chimiothérapie associée au trastuzumab seul. [95]

III.2.2.8.1. Étude « CLEOPATRA »

Le trastuzumab est indiqué depuis plusieurs années dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+. Malheureusement, un échappement thérapeutique s'observe souvent et le développement tumoral se poursuit. Cela s'explique par le fait que le trastuzumab empêche seulement la dimérisation du récepteur HER2 avec un autre récepteur HER2 mais il n'inhibe pas sa dimérisation avec un autre récepteur de la famille HER et notamment avec HER3. Or ce dernier forme, avec HER2, le couple avec le plus de potentialité au niveau de l'activation des voies de signalisation intracellulaire. [96]

Le pertuzumab est le premier inhibiteur de la dimérisation d'HER2 avec l'ensemble des récepteurs de la famille HER. [69] L'association du pertuzumab au trastuzumab entraine donc un blocage plus complet des voies de signalisation médiées par les récepteurs HER. Une meilleure efficacité anti-tumorale est alors obtenue.

L'étude internationale CLEOPATRA, « CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab », avait pour but de comparer l'efficacité et la sécurité de l'association du pertuzumab au trastuzumab et au docétaxel en comparaison à l'association d'un placebo avec le trastuzumab et le docétaxel en première intention dans le cancer du sein HER2+ métastatique. [94] [96] Les critères d'inclusion de cette étude stipulaient notamment que seuls des patients, hommes ou femmes, de plus de dix-huit ans, atteints d'un cancer HER2+ métastatique pouvaient être recrutés. Ces patients ne devaient jamais avoir reçu de traitement ciblé anti-HER2 et n'avoir encore jamais été traités pour leur maladie métastatique. Ils devaient également avoir une FEVG supérieure à 50%. [69]

Au total, 808 patientes ont été enrôlées puis randomisées soit dans le groupe du pertuzumab soit dans le groupe du placebo (figure 37). Finalement, l'étude n'a été réalisée que sur 804 patientes, quatre patientes n'ayant reçu aucun traitement. [94] Le principal critère évalué était la survie sans progression. La tolérance aux deux protocoles a aussi été étudiée.

BY-NC-ND

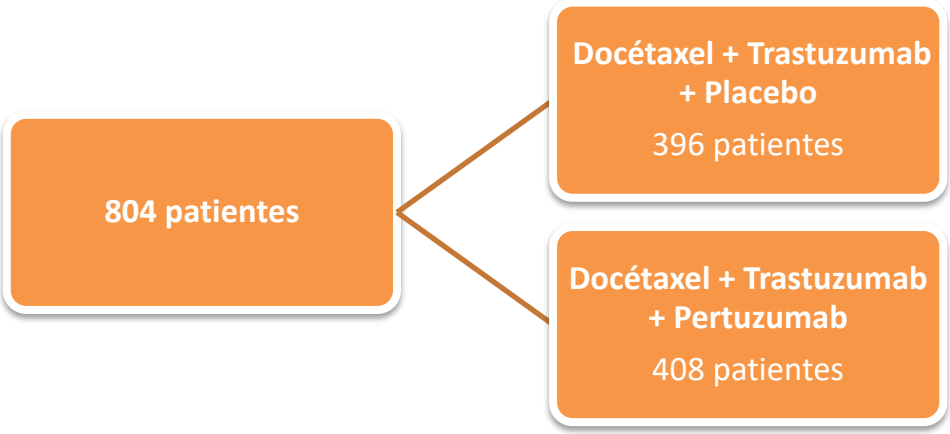

Figure 37 : Randomisation des patientes dans l'étude CLEOPATRA [94]

L'administration des chimiothérapies se déroulait toutes les trois semaines. Le premier cycle nécessitait l'administration d'une dose de charge de 840 mg de pertuzumab le premier jour puis le deuxième jour l'administration de 8 mg/kg de trastuzumab suivie de 75 mg/m^2 de docétaxel. Au cours des cycles suivants, seulement 420 mg de pertuzumab était administrés le premier jour, puis le second jour 6 mg/kg de trastuzumab suivis de 75 ou 100 mg/m^2 de docétaxel (en fonction de la tolérance du patient) (figure 38). [94]

Le docétaxel devait être administré pendant minimum six cycles tandis que les cycles de pertuzumab et de trastuzumab étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie.

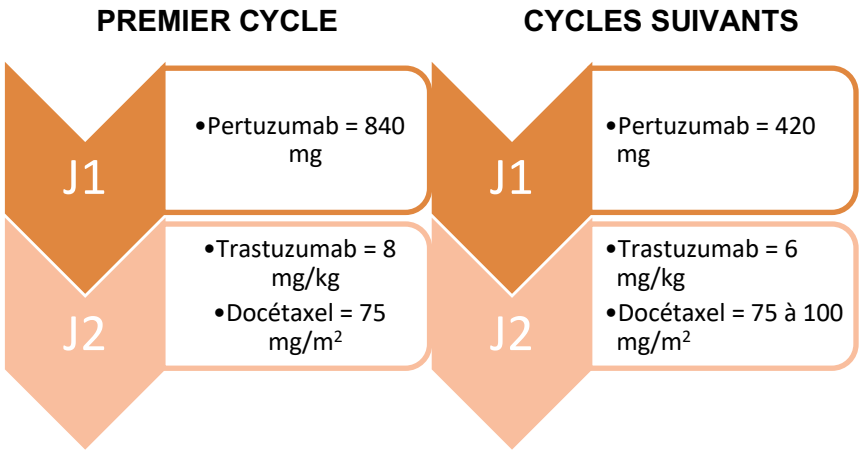

Figure 38 : Protocole d'administration du bras pertuzumab/trastuzumab/docétaxel de l'étude CLEOPATRA [94]

Le mode d'administration du bras placebo/trastuzumab/docétaxel est similaire au bras pertuzumab/trastuzumab/docétaxel. Le placebo correspond à une perfusion d'un soluté neutre tel que du NaCl 0,9%.

Au niveau des résultats, il a été observé une amélioration nette de la survie sans progression. Elle est passée de 12,4 mois dans le bras placebo à 18,7 mois dans le bras du pertuzumab. Cette amélioration s'est accompagnée d'une légère augmentation de la

BY-NC-ND

fréquence des effets indésirables (36 *vs* 29 %) et notamment des diarrhées, des rashs, de l'inflammation des muqueuses, des neutropénies et des neutropénies fébriles. [94]

III.2.2.8.2. Étude « NEOSPHERE »

Après le succès du pertuzumab dans la prise en charge du cancer du sein HER2+ métastatique, des études ont été réalisées afin de démontrer son efficacité en situation néoadjuvante et adjuvante.

L'étude NEOSPHERE a analysé l'efficacité et la sécurité du pertuzumab associé au trastuzumab en situation néoadjuvante chez des patientes souffrant d'un cancer du sein HER2+ précoce, localement avancé ou inflammatoire. L'étude a porté sur 417 patientes de plus de dix-huit ans, atteintes par des tumeurs HER2+ unilatérales de plus de deux centimètres de diamètre n'ayant jamais reçu de traitement anti-tumoral et dont la FEVG était supérieure à 55%. [97]

Les patientes ont été randomisées dans quatre bras d'études :

- Bras A : 107 patientes : docétaxel associé au trastuzumab,
- Bras B : 107 patientes : docétaxel associé au trastuzumab et au pertuzumab,
- Bras C : 107 patientes : trastuzumab associé au pertuzumab,
- Bras D : 96 patientes : docétaxel associé au pertuzumab. [98]

Les modes d'administrations et les posologies du trastuzumab, du docétaxel et du pertuzumab sont les mêmes que celles de l'étude CLEOPATRA. L'administration du protocole se déroule pendant un an avant la réalisation de la chirurgie. Après cette dernière, un protocole classique de chimiothérapie, sans anticorps monoclonaux anti-HER2, est réalisé. [97] Le critère d'évaluation est la réponse pathologique complète (pCR) après douze semaines, c'est-à-dire l'absence de cellules tumorales invasives à l'examen microscopique sur la tumeur primitive lors de la chirurgie (tableau 14). [98]

	Docétaxel-trastuzumab (n = 107)	Docétaxel-trastuzumab-pertuzumab (n = 107)	Trastuzumab-pertuzumab (n = 107)	Docétaxel-pertuzumab (n = 96)
Réponse pathologique complète*				
n	31	49	18	23
%	29,0	45,8	16,8	24,0
IC_{95}	20,6-38,5	36,1-55,7	10,3-55,7	15,8-33,7

Tableau 14 : Principaux résultats de l'étude NEOSPHERE [98]

On peut remarquer que le bras B (traitement par du docétaxel, du trastuzumab et du pertuzumab) obtient la pCR la plus élevée avec presque 46%. L'association d'une

BY-NC-ND

chimiothérapie classique avec deux anticorps monoclonaux anti-HER2 est plus efficace que l'association d'une chimiothérapie classique avec un seul anticorps monoclonal anti-HER2 que ce soit le trastuzumab ou le pertuzumab. Cependant, il apparait que le taux de pCR dans le bras C est tout de même de 17 %. Malheureusement, ce type de protocole associant seulement le trastuzumab et le pertuzumab n'est pour le moment pas envisageable car il n'y a pas de facteur prédictif permettant de déceler les patientes qui n'ont pas de besoin de chimiothérapie additionnelle. [98]

Une analyse parallèle des sujets des bras B et C a été menée : les patientes n'exprimant pas de récepteurs hormonaux ont été isolées. Pour ces dernières, la pCR était de 63,2 % pour le bras B et de 27,3 % pour le bras C. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-HER2 est plus efficace s'il n'y a pas de récepteurs hormonaux, d'autant plus si le protocole associe à la fois le trastuzumab et le pertuzumab. [97]

Les profils de tolérance des quatre bras sont similaires. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'alopécie, les rashs, les diarrhées, les neutropénies, l'asthénie et l'inflammation des muqueuses, les plus graves restant la neutropénie et la neutropénie fébrile. [97]

III.2.2.8.3. Étude « TRYPHAENA »

L'étude TRYPHAENA étudie également le pertuzumab en situation néoadjuvante mais son but final est d'évaluer le profil cardiotoxique de cet anticorps monoclonal dans divers schémas thérapeutiques. L'étude a inclus des patientes de plus de dix-huit ans, atteintes par des tumeurs HER2+ opérables, localement avancées ou inflammatoires, unilatérales, de plus de deux centimètres de diamètre, n'ayant jamais reçu de traitement anti-tumoral et dont la FEVG était supérieure à 55%. [99]

Les patientes ont été randomisées dans trois bras d'études (figure 39) :

- Bras A : trois cycles de 5-fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide (FEC) suivis de trois cycles de docétaxel, avec l'association trastuzumab/pertuzumab initiée en même temps que les cycles de FEC,
- Bras B : trois cycles de FEC suivis de trois cycles de docétaxel avec l'association trastuzumab/pertuzumab initiée en même temps que les cycles de docétaxel,
- Bras C : six cycles de docétaxel/carboplatine/trastuzumab/pertuzumab.

