

# TABLE DES MATIÈRES

---

Liste des abréviations.....	1
Introduction.....	2
<b>Partie 1 : Cancers du sein : de la chimiothérapie cytotoxique au trastuzumab.....</b>	<b>4</b>
1) Cancers du sein .....	4
A) Définition des cancers du sein .....	4
1) Facteurs de risques .....	4
2) Épidémiologie des cancers du sein en France .....	5
B) Classifications des cancers du sein.....	7
1) Classification histologique .....	7
2) Classification moléculaire .....	9
C) Implication de la protéine HER2 dans les cancers du sein .....	11
1) Description et activation de la protéine HER2 .....	11
2) Détermination du statut HER2 .....	13
2) Prise en charge thérapeutique des cancers du sein .....	14
A) Traitements locorégionaux .....	15
1) Chirurgie.....	15
2) Radiothérapie .....	16
B) Traitements systémiques .....	17
1) Chimiothérapies cytotoxiques .....	17
2) Thérapies ciblées .....	18
3) Utilisation du trastuzumab dans les cancers du sein HER2 positif .....	25
A) Place du trastuzumab dans la stratégie thérapeutique .....	25
1) Cancer du sein précoce.....	25
2) Cancer du sein métastatique .....	26
B) Trastuzumab par voie intraveineuse.....	27
1) Présentation.....	27
2) Modalités d'administration .....	28
3) Profil de tolérance .....	29
C) Trastuzumab par voie sous-cutanée .....	33
1) Présentation.....	33
2) Modalités d'administration .....	34
3) Profil de tolérance .....	35
<b>Partie 2 : Impacts organisationnels et économiques de l'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée .....</b>	<b>38</b>
1) Organisation de l'hôpital de jour d'oncologie – hématologie au CHITS.....	38
A) Organisation générale de l'hôpital de jour d'oncologie – hématologie .....	38
B) Organisation du circuit du trastuzumab administré par voie sous-cutanée.....	40
1) Surveillance cardiaque réalisée au CHITS .....	40
2) Surveillance cardiaque réalisée à l'extérieur.....	41

2) Enquête régionale observationnelle rétrospective .....	42
A) Contexte – Objectif.....	42
B) Enquête régionale observationnelle rétrospective .....	42
C) Résultats .....	44
3) Impact économique de l’administration sous-cutanée du trastuzumab au CHITS .....	46
A) Dépenses réelles du CHITS sur l’année 2016 .....	47
B) Estimation des dépenses si administration exclusive par voie sous-cutanée ....	48
C) Estimation des dépenses si administration exclusive par voie intraveineuse ....	48
 <b>Partie 3 : Discussion autour de l’administration du trastuzumab par voie sous-cutanée ...</b>	<b>51</b>
 Conclusion .....	59
 Annexe.....	60
Liste des illustrations.....	61
Liste des tableaux.....	62
Bibliographie .....	63

## Liste des abréviations

---

### A

ADCC : *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*  
ADN : acide désoxyribonucléique  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ARS : agence régionale de santé  
ASH : agent de service hospitalier  
ATU : autorisation temporaire d'utilisation

### B

BRCA : *breast cancer*

### C

CCIS : carcinome canalaire *in situ*  
CDK : *cyclin-dependent kinases*  
CEPS : comité économique de produits de santé  
CHITS : centre hospitalier intercommunal Toulon – La Seyne-sur-Mer  
CLIS : carcinome lobulaire *in situ*  
CSP : code de la santé publique

### D

DCI : dénomination commune internationale  
DGOS : direction générale de l'offre de soins

### E

EGF : *epidermal growth factor*  
EGFR : *epidermal growth factor receptor*  
EI : événements indésirables  
EIG : événements indésirables graves  
ErbB : *erythroblastic leukemia viral oncogene homolog B*

### F

FISH : hybridation fluorescente *in situ*  
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

### G

GHS : groupe homogène de séjour  
GnRH : *gonadotropin releasing hormone*

### H

HannaH : *enHANced treatment with NeoAdjuvant Herceptin*  
HDJ : hospitalisation de jour  
HER : *human epidermal growth factor receptor*

### I

ICC : insuffisance cardiaque congestive  
IHC : immunohistochimie  
IV : intraveineux

### M

MAP : *mitogen-activated protein*  
MEC : matrice extra-cellulaire  
MERRI : mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation  
mTOR : *mammalian target of rapamycin*

### N

NCI CTCAE : *common terminology criteria for adverse events* du *national cancer institute*  
NYHA : *New York heart association*

### O

OMéDIT : observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques  
OMS : organisation mondiale de la santé

### P

PBRER : *periodic benefit risk evaluation report*  
PI3K : phosphoinositide 3-kinase  
PrefHer : *preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab*  
PSUR : *periodic safety update report*  
PUI : pharmacie à usage intérieur

### R

RCP : résumé des caractéristiques du produit  
RE : récepteur aux œstrogènes  
RP : récepteur à la progestérone

### S

SC : sous-cutané

### T

T2A : tarification à l'activité  
TSM : taux standardisés monde

### U

URCC : unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques

### V

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

## Introduction

---

Avec 1,7 million de nouveaux cas par an, les cancers du sein demeurent les cancers féminins les plus fréquents dans le monde, représentant actuellement un cancer sur quatre chez les femmes. Ils restent la principale cause de mortalité par cancer chez les femmes, avec près de 522 000 décès comptabilisés sur l'année 2012.<sup>(1,2)</sup>

En France, les cancers du sein concernent majoritairement la population féminine et restent également les cancers féminins les plus observés.<sup>(3)</sup> Bien que leur incidence semble stabilisée, ils représentent aujourd'hui la première cause de décès par cancer chez les femmes, constituant ainsi un véritable enjeu de santé publique.<sup>(4)</sup>

Néanmoins, la mortalité qui leur est imputée tend à diminuer depuis plusieurs années, d'une part, grâce à la mise en place du dépistage systématique, qui permet un diagnostic plus précoce et d'autre part, grâce à l'amélioration des traitements proposés, notamment en situation adjuvante.<sup>(4,5)</sup>

