

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDALLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



TOLERANCE TRASTUZUMAB CHEZ LA PATIENTE AGEE

SUIVIE POUR CANCER DU SEIN

Mémoire présenté par

Pour l'obtention du

Diplôme Médical de Spécialité

Option :

ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction du Professeur MELLAS NAWFEL

Co-Rapporteur : FETOHI MOHAMED

Session : Juin 2015

Que nos maîtres trouvent ici le
témoignage de notre
reconnaissance
et grande estime.

HOMMAGE

A MON MAITRE
MR LE PROFESSEUR OMAR EL MESBAHI

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

REMERCIEMENTS

A MON MAITRE
MR LE PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE
MME.ARIFI SAMIA

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs.

Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple.

Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude.

Veuillez trouver ici, chere Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A MON MAITRE
MME. EL MRABET FATIMA ZAHRA

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE

MR LE PROFESSEUR KHALID HASSOUNI

*Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une
source d'admiration et de profond respect.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A NOS MAITRES

*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.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
MATERIELS ET METHODES	16
RESULTATS	20
1. Caractéristiques clinico-pathologiques	21
2. Traitements	23
a. Chirurgie	23
b. Protocoles de chimiothérapie	23
c. Autres traitements reçus	23
d. Trastuzumab: Doses, nombre de cycles	23
e. Toxicité cardiaque et sa gestion	24
DISCUSSION	25
CONCLUSION	35
RESUME	37
REFERENCES	40
ANNEXE	46

INTRODUCTION

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans le monde (1). Il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes. Au Maroc, il est devenu le 1^{er} cancer chez la femme dépassant ainsi le cancer du col. Cependant la survie dans le cancer du sein a augmenté grâce non seulement à la mise en place du dépistage mais aussi à une meilleure compréhension de l'oncogénèse du cancer du sein.

En effet il s'agit d'une maladie très hétérogène impliquant différents sous-groupes moléculaires ayant des pronostics et prises en charges différentes. Au sein de ces différents sous-groupes plusieurs anomalies génomiques ciblables ont été identifiées grâce à l'émergence du séquençage à haut débit (2). Néanmoins, le ciblage de l'oncorecepteur HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) chez les patientes surexprimant cette protéine reste une découverte majeure qui a complètement métamorphosé l'histoire naturelle du cancer du sein.

Effectivement, le gène HER2 ou c-erb B2 ou neu est amplifié dans 15 à 25 % des cancers du sein. Cette amplification est associée à une évolution agressive de la maladie. Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le domaine extracellulaire de la protéine HER2. C'est la première molécule ciblée conçue pour le traitement du cancer du sein. En première ligne métastatique, le Trastuzumab en association avec la chimiothérapie a amélioré significativement la survie des patientes porteuses d'un cancer du sein Her2-positif. En adjuvant, le Trastuzumab a été testé dans plusieurs essais randomisés qui ont démontré son efficacité (3-8). Mais comme tout traitement, le Trastuzumab présente des effets secondaires, principalement représentés par la cardiotoxicité. Cette cardiotoxicité serait entre autre attribuée au blocage du récepteur Her2 au sein des cellules myocardiques (9-10).

L'incidence de la cardiotoxicité liée au Trastuzumab est de l'ordre de 2% à 7% lorsqu'il est utilisé en monothérapie, 2% à 13% en association avec le Paclitaxel et près de 24% en association avec les anthracyclines (10-11). Dans ces études le taux d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) était de l'ordre de 1,5% à 5,1% et le taux de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de 3,5% à 19% (10-13). Par ailleurs certaines données suggèrent que le taux de cardiotoxicité liée au Trastuzumab en pratique courante serait plus important que celui rapporté dans la littérature notamment chez les patientes âgées (14-15).

En effet, il est admis que l'incidence des cancers augmente manifestement avec l'âge du fait de multiples facteurs tels que l'affaiblissement de l'immuno-surveillance, l'altération des gènes suppresseurs de tumeurs, la diminution des capacités de la cellule à réparer les lésions de l'ADN induites par les carcinogènes, ainsi que l'exposition prolongée à des facteurs cancérigènes environnementaux.