BY-NC-ND

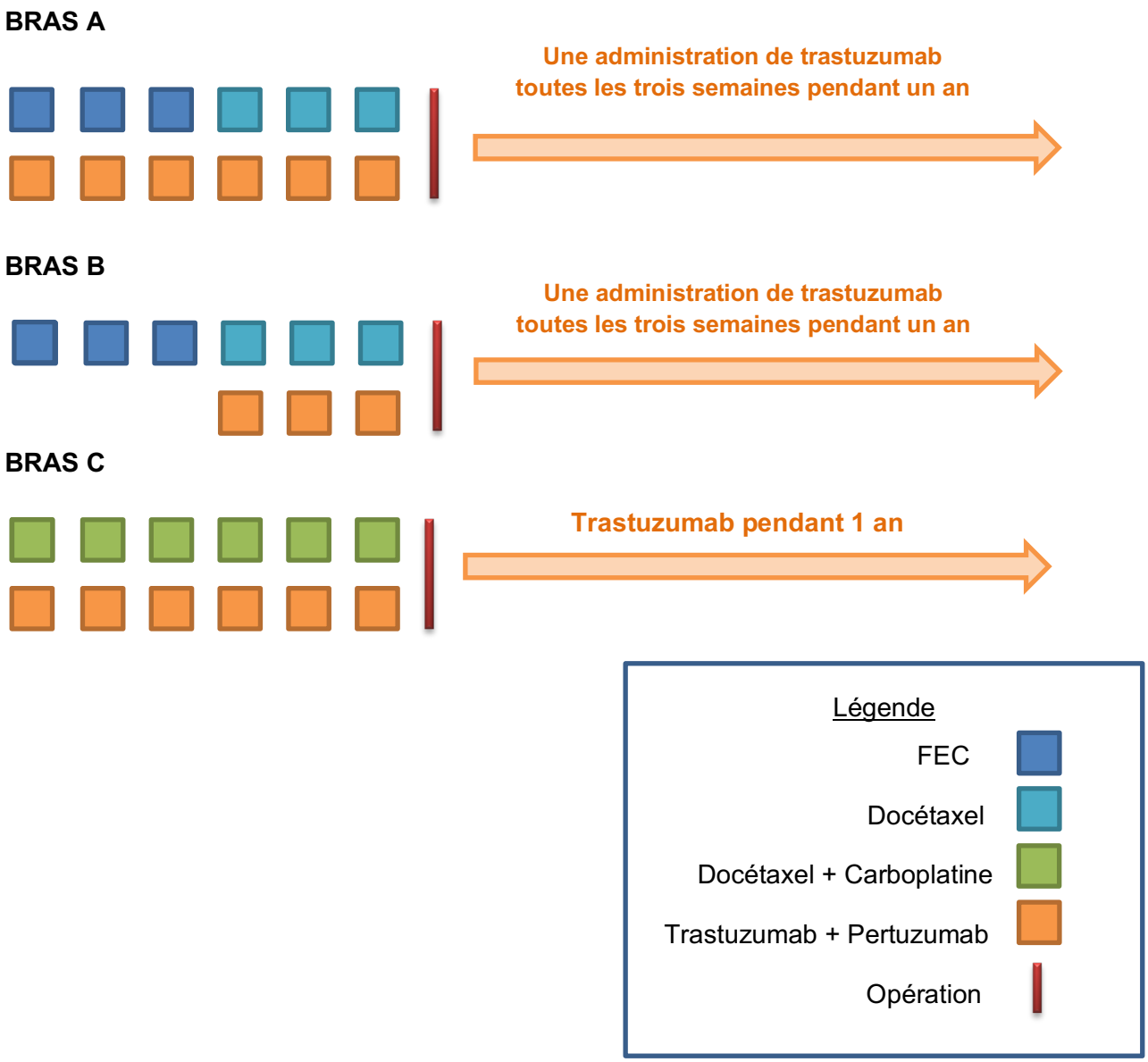

Figure 39 : Bras de randomisation de l'étude TRYPHAENA [99]

Les doses administrées de trastuzumab et de pertuzumab sont similaires à celles utilisées dans l'étude NEOSPHERE et ne peuvent pas être modifiées en cours d'étude. Après le traitement néoadjuvant et suite à la chirurgie, les patientes poursuivent un traitement adjuvant à base de trastuzumab pendant un an.

Lors de cette étude, les critères qui permettaient de juger de la cardiotoxicité du trastuzumab et du pertuzumab étaient :

- une modification de la FEVG de plus de 10 % par rapport à la FEVG initiale,
- une diminution de la FEVG en dessous de 50 %,
- un déclin de la FEVG qui nécessite l'instauration d'un traitement ou l'arrêt des thérapies ciblées anti-HER2.

Quel que soit le bras étudié, les répercussions au niveau de la fonction cardiaque ventriculaire gauche sont identiques. L'association des anthracyclines dans les bras A et B

BY-NC-ND

avec les anticorps monoclonaux anti-HER2 ne semble pas multiplier le risque d'évènements indésirables cardiaques. [98]

III.2.2.8.4. Étude « APHINITY »

Dans l'étude CLEOPATRA, l'association du pertuzumab au trastuzumab en situation métastatique dans les cancers du sein HER2+ améliore de façon notable la survie globale et la survie sans progression des patientes. Afin de confirmer ou non, le bénéfice qu'apporte cette association, l'étude APHINITY l'a étudiée en situation adjuvante. C'est une étude récente dont les résultats ont été présentés à l'ASCO 2017.

Les personnes éligibles devaient être atteintes d'un cancer du sein HER2+ non métastatique avec soit des ganglions lymphatiques atteints par les cellules cancéreuses soit des ganglions intacts mais avec une tumeur d'un diamètre supérieur à un centimètre. La FEVG devait être supérieure à 55 %. Au total, l'étude a porté sur 4805 personnes randomisées en deux bras :

- Bras A (n = 2400) : chimiothérapie associée à un an de trastuzumab et de pertuzumab,
- Bras B (n= 2405) : chimiothérapie associée à un an de trastuzumab/placebo.

Dans chacun des bras, les doses utilisées étaient similaires. Pour le pertuzumab, la dose était de 840 mg lors de la première administration suivie lors des cycles suivants d'une dose de 420 mg. Concernant le trastuzumab, la première perfusion intraveineuse était dosée à 8 mg/kg ; lors des cycles suivants, la posologie était réduite à 6 mg/kg. Différents protocoles de chimiothérapies étaient possibles :

- trois ou quatre cycles de FEC (une perfusion toutes les trois semaines) suivis de trois ou quatre cycles de docétaxel (une perfusion toutes les trois semaines) ou d'une administration hebdomadaire de paclitaxel pendant douze cycles,
- quatre cycles de cyclophosphamide/doxorubicine ou épirubicine (une perfusion toutes les trois ou deux semaines) suivis de quatre cycles de docétaxel (une perfusion toutes les trois semaines) ou d'une administration hebdomadaire de paclitaxel pendant douze cycles,
- six cycles de docétaxel/carboplatine (une perfusion toutes les trois semaines).

Si les patientes présentaient des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie était alors initiée après la chimiothérapie pendant une durée de cinq ans.

Le profil de toxicité des deux bras était similaire. Les effets indésirables de grade 3 les plus courants étaient des diarrhées, une anémie, et une neutropénie. Les évènements diarrhéiques étaient plus fréquents avec le pertuzumab (71,2 *vs* 45,2 %) et d'autant plus si le protocole de chimiothérapie comprenait des anthracyclines.

Au bout de trois ans, pour les patientes ayant des ganglions atteints lors de la randomisation, le taux de survie sans progression était de 92 % dans le bras A et de 90,2 %

BY-NC-ND

dans le bras B ; pour celles sans ganglions, ce même taux était de 97,5% dans le bras A et de 98,4 % dans le bras B. La survie sans maladie a été observée chez 171 patientes (7,1 %) du groupe pertuzumab et 210 patientes (8,7 %) du groupe placebo, soit une diminution du risque de 19%. [100]

Finalement, l'ajout du pertuzumab dans les protocoles de traitement des patients atteints de cancer du sein HER2+ permet d'améliorer la survie et notamment chez ceux à risque élevé de rechute en raison d'une atteinte des ganglions lymphatiques ou de négativité des récepteurs hormonaux. Cependant, le risque d'effets indésirable est plus grand par rapport au placebo notamment celui de diarrhées de haut grade (9,8 *vs* 3,7 %). [101]

III.2.3. Lapatinib TYVERB®

III.2.3.1 Structure chimique

Le lapatinib TYVERB® (figure 40) est une petite molécule de la famille des inhibiteurs de tyrosines kinases. C'est une 4-anilino-quinazoline qui inhibe les domaines intracellulaires des récepteurs HER1 et des récepteurs HER2. Par cette inhibition, il intervient dans la régulation de la croissance des cellules tumorales. [102]

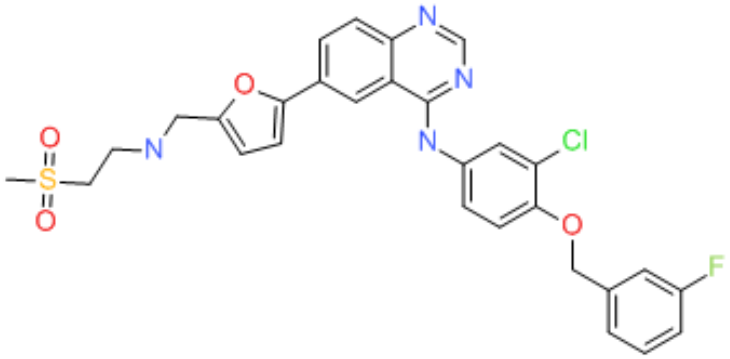

Figure 40 : Structure chimique du lapatinib [103]

III.2.3.2 Mécanisme d'action

Le lapatinib cible spécifiquement les récepteurs EGFR et HER2. Il inhibe de façon réversible leur site de liaison intracellulaire à l'ATP et empêche ainsi l'activité de phosphorylation tyrosine-kinase-dépendante (figure 41). [64] [104]

Le mécanisme d'action est complémentaire de celui des anticorps monoclonaux anti-HER2, tels que le trastuzumab et le pertuzumab. [64]

BY-NC-ND

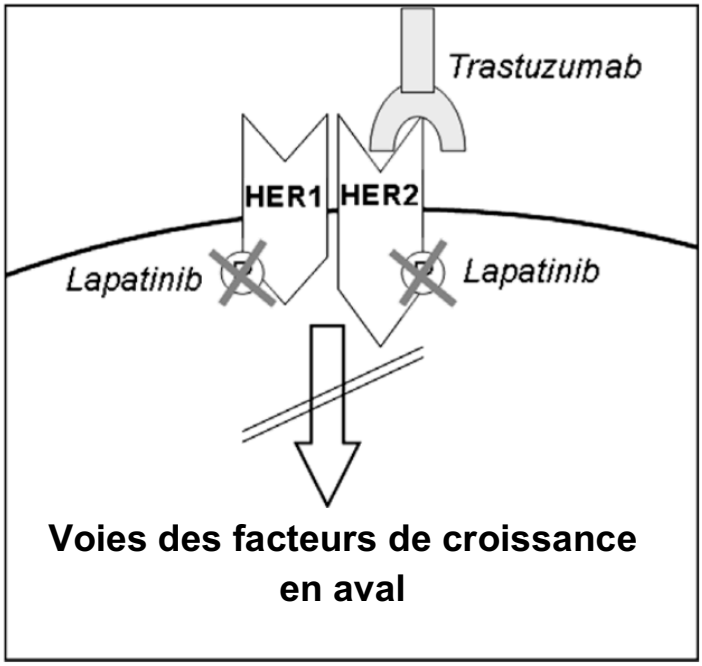

Figure 41 : Mécanisme d'action du trastuzumab et du lapatinib [104]

III.2.3.3 Législation

TYVERB® est un médicament de liste I, à prescription hospitalière, qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit se faire en milieu hospitalier. La prescription de TYVERB® doit être réalisée par des spécialistes en oncologie ou en hématologie ou par des médecins compétents en cancérologie et seulement chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

L'AMM a été obtenue en 2008 avec un SMR important dans l'indication du traitement du cancer du sein HER2+ en association avec la capécitabine. Depuis, des extensions d'AMM ont été demandées, toutes ont obtenu un SMR important à l'exception d'une pour laquelle le SMR est modéré. [102]

III.2.3.4 Indications

TYVERB® est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec une surexpression des récepteurs HER2 :

- en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique,

BY-NC-ND

- en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie,
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. [102]

III.2.3.5 Présentation et posologie

Le TYVERB® est une thérapie ciblée qui s'administre par voie orale. Il se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé dosé à 250 mg, jaune, ovale et biconvexe où est gravé sur une face le sigle « GS XJG ». La dose quotidienne de TYBERB est de 1250 mg, soit cinq comprimés, quel que soit le poids ou la surface corporelle du patient. La prise doit être effectuée au même moment de la journée, une heure avant ou après un repas. [102]

III.2.3.6 Interactions

III.2.3.6.1. Cytochromes P450

Le lapatinib subit un métabolisme hépatique important *via* les cytochromes P450 3A4 et 3A5. Il faut donc être très vigilant au niveau de la iatrogénie médicamenteuse à l'initiation du traitement. En effet, l'association d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450 3A4 peut diminuer ou majorer l'exposition au lapatinib (tableau 15).

Inhibiteurs enzymatiques	Inducteurs enzymatiques
Ritonavir	Millepertuis
Kétoconazole	Carbamazépine
Clarithromycine, érythromycine	Phénobarbital
Diltiazem, Vérapamil	Rifampicine
Jus de pamplemousse	Efavirenz

Tableau 15 : Principaux inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450 3A4 [105]

L'action des cytochromes P450 3A4 et 3A5 sur le lapatinib conduit à la formation de composés O et N-désalkylés ainsi qu'à des composés N-hydroxylés (figure 42).