En effet, les outils récemment développés en biologie moléculaire ont contribué à l'identification d'altérations géniques au sein des cellules cancéreuses. La description génique et biologique des tumeurs a permis la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs moléculaires, qui constituent de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, et donc des marqueurs prédictifs de réponse aux traitements.<sup>(6,7)</sup> De ce fait, la caractérisation moléculaire des tumeurs est devenue un critère primordial dans le choix de la stratégie thérapeutique, qui ne repose plus seulement sur le type histologique et le stade du cancer. L'émergence des thérapies ciblées anticancéreuses a ainsi profondément marqué le domaine de la sénio-cancérologie ces dernières années. En effet, ces nouveaux médicaments à activité antitumorale ciblent un événement moléculaire précis, dont le rôle s'avère déterminant dans le développement du cancer. La thérapeutique proposée est alors adaptée au profil génétique de la tumeur des patientes, ouvrant l'ère de la médecine personnalisée.<sup>(6,8)</sup>

Les thérapies ciblées viennent donc compléter l'arsenal thérapeutique existant en cancérologie et sont désormais prescrites de manière conventionnelle en situation adjuvante, néoadjuvante ou métastatique. Les bénéfices cliniques de ces nouvelles options thérapeutiques ont permis une véritable amélioration de la prise en charge thérapeutique

de certains cancers du sein, notamment ceux surexprimant l'oncogène membranaire *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2).<sup>(9)</sup>

Le trastuzumab, commercialisé sous le nom d'Herceptin®, est un anticorps monoclonal qui vise spécifiquement le récepteur HER2. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein HER2 positif et dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif.<sup>(10)</sup>

Initialement développé pour une administration par voie intraveineuse (IV), le trastuzumab est également disponible, en France, depuis 2014, sous une nouvelle formulation permettant une administration par voie sous-cutanée (SC). L'arrivée de cette nouvelle forme galénique, présentée comme une alternative potentielle à la voie IV dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, a suscité quelques réflexions concernant l'évolution des pratiques de prise en charge thérapeutique globale de ces cancers du sein et l'accompagnement des patientes. En effet, la formulation pour administration SC offre aux patientes un plus grand confort, avec un temps d'administration réduit à 5 minutes et garantit un gain de temps pour le personnel hospitalier (médical et paramédical).<sup>(11,12)</sup>

Pourtant, au vu des résultats obtenus lors des études cliniques, la survenue de réactions liées à l'administration du trastuzumab existe également pour la voie SC.<sup>(13)</sup> Il est d'ailleurs précisé, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), qu'une prémédication peut être utilisée afin de réduire le risque d'apparition d'événements indésirables (EI).<sup>(14)</sup> De plus, le laboratoire impose une surveillance hospitalière post-injection, identique à celle déterminée pour la voie IV.<sup>(10,14)</sup>

Ce travail se concentrera exclusivement sur la population féminine.

Dans une première partie, nous exposerons quelques généralités, en décrivant d'abord les différents types de cancers du sein et les principaux traitements disponibles aujourd'hui. Puis nous détaillerons davantage l'utilisation du trastuzumab afin de comprendre la place qu'il occupe dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein HER2 positif. Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux impacts organisationnels et économiques de la formulation pour administration SC du trastuzumab. Enfin, nous discuterons des difficultés de concilier à la fois l'optimisation de l'organisation de l'hospitalisation de jour (HDJ) et le cadre réglementaire concernant les modalités de surveillance du trastuzumab.

## Partie 1 : Cancers du sein : de la chimiothérapie cytotoxique au trastuzumab

---

Le cancer du sein existe sous des formes très variées, de par sa présentation clinique, sa localisation, son étendue, l'âge de la patiente au moment du diagnostic, etc. La connaissance des différentes formes de la maladie semble essentielle pour comprendre la stratégie thérapeutique proposée.

### 1) Cancers du sein

#### A) Définition des cancers du sein

Le sein se caractérise par une sensibilité particulière au processus de cancérisation, par l'importance du nombre de cellules en différenciation qu'il comporte et par l'évolution constante de son architecture, notamment chez la femme, sous l'influence d'hormones et de certains facteurs de croissance.<sup>(15)</sup>

Un cancer du sein est une tumeur maligne, c'est-à-dire une masse tissulaire formée par la prolifération anarchique de cellules anormales, qui se développe au niveau de la glande mammaire.<sup>(16)</sup>

### 1) Facteurs de risques

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, dont le développement reste complexe, lié à des interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés. Certains d'entre eux sont constitutionnels, c'est-à-dire propres à chacun : le sexe féminin, l'âge avancé, les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, la durée de la période d'activité génitale, incluant indirectement le nombre de grossesses, la durée de l'allaitement, etc.<sup>(2,17)</sup> En revanche, d'autres facteurs de risques sont environnementaux, tels que le mode de vie, la consommation d'alcool, l'exposition massive et prolongée aux rayons X, etc.<sup>(2)</sup>

Des incertitudes persistent aujourd'hui quant à l'implication et au poids de plusieurs de ces facteurs.<sup>(18)</sup>

Un nombre élevé de cancers du sein dans une même famille, impactant plusieurs générations et survenant à un âge jeune sont des éléments évocateurs d'une composante génétique. En effet, 5 à 10 % des cancers du sein sont considérés comme étant héréditaires.<sup>(19)</sup>

Les principaux gènes responsables, connus aujourd'hui, sont les gènes suppresseurs de tumeur *breast cancer* (BRCA) 1 et 2, qui expliquent jusqu'à 20 % des cas familiaux, ainsi que le gène PALB2, découvert plus récemment.<sup>(19,20)</sup> Les patientes présentant les caractéristiques précédemment citées doivent être adressées à une consultation spécifique d'oncogénétique afin de suivre des mesures de prévention et de dépistage particulièrement efficaces dans cette sous-population à très haut risque.

