

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



**Evaluation de la cardiotoxicité liée au
trastuzumab chez les patientes atteintes d'un
cancer du sein ; expérience
du service d'oncologie médicale du
CHU Hassan II de Fès**

MEMOIRE PRESENTE PAR

Mr BRAHMI SAMI AZIZ

Né le 26/01/1983 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :

Pr Omar El Mesbahi

Juin 2012

Evaluation de la cardiotoxicité liée au
trastuzumab chez les patientes atteintes d'un
cancer du sein ; expérience du service
d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès

A TOUS NOS MAÎTRES

VOUS AVEZ GUIDÉ NOS PAS ET ILLUMINÉ NOTRE CHEMIN VERS LE SAVOIR. VOUS AVEZ PRODIGUÉS AVEC PATIENCE ET INDULGENCE INFINIE, VOS PRÉCIEUX CONSEILS.

VOUS ÉTIEZ TOUJOURS DISPONIBLES ET SOUCIEUX DE NOUS DONNER LA MEILLEURE FORMATION QUI PUISSE ÊTRE.

QU'IL NOUS SOIT PERMIS DE VOUS RENDRE UN GRAND HOMMAGE ET DE VOUS FORMULER NOTRE PROFONDE GRATITUDE.

NOUS VOUS RESTONS À JAMAIS RECONNAISSANTS, SINCÈREMENT RESPECTUEUX ET TOUJOURS DISCIPLES DÉVOUÉS.

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
I- INTRODUCTION ET BACKGROUND.....	5
II- MATERIELS ET METHODES.....	6
1. Type de l'étude.....	6
2. Critères d'inclusion.....	6
3. Recueil des données.....	7
4. Analyse statistique.....	7
III-RESULTATS.....	8
IV-DISCUSSION.....	18
1. Incidence des événements cardiaques.....	18
2. Hypothèses physiopathologiques de la cardiotoxicité du trastuzumab.....	21
3. Facteurs de risque de survenue d'un dysfonctionnement cardiaque.....	22
4. Réversibilité et réadministration du trastuzumab.....	23
5. Recommandations pour la surveillance de la fonction cardiaque chez les patientes sous trastuzumab.....	23
V- CONCLUSION.....	26
REFERENCES.....	27
ANNEXES.....	31

LISTE DES ABREVIATIONS

FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche

FISH: fluorescence in situ hybridization

HER2: Human epithelial receptor 2

IHC: immunohistochimie

NYHA: New York Heart Association

SG: survie globale

SSR: survie sans récurrence

I– Introduction et background:

Le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme marocaine dépassant de loin le cancer du col utérin. Il s'agit d'une maladie hétérogène qui bénéficie de plus en plus d'innovations thérapeutiques. En effet, la meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du cancer du sein a permis de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles. L'une de ces cibles est l'oncorécepteur HER2. Ce récepteur joue un rôle capital dans la transduction des signaux impliquant la prolifération, la différenciation, la migration, l'invasion, l'angiogenèse et la survie cellulaire. Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre cet oncorécepteur (1). Il constitue un traitement incontournable en cas de surexpression de HER2 soit 15 à 20% de l'ensemble des cas de cancer du sein (1). Dans les études cliniques randomisées du cancer du sein métastatique, l'addition du trastuzumab à la chimiothérapie a entraîné une amélioration significative des taux de réponse, et une amélioration de la SSR et la SG (2). Dans les études du cancer du sein au stade précoce HER2 positif incluant plus de 13 000 femmes, l'utilisation du trastuzumab a réduit le risque de récurrence à 3 ans d'environ 50 % et la mortalité d'environ un tiers (3, 4, 5). Le trastuzumab est donc actuellement approuvé dans le traitement du cancer du sein en situation métastatique et adjuvante chez les patientes surexprimant HER2. L'étude de la tolérance de cette thérapeutique a été néanmoins marquée par une incidence importante de dysfonctionnements cardiaques.

Au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II-Fès, nous avons recensé 85 cas de cancer du sein ayant reçu

du trastuzumab en situation adjuvante ou métastatique entre Janvier 2009 et Janvier 2012. Nous avons réalisé une analyse rétrospective de ces cas, dans l'optique d'évaluer la cardiotoxicité de ce traitement dans une population marocaine et d'identifier des facteurs de risque potentiels.

II- Matériels et méthodes :

1- Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de cas de cancer du sein ayant reçu le trastuzumab en situation adjuvante ou métastatique, traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, entre Janvier 2009 et Janvier 2012.