BY-NC-ND

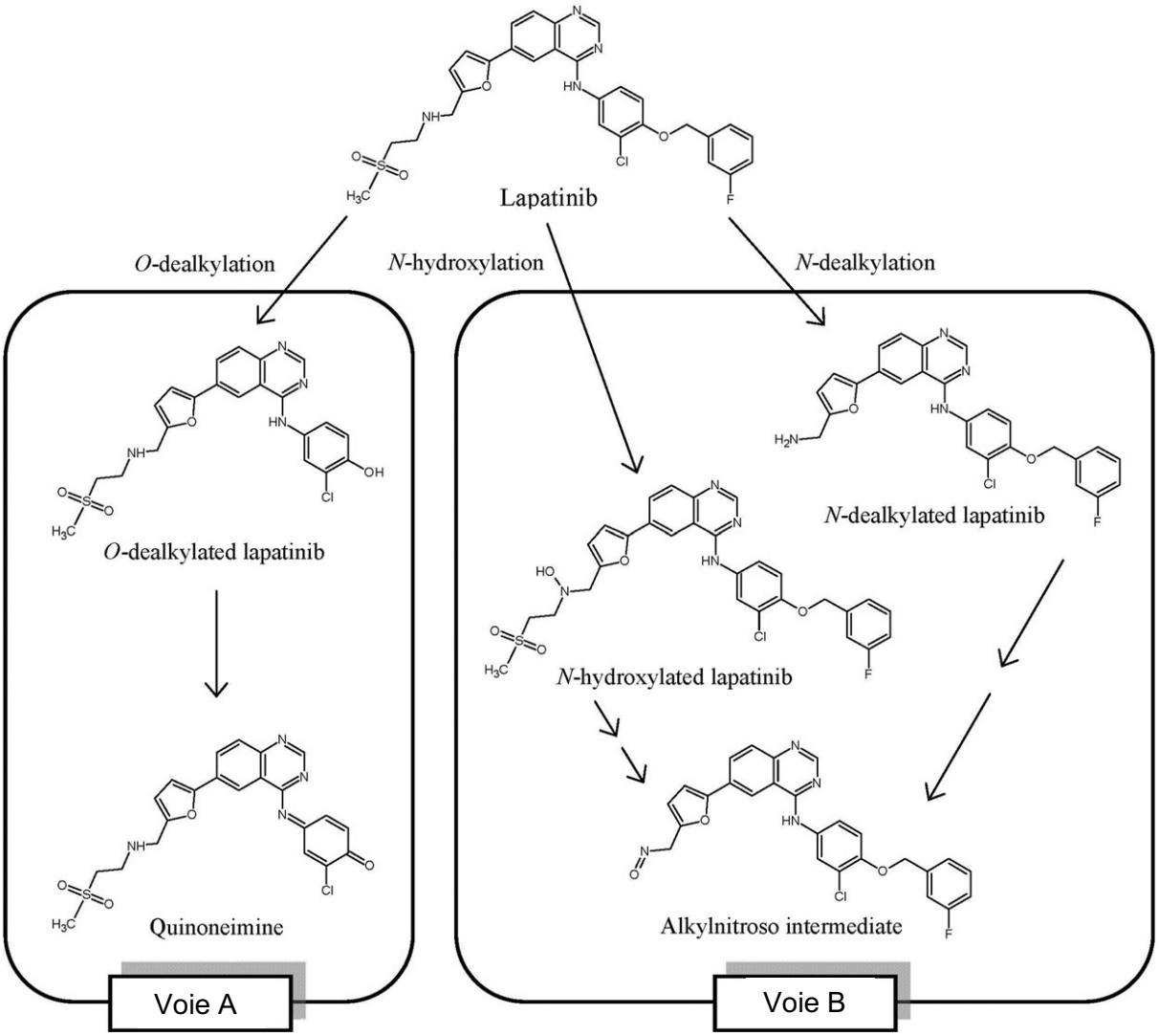

Figure 42 : Métabolisme hépatique du lapatinib [106]

La voie A met en image l'hépatotoxicité du lapatinib. Le composé O-désalkylé subit une oxydation qui aboutit à la formation d'un résidu quinoneimine hautement réactif qui provoque des lésions hépatiques. Le composé N-désalkylé quant à lui, est oxydé en résidu hydroxylamine qui par une seconde réaction d'oxydation aboutit à un intermédiaire nitrosoalkyle. Ce dernier, en se liant avec le cytochrome P450 3A4, l'inhibe de façon quasi-irréversible.

Lors de la métabolisation par le cytochrome P450 3A4, le composé majoritairement formé est un composé N-hydroxylé (voie B) tandis qu'avec le cytochrome P450 3A5, il s'agit du composé O-désalkylé (voie A). Les métabolites du lapatinib peuvent donc induire des modifications de protéines intracellulaires, des interactions médicamenteuses et des haptènes qui peuvent déclencher des toxicités ultérieures.

Tout en étant un substrat des cytochromes 3A4 et 3A5, le lapatinib est également un inhibiteur de ces derniers. [106]

Le cytochrome P450 3A4 est plus étudié car il est exprimé en très grande quantité dans le foie mais il ne faut pas négliger le cytochrome 3A5 qui possède une expression beaucoup

BY-NC-ND

plus polymorphe. Le niveau d'expression de ce dernier varie de façon interindividuelle en fonction des allèles exprimés et entraine ainsi des variabilités pharmacocinétiques. [107]

III.2.3.6.2. Protéines de transport (P-gP et BCRP)

Le lapatinib est un substrat-inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la « breast cancer resistance protein » (BCRP). Ces transporteurs peuvent avoir un rôle significatif dans la pharmacocinétique et la toxicité du médicament.

Il faut être vigilant lors de l'association du lapatinib avec des inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP (tableau 16). Cependant, ces associations ne sont pas déconseillées. Dans une étude où le lapatinib était associé à des inhibiteurs de la P-gp ou des inhibiteurs de la BCRP, aucune modification majeure de la concentration de lapatinib n'a été observée. [107]

Inhibiteurs de la P-gp	Inducteurs de la P-gp
Amiodarone Fluoxétine Irbésartan Paroxétine Vérapamil	Carbamazépine Déxaméthasone Ritonavir Rifampicine

Tableau 16 : Inhibiteurs et inducteurs de la P-gp [107] [108]

Le lapatinib est également un substrat-inhibiteur des OATP au niveau rénal mais l'élimination du lapatinib se faisant majoritairement par voie biliaire, l'interaction reste minime.

III.2.3.6.3. Interactions susceptibles de modifier l'absorption

La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. Les traitements qui peuvent modifier le pH gastrique sont à éviter et notamment ceux qui peuvent augmenter ce pH comme les inhibiteurs de pompe à protons (IPP). Selon une étude, l'utilisation concomitante d'IPP diminue de près de 27 % l'absorption du lapatinib. [102]

L'absorption du lapatinib est également modifiée par la prise concomitante de nourriture. Un repas riche en graisse est susceptible de multiplier la biodisponibilité du lapatinib par quatre. Pour ne pas modifier la cinétique, il faut donc insister auprès des patientes afin que la prise du médicament se déroule toujours dans les mêmes conditions (avant, pendant ou après le repas). [102]

BY-NC-ND

III.2.3.7 Effets indésirables

III.2.3.7.1. Cardiotoxicité

Tout comme les anticorps monoclonaux anti-HER2, le lapatinib provoque des effets délétères sur la fonction cardiaque. C'est pourquoi avant toute initiation de traitement, un bilan cardiaque doit obligatoirement être réalisé. Ce bilan est répété périodiquement durant toute la période du traitement.

Le lapatinib peut diminuer la FEVG et entrainer sur le long terme une insuffisance cardiaque. Cet effet est majoré lors de l'association avec d'autres médicaments cardiotoxiques et notamment avec le trastuzumab. Une étude a montré qu'en associant le lapatinib au trastuzumab, les évènements cardiaques voyaient leur fréquence s'accroître de 5%.

Le lapatinib peut également allonger l'espace QTc. C'est pourquoi il faut être vigilant à la iatrogénie médicamenteuse et notamment avec les médicaments hypokaliémiants ou pouvant allonger l'espace QTc. [102]

III.2.3.7.2. Évènements pulmonaires

Dans de nombreuses études, le lapatinib a provoqué des effets indésirables pulmonaires à titre de pneumonie interstitielle. Cette dernière peut être sévère et conduire, si elle n'est pas prise en charge, à une insuffisance respiratoire. [102] Il est donc nécessaire d'avertir les patientes sur ce potentiel effet indésirable en les informant sur les signes évocateurs d'une atteinte pulmonaire tels qu'une dyspnée, une toux ou une fièvre.

III.2.3.7.3. Hépatotoxicité

Sous lapatinib, une atteinte hépatique peut être observée dans les jours ou les mois qui suivent l'initiation du traitement. Chez certaines patientes, les lésions hépatiques étaient telles qu'elles ont mis en jeu le pronostic vital. [107] Cette hépatotoxicité est liée à la formation d'un résidu quinoneimine hautement réactif qui provoque des lésions hépatiques. [106] Une surveillance étroite de la fonction hépatique par le dosage des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine doit être effectuée à l'initiation et régulièrement durant toute la durée du traitement. Une altération sévère de la fonction hépatique peut remettre en cause le protocole de thérapie et conduire à l'arrêt définitif du lapatinib. [102]

III.2.3.7.4. Évènements diarrhéiques

Suite à la prise de lapatinib, 50 % des patientes présentent un premier épisode diarrhéique dans les six jours qui suivent l'initiation. Ce sont généralement des diarrhées de grade peu élevé (1 ou 2), mais qui peuvent s'aggraver si le traitement est poursuivi ou si la

BY-NC-ND

prise en charge n'est pas optimale. C'est pourquoi la patiente doit signaler rapidement toute modification de son transit. Si les diarrhées sont trop importantes et s'accompagnent d'une déshydratation, d'une insuffisance rénale sévère, d'un déséquilibre hydro-électrolytique ou d'une neutropénie pouvant engager le pronostic vital, la marche à suivre est alors une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse, l'administration d'antibiotiques tels que des fluoroquinolones ou même un arrêt du lapatinib. [102]

III.2.3.7.5. Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves ont été rapportées par les patientes sous lapatinib. Il faut donc être particulièrement vigilant à toute altération du revêtement cutané ou muqueux qui pourrait signer les prémices d'un érythème polymorphe ou une nécrolyse épidermique toxique telle qu'un syndrome de Stevens-Johnson. [102]

III.2.3.8 Études cliniques

III.2.3.8.1. Étude « NEOALTTO »

L'étude NEOALTTO est considérée comme une étude clé concernant le double blocage des récepteurs HER2. Elle a porté sur un groupe de 455 patientes toutes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique. Ces dernières ont été randomisées en trois bras d'études :

- Bras A : six semaines de traitement par HERCEPTIN® suivies de 12 semaines de paclitaxel hebdomadaire,
- Bras B : six semaines de traitement par TYVERB® suivies de douze semaines de paclitaxel hebdomadaire,
- Bras C : six semaines de traitement par HERCEPTIN® et TYVERB® suivies de douze semaines de paclitaxel hebdomadaire.

Suite à cela, l'ensemble des patientes a subi une opération et a suivi un traitement adjuvant composé d'une chimiothérapie et d'un traitement anti-HER2 afin que chaque patiente se voit administrer au total un an de thérapie ciblée. [95]

Bras	pCR
A	29,5%
B	24,7%
C	51,3%

Tableau 17 : Résultats de l'étude NEOALTTO [109]

BY-NC-ND

La pCR la plus élevée (51,3%) a été obtenue dans le bras C où les patientes sont traitées par l'association HERCEPTIN®/TYVERB®/paclitaxel (tableau 17). Ce résultat reste relativement bon mais il faut noter qu'en cours d'étude, près de 30% des patientes de ce bras ont dû stopper l'administration de TYVERB® suite à de très fortes diarrhées. [64] Sur le suivi à quatre ans, la survie sans évènements et la survie globale ne sont pas supérieures dans le bras C. [95]

III.2.3.8.2. Étude « ALTTO »

L'étude ALTTO a été concomitante à l'étude NEOALTTO. Elle a été réalisée sur 8381 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ précoce et elle a étudié, en situation néoadjuvante, l'apport du TYVERB® en association avec l'HERCEPTIN®.

Les patientes ont été randomisées en quatre bras :

- Bras A : TYVERB® pendant un an,
- Bras B : TYBERB® et HERCEPTIN® en association pendant un an,
- Bras C : HERCEPTIN® pendant six mois puis TYVERB® pendant six mois,
- Bras D = bras contrôle : HERCEPTIN® pendant un an.

En cours d'étude, le bras A a été stoppé en raison de la trop grande perte de chance pour les patientes qui ne reçoivaient que le TYVERB® en monothérapie.

Il n'y a pas eu de différence significative dans les bras B, C et D au niveau de la survie globale et de la survie sans récidive. [64] L'association du TYVERB® et de l'HERCEPTIN® dans le cancer précoce ne semble donc pas apporter de bénéfice en termes de survie. Cependant, on peut observer que les patientes qui obtiennent une pCR lors du traitement adjuvant ont une meilleure survie sans événement que celles qui ne l'ont pas atteinte. [95]

III.2.3.8.3. Étude « TEACH »

L'étude TEACH a porté sur 3000 femmes ayant déjà reçu un traitement adjuvant mais qui ne contenait pas de trastuzumab. Il y a eu deux bras d'études, un avec du TYVERB® seul et l'autre avec l'administration de placebo. Les résultats ont montré une diminution des récidives avec le TYVERB® sans être cependant d'une grande pertinence. [64]

Les résultats de l'étude TEACH et la fermeture du bras A de l'étude ALTTO montrent que le TYVERB® en monothérapie dans les cancers du sein précoce n'est pas une option judicieuse pour la prise en charge des patientes. Le TYVERB® reste cependant incontournable dans les protocoles de traitement des cancers du sein HER2+ en association avec l'HERCEPTIN®.