## 2) Épidémiologie des cancers du sein en France

Les données épidémiologiques actuelles des cancers du sein résultent des actions récemment instaurées, telles que le dépistage systématique chez les femmes âgées de 50 à 74 ans, et des progrès thérapeutiques réalisés au cours des dernières années.

- **Incidence**

En France, tous sexes confondus, le cancer du sein se place au deuxième rang des cancers incidents, après le cancer de la prostate, avec 54 062 nouveaux cas projetés en 2015.<sup>(4)</sup> (Figure 1)

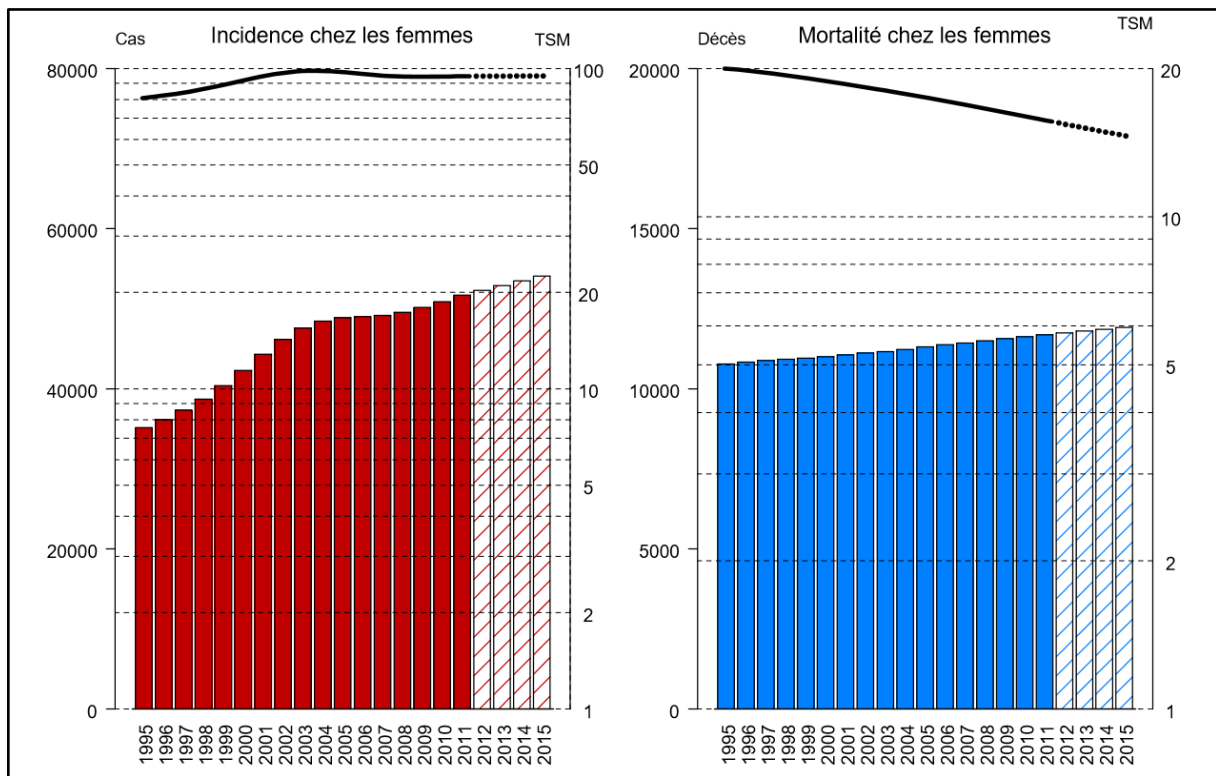
Il représente également le cancer féminin le plus fréquent, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.<sup>(3)</sup> En effet, 31,5 % de l'ensemble des cancers incidents féminins sont des cancers du sein. Plus d'un nouveau cas sur deux de cancer du sein apparaît chez une femme âgée de 50 à 74 ans.<sup>(3)</sup> Selon les estimations actuelles, une femme sur huit sera confrontée au cancer du sein au cours de sa vie.

Par ailleurs, environ 1 % de l'ensemble des cancers du sein survient chez l'homme. Il est souvent diagnostiqué tardivement, entraînant une centaine de décès chaque année.<sup>(21)</sup>

- **Mortalité**

La mortalité par cancer du sein représente 8 % de l'ensemble des décès par cancer, tous sexes confondus, soit 11 913 décès projetés en 2015. (Figure 1)

Chez la femme, il est responsable de 18,8 % des décès par cancer, restant ainsi le cancer féminin le plus meurtrier.<sup>(3,4)</sup>



**Figure 1 : Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres), et des taux standardisés monde correspondant (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez la femme de 1995 à 2015 en France métropolitaine<sup>(4)</sup>**

Le cancer du sein bénéficie, s'il est diagnostiqué suffisamment tôt, d'un pronostic à long terme relativement favorable avec une survie nette à 5 ans estimée actuellement à près de 84 %, passant ensuite à 74 % à 10 ans.<sup>(22)</sup>

Ainsi, la France se situe, à l'heure actuelle, parmi les pays européens affichant un taux d'incidence élevé de cancers du sein, mais un taux de mortalité relativement bas. Cette discordance entre incidence et mortalité s'explique par l'augmentation de l'exposition à certains facteurs de risques, par la mise en place du dépistage systématique, qui permet de diagnostiquer plus précocement les cancers, et enfin par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein.<sup>(23)</sup>



## B) Classifications des cancers du sein

La compréhension des mécanismes d'oncogenèse a permis d'identifier plusieurs sous-types de cancers du sein. En effet, les cancers du sein représentent un groupe hétérogène de tumeurs, dont l'appellation varie selon la localisation et l'étendue de la tumeur.

### 1) Classification histologique

La classification histologique, utilisée à l'heure actuelle par l'organisation mondiale de la santé (OMS), est principalement fondée sur les caractéristiques microscopiques des tumeurs, notamment sur le type cellulaire impliqué dans le processus de prolifération. Le type histologique du cancer du sein reste un élément important pour la stratégie thérapeutique et l'évaluation du pronostic.

