

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Université Constantine 3
Faculté De Médecine
Département De Pharmacie

جامعة قسنطينة
كلية الطب
دائرة الصيدلة



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

Thème

**Evaluation de la toxicité cardiaque du
Trastuzumab dans le cancer du sein
non métastatique**

Réalisé par :

- Tibourtine Lidia Lilia
- Bouras Abdelhalim

Encadré par :

- Dr LAOUAR NARRIMAN Maitre assistante en oncologie.

Membres de jury :

- Dr ZERROUK DALAL Maitre assistante en oncologie.
- Dr AYADI AMIRA Maitre assistante en pharmacologie

Année universitaire : 2019 -2020

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

DEDICACES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ANNEXES

INTRODUCTION.....1

PREMIERE PARTIE: PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1: Cancer du sein

I. Rappel anatomo-histologique du sein.....	2
II. Physiologie du sein.....	4
III. Définition du cancer du sein.....	4
IV. Histoire naturelle du cancer du sein	5
V. Epidémiologie.....	5
VI. Prévention et dépistage.....	8
VII. Diagnostic	9
1. Examen clinique	9
2. Examens paracliniques.....	9
2.1 Mammographie.....	9
2.2 Echographie mammaire.....	10
2.3 L'IRM mammaire.....	10
3. L'examen histologique.....	10
VIII. Bilan d'extension.....	14
IX. Classification TNM et stadification.....	15
X. Les facteurs pronostiques du cancer du sein.....	16
XI. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein.....	18
A. Les traitements non médicamenteux.....	18
1. Chirurgie.....	18
2. Radiothérapie.....	18

B. Les traitements médicamenteux	19
1. Chimiothérapie.....	19
2. Hormonothérapie.....	20
3. Thérapies ciblées.....	20
C. Stratégies thérapeutiques	21
 Chapitre 2: HER2 dans le cancer du sein	
I. Rappels fondamentaux sur les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs	24
1. Structure.....	24
2. Mécanisme d'activation.....	25
II. HER2	27
1. La place de l'amplification sur la surexpression HER2 dans la cancérogenèse.....	27
2. La place de la voie de signalisation HER2 dans la physiologie cardiaque....	28
3. Méthodes de détermination du statut HER2.....	29
3.1 L'immunohistochimie (IHC).....	29
3.2 L'hybridation in situ (ISH).....	30
 Chapitre 3: Trastuzumab	
I. Trastuzumab	31
a. Définition.....	31
b. Développement.....	31
II. Pharmacologie du Trastuzumab	31
1. Indication.....	31
2. Pharmacocinétique du trastuzumab.....	32
3. Mécanisme d'action du Trastuzumab.....	34
4. Mode d'administration et posologie.....	34
5. Profil de tolérance.....	36
6. Contre-indication.....	37
7. Grossesse et allaitement.....	37
8. Mécanismes de résistance au Trastuzumab.....	38
III. Cardiotoxicité du Trastuzumab	41
1. Effet d'inhibition de l'HER2 sur les Cardiomyocytes.....	41

2. Surveillance de la fonction cardiaque au cours du traitement par Trastuzumab	41
3. Méthodes de la surveillance cardiaque	42
4. Conduite à tenir devant une cardiotoxicité liée au Trastuzumab	42
IV. Les autres médicaments ciblant l'HER2	43
DEUXIEME PARTIE: REVUE DE LITTERATURE	
I. INTRODUCTION	48
II. DISCUSSION	48
A. Efficacité et cardiotoxicité du Trastuzumab en adjuvant	48
B. Efficacité et cardiotoxicité du Trastuzumab en néo-adjuvant	60
C. Cardiotoxicité de l'association trastuzumab-anthracycline	62
D. Efficacité et cardiotoxicité en double blocage de HER2	63
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE	66
ANNEXES	
RESUME	
ABSTRACT	

RESUME

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le domaine extracellulaire de l'oncoprotéine HER2, qui a révolutionné la prise en charge du cancer du sein à toutes les phases de la maladie. Son utilisation en adjuvant et en néo-adjuvant est un standard international. Sa potentielle toxicité cardiaque, est expliquée en partie par le rôle que joue le complexe neuréguline1/HER2 dans la réponse du myocarde aux stress physiologiques; et impose, par conséquent l'application d'un monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEV) avant, pendant et après le traitement.

Notre travail a pour objectif de revoir les données de la littérature sur la tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant et en néo-adjuvant chez des patientes ayant un cancer du sein HER2+, à partir des principaux essais internationaux.

Dans les différentes études, le trastuzumab était responsable d'une cardiotoxicité asymptomatique, défini par une baisse de la FEVG de plus de 10%, dans 4.1 à 27% des cas, et d'une cardiotoxicité symptomatique dans 2% des cas; la durée d'exposition au trastuzumab semblait augmenter le risque de développer cette toxicité.