BY-NC-ND

III.2.3.8.4. Étude « LAPATAX »

L'étude LAPATAX est une étude effectuée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, en situation néoadjuvante, afin d'étudier le profil de sécurité de l'association du lapatinib avec le docétaxel. Au total, le recrutement a concerné 128 femmes, toutes atteintes d'un cancer opérable, localement avancé ou inflammatoire (tableau 18).

Dans les études précédentes, le double blocage des récepteurs HER2 par l'association trastuzumab/lapatinib était combiné à des chimiothérapies classiques contenant toutes du paclitaxel. Tout en ayant de très bons résultats au niveau de la pCR, ces protocoles entrainaient une toxicité importante. La question suivante s'est alors posée : cette toxicité peut-elle être due à une interaction pharmacocinétique spécifique entre le lapatinib et le paclitaxel ?

L'étude LAPATAX a donc pour but de démontrer s'il y a ou non une diminution de la toxicité des protocoles comprenant du lapatinib en l'associant avec du docétaxel plutôt qu'avec du paclitaxel. Le protocole comprenait trois cycles de docétaxel suivis de trois cycles de FEC associé, suivant le bras de randomisation, à :

- Bras A : lapatinib (1000 mg/jour),
- Bras B : trastuzumab (dose initiale de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 2 mg/kg),
- Bras C : lapatinib + trastuzumab aux mêmes doses.

Bras	Effectifs
A	23
B	53
C	52

Tableau 18 : Effectifs des bras de randomisation de l'étude LAPATAX [110]

Deux ans après le début de l'étude, le bras A a été fermé en raison de l'infériorité face au bras standard, représenté par le trastuzumab seul, dans d'autres études parallèles à l'étude LAPATAX.

Les effets indésirables les plus courants ont été des neutropénies fébriles, des diarrhées, des infections, une hépatotoxicité. Il n'y a pas eu de déclaration de cas d'altérations cardiaques.

BY-NC-ND

Bras	pCR au niveau de la tumeur	pCR au niveau de la tumeur et des ganglions
A	46%	36%
B	52%	52%
C	60%	56%

Tableau 19 : pCR obtenue lors de l'étude LAPATAX [110]

Dans cette étude, l'amélioration de la pCR en associant le lapatinib et le trastuzumab reste modeste (tableau 19) ; cependant, la fréquence et la nature des effets indésirables restent similaires aux autres études. On peut donc conclure que l'association du lapatinib avec le docétaxel ne permet pas d'obtenir un profil de sécurité plus important que l'association avec le paclitaxel.

Suite à une analyse plus approfondie des profils des patientes, les résultats ont été recalculés en fonction de la présence ou non de récepteurs hormonaux (figure 43). On peut observer sur ce graphique que la présence ou non de récepteurs hormonaux n'influe pas sur l'efficacité du trastuzumab. Le lapatinib, quant à lui, semble être plus efficace (pCR(HR-) = 25% *vs* pCR(HR+) = 57%) lors de l'utilisation chez des patientes présentant, en plus de la surexpression des récepteurs HER2, des récepteurs hormonaux. En associant du lapatinib au trastuzumab, la pCR est plus élevée chez les patientes n'exprimant pas de récepteurs hormonaux (pCR(HR-) = 68% *vs* pCR(HR+) = 52%). [110]

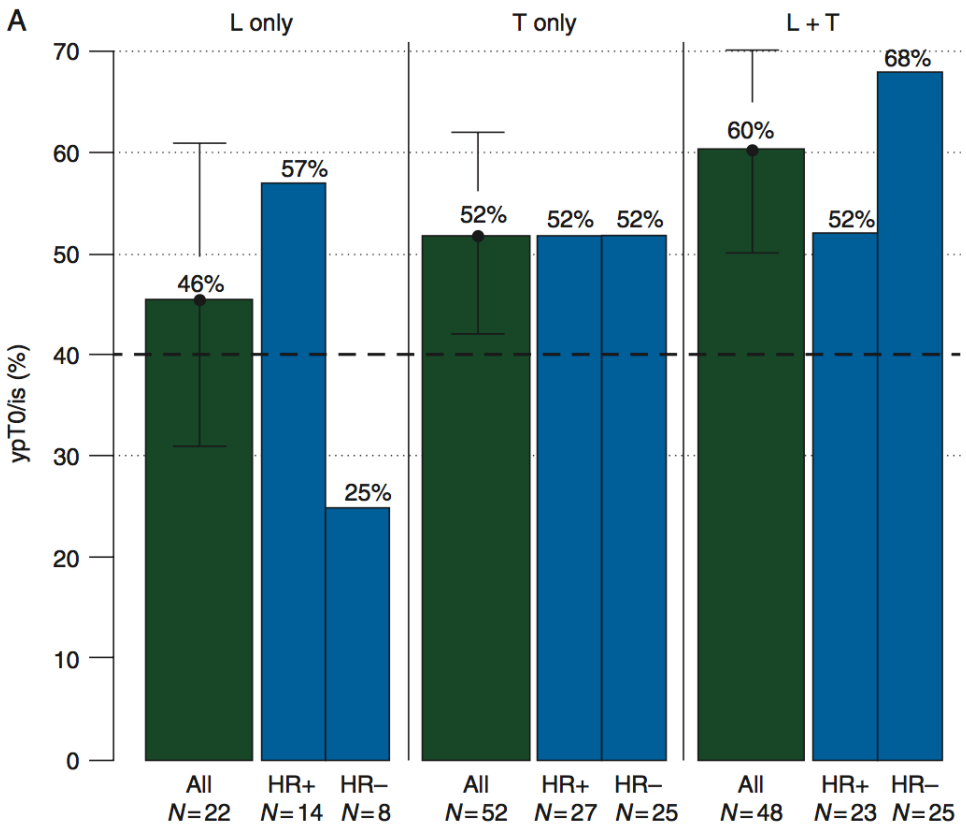

Figure 43 : Résultats de l'étude LAPATAX en fonction des récepteurs hormonaux [110]

BY-NC-ND

IV. Combinaison entre les thérapies ciblées et les molécules cytotoxiques : Naissance des thérapies vectorisées

Depuis quelques années, des travaux ont porté sur la vectorisation des thérapies anticancéreuses afin d'en augmenter l'efficacité et d'en diminuer les effets indésirables. Le principe est de transporter une molécule cytotoxique grâce à un vecteur capable de reconnaître une spécificité tumorale. Ainsi, des nanomédicaments ont été développés ; ils peuvent traverser, au niveau tumoral, l'endothélium vasculaire qui est rendu plus perméable du fait de l'inflammation associée à la tumeur. En outre, le drainage lymphatique étant déficient au niveau tumoral, cela entraîne une accumulation de la molécule active et donc une meilleure efficacité. Ces deux phénomènes correspondent à l'effet EPR pour « Enhanced Permeation and Retention », qui est donc utilisé pour un ciblage passif des anticancéreux. Concernant le ciblage actif cette fois, une stratégie consiste à conjuguer une molécule cytotoxique à un anticorps monoclonal capable de reconnaître des cellules tumorales exprimant l'antigène de surface cible. L'anticorps, tout en conservant son activité propre, joue donc le rôle de vecteur et permet au cytotoxique d'atteindre spécifiquement sa cible.

Aujourd'hui, dans le domaine de la cancérologie, quatre thérapies vectorisées sont disponibles : le brentuximab vedotine ADCENTRIS® contre les lymphomes, l'inotuzumab ozogamicine BESPONSA® contre les leucémies aigues lymphoblastiques, le gemtuzumab ozogamicine MYLOTARG® contre les leucémies aigue myéloïde et le trastuzumab emtansine KADCYLA® utilisée dans le traitement des cancers du sein HER2+.

IV.1. Structure moléculaire du KADCYLA®

Le trastuzumab emtansine KADCYLA® est un agent antinéoplasique combinant un anticorps monoclonal anti-HER2, le trastuzumab, et un dérivé de la maytansine, l'emtansine ou DM1, qui inhibe les microtubules. Ces deux entités sont liées de façon covalente par le biais d'un agent de liaison thioéther stable, le MCC ou 4-(N-maleimidométhyl)cyclohexane-1-carboxylate. Pour former une molécule de T-DM_1, trois à cinq molécules d'emtansine sont conjuguées à une molécule de trastuzumab (figure 44).

BY-NC-ND

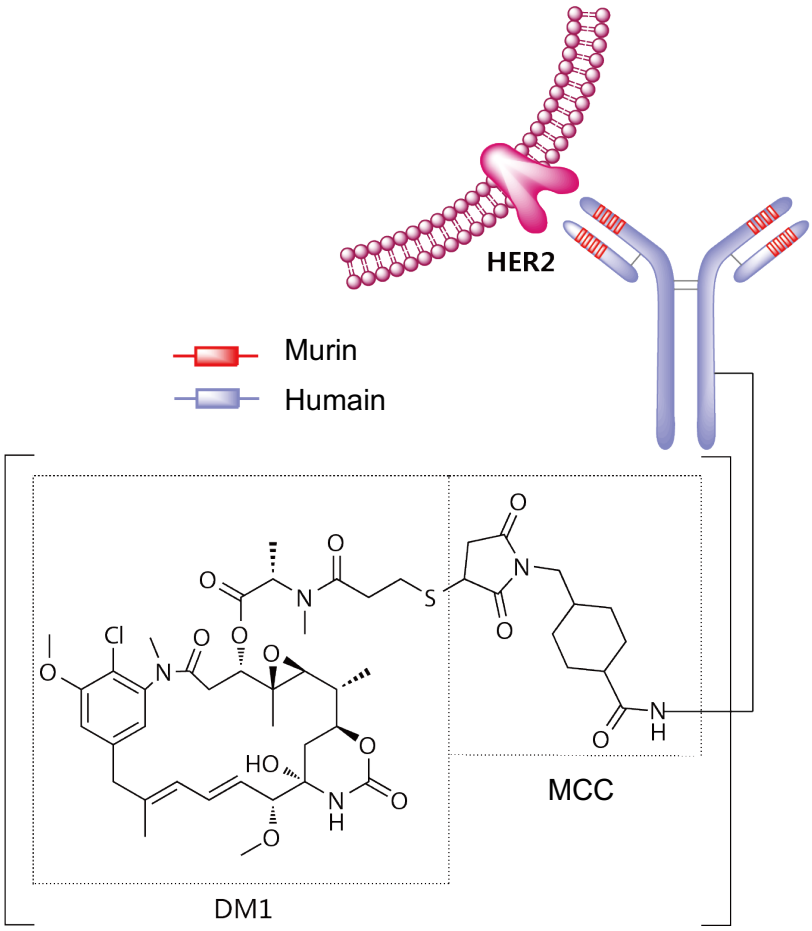

Figure 44 : Structure moléculaire du trastuzumab emtansine KADCYLA® [111]

IV.2. Mécanisme d'action du KADCYLA®

Le KADCYLA® agit aussi bien au niveau extracellulaire qu'au niveau intracellulaire en combinant les mécanismes d'actions du trastuzumab et du DM_1. Le trastuzumab permet au KADCYLA® de se lier de manière sélective au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de HER2. Une fois fixé, le KADCYLA®, par le biais du trastuzumab, agit comme un médiateur de l'ADCC et inhibe les voies de signalisation intracellulaire dépendante des récepteurs HER2 comme la voie de la PI_3-Kinase. Une fois la liaison établie, le complexe KADCYLA®-HER2 est internalisé dans la cellule cancéreuse par un mécanisme d'endocytose.

Au sein des vésicules lysosomiales, le complexe T-DM_1 est dégradé par protéolyse conduisant à la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM_1 (les complexes lysine-MCC-DM_1). Ces derniers se fixent à la tubuline du cytosquelette et inhibent sa polymérisation en microtubules ce qui conduit à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'apoptose (figure 45).