Ce travail a pour objectif d'évaluer la cardiotoxicité du trastuzumab.

2- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente suivie pour un cancer du sein confirmé histologiquement avec une surexpression de HER2 et exposée au trastuzumab en situation adjuvante ou métastatique.

Le statut de HER2 a été déterminé par méthode d'IHC ou FISH. Une surexpression de HER2 est défini par un score 3 à l'IHC ou une amplification du gène par la méthode de FISH. La sélection des patientes candidates à un traitement par trastuzumab suit un algorithme bien codifié (Annexe A).

L'évaluation de la cardiotoxicité se fait par l'évaluation clinique selon les critères de la NYHA (Annexe B) ainsi que le monitoring de la FEVG par échographie cardiaque transthoracique chaque 3 mois.

Toutes les patientes sont prises en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3- Recueil des données :

Une base de données Excel a été constituée comportant :

Les données démographiques et cliniques: à savoir l'âge, le status ménopausique, le sein atteint (gauche ou droit), les antécédents médicaux: (HTA, valvulopathie, diabète, maladie coronarienne), le poids, la taille et l'indice de masse corporel.

Les données de la fonction cardiaque: la FEVG mesurée par l'échographie cardiaque transthoracique, l'évaluation de la cardiotoxicité par les critères de la NYHA.

Les données thérapeutiques: l'indication du trastuzumab (en situation adjuvante ou métastatique), le nombre de cures reçu. Les thérapeutiques reçu en concomitance ou antérieurement au trastuzumab, si le patient a reçu des anthracyclines : le dose cumulé est précisée. Le complément thérapeutique par radiothérapie adjuvante.

4- Analyse statistique :

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011.

- **Analyse descriptif:** mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- **Etude Analytique:** Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes.

III– Résultats :

85 patientes atteintes d'un cancer du sein ont reçu du trastuzumab durant la période comprise entre Janvier 2009 et Janvier 2012. Vingt et un patientes ont reçu ce traitement dans le cadre d'une maladie métastatique tandis que 64 l'ont reçu en adjuvant.

L'âge médian des patients est de 48 ans (rangs : 24– 68 ans). Les principaux caractéristiques de la population figurent dans la table 1.

Pour les patientes ayant reçu le trastuzumab en adjuvant la moyenne de la FEVG avant le début du traitement était de 63,5% (50–75%) et à la fin du traitement de 60,4% (48–72%) soit une différence en valeur absolue de 3%. Cette diminution est significative sur le plan statistique ($p=0.01$). Huit patientes présentaient une hypertension artérielle et suivaient un traitement adapté. La plupart des patientes ont reçu une chimiothérapie selon un schéma séquentiel comprenant un anthracyclines (3 cures de FEC 100 ou AC 60) suivies de 3 cures de taxanes associé au trastuzumab, la table 2 illustre les traitements reçus en situation adjuvante. Le trastuzumab était poursuivi pendant un an selon les recommandations internationales si bonnes tolérance. 97% des patientes ont pu terminer le traitement. Un arrêt définitif a été réalisé chez 5% à cause d'une baisse non régressive de la FEVG. Aucun cas d'insuffisance cardiaque n'a été observé. 35% des patientes ont présenté une baisse asymptomatique de la FEVG, toutes ont été réversible avec une récupération d'une FEVG normal dans un délai médian de 1.5 mois. L'analyse des facteurs de risque pouvant potentialiser la cardiotoxicité au trastuzumab notamment l'âge, une FEVG initial basse, le sein atteint, un IMC élevé ou l'HTA n'a pas trouvé de différence statistiquement significative (Table 3 et 4).

Par ailleurs la radiothérapie externe au niveau du sein (reçu en concomittant avec le trastuzumab par nos patientes) ne semble pas être en facteur potentialisant la cardiotoxicité (table 4).