Cependant, la proportion de patientes âgées incluses dans les études qui ont conduit à l'approbation du Trastuzumab était petite voir nulle. Par conséquent, l'appréciation de la tolérance et l'efficacité de l'administration du Trastuzumab chez les patientes âgées, a toujours été difficile, en raison de l'impossibilité d'extrapoler les données publiées à cette population de patientes. Les données de l'étude de la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B31/N9831 ont montré que l'âge avancé est un facteur de risque de développer une ICC lié au Trastuzumab (16). Il faut noter que l'âge médian dans la plupart des études évaluant l'efficacité du Trastuzumab était de 51 ans environ et que les patientes de plus de 70 ans étaient d'emblée exclues de ses études. Rajoutons à cela que la société américaine de cancérologie estime que près de 45% des patientes suivies pour un cancer du sein ont plus de 65 ans (17). Il est donc primordial d'évaluer la tolérance du Trastuzumab au sein de cette population.

Le but de notre travail consiste donc à évaluer de manière rétrospective la tolérance du Trastuzumab chez les patientes âgées de plus de 65 ans suivies au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès entre 2010 et 2014, ainsi qu'une revue de la littérature.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1- Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant la tolérance du Trastuzumab chez les sujets âgés de plus de 65 ans, colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès entre 2010 et 2014.

Nous avons réalisé une étude basée sur l'exploitation des données cliniques, biologiques et thérapeutiques recueillies à partir des dossiers des patientes âgées de plus de 65 ans traités par Trastuzumab au sein de notre service.

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

2- Recherche des dossiers:

Elle s'est effectuée sur la base de données du registre du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès en utilisant les mots clés suivant :

- Dans la catégorie siège de la tumeur : Sein.
- Dans la catégorie traitement reçu : Trastuzumab, Herceptine.

3- Critères d'inclusion:

Nous avons inclus toute patiente âgée de plus de 65 ans suivie pour un cancer du sein confirmé histologiquement avec une surexpression de HER2 et exposée au trastuzumab en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique.

Le statut de HER2 a été déterminé par méthode d'immunohistochimie (IHC) ou FISH. Une surexpression de HER2 est définie par un score 3 à IHC ou une amplification du gène par la méthode de FISH.

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

Toutes les patientes ont été prises en charge au service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès.

4- Les critères d'exclusion:

- Patientes de moins de 65 ans.
- Patientes n'ayant pas reçu le traitement décidé.
- Patients de sexe masculin.
- Les dossiers non exploitables.

5- Recueil des données :

Pour les patientes retenues, les dossiers ont été étudiés en utilisant une fiche d'exploitation comprenant les items suivants :

- Nom, âge.
- OMS.
- Date de diagnostic et signes cliniques.
- Le sein atteint (gauche ou droit).
- Les antécédents médicaux (HTA, Valvulopathie, diabète, maladie coronarienne...).
- Le poids, la taille et l'indice de masse corporel.
- La FEVG mesurée par l'échographie cardiaque transthoracique, l'évaluation de la cardiotoxicité par les critères de la NYHA.
- Bilan radiologique.
- Bilan biologique.
- Traitement chirurgical initial.
- L'histologie et IHC.
- Stadification de la maladie.
- Traitement reçu: délai, protocole, nombre de cycles, dose intensité, les traitements reçus en concomitant ou antérieurement au trastuzumab, si la

patiente a reçu des anthracyclines (la dose cumulée est précisée) et le complément thérapeutique par radiothérapie adjuvante.

- Tolérance du traitement : grading des différentes toxicités entre les cures.
- Gestion des toxicités.
- Evaluation post-thérapeutique.

RÉSULTATS

Durant une période de quatre ans, dix-sept patientes âgées de 65 ans et plus ont été traitées par Trastuzumab au sein de notre service.

1- Caractéristiques clinico-pathologiques:

- La médiane d'âge dans notre série a été de 70.5 ans avec une limite d'âge variant de 65 à 76 ans. Parmi ces patientes 14 étaient âgées entre 65 ans et 74 et 3 patientes avaient plus de 75 ans (figure 1).