BY-NC-ND

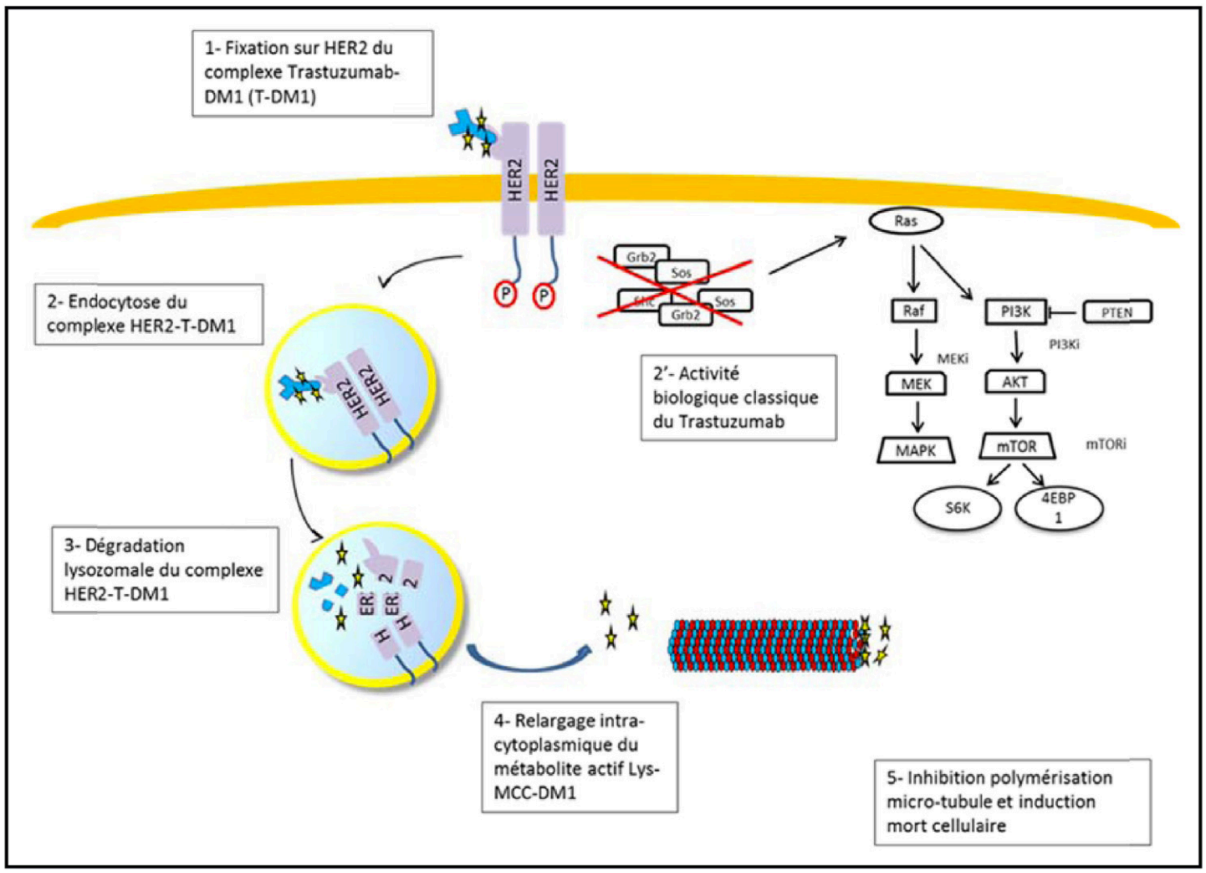

Figure 45 : Mécanisme d'action du trastuzumab emtansine [112]

Le complexe T-DM_1 permet de délivrer spécifiquement l'agent cytotoxique, l'emtansine, dans les cellules qui surexpriment le récepteur HER2. En évitant la libération précoce du DM1, les effets thérapeutiques sont optimisés tout en minimisant les effets indésirables. [113]

IV.3. Législation du KADCYLA®

KADCYLA® est un médicament de liste I, à prescription hospitalière, qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit se faire en milieu hospitalier.

La prescription de KADCYLA® doit être réalisée par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie et seulement chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

Dans ses indications, le SMR de KADCYLA® est important. [113]

BY-NC-ND

IV.4. Indications du KADCYLA®

KADCYLA® est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif, métastatique ou localement avancé, non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. [113]

IV.5. Présentation du KADCYLA®

KADCYLA® se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé pour solution à diluer pour perfusion. Il existe deux dosages : 100 et 160 mg. Après l'ajout d'une quantité suffisante de solvant (5 ou 8 mL), une solution de couleur incolore à brun pâle est obtenue à la concentration de 20 mg/mL. Avant reconstitution, le flacon de KADCYLA® se conserve au frais à une température de +4°C. Après reconstitution la solution se conserve pendant vingt-quatre heure au réfrigérateur.

En fonction du poids du patient, un volume précis de solution reconstituée est prélevé et transféré dans une poche de chlorure de sodium 0,9% pour réaliser la perfusion. [113]

IV.6. Posologie du KADCYLA®

La dose recommandée de trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours). Les patients doivent être traités par KADCYLA® jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de quatre-vingt-dix minutes. Les patients sont surveillés pendant au moins quatre-vingt-dix minutes après la fin de la perfusion initiale afin de détecter au plus vite de la fièvre, des frissons ou d'autres réactions liées à la perfusion. Les perfusions suivantes peuvent être administrées en trente minutes suivies d'une surveillance de la même durée si les précédentes perfusions se sont bien déroulées.

En cas de survenue d'évènements indésirables lors de l'administration du KADCYLA®, il est possible dans un premier temps de réduire la vitesse de perfusion ou alors par la suite de réduire la dose administrée (tableau 20).

BY-NC-ND

Schéma de réduction de dose	Dose à administrer
Dose initiale	3,6 mg/kg
Première réduction de dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une réduction de dose supplémentaire	Arrêt du traitement

Tableau 20 : Schéma de réduction de dose du KADCYLA® [113]

IV.7. Effets indésirables du KADCYLA®

Aucune étude sur l'utilisation de KADCYLA® pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été réalisée. Par prudence, il est bon d'installer une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et qui se poursuit sept mois après l'arrêt du trastuzumab emtansine.

Les effets indésirables les plus fréquents avec le KADCYLA® sont des réactions lors de l'administration de la perfusion (frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, …), une fièvre, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des troubles du transit à titre de diarrhées ou de constipation, une dyspnée ou des neuropathies périphériques. Certains peuvent être plus graves et menacer le pronostic vital comme une atteinte cardiaque, hépatique ou pulmonaire ainsi que des perturbations de la formule sanguine avec par exemple des thrombopénies. [113]

IV.7.1. Cardiotoxicité

Comme avec les autres anticorps monoclonaux anti-HER2, l'atteinte cardiaque est un des effets indésirables les plus redoutés. Elle est évaluée en analysant la FEVG à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Certaines personnes présentent, avant le début du traitement par KADCYLA®, des facteurs de risque cardiaques tels qu'un âge de plus de cinquante ans, une FEVG initiale inférieure à 55%, un traitement antérieur ou concomitant par des médicaments antihypertenseurs ou des anthracyclines ou un IMC supérieur à 25 kg/m^2.

La poursuite ou l'arrêt du traitement est régenté par l'évolution de la FEVG par rapport à la valeur initiale mesurée chez le patient avant l'initiation du traitement et l'apparition de symptômes traduisant une insuffisance cardiaque (tableau 21).

BY-NC-ND

VALEUR DE LA FEVG	CONDUITE A TENIR
FEVG > 45 %	Poursuite du traitement par KADCYLA®
40 < FEVG ≤ 45 % et/ou diminution de moins de 10 % par rapport à la valeur initiale	Poursuite du traitement par KADCYLA® Réévaluation de la FEVG dans trois semaines
40 < FEVG ≤ 45 % et/ou diminution de plus de 10 % par rapport à la valeur initiale	Ne pas administrer KADCYLA® Réévaluation de la FEVG dans trois semaines S'il n'y a pas d'amélioration de la FEVG, le traitement par KADCYLA® est stoppé
FEVG < 40 %	Ne pas administrer KADCYLA® Réévaluation de la FEVG dans trois semaines Si la FEVG se maintient à moins de 40 %, le traitement par KADCYLA® est stoppé
ICC symptomatique	Arrêt du traitement par KADCYLA®

Tableau 21 : Atteinte cardiaque sous KADCYLA® : conduite à tenir en fonction de la FEVG [113]

IV.7.2. Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité du KADCYLA® se présente principalement sous la forme d'une augmentation transitoire asymptomatique des transaminases. Les patientes ayant un taux de transaminases augmenté avant l'initiation du traitement de KADCYLA® peuvent être plus à même de développer une atteinte hépatique.

Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative du foie, une atteinte hépatique grave d'origine médicamenteuse pouvant être fatale, ont été rapportés.

La fonction hépatique doit donc être évaluée à l'initiation du traitement et contrôlée à chaque nouvelle administration de KADCYLA®. Les doses de trastuzumab emtansine sont réduites en cas d'augmentation des transaminases sériques ou de la bilirubine totale et l'administration est stoppée en cas d'augmentation des transaminases de plus de trois fois la limite supérieure normale (pour les femmes : ALAT > 102 UI/L et ASAT > 105 UI/L) et d'élévation de la bilirubine totale de plus de deux fois la limite supérieure normale (bilirubine totale > 20 mg/L). [113] [114]

IV.7.3. Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été rapportés lors de l'utilisation de KADCYLA®, certains cas conduisant même à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou

BY-NC-ND

au décès des patients. Les patients présentant, avant l'initiation du traitement, des comorbidités pulmonaires (tabagisme, métastases pulmonaires, ...) sont plus à même de développer ce genre de complications.

Les signes avant-coureurs tels qu'une dyspnée, une toux, une asthénie ou des infiltrats pulmonaires doivent alerter le malade sur son état pulmonaire. Dans chacun de ces cas, il faut alerter l'équipe de soins. Si un diagnostic de pneumopathie ou de pneumopathie interstitielle se précise, l'administration du KADCYLA® est stoppée. [113]

IV.7.4. Thrombopénie

Une diminution du taux de plaquettes a été observée chez approximativement 30 % des patients traités par KADCYLA®. Dans la majorité des cas, les thrombopénies étaient de grade 1 ou 2 avec un nadir huit jours après la perfusion de trastuzumab emtansine.

Une thrombopénie n'est pas un élément à négliger. Si elle est trop profonde, elle peut entrainer des cas d'hémorragies sévères avec notamment un risque d'hémorragie cérébrale. Un arrêt temporaire du traitement n'est recommandé qu'à partir du grade 3 et une diminution de la dose qu'à partir du grade 4 (tableau 22).

GRADE	TAUX DE PLAQUETTES	CONDUITE A TENIR
0-1	≥ 75 000 / mm^3	Poursuite du traitement par KADCYLA®
1-2	≥ 50 000 / mm^3	Poursuite du traitement par KADCYLA®
3	25 000 à 50 000 / mm^3	Ne pas administrer KADCYLA® avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade 0 ou 1 Aucune modification de dose n'est requise
4	< 25 000 / mm^3	Ne pas administrer KADCYLA® avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade 0 ou 1 Reprendre le traitement en réduisant la dose

Tableau 22 : Thrombopénie sous KADCYLA® : conduite à tenir [113]

Le taux de plaquette est évalué avant chaque administration de KADCYLA®. Chez les patientes sous anticoagulants, cette surveillance est plus intense avec des numérations de la formule sanguine plus fréquentes. [113]

BY-NC-ND

IV.8. Études cliniques concernant le KADCYLA®

IV.8.1. Étude « EMILIA »

L'étude EMILIA est une étude internationale qui évalue le bénéfice qu'apporte le trastuzumab emtansine en monothérapie comparé à l'association du lapatinib à la capécitabine, le traitement de référence des cancers du sein HER2+ métastatique.

Sur la période de février 2009 à octobre 2013, 911 patientes ont été randomisées dans deux bras d'étude :

- Bras contrôle (n = 496) :
  - Capécitabine XELODA® : 1000 mg/m^2, toutes les douze heures de J_1 à J_{14}
  - Lapatinib TYVERB® : 1250 mg/jour
- Bras TDM_1 (n = 495) : Trastuzumab emtansine KADCYLA® : 3,6 mg/kg, une injection par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

Pour être éligible, chaque patiente devait être atteinte d'un cancer du sein HER2+ non résécable, avancé localement ou métastatique, et avoir été précédemment traitée par taxanes et trastuzumab (celles traitées par lapatinib étant exclues).

Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été plus fréquemment rapportés dans le bras contrôle (60 *vs* 48%). Ils consistaient en des diarrhées, des vomissements et un syndrome érythrodysesthésique dans le bras contrôle et par une élévation des transaminases et une thrombopénie dans le bras TDM_1.

Il ressort de cette étude une amélioration de la survie globale chez les patientes traitées par KADCYLA® (29,9 *vs* 25,9 mois) précédemment traitées pour leur cancer du sein HER2+ métastatique. La survie sans progression a également été prolongée (9,6 *vs* 6,4 mois).