L'évaluation systématique de la fonction cardiaque dans ces études avait permis de mieux comprendre la nature de cette complication, qui apparaissait sous forme d'une dysfonction ventriculaire gauche, le plus souvent asymptomatique et réversible chez la majorité des patients. En plus du monitoring cardiaque régulier, une meilleure connaissance des facteurs de risque, et des mesures préventives pourraient réduire d'avantage l'incidence de cette toxicité.

En conclusion, les essais cliniques avaient montré que la cardiotoxicité induite par le trastuzumab était généralement asymptomatique, réversible et gérable, sous réserve d'une surveillance cardiaque systématique et régulière avant, pendant et après fin du traitement. Ces études cliniques avaient été étalées sur une grande période de suivi avec un grand nombre de patientes, ce qui avait abouti à des résultats concluants.

Mots clés: « cancer du sein », « HER2-positif », « Trastuzumab » et « tolérance cardiaque ».

Abstract

Trastuzumab is a monoclonal antibody targeting the extracellular domain of the HER2 oncoprotein, which has revolutionized the management of breast cancer in all stages of the disease. Its potential cardiac toxicity is explained in part by the role played by the neuregulin1/HER2 complex in the myocardial response to physiological stresses; and therefore requires the application of systematic monitoring of the left ventricular ejection fraction (LVEF) before, during and after treatment.

Our work aims to review data, based on major international trials. Which have studied the myocardial toxicity of trastuzumab in adjuvant and neo-adjuvant siting, for patient with HER2 overexpressing tumors.

In various studies, trastuzumab was responsible for asymptomatic cardiac toxicity, which was defined as a decrease in LVEF of more than 10%, in 4.1 to 27 % of cases, and symptomatic cardiac toxicity in 2% of cases.

Longer exposure to trastuzumab appears to increase the risk of this toxicity. The evaluation of myocardial function in these studies sheds light on the nature of these complications, which appeared as left ventricular dysfunction, and are often asymptomatic and curable in the majority of patients. In addition to regular cardiac monitoring, knowledge of a risk factors and preventive measures can reduce the incidence of this damage.

In conclusion, clinical trials have shown that cardiac damage caused by trastuzumab was generally asymptomatic, curable and manageable, and subject to regular and systematic cardiac monitoring before, during and after stopping treatment. These clinical studies spread over a large follow-up period with a large number of patients, with conclusive results.

Key words: "breast cancer", "HER2 positive", "trastuzumab" and "cardiac tolerance".

ملخص

Trastuzumab هو جسم مضاد أحادي النسيلة يستهدف المستقبل الخارجي في الخلية للبروتين الورمي HER2 ، والذي أحدث ثورة في معالجة سرطان الثدي في جميع مراحل المرض. يعتبر استخدامه كعامل مساعد و كعامل مساعد قبلي أصبح معيار عالمي. إن تفسر تضرر القلب المحتملة جزئياً حتماً يعود الى الدور الذي يلعبه المعقد / neuregulin1 HER2 في استجابة عضلة القلب للضغوط الفسيولوجية؛ وبالتالي يتطلب تطبيق المراقبة المنتظمة لنسبة ضخ الدم في القلب (LVE) قبل، أثناء وبعد العلاج.

يهدف عملنا إلى مراجعة البيانات الواردة في الدراسات حول تحمل عضلة القلب للتراستوزوماب كمساعد وكمساعد قبلي في مرض سرطان الثدي HER2+، بناءً على التجارب الدولية الرئيسية.

في الدراسات المختلفة، كان تراستوزوماب مسؤولاً عن السمية القلبية بدون أعراض، والتي تم تعريفها على أنها انخفاض في LVEF بأكثر من 10 ٪، في 4.1 إلى 27 ٪ من الحالات، وسمية القلب المصحوبة بأعراض في 2 ٪ من الحالات.

يبدو أن طول فترة التعرض للتراستوزوماب يزيد من خطر الإصابة بهذه السمية. تقييم عمل عضلة القلب في هذه الدراسات القى الضوء على طبيعة هذه المضاعفات، والتي ظهرت على أنها خلل وظيفي في البطين الأيسر، وغالباً ما تكون بدون أعراض وتكون قابلة للشفاء على غالبية المرضى. بالإضافة إلى المراقبة المنتظمة للقلب، فإن المعرفة التشخيص الجيد، والتدابير الوقائية يمكن أن تقلل من حدوث هذا الضرر.

في الختام، أظهرت التجارب السريرية أن الأضرار القلبية التي يسببها التراستوزوماب كانت بشكل عام بدون أعراض، ويمكن الشفاء منها والتحكم فيها، من خلال الخضوع للمراقبة المنتظمة للقلب قبل، أثناء وبعد إنهاء العلاج. انتشرت هذه الدراسات السريرية على مدى فترة متابعة طويلة على عدد كبير من المرضى، مما أسفر عن نتائج حاسمة.

الكلمات المفتاحية: "سرطان الثدي"، "HER2 إيجابي"، "تراستوزوماب" و "تحمل القلب".