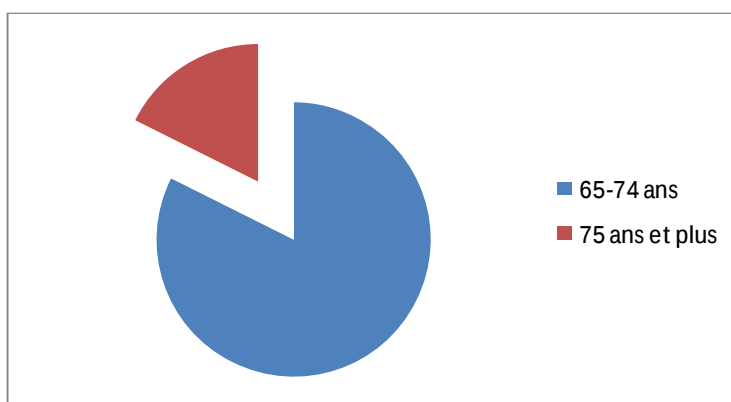


Figure 1: Age des patientes.

- Dans les antécédents médicaux, nous avons notés que 35 % des patientes étaient suivies pour HTA (hypertension artérielle), diabète, cardiopathie hypertensive, ou troubles du rythme.

- Toutes les patientes à qui le Trastuzumab a été proposé avaient un OMS entre 0 et 1 au début du diagnostic.
- Stade initiale :

Au_moment du diagnostic, 7 patientes présentaient une maladie métastatique, 4 présentaient une maladie localement avancée et 6 présentaient une maladie localisée.

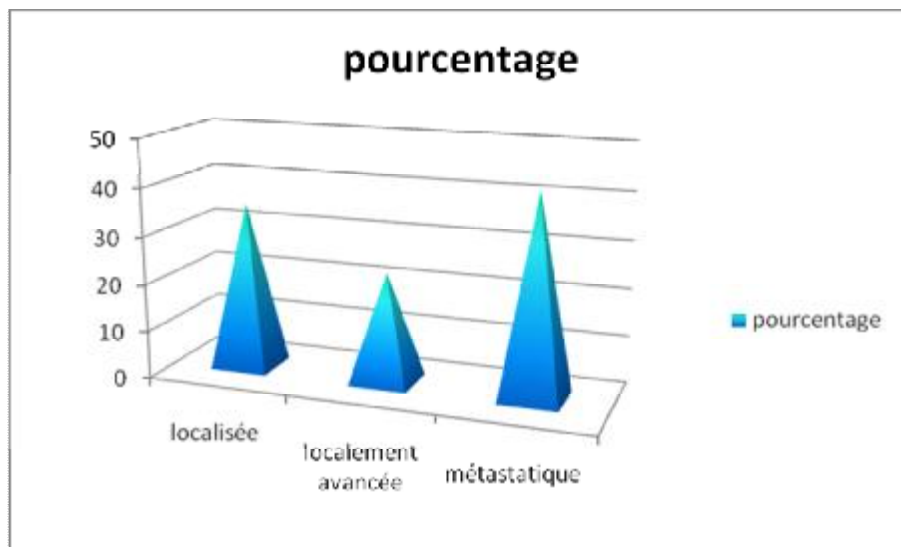


Figure 2: Stade initial.

La médiane de survie tous stades confondus était de 32 mois.

2- Traitements:

a- Chirurgie:

15 des 17 patientes ont subis une exérèse tumorale dont 11 par mastectomie et curage ganglionnaire, 3 mastectomies de propreté et une chirurgie conservatrice.

b- Protocoles de chimiothérapie reçus associés au Trastuzumab:

- Taxanes (Docetaxel ou Paclitaxel hebdomadaire)
- Navelbine
- Gemcitabine
- Une exposition aux anthracyclines a été notées chez 16 des 17 patientes traitées (schéma séquentiel reçu dans le cadre de thérapie adjuvante néoadjuvante ou métastatique)

c- Autres traitements reçus :

- Hormonothérapie (Tamoxifène, Anti-aromatases)
- Radiothérapie externe.

d- Trastuzumab: doses, nombre de cycles reçus et tolérance.