L'AMM du KADCYLA® est donc basée sur les résultats de l'étude EMILIA qui montre que le trastuzumab emtansine améliore la survie globale des patients par rapport au traitement de référence associant le lapatinib et la capécitabine et ceci en ayant un meilleur profil de sécurité. Ce progrès est d'autant plus remarquable que le fait d'avoir été antérieurement traité par du trastuzumab n'est pas un facteur limitant vis-à-vis de la réponse au KADCYLA®. [115]

IV.8.2. Étude « TH3RESA »

L'étude TH3RESA explore le bénéfice qu'apporte le trastuzumab emtansine dans le traitement du cancer du sein HER2+ avancé avec une progression des patientes sous deux schémas thérapeutiques ou plus comprenant des thérapies ciblées anti-HER2.

Sur la période de septembre 2011 à novembre 2012, 602 patientes ont été recrutées. Ces dernières devaient avoir été précédemment traitées par du trastuzumab, du lapatinib et des taxanes, présenter une FEVG supérieure à 50% et des fonctions organiques (hépatique, rénale, pulmonaire, …) correctes. Contrairement à l'étude EMILIA, le fait d'avoir été

BY-NC-ND

précédemment traité par du lapatinib n'était pas un critère d'exclusion de l'étude TH3RESA. Deux bras d'études ont été élaborés :

- Bras contrôle (n = 198) : les patientes recevaient un traitement choisi par un spécialiste en oncologie suivant les recommandations locales :
    - Un protocole de chimiothérapie associant au minimum deux molécules cytotoxiques (un traitement en monothérapie n'était pas possible) ou
    - Un protocole d'hormonothérapie, s'il y avait la présence de récepteurs hormonaux ou
    - Un protocole combiné associant à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie une thérapie ciblée anti-HER2.
- Bras TDM_1 (n = 404) : KADCYLA® à la dose de 3,6 mg/kg, une injection intraveineuse tous les vingt-et-un jours.

En février 2015, 47% des patientes du bras contrôle se sont vu réorientées vers le bras d'étude TDM_1 en raison de la perte de chance pour elles au vu des très bons résultats intermédiaires obtenus grâce au du trastuzumab emtansine.

Au niveau des effets indésirables, la survenue d'évènements de grade 3 était similaire (40 vs 47%). Avec le trastuzumab emtansine, les incidents les plus couramment reportés étaient des diarrhées, des hyperbilirubinémies, des thrombopénies, des neutropénies et des neutropénies fébriles. Seulement 15% des patientes traités par TDM_1 ont dû arrêter leur traitement en raison des effets indésirables.

Pour une patiente ayant progressé sous deux protocoles anti-HER2 ou plus, le trastuzumab emtansine améliore la survie globale par rapport à un protocole de chimiothérapie classique (22,7 vs 15,8 mois). Cependant, il existe dans cette étude deux biais principaux : le fait que 47% des patientes du bras contrôle ont « switché » vers le bras TDM_1 et le fait que les patientes du bras contrôle n'ont pas toutes reçues le même traitement. Malgré cela, le TDM_1 reste une voie essentielle à envisager chez des patientes ayant déjà été traitées par de multiples lignes thérapeutiques (avant l'étude TH3RESA, les patientes avaient précédemment reçu, en moyenne, quatre lignes de traitements pour leur cancer).

IV.8.3. Étude « KRISTINE »

Dans les études EMILIA et TH3RESA, le KADCYLA® a prouvé sa supériorité vis-à-vis des traitements de référence (lapatinib/capécitabine, trastuzumab/chimiothérapie, chimiothérapie combinée) dans le traitement des cancers du sein HER2+ précédemment traités et récidivants.

Les études analysant l'association du pertuzumab au trastuzumab ont toutes montré un bénéfice majeur dans la survie sans progression et la pCR. L'étude KRISTINE a comparé cette association à celle du pertuzumab et du trastuzumab emtansine afin de démontrer ou non si un bénéfice est obtenu dans les cancers du sein HER2+ en situation néoadjuvante.

BY-NC-ND

Pour être incluses dans l'étude, les patientes devaient être majeures, atteintes d'une tumeur du sein HER2+ opérable, de plus de deux centimètres et présenter une FEVG supérieure à 55 %.

Sur la période juin 2014-juin 2015, 444 patientes ont été randomisées dans deux bras d'études :

- Bras A (n = 223) : six cycles (un cycle toutes les trois semaines) de trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg) associé au pertuzumab (840 mg à la première perfusion suivie d'une dose de 420 mg lors des cycles suivants),
- Bras B (n = 221) : six cycles associant le docétaxel (75 mg/m^2), le carboplatine (aire sous la courbe en dessous de 6 mg/mL/min, le trastuzumab (8 mg/kg lors de la première administration puis 6 mg/kg) et le pertuzumab (même dosage que le bras A).

Une pCR a été obtenue chez 44,4 % des patientes du bras A et 55,7% du bras B. Au niveau de la tolérance, les patientes du bras A ont développé moins d'évènements indésirables de grade 3 ou 4 (29 *vs* 64 %) et moins d'effets indésirables graves mettant en jeu le pronostic vital (5 *vs* 29 %). Les effets indésirables les plus fréquents dans le bras A ont été une thrombopénie, une asthénie, une augmentation du taux d'ALAT et une hypokaliémie.

Finalement, on peut conclure que l'association d'une thérapie vectorisée à une thérapie ciblée en situation néoadjuvante n'apporte pas une amélioration significative de la pCR en comparaison à une chimiothérapie classique combinée à un double blocage des récepteurs HER2. Cependant l'amélioration notable du profil de tolérance laisse à penser que le trastuzumab emtansine peut avoir toute sa place en situation néoadjuvante dans le traitement des cancers du sein HER2+ ; il reste toutefois à l'intégrer dans un protocole de traitement permettant d'améliorer significativement le taux de pCR. [116]

BY-NC-ND

Conclusion

Le cancer du sein reste un enjeu de santé publique majeur. Ces dernières années, dans toutes les classes d'âge, une diminution de la mortalité des patientes atteintes de cancer du sein est observée. Cette évolution s'explique par le dépistage organisé, qui conduit à des diagnostics plus précoces donc à une prise en charge plus efficace, et par l'émergence de nouvelles thérapeutiques.

Depuis les années 2000, des études cliniques n'ont cessé de démontrer le bénéfice apporté par le trastuzumab que ce soit en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique. Suite à ce succès, d'autres thérapies ont vu le jour comme le pertuzumab qui en association au trastuzumab permet une amélioration nette de la réponse pathologique complète des cellules tumorales, ou encore le lapatinib qui est devenu, en association avec la capécitabine, le traitement de seconde ligne de référence des cancers du sein HER2+ métastatiques récidivants.

Pour améliorer d'avantage l'efficacité de ces traitements tout en limitant les effets indésirables, les principes de la vectorisation sont venus se greffer à ceux des thérapies ciblées. La vectorisation des médicaments est un procédé novateur qui a beaucoup évolué au cours de la dernière décennie. Après les nanomédicaments pour lesquels différents nano-objets (liposomes, nanoparticules, …) jouent le rôle de vecteur, une nouvelle stratégie s'est orientée vers le développement de conjugués cytotoxiques-anticorps monoclonaux. L'anticorps joue un double rôle : tout d'abord, il permet une reconnaissance des cellules cancéreuses qui sont alors ciblées et le cytotoxique, relargué au niveau de ces cellules, peut agir ; mais il est aussi doué d'activités pharmacologiques propres sur les voies de signalisation intracellulaire.

Un des premiers conjugués mis sur le marché, le trastuzumab emtansine, possède une indication en monothérapie dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, métastatique ou localement avancé et non résécable. En situation néoadjuvante, les études cliniques montrent une amélioration du profil de tolérance mais pas de la réponse pathologique complète. De nouvelles associations incluant ce médicament doivent donc encore être évaluées pour définir un protocole qui améliorerait de façon significative le taux de pCR.

A l'heure actuelle, de nouveaux conjugués sont en développement ce qui reflète l'intérêt et la confiance des cliniciens et de l'industrie pharmaceutique face au potentiel de cette nouvelle stratégie thérapeutique. Ces nouveaux traitements constituent un espoir important pour envisager une prise en charge plus efficace du cancer du sein HER2+. Néanmoins, il ne faut pas oublier que pour la prescription de ces thérapies ciblées, des tests sont à réaliser sur les plateformes de génétique ; aussi, il convient de rendre ces tests accessibles sur l'ensemble du territoire français et pour tous les patients, et d'anticiper leur financement pour garantir un accès équitable aux soins.

BY-NC-ND

Références bibliographiques

[1] KAMINA P. *Anatomie Clinique*. 3ème édition, 3ème tirage. [s.l.] : Maloine, 2012. 342 p.ISBN : 978-2-224-03181-7.

[2] *Anatomie de la glande mammaire - cours.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/glandemammaire/site/html/cours.pdf > (consulté le 29 mai 2017)

[3] *Chirurgie du cancer du sein et ganglions sentinelles* [En ligne]. *Cabinet Pédiatrie Gynécologie*. 18 août 2014. Disponible sur : < http://cabinet-gynecologie-pediatrie.fr/chirurgie-du-cancer-du-sein-et-ganglions-sentinelles/ > (consulté le 29 septembre 2017)

[4] CH N. *ANATOMIE Du GLANDE MAMMAIRE ET SEIN* [En ligne]. *Cours Med.* Disponible sur : < http://www.medecine-cours.com/2011/06/anatomie-du-glande-mammaire-et-sein.html > (consulté le 26 juillet 2017)

[5] CHAPUT B., COURTADE-SAÏDI M. « Embryologie et histologie mammaire ». In : *Chir. Plast. Reconstr. Sein* [En ligne]. [s.l.] : Elsevier, 2012. p. 3-8. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/B978-2-294-71374-3.00001-5 > (consulté le 15 août 2018)ISBN : 978-2-294-71374-3.

[6] THEMES U. F. O. *Anatomie | Medicine Key* [En ligne]. Disponible sur : < https://clemedicine.com/anatomie-2/ > (consulté le 1 août 2018)

[7] NOUS L. M. ET. *Comprendre le cancer du sein (partie II)* | [En ligne]. *Monde Nous*. Disponible sur : < http://lemondeetnous.cafe-sciences.org/2014/11/comprendre-le-cancer-du-sein-partie-ii/ > (consulté le 8 septembre 2018)

[8] « FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.6.3.html > (consulté le 8 septembre 2018)

[9] STACOFFE M., ARBION F., VÉGAS H., OULDAMER L., CANCEL M., VINCENEUX A., NARCISO B., BARBE C., BY M.-A., BODY G., FROMONT G., LINASSIER C. « Les cancers du sein « triple-négatifs » : une pseudo-entité en cours de démembrement ». *Innov. Thérapeutiques En Oncol.* [En ligne]. 1 septembre 2017. Vol. 3, n°5, p. 243-256. Disponible sur : < https://doi.org/10.1684/ito.2017.0097 >

[10] THEMES U. F. O. *4 : Mammographie: le sein normal et ses variantes du normal | Medicine Key* [En ligne]. Disponible sur : < https://clemedicine.com/4-mammographie-le-sein-normal-et-ses-variantes-du-normal/ > (consulté le 22 juillet 2018)

[11] KAMINA P., MARTINET C. *Carnet d'anatomie. [3], [3],*. Paris : Maloine, 2011. ISBN : 978-2-224-03243-2.

[12] REGIS D. C. « Place du curage axillaire dans les cancers du sein ». *Cent. Oscar Lambret Cent. Régional Luttte Contre Cancer*. 1 avril 2018. Vol. D.E.S. de Sénologie, p. 58.

[13] WÉMEAU J.-L. *Ovaires* [En ligne]. [s.l.] : Content Repository Only!, 2014. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/B978-2-294-71584-6.00006-4 > (consulté le 24 août 2018)ISBN : 978-2-294-71584-6.