Table 1 : Caractéristiques des patientes

Caractéristiques	Effectif des patients N	%
Patientes incluses	85	
Age, ans		
Médiane	48	
Rangs	24–68	
Statut ménopausique		
Ménopausée	56	65
Régulée	32	35
Sein		
Droit	33	38
Gauche	52	62
Stade		
Localisé	64	75
Métastatique	21	25
Statut HER 2 +		
IHC +++	73	90
Amplification FISH	12	10

Table 2 : Traitements reçus dans le cadre d'une situation adjuvante

Traitement	Pourcentage
Anthracycline	
Oui	95
Non	5
Taxane (séquentiel)	
Oui	62
Non	38
Radiothérapie	
Oui	84
Sein droit	45
Sein gauche	39
Non	16

Table 3 : Analyse des facteurs de risque en situation adjuvante (caractéristiques quantitatives) :

Caractéristiques	Valeurs	Significativité p
Age moyen (ans)		
Cardiotoxicité		
Oui	47	0.1
Non	48	
IMC		
Cardiotoxicité		
Oui	24	0.2
Non	23	
FE initial		
Cardiotoxicité		
Oui	63	0.4
Non	64	

Table 4 : Analyse des facteurs de risque en situation adjuvante (caractéristiques qualitatives) :

Caractéristiques	Pourcentage	Significativité
Radiothérapie		
Cardiotoxicité		
Oui	35	NS
Non	28	
Sein gauche		
Cardiotoxicité		
Oui	30	NS
Non	36	
HTA		
Cardiotoxicité		
Oui	50	NS
Non	44	

NS : non significative

Vingt et une patientes ont reçu le trastuzumab en situation métastatique. Six patientes présentaient une HTA. Le nombre moyen de cures reçu était de 11 cures. Dix patientes ont présenté une baisse asymptomatique de la FEVG, réversible dans tous les cas. Aucun cas d'insuffisance cardiaque n'a été observé. Dix huit patientes ont été exposées aux anthracyclines avant l'instauration du trastuzumab. Par ailleurs, divers drogues de chimiothérapie ont été associées au trastuzumab (table 5). L'analyse des facteurs de risque pouvant potentialiser la cardiotoxicité au trastuzumab notamment l'âge, une FEVG initial basse, un IMC élevé, l'HTA et un traitement antérieur par anthracyclines n'a pas trouvé de différence statistiquement significative.

Table 5 : Chimiothérapie reçus dans le cadre d'une situation métastatique

Traitement	Effectif	Pourcentage
Exposition antérieur aux anthracycline		
Oui	18	85
Non	3	15
Taxane		
Oui	19	90
Non	2	10
Capécitabine		
Oui	10	47
Non	11	53
Navelbine		
Oui	8	38
Non	13	62

Table 6 : Analyse des facteurs de risque en situation métastatique (caractéristiques quantitatives) :

Caractéristiques	Valeurs	Significativité p
Age moyen (ans)		
Cardiotoxicité		
Oui	45	0.3
Non	49	
IMC		
Cardiotoxicité		
Oui	20	0.5
Non	25	
FE initial		
Cardiotoxicité		
Oui	60	0.2
Non	62	

Table 7 : Analyse des facteurs de risque en situation métastatique
(caractéristiques qualitatives):

Caractéristiques	Pourcentage	Significativité
HTA		
Cardiotoxicité		
Oui	46	
Non	50	NS
Exposition aux anthracyclines		
Cardiotoxicité		
Oui	44	
Non	30	NS
Radiothérapie du sein		
Cardiotoxicité		
Oui	22	
Non	19	NS

NS : non significative

IV- Discussion :

La cardiotoxicité liée au trastuzumab se traduit le plus souvent par une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et moins souvent par un tableau d'insuffisance cardiaque (6). Contrairement à la cardiotoxicité liée aux anthracyclines, celle liée au trastuzumab ne semble pas être corrélée à une dose cumulée. Cette toxicité est souvent réversible avec l'arrêt du traitement, et la reprise du traitement est souvent possible. Par ailleurs, des biopsies cardiaques après exposition au trastuzumab ne montrent pas une destruction myocytaire caractéristique de l'exposition aux anthracyclines. Ces différences ont conduit à adopter une nouvelle terminologie en matière de cardiotoxicité liée à la chimiothérapie ainsi la cardiotoxicité de type I est associée aux anthracyclines et se caractérise par une destruction des myocytes et un tableau d'insuffisance cardiaque et la cardiotoxicité de type II associée notamment au trastuzumab qui se caractérise par une altération

1- Incidence des événements cardiaques:

Les premières études menées par Baselga *et al* (8), en monothérapie, et Pegram *et al* (9), en association avec le cisplatine, avaient rapporté un cas d'insuffisance cardiaque gauche. Cette insuffisance cardiaque gauche présentait toutes les caractéristiques d'une myocardiopathie induite par les anthracyclines. Dans l'étude rapportée par Baselga *et al*, la patiente avait été exposée au préalable aux anthracyclines et, dans celle de Pegram non seulement elle avait reçu une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 420 mg/m², mais elle présentait par ailleurs d'autres facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, diabète, irradiation de la paroi

thoracique gauche. Dans l'étude pivot d'enregistrement du trastuzumab en situation métastatique, Seidman *et al* (10) ont rapporté une incidence anormalement élevée de dysfonctionnements cardiaques dans le bras trastuzumab–chimiothérapie (50 *versus* 9 %). Depuis ces résultats, une attention toute particulière a été apportée par les cliniciens dans la compréhension des mécanismes responsables de cette toxicité et dans sa prise en charge. Il faut savoir que la surveillance de la fonction d'éjection ventriculaire (FEV) par méthode isotopique ou par échocardiographie n'était pas systématique dans les premières études publiées.

de la contractilité des cellules musculaires du myocarde (7).

Dans les études initiales du cancer du sein métastatique, l'incidence globale de l'insuffisance cardiaque due au trastuzumab était de 22 %, 10 % des patientes présentant des symptômes de la classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA (2). Le risque était plus élevé chez les patientes recevant des anthracyclines en concomitance avec le trastuzumab que chez celles recevant le trastuzumab seul, soit de 27 % vs 13 %, respectivement. Des études ultérieures ont été conçues pour éviter d'utiliser en concomitance une anthracycline et le trastuzumab.

Une incidence plus faible a été constatée en situation adjuvante comme en témoigne les cinq essais majeurs impliquant le trastuzumab dans le cancer du sein à un stade précoce. Ces essais, ont incluent plus de 10.000 patientes, et sont : Herceptin Adjuvant (HERA) trial, le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31 trial, le North Central Cancer

Treatment Group (NCCTG) N9831 trial, le Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006, et le Finland Herceptin (FinHER) trial (3,4, 11, 12, 13). Globalement, l'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV de la NYHA) était de 0 à 3,5 pour cent chez les patients traités par trastuzumab versus 0 à 1,3 pour cent chez les patients ne recevant pas de trastuzumab (Annexe C). Une baisse de la fraction d'éjection de 10 à 15 pour cent ou plus a été observée chez 3 à 34 pour cent des patients traités avec le trastuzumab, qui était la plupart du temps réversible par rapport à 2 à 17 pour cent chez les patients ne recevant pas de trastuzumab. Cela exception faite de l'essai FinHER, dans lequel une baisse de la FEVG est survenue plus fréquemment chez les patients ne recevant pas de trastuzumab. Dans ces essais, l'incidence de la cardiotoxicité sévère (grade III ou IV d'insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiaque) était significativement plus faible chez les patients qui n'ont pas reçu une anthracycline (0,4 pour cent pour le docétaxel, le carboplatine et le trastuzumab chez les patients traités dans l'étude BCIRG 006) par rapport aux patientes traitées avec une anthracycline (2 à 4 pour cent pour la doxorubicine et cyclophosphamide suivis par un taxane et le trastuzumab). En outre, l'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère était similaire lorsque le trastuzumab a été administré en même temps ou de façon séquentielle au paclitaxel (3,3 versus 2,8 %).

En situation adjuvante, les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature internationale, en effet le taux de diminution asymptomatique de la FEVG est comparable à celui de l'analyse combinée des 2 essais [NSABP] B-31 et le [NCCTG] N9831 : 34 versus 35% dans notre

étude, par ailleurs dans notre étude le taux d'insuffisance cardiaque était de 0% ce qui est comparable à celui des essais HERA et FinHer. Dans une étude marocaine publiée par Tanz et al (14) portant sur 53 patientes ayant reçu le trastuzumab en adjuvant, on a retrouvé un taux de diminution asymptomatique de la FEVG de 38% et d'insuffisance cardiaque de 6%, ce qui constitue des résultats dans la fourchette haute des données de la littérature.

En situation métastatique, aucune de nos patientes n'a reçu l'herceptin en concomittant avec les anthracyclines ce qui explique le faible taux de manifestations cardiaques symptomatique, par ailleurs la diminution asymptomatique de la FEVG concorde avec celle retrouvée dans la littérature.

Aucun facteur de risque pouvant potentialisé la cardiotoxicité au trastuzumab n'a pu être identifiée dans notre étude. Selon nos résultats, il semblerait que la femme marocaine présente le profil de tolérance en matière de toxicité cardiaque que le reste de la population mondiale.