Ainsi, deux principaux types histologiques ont été décrits : les tumeurs épithéliales, également appelées adénocarcinomes, qui sont les plus fréquentes, représentant 95 % des cancers du sein, et les tumeurs non-épithéliales, plus rares.<sup>(18)</sup>

Parmi les tumeurs épithéliales, deux sous-groupes sont habituellement différenciés : les carcinomes *in situ*, représentant environ 15 à 20 % des cancers du sein et les carcinomes dits infiltrants ou invasifs.<sup>(18)</sup>

Les carcinomes *in situ* se définissent par la prolifération maligne de cellules glandulaires restant au niveau du système ductulo-lobulaire, sans franchir la membrane basale. Il n'existe donc théoriquement pas de risque métastatique.<sup>(18)</sup> Selon l'origine des cellules tumorales, sont distingués le carcinome canalaire *in situ* (CCIS), représentant 85 à 90 % des carcinomes *in situ* ; et le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS), qui reste une lésion rare, représentant 10 à 15 % des carcinomes *in situ*, soit environ 0,5 à 3,8 % des cancers du sein.<sup>(24)</sup>

Par opposition aux carcinomes *in situ*, les carcinomes infiltrants envahissent le tissu conjonctif, générant alors un risque de métastases. Les carcinomes canauxiaux infiltrants représentent 80 % des carcinomes infiltrants tandis que les carcinomes lobulaires infiltrants représentent 4 % des carcinomes infiltrants.

D'autres types de carcinomes infiltrants, plus rares, ont été identifiés, tels que les carcinomes mucineux, les carcinomes médullaires, les carcinomes tubuleux, etc.<sup>(18)</sup> (Figure 2)

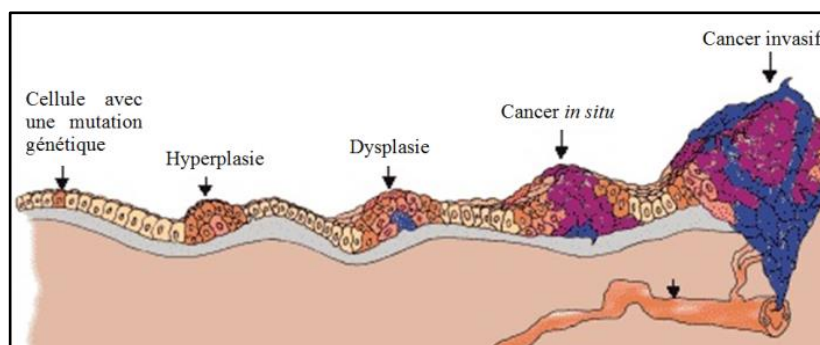


Figure 2 : Évolution naturelle d'un cancer<sup>(25)</sup>

À côté de ces tumeurs épithéliales, figurent le cancer du sein inflammatoire, dont l'évolution est relativement rapide et le pronostic sombre, et les autres tumeurs non épithéliales, représentant moins de 1 % de toutes les tumeurs malignes du sein, généralement issues des autres structures du sein (sarcomes phyllodes, sarcomes mésoenchymateux, angiosarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein, métastases intra-mammaires d'un autre cancer primitif). (Tableau 1)

Tableau 1 : Classification histologique de l'OMS

<b>Tumeurs épithéliales malignes :</b>
Carcinomes non infiltrants <i>in situ</i>
- intracanaux sans autre indication
- lobulaire <i>in situ</i>
Carcinomes infiltrants
- canalaire infiltrant sans forme commune
- canalaire infiltrant avec composante intracanaux prédominante
- lobulaire infiltrant
- mucineux
- médullaire
- papillaire
- tubuleux
- adénoïde kystique
- sécrétant
- apocrine
Carcinomes métaplasiques
- riche en glycogène
- à cellules en bague à chatons
- à cellules riches en lipides
- à différenciation neuro-endocrine
Maladie de Paget de mamelon
<b>Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives :</b>
Sarcomes phyllode
Carcinosarcome
<b>Autres tumeurs malignes :</b>
Mélanome
Angiosarcome
Autres sarcomes
Lymphomes
<b>Métastases intramammaires</b>

La dissémination métastatique du cancer du sein s'observe *via* les circulations lymphatiques et sanguines, générant l'apparition de foyers secondaires généralement situés au niveau des os, des poumons, du foie, du sein controlatéral ou encore du cerveau. (Figure 3)

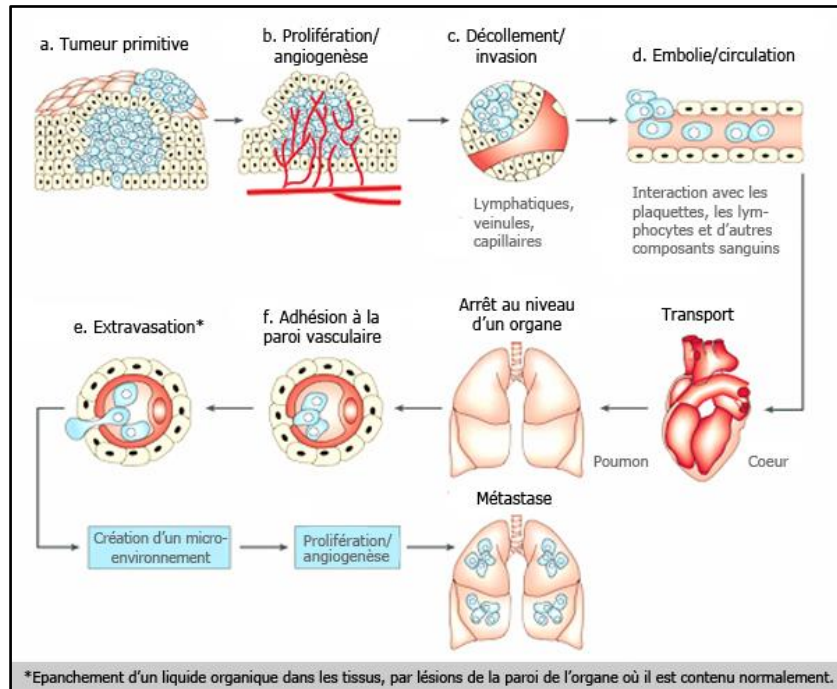


Figure 3 : Principales étapes de la formation d'une métastase<sup>(26)</sup>

## 2) Classification moléculaire

La classification histologique précédemment décrite s'avère aujourd'hui insuffisante pour traduire l'importante hétérogénéité biologique intra-tumorale des cancers du sein. Les progrès des analyses génomiques ont permis l'élaboration d'une classification moléculaire des cancers mammaires.<sup>(27)</sup>

Ainsi, les cancers du sein sont désormais caractérisés par l'expression ou l'absence d'expression à la surface de leurs cellules des récepteurs hormonaux stéroïdiens, parmi lesquels figurent les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP) et des récepteurs du facteur de croissance HER2.