Toutes les patientes ont reçus leTrastuzumab à la dose de charge de 8 mg/kg, suivie de dose d'entretien de 6mg/kg toutes les 3 semaines avec une moyenne de 21.5 cures reçues avec des rangs de 1 cures à 42 cures.

e- Toxicité cardiaque et sa gestion:

Ø *Evaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche :*

- Valeurs avant le traitement : Médiane de 63.5% [62 - 90%].
- Valeurs après traitement : Médiane de 60.3% [60 - 72%].
- 3 patientes ont eu une baisse réversible de la FEVG (15 - 18%).
- Aucune baisse irréversible de la FEVG n'a été signalée, ni de cas d'insuffisances cardiaques ou autres troubles cardiaques.

Ø *Les causes de l'arrêt définitif du trastuzumab ont été:*

- La fin du traitement adjuvant programmé
- Progression.
- Perte de vue.

Ø *Les causes de reports ont été :*

- Baisse significative mais réversible de la FEVG.
- Rupture de stock au niveau de la pharmacie de l'hôpital.
- Un cas d'épanchement péricardique inflammatoire résolu sous traitement symptomatique.
- Une réaction allergique à l'administration résolue sous traitement symptomatique et prolongement de la durée de perfusion.

DISCUSSION

La meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse mammaire a permis de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles. L'une de ces cibles est l'oncogène HER-2. 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 est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre ce récepteur. Il a constitué une véritable révolution dans le traitement du cancer du sein surexprimant l'HER.

En situation métastatique, chez les patientes surexprimant HER-2, l'association trastuzumab chimiothérapie apporte un bénéfice clinique en termes de survie sans récurrence et de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule (18). En situation néoadjuvante et adjuvante, l'utilisation du trastuzumab entraîne plus de 50% de réponse pathologique complète et améliore la survie sans rechute et la survie globale (3,5,6,7,8). Cependant sa toxicité majeure est cardiaque, d'où le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant et pendant le traitement.

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. 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.

1. Physiopathologie de la cardiotoxicité liée au Trastuzumab:

Les mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité liée au trastuzumab sont à ce jour mal connus. Etant donné que la majorité des patientes traitées par Trastuzumab avaient déjà reçues un traitement à base d'anthracyclines et une radiothérapie adjuvante, il a été stipulé que cette cardiotoxicité était la résultante d'effets secondaires cardiaques cumulés. Mais, les biopsies myocardiques chez les patients exposées au trastuzumab ne montraient pas des signes de destruction cellulaires en cas d'exposition aux anthracyclines (19). Aussi, la cardiotoxicité liée au trastuzumab a été retrouvé chez des patientes jamais exposées aux anthracyclines (20). Il existe des arguments 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 (9-10).

Le mécanisme sous-jacent de la cardiotoxicité du trastuzumab n'est pas encore élucidé, cependant le rôle de l'HER 2 semble prépondérant. 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 (21). En revanche, une radiothérapie adjuvante en concomittance avec le Trastuzumab n'augmente pas ce risque (22). 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 (23).

2. Incidence de la cardiotoxicité liée au Trastuzumab :

Selon les publications, l'incidence des événements cardiaques en situation métastatique et en association avec la chimiothérapie (anthracyclines, taxanes, sels de platine, capécitabine) varie entre 1 et 28 % contre 4,7 % en monothérapie. En situation adjuvante, lorsque le trastuzumab est délivré selon un schéma séquentiel, l'incidence d'événements cardiaques varie de 0,5 à 4,3 %. En association avec la chimiothérapie (taxanes, sels de platine, vinorelbine), elle oscille entre l'absence de différence significative et 4,1 % (3-18). Cependant, les

critères de toxicité diffèrent selon les publications et il semble difficile de comparer les études. Le CREC (Cardiac Review and Evaluation Committee Analysis) a appliqué la classification du NYHA pour chaque événement cardiaque, mais cette classification en oncologie semble peu adaptée. Les critères de dyspnée, de fatigue, de palpitation sont communs en oncologie et peuvent être en relation avec l'évolution de la maladie et la toxicité hématologique de la chimiothérapie.