2-Hypothèses physiopathologiques de la cardiotoxicité du trastuzumab:

Les mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité liée au trastuzumab sont mal connus. Parce que de nombreux patients exposés au trastuzumab ont déjà reçu des anthracyclines, il avait été initialement postulé que les effets secondaires cardiaques étaient la résultante de l'exacerbation des dommages créés par les anthracyclines. Cependant, les biopsies myocardiques chez les patientes exposées au trastuzumab ne montraient pas des signes de destruction cellulaires caractéristiques en cas d'exposition aux anthracyclines (15). Par ailleurs, la cardiotoxicité liée au trastuzumab peut

survenir même chez les patientes jamais exposées aux anthracyclines (16). Il existe des arguments expérimentales in vivo et in vitro en faveur de l'importance du récepteur HER2 dans le fonctionnement cardiaque et qui suggèrent que la cardiotoxicité du trastuzumab est directement liée au blocage de ce récepteur ainsi dans les modèles animaux, HER2 est un élément important pour le développement embryonnaire cardiaque (17). Lorsqu'on réduit l'expression de HER2 chez la souris, elle développe une cardiomyopathie dilatée (18). Aussi, les taux sériques de HER2 sont augmentés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, et ces taux sont inversement corrélés à la FEVG (18).

Le mécanisme sous-jacent de la cardiotoxicité du trastuzumab n'est pas encore élucidé, cependant le rôle de l'HER 2 semble prépondérant.

3-Facteurs de risque de survenue d'un dysfonctionnement cardiaque:

Les deux facteurs de risque principaux associés à une probabilité élevée de développer une cardiotoxicité liée au trastuzumab sont: une exposition concomitante ou préalable aux anthracyclines, et un âge supérieur à 50 ans (20). En revanche, une radiothérapie adjuvante en concomittance avec le trastuzumab n'augmente pas le risque (21). D'autres facteurs de risque ont été identifiés: une dysfonction cardiaque préexistante (FEV diminuée), indice de masse corporelle élevé, l'hypertension, tandis que le diabète, les valvulopathies, et la maladie coronarienne n'augmentent pas significativement le risque (22).

4-Réversibilité et réadministration du trastuzumab :

La cardiotoxicité liée au trastuzumab est réversible dans la majorité des cas, et la reprise du trastuzumab après la résolution des anomalies cardiaques peuvent être réalisées. Dans un essai de phase III évaluant la chimiothérapie avec ou sans trastuzumab en situation métastatique (2), 33 patientes ont poursuivies le trastuzumab pour une médiane de 26 semaines, malgré la survenue d'un événement cardiaque (le plus souvent une baisse FEVG). Les symptômes étaient réversibles chez 75% des patientes ayant reçu un traitement cardiologique adapté. Dans une étude rétrospective de 49 patientes qui ont développé une cardiotoxicité au trastuzumab (23), 79% de ceux qui ont arrêté le trastuzumab après avoir développé une insuffisance cardiaque symptomatique ont récupéré avec un traitement approprié. Le traitement a été repris chez 26 patients après résolution des signes cardiaques. 41% des patientes ont dû interrompre le traitement pour baisse de la FEV, et dans 89% des cas la récupération d'une FEV normal était possible. Même parmi les 10 patients qui ont développé un dysfonctionnement cardiaque après la réintroduction du trastuzumab, cinq étaient en mesure de poursuivre ce traitement.

5-Recommandations pour la surveillance de la fonction cardiaque chez les patientes sous trastuzumab:

Lorsque un traitement par trastuzumab est envisagé dans le cadre de la prise en charge des patients pour un cancer du sein, le risque liée à la cardiotoxicité doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice. En

situation adjuvante, le trastuzumab est susceptible d'être suspendu ou arrêté en cas d'un dysfonctionnement cardiaque. En situation métastatique, la décision est plus complexe, étant donné le bénéfice clinique fourni par le trastuzumab. Une vigilance accrue pour les symptômes de la cardiotoxicité est importante pour les patientes à risque. Sans études cliniques évaluant spécifiquement les modalités de surveillance des patientes sous trastuzumab nous suivons généralement les protocoles utilisés dans les essais cliniques.