Cette classification, présentant une valeur pronostique, compte cinq profils moléculaires différents : luminal A, luminal B, HER2 positif, *basal-like* et *normal-like*.<sup>(28)</sup> (Figure 4) Associée à la classification histologique initiale, elle devrait permettre une meilleure approche de la stratégie thérapeutique.<sup>(29,30)</sup>

Les cancers de profil luminal se caractérisent par une forte réceptivité aux hormones. Il existe deux sous-types : les cancers de type luminal A et de type luminal B, représentant respectivement 50 à 60 % et 10 à 20 % des cancers du sein.<sup>(31)</sup>

Les cancers de type luminal A n'expriment pas le récepteur HER2 et présentent des caractéristiques peu prolifératives. Ils sont dits hormonosensibles : le traitement comporte généralement une hormonothérapie seule.<sup>(32)</sup>

Les cancers de type luminal B se différencient par une expression plus faible des récepteurs hormonaux stéroïdiens et une prolifération plus importante. De plus, la surexpression du récepteur HER2 est possible. Ces cancers bénéficient souvent de l'association chimiothérapie et hormonothérapie, voire de thérapies ciblées anti-HER2.<sup>(32)</sup>

Les tumeurs surexprimant le récepteur HER2 sont détectées dans 15 à 20 % des cas. Les récepteurs hormonaux ne sont généralement pas exprimés. La surexpression du récepteur HER2 constitue un facteur de mauvais pronostic, conférant à la tumeur une agressivité clinique et biologique. Cependant, la survie des patientes présentant ce type de cancer s'est grandement améliorée grâce à l'avènement des thérapies ciblées.<sup>(31,32)</sup>

Le profil *basal-like*, représentant 10 à 20 % des cancers du sein, est souvent assimilé au profil dit « triple négatif », caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et du récepteur HER2. En revanche, ces tumeurs expriment un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium. En réalité, 75 % des tumeurs de phénotype triple négatif sont des tumeurs de profil génomique basal, et 25 % sont de profils très différents (*claudin low basal, interferon rich*, moléculaire apocrine, etc), ce qui explique l'hétérogénéité de ce groupe. Ces tumeurs sont agressives et présentent un phénotype invasif.<sup>(31,32)</sup> Le traitement actuellement proposé repose sur la chimiothérapie.

Le profil *normal-like* représente seulement 5 à 10 % des cancers. Ces cancers sont également caractérisés par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et du récepteur HER2. Néanmoins, ils expriment certains gènes des tissus mammaires sains et adipeux.<sup>(31,33)</sup>

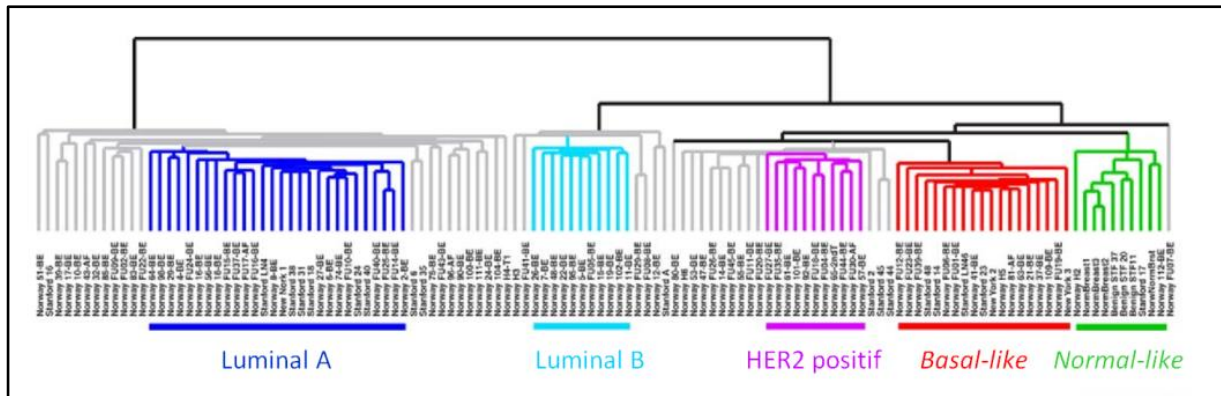


Figure 4 : Dendrogramme illustrant le regroupement des tumeurs en cinq sous-groupes<sup>(34)</sup>

Les différences génomiques entre ces profils sont relativement importantes, si bien qu'il est désormais admis de les considérer comme des maladies différentes.<sup>(35)</sup> (Tableau 2)

Tableau 2 : Différents types de profils moléculaires des cancers du sein

	Cancer luminal A	Cancer luminal B	Cancer HER2 positif	Cancer <i>basal-like</i>	Cancer <i>normal-like</i>
Fréquence	50 à 60 %	10 à 20 %	15 à 20 %	10 à 20 %	5 à 10 %
Expression des récepteurs hormonaux	RE ++ et/ou RP ++	RE + et/ou RP +	RE - et RP -	RE - et RP -	RE - et RP -
Expression de HER2	HER2 -	HER2 - ou HER2 +	HER2 +	HER2 -	HER2 -
Pronostic	Bon ++	Bon +	Mauvais	Mauvais	Mauvais
Stratégie thérapeutique	Hormonothérapie	Hormonothérapie et chimiothérapie	Chimiothérapie et thérapie ciblée	Chimiothérapie	Chimiothérapie

### C) Implication de la protéine HER2 dans les cancers du sein

La protéine HER2 appartient à la famille des HER, également dénommée *erythroblastic leukemia viral oncogene homolog B* (ErbB). Cette famille de récepteurs à activité tyrosine kinase comprend quatre récepteurs différents, qui partagent toutefois une grande homologie de structure primaire : l'EGFR (ErbB1 ou HER1), HER2 (ErbB2 ou neu), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4).<sup>(36,37)</sup> Ces récepteurs, exprimés à l'état physiologique dans de nombreux types de tissus d'origine épithéliale, mésenchymateuse ou neurale, jouent un rôle majeur dans le développement, la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaires.