[14] *Physiologie du sein - En dehors de la lactation* [En ligne]. Disponible sur : < http://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/presentations/M1_2017/11%20PLU%20BUREAU%20G%20Physiologiesein1GPluBureau.pdf > (consulté le 15 août 2018)

[15] *Estradiol* [En ligne]. *Wikipédia*. 30 mai 2018. Disponible sur : < https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estradiol&oldid=149059994 > (consulté le 17 août 2018)

[16] *Bases pharmacologiques du maniement des contraceptifs et des antagonistes des oestrogènes et de la progestérone* [En ligne]. Disponible sur : < http://udsmed.u-

BY-NC-ND

strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap15-Oestrogenes_Progestatifs2013v.pdf > (consulté le 17 août 2018)
[17] *Progestérone* [En ligne]. *Wikipédia*. 27 juin 2018. Disponible sur : < https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Progest%C3%A9rone&oldid=149888952 > (consulté le 17 août 2018)
[18] « Site CHU - PROLACTINE ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351720/fr/prolactine > (consulté le 18 août 2018)
[19] SERRI O., CHIK C. L., UR E., EZZAT S. « Diagnosis and management of hyperprolactinemia ». *CMAJ*. 16 septembre 2003. Vol. 169, n°6, p. 575-581.
[20] « FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.20.html > (consulté le 24 août 2018)
[21] CHRISTIN-MAITRE S. « Cycle menstruel ». In : *Contracept. En Prat.* [En ligne]. [s.l.] : Elsevier, 2013. p. 3-8. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/B978-2-294-72785-6.00001-3 > (consulté le 17 août 2018) ISBN : 978-2-294-72785-6.
[22] « Le cancer à travers les siècles... » In : *Ligue Contre Cancer* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < /article/26009_le-cancer-travers-les-siecles > (consulté le 28 août 2018)
[23] « Brève histoire du cancer du sein ». In : *Ligue Contre Cancer* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < /vivre/article/26490_breve-histoire-du-cancer-du-sein > (consulté le 28 août 2018)
[24] *Cancer du Sein Guide Pour les Patients - FR-Cancer-du-Sein-Guide-pour-les-Patients.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < https://www.esmo.org/content/download/6595/114967/file/FR-Cancer-du-Sein-Guide-pour-les-Patients.pdf > (consulté le 16 mai 2017)
[25] *Plaquette_Femmes_porteuses_d_une mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2_mel_20170529.pdf.*
[26] MORÈRE J.-F., MORNEX F., SOULIÈRES D. *Thérapeutique du cancer*. 2. éd.Paris : Springer, 2011. 1027 p.ISBN : 978-2-8178-0020-2.
[27] *MG-depistage-cancer-du-sein_2015.pdf.*
[28] *Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf.*
[29] « The Hallmarks of Cancer ». *Cell* [En ligne]. 7 janvier 2000. Vol. 100, n°1, p. 57-70. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9 >
[30] « Hallmarks of Cancer : The Next Generation ». *Cell* [En ligne]. 4 mars 2011. Vol. 144, n°5, p. 646-674. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013 >
[31] « Cancers du sein - Les maladies du sein ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein > (consulté le 8 septembre 2018)
[32] « Cancer inflammatoire - Les maladies du sein ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancer-inflammatoire > (consulté le 9 septembre 2018)
[33] GEFFROY D., DOUTRIAUX-DUMOULINS I., LABBE-DEVILLIERS C., MEINGAN P., HOUDEBINE S., SAGAN C., DEJODE M., RICAUD-COUPRIE M. « Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels ». */data/revues/02210363/v92i10/S0221036311003660/* [En ligne]. 14 octobre 2011. Disponible sur : < http://www.em-consulte.com/en/article/665300 > (consulté le 9 septembre 2018)
[34] « OMS | Facteurs de risque ». In : *WHO* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.who.int/topics/risk_factors/fr/ > (consulté le 20 juin 2018)
[35] « L'importance relative des principaux facteurs de risque - Facteurs de risque et de protection | Institut National Du Cancer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Hierarchie-des-risques > (consulté le 20 juin 2018)

BY-NC-ND

[36] NKONDJOCK A., GHADIRIAN P. « Facteurs de risque du cancer du sein ». *Médecine/sciences* [En ligne]. 1 février 2005. Vol. 21, n°2, p. 175-180. Disponible sur : < https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175 >
[37] « Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Dépistage du cancer du sein | Institut National Du Cancer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes > (consulté le 18 juillet 2018)
[38] KYRGIOU M., KALLIALA I., MARKOZANNES G., GUNTER M. J., PARASKEVAIDIS E., GABRA H., MARTIN-HIRSCH P., TSILIDIS K. K. « Adiposity and cancer at major anatomical sites : umbrella review of the literature ». *BMJ* [En ligne]. 28 février 2017. Vol. 356, p. j477. Disponible sur : < https://doi.org/10.1136/bmj.j477 >
[39] « Surpoids et obésité - Réduire les risques de cancer | Institut National Du Cancer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Surpoids-et-obesite > (consulté le 18 juillet 2018)
[40] « Cancer du sein : repérer les signes grâce aux citrons ». In : *Sci. Avenir* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/cancer-du-sein-reperer-les-signes-grace-aux-citrons_109846 > (consulté le 28 août 2018)
[41] « Mammographie - Diagnostic ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie > (consulté le 28 août 2018)
[42] « Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer du sein ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein > (consulté le 28 août 2018)
[43] DELUCHE É., TUBIANA-MATHIEU N. *Cancérologie*. Paris : Vernazobres-Grego, 2013. ISBN : 978-2-8183-0959-9.
[44] HÉLÈNE F. « CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CANCERS DU SEIN ». *Inst. Pathol. CHRU Lille*. p. 40.
[45] MANSI D. L. « THÉRAPIES CIBLÉES EN SÉNOLOGIE ». *Réseau ONCOLIE Inst. Régional Fédératif Cancer En Franche-Comté*. p. 44.
[46] CLERE N. « Les traitements du cancer du sein ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. Septembre 2016. Vol. 55, n°558, p. 20-25. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.012 >
[47] « Les principes de la radiothérapie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/1-principes-radiotherapie.aspx#.W4ZkDC3pPVo > (consulté le 29 août 2018)
[48] VILQUIN P., COHEN P., MAUDELONDE T., TREDAN O., TREILLEUX I., BACHELOT T., HEUDEL P.-E. « Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique ». *Bull. Cancer (Paris)* [En ligne]. Avril 2015. Vol. 102, n°4, p. 367-380. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.02.013 >
[49] « Résumé des caractéristiques du produit - ENANTONE L.P. 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69230270&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques > (consulté le 31 août 2018)
[50] « Anti-œstrogènes ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g10_Hormonotherapie/g10_ht07.php > (consulté le 31 août 2018)
[51] CREMOUX P. DE, DIÉRAS V., POUPON M.-F., MAGDELÉNAT H., SIGAL-ZAFRANI B., FOURQUET A., PIERGA J.-Y. « Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des

BY-NC-ND

cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques ». *Bull. Cancer (Paris)*. 1 décembre 2004. Vol. 91, n°12, p. 917-927.
[52] « Résumé des caractéristiques du produit - DOXORUBICINE TEVA 10 mg/5 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63627532&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables > (consulté le 2 septembre 2018)
[53] « VIDAL - TAXOTERE 160 mg/8 ml sol diluer p perf - Effets indésirables ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.vidal.fr/Medicament/taxotere-99187-effets_indesirables.htm > (consulté le 2 septembre 2018)
[54] « Docetaxel - Cas d'entérocolites d'issue fatale - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Docetaxel-Cas-d-enterocolites-d-issue-fatale-Lettre-aux-professionnels-de-sante > (consulté le 2 septembre 2018)
[55] « Le cisplatine ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp24.php > (consulté le 7 septembre 2018)
[56] « Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE TEVA 1 mg/1 mL, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68377552&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques > (consulté le 7 septembre 2018)
[57] « VIDAL - XELODA 500 mg cp pellic - Mises en garde et précautions d'emploi ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.vidal.fr/Medicament/xeloda-17897-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm > (consulté le 2 septembre 2018)
[58] YASUNO H., KURASAWA M., YANAGISAWA M., SATO Y., HARADA N., MORI K. « Predictive markers of capecitabine sensitivity identified from the expression profile of pyrimidine nucleoside-metabolizing enzymes ». *Oncol. Rep.* [En ligne]. 1 février 2013. Vol. 29, n°2, p. 451-458. Disponible sur : < https://doi.org/10.3892/or.2012.2149 >
[59] « SURFACE CORPORELLE D'APRÈSBOYD ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.sfmu.org/calculateurs/SC_Boyd.htm > (consulté le 4 novembre 2018)
[60] « VIDAL - XELODA 500 mg cp pellic - Posologie et mode d'administration ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.vidal.fr/Medicament/xeloda-17897-posologie_et_mode_d_administration.htm > (consulté le 2 septembre 2018)
[61] « Quelques mots sur les thérapies ciblées ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_1862011/fr/quelques-mots-sur-les-therapies-ciblees > (consulté le 2 septembre 2018)
[62] « Thérapies ciblées ». In : *Inst. Curie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://curie.fr/page/therapies-ciblees > (consulté le 2 septembre 2018)
[63] LV Q., MENG Z., YU Y., JIANG F., GUAN D., LIANG C., ZHOU J., LU A., ZHANG G., LV Q., MENG Z., YU Y., JIANG F., GUAN D., LIANG C., ZHOU J., LU A., ZHANG G. « Molecular Mechanisms and Translational Therapies for Human Epidermal Receptor 2 Positive Breast Cancer ». *Int. J. Mol. Sci.* [En ligne]. 14 décembre 2016. Vol. 17, n°12, p. 2095. Disponible sur : < https://doi.org/10.3390/ijms17122095 >
[64] DIÉRAS V. « Thérapie ciblée anti-HER2 : principes, validation, indication ». In : *Cancer Sein* [En ligne]. [s.l.] : Elsevier, 2016. p. 89-94. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74449-5.00011-3 > (consulté le 5 octobre 2018) ISBN : 978-2-294-74449-5.

BY-NC-ND

[65] « Récepteur HER2 ? - Cancer du sein HER2 positif ». In : *Medipedia* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://fr.medipedia.be/cancer-du-sein-her2-positif/recepteur-her2/quest-ce-que-le-recepteur-her2 > (consulté le 12 septembre 2018)
[66] HUBERT P., FAIVRE S. *Ciblage des récepteurs Erb-B/HER* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < http://sbiproxy.uqac.ca/login?url=http://international.scholarvox.com/book/88821247 > (consulté le 12 septembre 2018) ISBN : 978-2-7420-0681-6.
[67] « Cancer du sein HER2 positif - Traitements - Le ». In : *Medipedia* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://fr.medipedia.be/cancer-du-sein-her2-positif/traitements/le-pertuzumab-nouveau-traitement-cible-anti-her2 > (consulté le 20 novembre 2016)
[68] VIGNOT S., SORIA J.-C. *Thérapies moléculaires ciblées : de la biologie aux applications cliniques* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3317978 > (consulté le 12 septembre 2018) ISBN : 978-2-7420-0978-7.
[69] BASELGA J., SWAIN S. M. « CLEOPATRA : A Phase III Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer ». *Clin. Breast Cancer* [En ligne]. Décembre 2010. Vol. 10, n°6, p. 489-491. Disponible sur : < https://doi.org/10.3816/CBC.2010.n.065 >
[70] LIÈVRE A., LAURENT-PUIG P. « La voie de signalisation RAS/MAPK ». *Cancéro Dig.* [En ligne]. 2010. Vol. II, n°1, Disponible sur : < https://doi.org/10.4267/2042/30747 > (consulté le 14 septembre 2018)
[71] CHANTAL DREYER, ERIC RAYMOND, SANDRINE FAIVRE. « La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR ». *Cancéro Dig.* [En ligne]. 2009. Vol. 1, n°3, p. 187. Disponible sur : < https://doi.org/10.4267/2042/28434 >
[72] RAWLINGS J. S., ROSLER K. M., HARRISON D. A. « The JAK/STAT signaling pathway ». *J. Cell Sci.* [En ligne]. 15 mars 2004. Vol. 117, n°8, p. 1281-1283. Disponible sur : < https://doi.org/10.1242/jcs.00963 >
[73] « JAK-STAT Signaling ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://courses.washington.edu/conj/bess/jakstat/jakstat.htm > (consulté le 16 septembre 2018)
[74] « Fiche info - HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61276045# > (consulté le 18 septembre 2018)
[75] « Cancer du sein HER2 positif - Comment déterminer si le cancer du sein est HER2 positif ? ». In : *Medipedia* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://fr.medipedia.be/cancer-du-sein-her2-positif/recepteur-her2/comment-determiner-si-le-cancer-du-sein-est-her2-positif > (consulté le 14 septembre 2018)
[76] « K.Bouzid Oncologie Médicale E.H.S Centre P & M CURIE Alger, Algérie - ppt video online télécharger ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://slideplayer.fr/slide/2579292/ > (consulté le 14 septembre 2018)
[77] « Hybridation in situ en cancérologie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g04_Diagnostic/Histologie/Technique-texte/dg_ap_tech07.html > (consulté le 18 septembre 2018)
[78] « Fiche info - HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62712079# > (consulté le 23 septembre 2018)
[79] *insuffisance_cardiaque_chronique_arce.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/insuffisance_cardiaque_chronique_arce.pdf > (consulté le 23 septembre 2018)
[80] MAGNE J., PIÉRARD L. A. « Qu'est-ce qu'une fraction d'éjection normale ? Évaluation de la