La fonction cardiaque doit être évalué avant l'instauration du trastuzumab en situation adjuvante et métastatique. Lorsque le traitement avec le trastuzumab s'intègre dans un schéma séquentielle avec les anthracyclines, l'évaluation de la FEV doit être réalisée après la fin des cures d'anthracyclines et avant d'instaurer le trastuzumab. Les patients avec une FEVG normale et sans symptôme d'insuffisance cardiaques sont susceptibles de bénéficier du trastuzumab. Les patientes avec un risque légèrement accru de cardiotoxicité incluent ceux avec une FEVG limite (habituellement de 40 à 50 pour cent), un âge > 50 ans, et une hypertension artérielle, ils peuvent bénéficier du trastuzumab, après avoir pesé les risques et les bénéfices d'une telle thérapie (24). Le traitement par trastuzumab est généralement sans danger chez les patientes atteintes de maladie coronarienne ou valvulaire, mais une surveillance plus attentive est souhaitable. Les modalités de surveillance des patients sous trastuzumab ne sont pas bien codifiées. Plusieurs groupes ont proposé des protocoles de surveillance, mais aucun n'a été validé. En règle générale, les recommandations européennes et américaines suggèrent un

monitoring de la FEVG par une échographie cardiaque transthoracique chaque 3 mois pour les patients en cours de traitement (24).

En cas d'installation de signes cliniques d'insuffisance cardiaque: tachycardie, prise de poids (≥ 2 kg en une semaine), œdème, ou une dyspnée à l'effort une évaluation cardiologique plus approfondie est nécessaire à la recherche d'une toxicité cardiaque (6).

Des protocoles de réintroduction du trastuzumab ont été établis dans les essais cliniques notamment le [NSABP] B-31 et le [NCCTG] N9831 (3). Dans ces 2 essais on propose le protocole suivant (Annexe E):

- Si la FEVG diminue de 16 % ou plus par rapport à la FEVG initial ou de 10 à 15% à un niveau inférieur de la FEV normal, le trastuzumab est suspendu pendant quatre semaines, au moment où la FEVG est réévaluée.
- Si la FEVG reste en dessous de ces niveaux, le trastuzumab doit être interrompu.
- Si le patient souffre d'insuffisance cardiaque symptomatique tout en recevant le trastuzumab, le trastuzumab doit être interrompu.

V- Conclusion :

Le trastuzumab est un traitement qui peut sauver des vies chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. La dysfonction cardiaque liée au trastuzumab n'est pas dose-dépendante et la majorité des patientes récupéreront leur fonction cardiaque avec l'arrêt du trastuzumab et avec un traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Le trastuzumab peut être réinstauré en toute sécurité lorsque la fonction cardiaque est rétablie. La FEVG devrait être surveillée durant le traitement. Selon nos résultats, il semblerait que la femme marocaine présente un profil de tolérance en matière de toxicité cardiaque comparable au reste de la population mondiale. D'autres recherches sont nécessaires pour identifier les effets cardiovasculaires à long terme du trastuzumab ainsi que pour identifier des marqueurs pour prédire quelles patientes développeront une dysfonction cardiaque et comment les traiter.

REFERENCES :

1. Shepard HM, Lewis GD, Sarup JC, et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer : taking the HER-2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 1991 ; 11 : 117-27.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 :783-92.
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
4. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
5. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
6. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95:1592.
7. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23:2900.

8. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p85 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 737-44.
9. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL. Phase II study of receptor enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/ neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2659-71.
10. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1215-21.
11. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1231.
12. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29.
13. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273.
14. R. Tanz, T. Mahfoud, A. Bazine, R. Khmamouch, Y. Bensouda, N. Ismaili, N. Benjaafar, B.K. El Gueddari, M. Ichou, H. Errihani. Tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant : revue à travers

- 53 observations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 40, Issue 2, 144–148.
15. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23:7820.
 16. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer (abstract). Data presented at the 29th annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 14, 2006.
 17. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378:394.
 18. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002; 8:459.
 19. Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:173.
 20. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008; 31:459.
 21. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009; 27:2638.
 22. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor

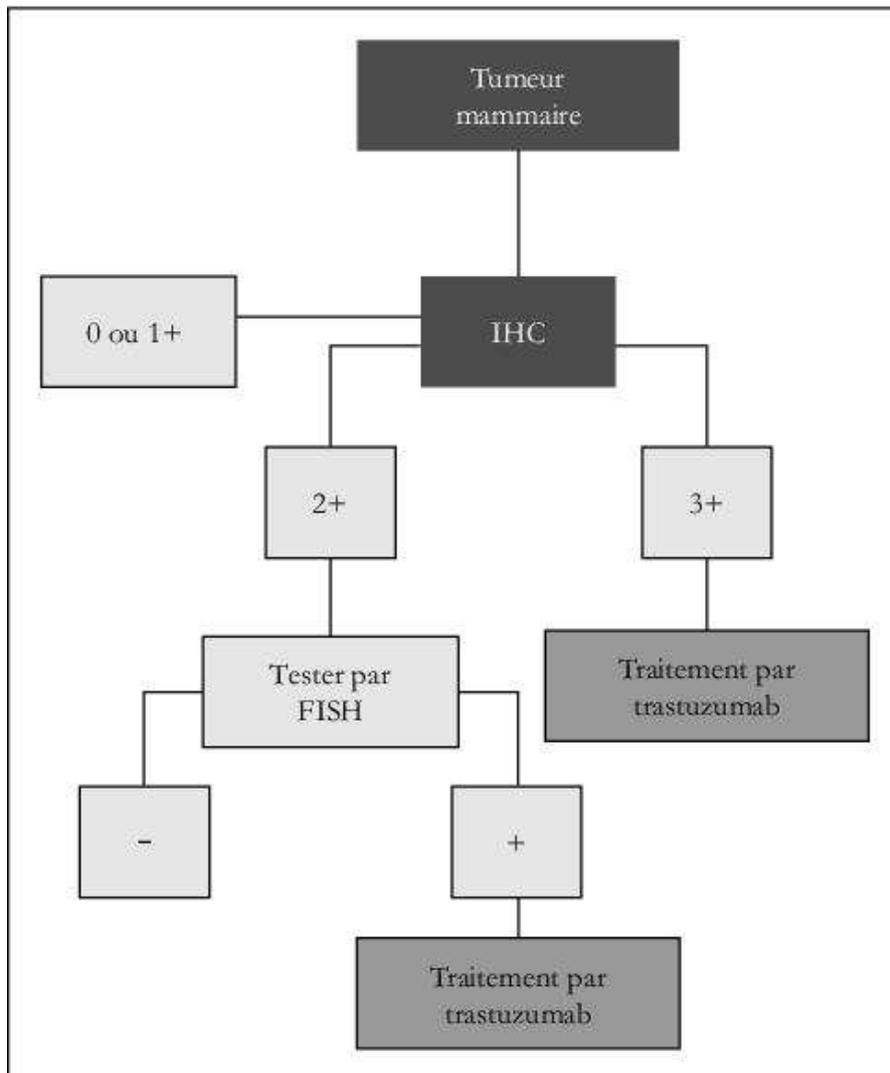
receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23:7811.

23. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24:4107.

24. Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer* 2006; 95:1454.

ANNEXES

A- Algorithme pour la sélection des patientes candidates à un traitement par trastuzumab en fonction du statut HER2:



B- Classification de la NYHA :

Classification de la NYHA	
Classe I	Patient porteur d'une cardiopathie mais sans aucune réduction de l'activité physique.
Classe II	Légère limitation de l'activité physique. Aucune gêne au repos mais l'activité quotidienne ordinaire entraîne une fatigue, une dyspnée ou des palpitations.
Classe III	Limitation marquée des activités physiques. Il n'y a pas de gêne au repos mais une activité moins importante qu'à l'accoutumée provoque des symptômes.
Classe IV	Impossibilité de poursuivre une activité sans gêne : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont présents, même au repos, et la gêne est accrue par toute activité physique.

C– Evénements cardiaques associés au trastuzumab dans le cancer du sein précoce

Étude	Chimiothérapie et traitement avec le trastuzumab	FEVG initiale (%)	ICC (%)	Décès cardiaque (n)
HERA	Aucun	≥ 55	0	1
	Trastuzumab x 1 an		0,6	0
NSABP-B31	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel	≥ 50	0,8*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel + trastuzumab		4,1*	0
NCCTG N9831	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel	≥ 50	0,3*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel, puis trastuzumab		2,5*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel + trastuzumab		3,5*	0
BCIRG 006	Doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel	≥ 50	0,3	0
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel + trastuzumab		1,6	0
	Docétaxel + carboplatine + trastuzumab		0,4	0
FinHer	Pas de trastuzumab		3	0
	Trastuzumab x 9 semaines		0	0

*Incidence cumulative

D- Protocole de réintroduction du trastuzumab :