#### 1) Description et activation de la protéine HER2

La protéine HER2, surexprimée dans plusieurs types de tumeurs solides et plus précisément dans 15 à 20 % des cancers du sein, est devenue une cible thérapeutique privilégiée.

La protéine HER2 est un récepteur transmembranaire composé de trois domaines différents. Le domaine extracellulaire N-terminal est composé de quatre régions différentes, numérotées de I à IV. Les sous-domaines I et III, riches en résidus leucine, interviennent dans le processus de liaison avec le ligand. Les sous-domaines II et IV, riches en résidus cystéine, contribuent à l'agencement spatial de la protéine. Le domaine transmembranaire comporte des résidus hydrophobes, structurés en hélice  $\alpha$ , permettant ainsi l'ancrage du récepteur dans la membrane plasmique. Le domaine intracellulaire C-terminal porte le domaine à activité tyrosine kinase, participant au processus de signalisation intracellulaire.<sup>(38)</sup> (Figure 5)

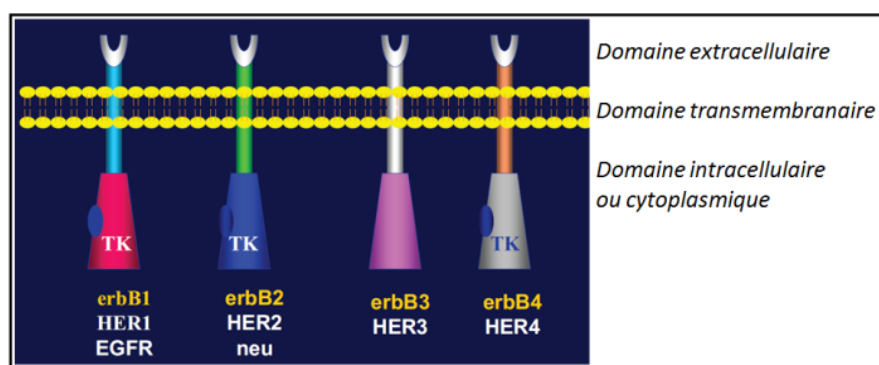


Figure 5 : Structure des récepteurs HER<sup>(37)</sup>

Les récepteurs HER sont exprimés à l'état monomérique à la surface des cellules. La liaison d'un ligand au niveau du domaine extracellulaire des récepteurs HER induit la dimérisation du récepteur. Cette dimérisation permet la libération de l'activité tyrosine kinase du domaine intracellulaire et une autophosphorylation du récepteur, conduisant ensuite à la phosphorylation en cascade des voies de transduction intracellulaire.<sup>(39,40)</sup> Il existe de fortes interactions entre le récepteur HER et les voies RAS, PI3K/AKT/mTOR et RAF/MEK.<sup>(37)</sup> Les voies de signalisation activées jouent un rôle déterminant dans l'homéostasie cellulaire par leur fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et de l'angiogenèse.<sup>(41)</sup> (Figure 6)

Aucun ligand activant le récepteur HER2 n'est identifié à ce jour. Ainsi, la fixation des ligands au récepteur HER2 se fait toujours de manière indirecte, en faisant intervenir un autre récepteur de cette famille pour former un hétérodimère.<sup>(42)</sup>

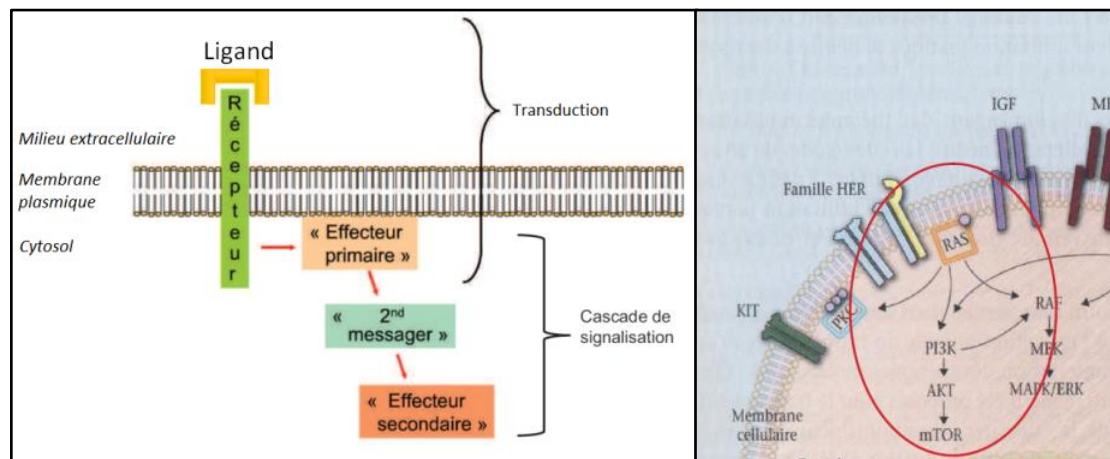


Figure 6 : Activation du récepteur HER2<sup>(37)</sup>

## 2) Détermination du statut HER2

Dans certains cancers, il existe une activation anormale du récepteur HER2, due à certaines mutations. Une première mutation consiste en une substitution d'un acide aminé dans la région transmembranaire du récepteur (une valine est remplacée par une glutamine). Une deuxième altération génétique correspond à une délétion au niveau du domaine extracellulaire perturbant l'interaction avec les ligands. Ces deux circonstances induisent une dimérisation du récepteur, en l'absence de ligand, et une activation permanente de l'activité enzymatique de la protéine HER2, s'accompagnant alors d'une augmentation du nombre de récepteurs à la surface des cellules tumorales.<sup>(43)</sup> (Figure 7)