3. Gestion de la cardiotoxicité liée au Trastuzumab :

La cardiotoxicité liée au Trastuzumab est réversible dans la majorité des cas, et la reprise du Trastuzumab après la résolution des anomalies cardiaques est possible. Dans un essai de phase III évaluant la chimiothérapie avec ou sans Trastuzumab en situation métastatique (25) 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. Lorsqu'un traitement à base de Trastuzumab est indiqué dans le cadre de la prise en charge des patientes pour un cancer du sein, le risque lié 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 est nécessaire chez les patientes à risque. La fonction cardiaque doit être évaluée avant le début du traitement par Trastuzumab en situation néoadjuvante, adjuvante et métastatique. L'évaluation de la FEVG doit être réalisée après la fin des cures d'anthracyclines si reçues et avant d'instaurer le Trastuzumab. Les patientes avec une FEVG normale et sans symptômes d'insuffisance cardiaques peuvent bénéficier du Trastuzumab. Les patientes avec un risque modéré de cardiotoxicité sont celles qui ont une FEVG limite (habituellement entre 40 à 50 %), un âge supérieur à 50 ans, et une hypertension artérielle. Chez ces patientes, l'administration du Trastuzumab n'est indiqué que si le bénéfice de cette thérapie est supérieur au risque de cardiotoxicité majeure (18). 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 patientes en cours de traitement (24). En cas d'installation de signes cliniques d'insuffisance cardiaque : tachycardie, œdème ou une dyspnée à l'effort une évaluation cardiologique plus approfondie est nécessaire à la recherche d'une

toxicité cardiaque (25). 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. Par la suite, si la FEVG reste en dessous de ces niveaux le Trastuzumab doit être interrompu. Aussi, si la patiente souffre d'insuffisance cardiaque symptomatique en recevant le trastuzumab, celui-ci doit être interrompu.

4. Particularités des patientes âgées:

La tolérance du Trastuzumab chez le sujet âgé n'est pas bien établie. Rappelons que la prise en charge du cancer chez la personne âgée représente un véritable défi thérapeutique pour les oncologues médicaux, de part la fréquence croissante des cancers du sujet âgé et le risque de complications plus important liés aux comorbidités présentes et à la tolérance des traitements anti-cancéreux.

Malgré le pourcentage important de patientes âgées atteintes de cancer du sein, peu de données permettent d'apprécier réellement la toxicité cardiaque du Trastuzumab.

De plus, la définition du sujet âgé est une notion socioculturelle qui a varié au cours des époques. Jusqu'à nos jours, il n'y a aucun consensus sur l'âge auquel une personne devient vieille. La plupart des pays développés ont accepté l'âge chronologique de soixante-cinq ans comme le meilleur seuil définissant les sujets âgés, ce seuil correspond

à l'âge de la retraite dans la plus part de pays développés. Cependant l'organisation mondiale de la santé considère qu'un âge supérieur ou égal à soixante-quinze ans définit le sujet âgé. Dans notre contexte nous retenons l'âge de 65 ans comme le seuil définissant le sujet âgé. Tous sexes confondus, près d'un tiers des cancers sont diagnostiqués après l'âge de 75 ans (17,8 % d'hommes et 14 % de femmes). En plus, le risque de décès lié au cancer est plus élevé chez les sujets de plus de 75 ans.

Notre étude s'est donc penchée sur la tolérance du Trastuzumab chez les patientes âgées de 65 ans et plus avec une revue exhaustive de la littérature. Il faut noter qu'à ce jour aucune étude prospective évaluant la cardiotoxicité du Trastuzumab chez ce groupe de patientes n'a été décrite. La plupart des données disponibles émanent d'études rétrospectives.

Dans étude publiée tout récemment dans le JCO, l'équipe de Chavez-MacGregor et al du MD Anderson se sont penchés sur la tolérance cardiaque du Trastuzumab chez les patientes âgées de plus de 65 ans suivies pour un cancer du sein. Cette étude est une analyse rétrospective concernant les patientes suivies pour un cancer du sein de stade I à III entre 2005 et 2009 traitées par Trastuzumab âgées de plus de 65 ans, les données étaient recueillies sur la base de données de la SEER- Medicare et du Cancer Registry-Medicare (26). 29.4% des patientes recevant le Trastuzumab ont développé une ICC vs 18.9% chez

les patientes qui n'ont pas reçues de Trastuzumab et ceci de manière significative ($p < 0.001$). L'âge plus avancé (80 ans), la présence d'une coronaropathie, l'HTA et l'administration hebdomadaire du Trastuzumab sont des facteurs qui augmentent le risque de développer une ICC sous Trastuzumab. Dans cette cohorte, la plus large publiée à ce jour, le taux d'ICC reliée au Trastuzumab était plus élevé que celui rapporté dans les essais cliniques.

