

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة صالح بوبنيدر قسنطينة 3  
Université Salah Boubnider Constantine 3



Faculté De Médecine

Département De  
Pharmacie



كلية الطب

قسم الصيدلة

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

Thème

La tolérance cardiaque du Trastuzumab en adjuvant dans le cancer du sein  
surexprimant l'oncoprotéine HER2

Présenté par :

- Goumidi Mohammed Amir
- Bouras Mehdi
- Boudjatite Daoud

Encadré par :

- Pr.k.Boudaoud

SESSION JUILLET 2017

## Sommaire

Première partie : Étude théorique .....	1
1- Introduction : .....	1
2- Cancer du sein : .....	2
2-1.Epidémiologie : .....	2
2-2.Facteurs de risque: .....	4
2-2-1.Facteurs hormonaux endogènes: .....	4
2-2-2.Facteurs hormonaux exogènes: .....	4
2-2-3.Facteurs liés à la reproduction: .....	4
2-2-4.Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires: .....	4
2-2-5.Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition: .....	5
2-3.Diagnostic : .....	5
2-3-1.Circonstance de découverte: .....	5
2-3-2.Examen clinique: .....	6
2-3-3.Exploration paraclinique: .....	7
2-4.Pronostique: .....	8
2-4-1.Facteurs anatomopathologiques: .....	8
2-4-2.Facteurs biologiques : .....	9
2-5. Modalités thérapeutiques : .....	10
2-5-1.Chirurgie: .....	10
2-5-2.Radiothérapie : .....	10
2-5-3.Chimiothérapie anticancéreuse: .....	10
2-5-4.Hormonothérapie: .....	11
2-5-5. Thérapie ciblée : .....	11
2-5-6.Surveillance: .....	14
3-Characteristique du trastuzumab : .....	14
3-1.Mécanisme d'action : .....	15
3-2.Indications : .....	16
3-3.Profil pharmacocinétique : .....	16
3-4.Administration et posologie : .....	17

3-4-1.Traitement palliatif lors de cancer du sein métastatique :.....	17
3-4-2.Traitement adjuvant lors de cancer du sein au stade précoce :.....	18
3-4-3.Traitement néo-adjuvant lors de cancer du sein au stade précoce : .....	20
3-5.Effets indésirables : .....	21
3-6.Interactions médicamenteuse : .....	21
3-7.Groupes à risque et mesures de précaution :.....	22
3-8.Indications sur l'opportunité et l'aspect économique :.....	22
3-9.Evaluation : .....	22
<b>4.TOXICITE DES AGENTS ANTI-CANCEREUX:</b> .....	<b>23</b>
4-1. Effets indésirables communs: .....	23
4-1-1.Toxicité liée à leur effet anti-prolifératif :.....	23
4-1-2. Toxicité retardée : .....	24
4-2. Effets indésirables cardio-vasculaires: .....	24
4-2-1. Toxicité de la chimiothérapie:.....	25
4-2-2.Toxicité de la radiothérapie: .....	26
4-2-3.Toxicité de l'hormonothérapie: .....	28
4-2-4.Toxicité des thérapeutiques ciblées: .....	28
Deuxième partie : Étude pratique .....	30
1-Objectifs de l'étude : .....	30
2-Patientes et méthodes : .....	31
2-1.Critères d'inclusion : .....	31
2-2.Critères de non inclusion : .....	31
2-3.Collecte des données : .....	31
2-4.Analyse statistique : .....	32
<b>3-RESULTATS :</b> .....	<b>32</b>
3-1.Caractéristiques des patientes et de la maladie : .....	32
3-1-1.Profil épidémiologique des patientes :.....	32
3-1-2.Caractéristiques de la maladie : .....	35
3-2.Attitude thérapeutique : .....	37
3-2-1.Chirurgie : .....	37
3-2-2.Radiothérapie : .....	37

3-2-3.Chimiotherapie : .....	37
3-3.Tolérance cardiaque du trastuzumab : .....	38
3-3-1.Technique de mesure : .....	38
3-3-2.Cardiotoxicité: .....	39
4-Analyse des resultats : .....	39
5-Discussion: .....	39
Conclusion : .....	43
Resumé : .....	43
RÉFÉRENCES : .....	45
ANNEXES : .....	54

### Liste des tableaux :

Tableau I : Résumé de cinq études.....	20
TableauII : Répartition des patients selon les tranches d'age.....	33
TableauIII : Répartition des patientes ayant une FEV < 50% en fontion de l'age.....	33
TableauIV : Répation des patientes selon l'indice de masse corporelle (IMC) .....	34
Tableau V : Répartition des patientes ayant une cardiotoxicité par le trastuzumab en fonction d'age dans l'étude de NSABP b31 .....	41

### Liste des figures :

Figure 1:cancer le plus fréquent chez la femme partout dans le monde [ parkin et al Int J Cancer 2001].....	2
Figure 2: le taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein .....	3
Figure 3: les formes de cancers les plus fréquents chez la femme en algérie .....	3
Figure 4 : la répartition des cancers par tranches d'ages.....	4
Figure 5: Mécanisme d'action du trastuzumab .....	15
Figure 6 : Répartition des patientes selon les tranches d'age.....	33
Figure 7: Répartition des patientes selon l'activité génitale des patientes .....	34
Figure 8 : Répartition des patientes selon la localisation de la maladie .....	35
Figure 9 : Répartition des patientes selon la taille tumorale.....	36
Figure 10 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	36
Figure 11 : Répartition des patientes selon le type de la chirurgie.....	37
Figure 12 : Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie .....	38

## **Conclusion :**

L'utilisation du Trastuzumab constitue un progrès indiscutable dans le traitement du cancer sein HER2 surexprimé. Sa tolérance cardiaque dans notre étude rejoint celle rapportée par la littérature.