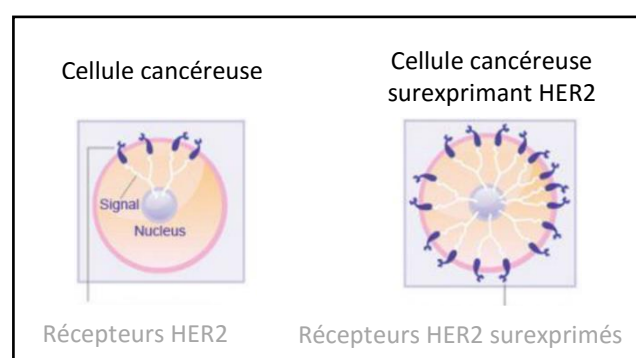


Figure 7 : Surexpression des récepteurs HER2<sup>(44)</sup>

Si l'amplification de la protéine HER2 est décrite dans de nombreux types de cancers, elle n'est recherchée en pratique que dans les cancers du sein et les cancers gastriques. La surexpression de la protéine HER2 est corrélée au caractère très agressif de ces tumeurs.<sup>(45)</sup>

La surexpression du récepteur HER2 peut être révélée semi-quantitativement par immunohistochimie (IHC), à l'aide d'un anticorps monoclonal reconnaissant la protéine. L'évaluation est ensuite réalisée en combinant l'analyse de l'intensité et du pourcentage de cellules marquées. Le résultat final est coté en nombre de croix (1+, 2+, 3+).<sup>(46)</sup>

Lorsque le statut de la tumeur demeure incertain, c'est-à-dire lorsque le résultat affiche un résultat à deux croix, il convient de confirmer le résultat obtenu par une deuxième technique : l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH), permettant d'étudier l'acide désoxyribonucléique (ADN) afin d'identifier et de localiser les anomalies chromosomiques.<sup>(46)</sup> (Tableau 3)

Tableau 3 : Détermination du statut HER2

	IHC	Interprétation - Conduite à tenir
Pièce opératoire	+	Absence de surexpression du récepteur HER2
	++	Réalisation d'une FISH (détermination d'une amplification ou non du récepteur HER2)
	+++	Surexpression du récepteur HER2

D'après les données de la littérature, le taux de concordance entre les résultats obtenus par IHC et FISH est compris entre 79 % et 100 % lorsque le score est de trois croix, et entre 6 % et 36 % lorsqu'il est de deux croix.<sup>(47,48)</sup>

La détermination du statut HER2 de la tumeur est essentielle dans le choix de la stratégie thérapeutique. En effet, la surexpression de la protéine HER2 conditionne la réalisation d'un traitement par thérapies ciblées anti-HER2.<sup>(49)</sup>

Différentes stratégies ont été développées pour bloquer les fonctions de ce récepteur membranaire : des inhibiteurs de tyrosines kinases, qui bloquent l'activité enzymatique de la protéine, et des anticorps monoclonaux, qui empêchent la fixation du ligand sur le domaine extracellulaire du récepteur, comme par exemple le trastuzumab.<sup>(37)</sup>

## 2) Prise en charge thérapeutique des cancers du sein

L'existence de plusieurs types de cancers du sein suggère une stratégie thérapeutique individualisée en fonction des caractéristiques cliniques, de l'état général de la patiente, des particularités anatomopathologiques et biologiques de la tumeur.



La prise en charge thérapeutique est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire, regroupant plusieurs professionnels de santé de différentes disciplines (oncologue médical, chirurgien, radiothérapeute, anatomo-pathologiste, pharmacien, etc) afin d'accorder aux patientes la meilleure prise en charge thérapeutique en fonction de l'état actuel des connaissances scientifiques. La décision, prise de façon collégiale, est ensuite soumise et expliquée à la patiente, qui participe également au choix thérapeutique.<sup>(50)</sup>

La prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein associe généralement, d'une part un traitement locorégional et d'autre part, un traitement systémique regroupant les chimiothérapies anticancéreuses et les thérapies ciblées. Ces différentes thérapeutiques, dont l'objectif commun est de permettre un contrôle de la tumeur ou de garantir une guérison, restent complémentaires.

Les soins de support s'ajoutent également au programme de soins afin de traiter plus spécifiquement la douleur, les troubles alimentaires et sexuels ainsi que les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses tels que l'hématotoxicité. Ils garantissent également un soutien psychologique et social.

#### A) Traitements locorégionaux

Les traitements locorégionaux incluent essentiellement la chirurgie et la radiothérapie.

##### 1) Chirurgie

La chirurgie est souvent indiquée en première intention, à visée curative, dans le traitement des cancers du sein précoces. Au stade métastatique, l'intérêt de la chirurgie reste minime.

La qualité de l'intervention chirurgicale conditionne le succès de la prise en charge globale du cancer. Toutefois, la chirurgie se révèle contre-indiquée en cas de tumeurs trop volumineuses ou de cancers inflammatoires, auquel cas une chimiothérapie dite néoadjuvante est d'abord envisagée.

L'objectif principal de la chirurgie correspond à l'éradication de la tumeur et des ganglions locorégionaux potentiellement envahis, afin d'assurer le contrôle local de la maladie par une exérèse totale de la lésion (résection *in sano*).