Dans une autre étude rétrospective espagnole, 45 patientes âgées de plus de 70 ans suivie pour cancer du sein recevant le Trastuzumab ont été évaluées quant à la cardiotoxicité de ce traitement. Cette étude a montré que les patientes ayant des antécédents cardiovasculaires ou un diabète avaient plus de risque de développer une cardiotoxicité (27). D'autres études, certes avec un effectif très réduit de patients, ont montré que le Trastuzumab chez les patientes âgées était efficace et bien toléré (28).

Dans notre étude parmi les 17 patientes colligées, aucune n'a développé une toxicité cardiaque grave ou irréversible. 2 patientes uniquement ont vu baisser leur FEVG de plus de 15% et ceci de manière transitoire et réversible ayant simplement entraîné un report de la cure. Une de ces patientes avait un rétrécissement mitral. Des conclusions ne peuvent pas en être déduite étant donnée le nombre réduit de patientes et les données rétrospectives. Par ailleurs nos résultats concordent avec ceux retrouvés dans d'autres études rétrospectives analysant la même

question notamment celle de Zucchini et al. (28).

En conclusion, de part cette étude, les données tendent à montrer que le Trastuzumab est bien tolérée chez les patientes âgées de plus de 65 ans. Cependant la plupart des données reposent des études rétrospectives et observationnelles avec un niveau de preuve faible et un faible effectif.

CONCLUSION

L'avènement des thérapeutiques ciblées a constitué une avancée majeure dans le traitement des cancers. Dans le cas du cancer du sein, le traitement par Trastuzumab chez les patientes surexprimant l'Her2 a révolutionné la prise en charge de ces patientes. Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur Her2 qui a clairement démontré son efficacité et sa tolérance dans plusieurs études de phase III et méta-analyses. Cependant nous disposons de très peu d'informations sur son efficacité et tolérance chez les personnes âgées. Une question d'autant plus importante que la majorité des patientes atteintes de cancer du sein sont des sujets âgés. De plus, étant donné que les comorbidités notamment cardiovasculaire augmentent avec l'âge, il est donc primordial et d'intérêt majeur d'évaluer la cardiotoxicité du Trastuzumab chez cette population afin de ne pas la priver d'un traitement d'une aussi grande importance. Notre étude s'est donc intéressée à cette tranche de la population de patientes âgées de 65 ans et plus recevant du Trastuzumab au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès. Le Trastuzumab était bien toléré par nos patientes et les toxicités développées étaient attendues connues et gérables. En réalisant une revue exhaustive de la littérature nous avons retrouvés des résultats discordant mais il faut noter que la plupart des données émanaient d'analyses de sous-groupes ou d'études observationnelles avec des effectifs très réduit. Enfin des études randomisées avec un plus large effectif sont nécessaires pour aboutir à des résultats plus concluants.

RESUME

TOLERANCE TRASTUZUMAB CHEZ LA PATIENTE AGEE SUIVIE POUR
CANCER DU SEIN
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE
FES

INTRODUCTION:

Le trastuzumab est approuvé pour le traitement du cancer du sein métastatique en situation adjuvante et métastatique pour les patients présentant un Her 2 positif. L'étude de la tolérance de cette thérapie était marquée par une cardiotoxicité réversible. A cette date, l'efficacité et la tolérance chez les patientes âgées n'étaient pas assez bien évaluées en raison de la limitation de leur inclusion lors des essais cliniques. L'objectif de cette étude est d'estimer l'incidence de la cardiotoxicité chez la population âgée marocaine ainsi que le bénéfice du trastuzumab chez cette population.

MATERIEL ET METHODES

On a procédé à une analyse rétrospective des données de 17 patientes âgées de plus de 65 ans , suivies pour cancer du sein surexprimant l'Her2, et traitée par herceptine au service d 'oncologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2009 et janvier 2014. L'évaluation était évaluée par une imagerie cardiaque tous les 3 cycles.