La cardiotoxicité liée à l'administration du Trastuzumab apparaît sous forme d'un dysfonctionnement de la fonction ventriculaire gauche, le plus souvent asymptomatique et réversible chez la majorité des patients. Elle doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en oeuvre pour tenter de réduire ce risque.

Une meilleure connaissance de facteurs de risque de cette cardiotoxicité, ne peut être réaliser que par une surveillance adéquate. L'instauration des mesures de prévention doivent être prises en compte.

Le développement de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques est indispensable pour réduire cette cardiotoxicité.

## **Resumé :**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le domaine extracellulaire dirigé contre l'oncoprotéine HER2, qui a révolutionné la prise en charge du cancer du sein quelle que soit la phase de la maladie . Son utilisation en adjuvant est un standard international. La toxicité limitante de ce médicament est cardiaque, avec risque d'insuffisance cardiaque congestive d'où le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant et pendant le traitement, Une interruption temporaire du trastuzumab sera proposée si FEVG <50% et /ou diminution de plus de 10%.

L'objectif de notre travail consistait à l'évaluation rétrospective de la tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant l'oncoprotéine HER2, traitées au service d'oncologie médicale du Centre hospitalo-universitaire Dr Benbadis de Constantine durant la période 2014.

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide du logiciel Excel .Pour détecter une cardiotoxicité sous Trastuzumab, la FEVG a été mesurer pour chaque patiente par échocardiographie : Valeur FEV initiale ,Moyenne FEV après Chimiothérapie , FEV Avant Trastuzumab, FEV à la

9<sup>ème</sup> cure du Trastuzumab ,FEV après Trastuzumab, FEV avant radiothérapie, FEV après radiothérapie ,FEV après fin du Traitement .

Les résultats de notre travail montre une diminution de la FEVG <50% chez deux patientes (8%) qui avaient un âge moins de 50 ans et un IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> cependant ; elles avaient reçus une dose cumulée d'anthracyclines inférieure à 300mg/m<sup>2</sup> et une chimiothérapie à base de doxorubicine .

La cardiotoxicité liée à l'administration du Trastuzumab apparaît sous forme d'un dysfonctionnement de la fonction ventriculaire gauche, le plus souvent asymptomatique et réversible chez la majorité des patients. Elle doit alerter le corps médical et le pousser à tout mettre en oeuvre pour tenter de réduire ce risque.

### **Abstract :**

Trastuzumab is a monoclonal antibody Targeting the extracellular domain Directed against oncoprotein HER2 , Which has revolutionized the management of breast cancer Regardless of the phase of the disease . Its use as an adjuvant is an international standard .The limiting toxicity of this drug is cardiac , With risk of congestive heart failure Hence the systematic monitoring of the left ventricular ejection fraction before and during treatment .

A temporary interruption of trastuzumab will be proposed in LVEF <50% and / or decreased by more than 10%.

The objective of our work was to evaluate retrospectively the cardiac tolerance of trastuzumab as an adjuvant in patients with breast cancer overexpressing oncoprotein HER2,Treated at the Medical Oncology Department of the University Hospital Center doctor Benbadis of Constantine During the period 2014 .

The variables studied were collected from the medical records of the patients using Excel .To detect cardiotoxicity under Trastuzumab,The LVEF was measured for each patient by echocardiography : Initial LVEF, LVEF after chemotherapy, LVEF Before Trastuzumab, LVEF in the 9<sup>th</sup> course of Trastuzumab, LVEF after Trastuzumab, LVEF before radiotherapy, LVEF after radiotherapy, LVEF after end of treatment.

The results of our work showed a decrease in LVEF <50% in two patients (8%) who were under 50 years of age and a BMI between 25 and 30 kg / m<sup>2</sup>; They had received

a cumulative dose of anthracyclines less than 300mg / m<sup>2</sup> and a doxorubicin-based chemotherapy.

The cardiotoxicity associated with the administration of Trastuzumab appears as a dysfunction of left ventricular function, mostly asymptomatic and reversible in the majority of patients. It must alert the medical profession and urge it to do everything possible to try to reduce this risk.

## RÉFÉRENCES :

[1]- [D. HAMMOUDA, A. BOUHADEF, N. AIT-HAMADOUCHE. Le cancer du sein à Alger : profil épidémiologique et facteurs de risque. Données du registre des tumeurs d'Alger 1993-2001.]

[2]- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, GLOBOCAN Mortality and Prevalence Worldwide, IARC. Cancer Incidence 2002]

[3]- [Carraway 3rd KL, Weber JL, Unger MJ et al. Neuregulin-2, a new ligand of erbB3/erbB4-receptor tyrosine kinases. Nature 1997 ; 387 :512-6.]

[4]- [Schroeder W, Lee DC. Dynamic expression and activation of erbB receptors in the developing mouse mammary gland. Cell growth differ. 1998 ;9 :451-64.]

[5]- [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).]

[6]- [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,]

[7]- [Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A metaanalysis of published randomized trials. BMC Cancer 7:153, 2007]

[8] - [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