BY-NC-ND

fonction systolique ventriculaire gauche – What is a normal ejection fraction ? Evaluation of the left ventricular systolic function ». p. 7.
[81] *VIVIO_HER2-positieve_borstkanker_FR.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < https://www.rochepro.be/content/dam/hcp-portals/belgium/documents/products/oncology-herceptin/VIVIO_HER2-positieve_borstkanker_FR.pdf > (consulté le 23 septembre 2018)
[82] CAMERON D., PICCART-GEBHART M. J., GELBER R. D., PROCTER M., GOLDHIRSCH A., DE AZAMBUJA E., CASTRO G., UNTCH M., SMITH I., GIANNI L., BASELGA J., AL-SAKAFF N., LAUER S., MCFADDEN E., LEYLAND-JONES B., BELL R., DOWSETT M., JACKISCH C. « 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial ». *The Lancet* [En ligne]. Mars 2017. Vol. 389, n°10075, p. 1195-1205. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2 >
[83] ROMOND E. H., SUMAN V. J., TAN-CHIU E., KAUFMAN P. A., FEHRENBACHER L., VOGEL V. G., JENKINS R. B., MAMOUNAS E. P., KLEIN P. M. « Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer ». *N. Engl. J. Med.* 2005. p. 12.
[84] SLAMON D. J., LEYLAND-JONES B., SHAK S., FUCHS H., PATON V., BAJAMONDE A., FLEMING T., EIERMANN W., WOLTER J., PEGRAM M., BASELGA J., NORTON L. « Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 15 mars 2001. Vol. 344, n°11, p. 783-792. Disponible sur : < https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101 >
[85] MARTY M., COGNETTI F., MARANINCHI D., SNYDER R., MAURIAC L., TUBIANA-HULIN M., CHAN S., GRIMES D., ANTÓN A., LLUCH A., KENNEDY J., O'BYRNE K., CONTE P., GREEN M., WARD C., MAYNE K., EXTRA J.-M. « Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group ». *J. Clin. Oncol.* [En ligne]. Juillet 2005. Vol. 23, n°19, p. 4265-4274. Disponible sur : < https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173 >
[86] KAUFMAN B., MACKEY J. R., CLEMENS M. R., BAPSY P. P., VAID A., WARDLEY A., TJULANDIN S., JAHN M., LEHLE M., FEYEREISLOVA A., RÉVIL C., JONES A. « Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer : Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study ». *J. Clin. Oncol.* [En ligne]. 20 novembre 2009. Vol. 27, n°33, p. 5529-5537. Disponible sur : < https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847 >
[87] BAYRAKTAR S., GONZALEZ-ANGULO A. M., LEI X., BUZDAR A. U., VALERO V., MELHEM-BERTRANDT A., KUERER H. M., HORTOBAGYI G. N., SAHIN A. A., MERIC-BERNSTAM F. « Efficacy of Neoadjuvant Therapy with Trastuzumab Concurrent with Anthracycline- and Non-anthracycline-based Regimens for HER2-Positive Breast Cancer ». *Cancer* [En ligne]. 1 mai 2012. Vol. 118, n°9, p. 2385-2393. Disponible sur : < https://doi.org/10.1002/cncr.26555 >
[88] GIANNI L., EIERMANN W., SEMIGLAZOV V., MANIKHAS A., LLUCH A., TJULANDIN S., ZAMBETTI M., VAZQUEZ F., BYAKHOW M., LICHINITSER M., CLIMENT M. A., CIRUELOS E., OJEDA B., MANSUTTI M., BOZHOK A., BARONIO R., FEYEREISLOVA A., BARTON C., VALAGUSSA P., BASELGA J. « Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 30 janvier 2010. Vol. 375, n°9712, p. 377-384. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4 >
[89] « Haute Autorité de Santé - Les médicaments biosimilaires ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires > (consulté le

BY-NC-ND

14 novembre 2018)
[90] « Fiche info - PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60912227# > (consulté le 26 septembre 2018)
[91] PATERON D., RAPHAËL M., TRINH-DUC A. « Neutropénie fébrile ». In : *Méga-Guide Prat. Urgences* [En ligne]. [s.l.] : Elsevier, 2016. p. 453-457. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74748-9.00060-9 > (consulté le 28 septembre 2018) ISBN : 978-2-294-74748-9.
[92] BADERTSCHER D. L., DAMAK H., MERCIER L. « Prise en charge de la neutropénie fébrile ». *Rev. MÉDICALE SUISSE*. 10 août 2016. p. 5.
[93] DISCHL-ANTONIONI D. I., BERTHOD G., HIROZ P. « Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux ». *Rev. MÉDICALE SUISSE*. 7 septembre 2016. p. 5.
[94] SWAIN S. M., KIM S.-B., CORTÉS J., RO J., SEMIGLAZOV V., CAMPONE M., CIRUELOS E., FERRERO J.-M., SCHNEEWEISS A., KNOTT A., CLARK E., ROSS G., BENYUNES M. C., BASELGA J. « Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. Mai 2013. Vol. 14, n°6, p. 461-471. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X >
[95] JOENSUU H. « Dual targeting of HER2 with lapatinib and trastuzumab ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. Septembre 2014. Vol. 15, n°10, p. 1050-1052. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70342-0 >
[96] SHARMA S. P. « Trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel: CLEOPATRA ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. Janvier 2012. Vol. 13, n°1, p. e10. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70377-1 >
[97] GIANNI L., PIENKOWSKI T., IM Y.-H., ROMAN L., TSENG L.-M., LIU M.-C., LLUCH A., STAROSLAWSKA E., DE LA HABA-RODRIGUEZ J., IM S.-A., PEDRINI J. L., POIRIER B., MORANDI P., SEMIGLAZOV V., SRIMUNINNIMIT V., BIANCHI G., SZADO T., RATNAYAKE J., ROSS G., VALAGUSSA P. « Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere) : a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. Janvier 2012. Vol. 13, n°1, p. 25-32. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9 >
[98] BIDARD F. C., PIERGA J. Y. « Pertuzumab : une nouvelle option thérapeutique dans le traitement des cancers du sein HER2+ ». *MISE AU POINT*. Décembre 2012. Vol. XXI, n°10, p. 6.
[99] SCHNEEWEISS A., CHIA S., HICKISH T., HARVEY V., ENIU A., WALDRON-LYNCH M., ENG-WONG J., KIRK S., CORTÉS J. « Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer ». *Eur. J. Cancer* [En ligne]. Janvier 2018. Vol. 89, p. 27-35. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021 >
[100] « Cancer du sein HER2+ et étude APHINITY - Peut-on faire mieux en situation adjuvante ? ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/article/2017/07/12/peut-faire-mieux-en-situation-adjuvante-_849210 > (consulté le 29 octobre 2018)
[101] VON MINCKWITZ G., PROCTER M., DE AZAMBUJA E., ZARDAVAS D., BENYUNES M., VIALE G., SUTER T., ARAHMANI A., ROUCHET N., CLARK E., KNOTT A., LANG I., LEVY C., YARDLEY D. A., BINES J., GELBER R. D., PICCART M., BASELGA J., APHINITY STEERING COMMITTEE AND INVESTIGATORS. « Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 13 2017. Vol. 377, n°2, p. 122-131. Disponible sur : < https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643 >

BY-NC-ND

[102] « Fiche info - TYVERB 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65609052# > (consulté le 26 septembre 2018)
[103] « Lapatinib ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://livertox.nih.gov/Lapatinib.htm > (consulté le 28 septembre 2018)
[104] COLLINS D., HILL A. D. K., YOUNG L. « Lapatinib : A competitor or companion to trastuzumab? ». *Cancer Treat. Rev.* [En ligne]. Novembre 2009. Vol. 35, n°7, p. 574-581. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.06.002 >
[105] « Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0 > (consulté le 15 avril 2018)
[106] CHAN E. C. Y., NEW L. S., CHUA T. B., YAP C. W., HO H. K., NELSON S. D. « Interaction of Lapatinib with Cytochrome P450 3A5 ». *Drug Metab. Dispos.* [En ligne]. 1 juillet 2012. Vol. 40, n°7, p. 1414-1422. Disponible sur : < https://doi.org/10.1124/dmd.112.044958 >
[107] POLLI J. W., HUMPHREYS J. E., HARMON K. A., CASTELLINO S., O'MARA M. J., OLSON K. L., JOHN-WILLIAMS L. S., KOCH K. M., SERABJIT-SINGH C. J. « The Role of Efflux and Uptake Transporters in N- -6-[5-(methyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine (GW572016, Lapatinib) Disposition and Drug Interactions ». *Drug Metab. Dispos.* [En ligne]. 1 avril 2008. Vol. 36, n°4, p. 695-701. Disponible sur : < https://doi.org/10.1124/dmd.107.018374 >
[108] *substrats_et_inhibiteurs_a5.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/substrats_et_inhibiteurs_a5.pdf > (consulté le 10 octobre 2018)
[109] DI COSIMO S., CAMPBELL C., AZIM H. A., GALLI G., BREGNI G., CURIGLIANO G., CRISCITIELLO C., IZQUIERDO M., DE LA PENA L., FUMAGALLI D., FEIN L., VINHOLES J., NG W. M. J., COLLEONI M., FERRO A., NAUME B. J., PATEL A., HUOBER J., PICCART-GEBHART M. J., BASELGA J., DE AZAMBUJA E. « The use of breast imaging for predicting response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab and their combination in HER2-positive breast cancer : Results from Neo-ALTTO ». *Eur. J. Cancer* [En ligne]. Janvier 2018. Vol. 89, p. 42-48. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.036 >
[110] BONNEFOI H., JACOT W., SAGHATCHIAN M., MOLDOVAN C., VENAT-BOUVET L., ZAMAN K., MATOS E., PETIT T., BODMER A., QUENEL-TUEUX N., CHAKIBA C., VUYLSTEKE P., JERUSALEM G., BRAIN E., TREDAN O., MESSINA C. G. M., SLAETS L., CAMERON D. « Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracycline-based chemotherapy in HER2-positive breast cancer : results of the randomised phase II EORTC 10054 study ». *Ann. Oncol.* [En ligne]. Février 2015. Vol. 26, n°2, p. 325-332. Disponible sur : < https://doi.org/10.1093/annonc/mdu551 >
[111] « Ado-trastuzumab emtansine ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/biologics/ba7609ee5789cc4dff171045a693a65f.html > (consulté le 13 novembre 2018)
[112] GUERIN M., SABATIER R., GONÇALVES A. « Autorisation de mise sur le marché du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs ». *Bull. Cancer (Paris)* [En ligne]. Avril 2015. Vol. 102, n°4, p. 390-397. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.02.007 >
[113] « Fiche info - KADCYLA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62170212# > (consulté le 19 octobre 2018)
[114] *Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf > (consulté le 29 octobre 2018)

BY-NC-ND

[115] DIÉRAS V., MILES D., VERMA S., PEGRAM M., WELSLAU M., BASELGA J., KROP I. E., BLACKWELL K., HOERSCH S., XU J., GREEN M., GIANNI L. « Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. Juin 2017. Vol. 18, n°6, p. 732-742. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1 >
[116] HURVITZ S. A., MARTIN M., SYMMANS W. F., JUNG K. H., HUANG C.-S., THOMPSON A. M., HARBECK N., VALERO V., STROYAKOVSKIY D., WILDIERS H., CAMPONE M., BOILEAU J.-F., BECKMANN M. W., AFENJAR K., FRESCO R., HELMS H.-J., XU J., LIN Y. G., SPARANO J., SLAMON D. « Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE) : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. Janvier 2018. Vol. 19, n°1, p. 115-126. Disponible sur : < https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7 >

BY-NC-ND

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

BY-NC-ND

LES THERAPIES CIBLEES, NOUVEL ESPOIR DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN HER2 POSITIF

La prise en charge des cancers du sein a bénéficié, ces dernières années, de progrès immenses en matière de thérapeutique. Ces derniers ont notamment profité aux femmes surexprimant les récepteurs HER2 à la surface de leurs cellules tumorales.
L'avènement des thérapies ciblées a débuté avec le développement du trastuzumab, un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement un épitope extracellulaire des récepteurs HER2. Il a permis, en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, une amélioration nette de la survie globale et de la survie sans progression des patientes.
Suite à cela, de nombreuses molécules ont vu le jour telles que le pertuzumab, le lapatinib ou plus récemment le trastuzumab emtansine qui est un exemple du développement actuel des thérapies vectorisées.

Mots-clés : Cancer du sein, Récepteurs HER2, Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, Trastuzumab emtansine.

TARGETED THERAPIES, NEW HOPE IN THE MANAGEMENT OF HER2 POSITIVE BREAST CANCER

The management of breast cancer has benefited in recent years from huge advances in therapeutics. The latter particularly benefited women overexpressing HER2 receptors on the surface of their tumor cells.
The advent of targeted therapies began with the development of trastuzumab, a monoclonal antibody specifically targeting an extracellular HER2 receptor epitope. In a neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting, it provided a clear improvement in the overall survival and progression-free survival of patients.
Following this, many molecules have emerged such as pertuzumab, lapatinib or more recently trastuzumab emtansine, which is an example of the current development of vector-based therapies.

Keywords : Breast cancer, HER2 receptor, Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, Trastuzumab emtansine.