RESULTATS:

La médiane d'âge des patientes était de 67 ans (65-76 ans). 4 cas étaient traitées en situation adjuvante, 7 cas en situation neoadjuvante et 6 cas en situation métastatique.

En situation adjuvante et néoadjuvante, 8 cas ont reçu leur traitement pour une durée d'un an. 2 patientes ont présenté une baisse réversible de la fraction d'éjection. Un arrêt définitif a été nécessaire pour une patiente en raison d'un choc anaphylactique. Aucun cas d'insuffisance cardiaque n'a été relevé.

En situation métastatique, la durée médiane de traitement était de 8 mois (médiane entre 1 et 42 mois). Le trastuzumab était administré en association avec taxanes, capecitabine et vinorelbine ou seul.

4 patientes ont présenté une baisse asymptomatique de la fraction d'éjection réversibles dans tous les cas et ayant nécessité un report de la cure sans arrêt définitif ni insuffisance cardiaque.

CONCLUSION:

Le dysfonctionnement cardiaque secondaire au trastuzumab n'est pas dépendant de la dose et est réversible dans la majorité des cas.

Selon les résultats de notre étude et malgré le fait de son caractère rétrospectif et de la taille de notre échantillon, le trastuzumab semble anodin pour les patientes âgées bien sélectionnées.

RÉFÉRENCES

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013
- [2] Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, Nik-Zainal S, Martin S, Varela I, Bignell GR, Yates LR, Papaemmanuil E, Beare D, Butler A, Cheverton A, Gamble J, Hinton J, Jia M, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, Lau KW, McLaren S, McBride DJ, Menzies A, Mudie L, Raine K, Rad R, Chapman MS, Teague J, et al.: The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*, 486:400-404, 2012
- [3] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-1672, 2005
- [4] Ravdin PM, Chamness GC: The c-erbB-2 protooncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: A paradigm for the development of other macromolecular markers—A review. *Gene* 159:19-27, 1995
- [5] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005

- [6] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365:1273-1283, 2011
- [7] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-820, 2006
- [8] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 7:153, 2007
- [9] Yeh ET, Bickford CL: Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 53: 2231-2247, 2009
- [10] Ewer MS, O'Shaughnessy JA: Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer* 7:600-607, 2007
- [11] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:719-726, 2002
- [12] Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al: Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: Final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 27: 5685-5692, 2009

- [13] 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* 23:7811-7819, 2005
- [14] Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al: Longterm cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: The MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 24:4107-4115, 2006
- [15] Chen J, Long JB, Hurria A, et al: Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 60:2504-2512, 2012
- [16] Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al: Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 30: 3792-3799, 2012
- [17] Society AC: Breast Cancer Facts and Figures 2011-2012
- [18] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11): 783-92

- [19] Ewer MS¹, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7820-6.
- [20] Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:S5. Abstract no. 3.
- [21] Ewer SM¹, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-67.
- [22] 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)27:2638–2644.
- [23] Tan-Chiu E¹, 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 Nov 1;23(31):7811-9.

- [24] Fox KF. Et al . The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. Br J Cancer. 2006 Nov 20;95(10):1454. Epub 2006 Oct 24.
- [25] Keefe DL et al. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. Cancer. 2002 Oct 1;95(7):1592-600.
- [26] Mariana Chavez-MacGregor, Ning Zhang, Thomas A. Buchholz, Yufeng Zhang, Jiangong Niu, Linda Elting, Benjamin D. Smith, Gabriel N. Hortobagyi, and Sharon H. Giordano. Trastuzumab-Related Cardiotoxicity Among Older Patients With Breast Cancer. JCO, November 12, 2013.
- [27] Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L et al. Trastuzumab related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. Ann Oncol 2012; 23: 897–902.
- [28] G. Zucchini, A. Bernardi, A. Martoni & C. Zamagni. Tolerability and activity of trastuzumab in elderly patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Annals of Oncology 24: 264–267, 2013

ANNEXE

ANNEXE A : CLASSIFICATION DE LA NYHA

Classe I : Pas de limitation, l'activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue anormale, de dyspnée ou de palpitations.

Classe II : Limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations ou une dyspnée.

Classe III : Réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes.

Classe IV : Impossibilité de poursuivre une activité physique sans gêne : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont présents, même au repos, et la gêne est accrue par toute activité physique.