Lorsque le diagnostic est suffisamment précoce, l'acte chirurgical peut se limiter à une tumorectomie : la tumeur est retirée en préservant au maximum la forme et la fonction de la glande mammaire. Ce traitement conservateur est systématiquement complété par des séances de radiothérapie, afin de réduire le risque de récidives locales. Cependant, l'ablation complète du sein, incluant également l'exérèse du mamelon et de l'aréole, reste inévitable dans près de 20 % des cancers du sein. Cette intervention chirurgicale, appelée mastectomie, est souvent complétée par des séances de radiothérapie et/ou l'administration de traitements systémiques. Une reconstruction mammaire, immédiate ou différée selon les situations, est toujours proposée à la patiente.<sup>(51)</sup>

L'examen ganglionnaire, réalisé par curage ou par la technique du ganglion sentinelle, permet d'une part, d'évaluer le risque de dissémination métastatique, et d'autre part, d'éradiquer d'éventuels foyers de la maladie qui pourraient potentiellement être à l'origine de futures rechutes.<sup>(52)</sup>

## 2) Radiothérapie

La radiothérapie utilise des radiations ionisantes pour détruire localement les cellules cancéreuses qui auraient échappé à la chirurgie, en bloquant leur capacité à se multiplier.

L'objectif de la radiothérapie est ainsi de diminuer le risque de récurrence locale de la maladie. Une méta-analyse portant sur 10 801 patientes a révélé que la radiothérapie réduisait significativement le risque de récurrence de 15,7 % à 10 ans en cas de conservation du sein.<sup>(53)</sup>

Dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein, la radiothérapie peut être ciblée au niveau du sein, des aires ganglionnaires ou de la paroi du thorax. Afin d'assurer une efficacité maximale et de réduire les effets secondaires sur les tissus sains avoisinants, la radiothérapie est effectuée en plusieurs séances, par fractionnement des doses.

La radiothérapie doit être débutée dans les 5 semaines suivant la chimiothérapie et moins de 6 mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas où le traitement repose uniquement sur la chirurgie et la radiothérapie, il est préférable de débiter la radiothérapie au maximum 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale.<sup>(54)</sup>

Après une chirurgie conservatrice, la radiothérapie est systématiquement effectuée sur la totalité du sein opéré. Suite à une mastectomie, la paroi thoracique est traitée par

radiothérapie, incluant la cicatrice. L'irradiation des aires ganglionnaires y est souvent associée. Si une reconstruction mammaire et une radiothérapie sont envisagées, il est souhaitable de réaliser en premier la radiothérapie et de reporter la reconstruction mammaire.

La radiothérapie occupe également une place importante en tant que traitement palliatif, à visée antitumorale et antalgique.

## B) Traitements systémiques

Les traitements systémiques des cancers du sein comprennent les chimiothérapies anticancéreuses et les thérapies ciblées.

### 1) Chimiothérapies cytotoxiques

Le terme de « chimiothérapies cytotoxiques » regroupe des médicaments variés, tant au niveau de leur mécanisme d'action que de leurs indications. Globalement, ces médicaments, également qualifiés d'antimitotiques, inhibent le cycle de division cellulaire en bloquant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles.

La chimiothérapie peut être administrée à visée curative, palliative, avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante) pour réduire la taille de la tumeur et faciliter ainsi le geste chirurgical, ou après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante) afin d'optimiser le pronostic.

De nombreux médicaments anticancéreux sont actuellement disponibles, par voie orale ou injectable, mais seulement certains d'entre eux sont autorisés dans le traitement des cancers du sein. (Tableau 4)

Les chimiothérapies anticancéreuses sont le plus souvent utilisées en association, formant alors des protocoles de chimiothérapie, et administrées soit de manière concomitante, soit de manière séquentielle.

La durée des chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes est limitée dans le temps et répond à des règles protocolaires. Le nombre de cycles est généralement connu.

À l'inverse, la durée de prescription des chimiothérapies prescrites en situation métastatique n'est pas déterminée, l'objectif étant de contrôler, le plus longtemps possible, l'évolution de

la maladie. Les stratégies proposées considèrent davantage la tolérance des médicaments et leur impact sur la qualité de vie des patientes.

Tableau 4 : Principaux cytotoxiques utilisés dans les cancers du sein

DCI	Spécialité	Classification	Protocole	Adjuvant	Métastatique
5-Fluoro-uracile		Antimétabolite (Antipyrимidine)	Cyclophosphamide - Méthotrexate - Fluoro-uracile (CMF) Fluoro-uracile - Doxorubicine - Cyclophosphamide (FAC) Fluoro-uracile - Epirubicine - Cyclophosphamide (FEC) Fluoro-uracile - Vinorelbine (FUN)	✓	✓
Capécitabine	Xeloda*	Antimétabolite (Antipyrимidine)	Avastin® - Capécitabine Capécitabine monothérapie Capécitabine - Tyverb® Capécitabine - Vinorelbine <i>Taxotère® - Capécitabine</i>		✓
Cyclophosphamide	Endoxan*	Alkylant (Moutarde à l'azote)	Cyclophosphamide - Méthotrexate - Fluoro-uracile (CMF) Doxorubicine - Cyclophosphamide (AC) Fluoro-uracile - Doxorubicine - Cyclophosphamide (FAC) Fluoro-uracile - Epirubicine - Cyclophosphamide (FEC) Myocet® - Endoxan®	✓	✓
<i>Docétaxel</i>	<i>Taxotère®</i>	<i>Poison du fuseau (Taxane)</i>	<i>Doxorubicine - Taxotère® (AT)</i> <i>Taxotère® monothérapie</i> <i>Taxotère® - Avastin®</i> <i>Taxotère® - Capécitabine</i> <i>Taxotère® - Herceptin®</i>	✓	✓
2017 : suspension d'utilisation temporaire					
Doxorubicine	Adriamycine*	Agent intercalant (Anthracycline)	Doxorubicine - Cyclophosphamide (AC) Doxorubicine - Taxol® <i>Doxorubicine - Taxotère® (AT)</i> Fluoro-uracile - Doxorubicine - Cyclophosphamide (FAC)	✓	✓
Doxorubicine liposomale	Myocet*	Agent intercalant (Anthracycline)	Myocet® - Endoxan®		✓
Doxorubicine liposomale pegylée	Caelyx*	Agent intercalant (Anthracycline)	Caelyx® monothérapie		✓
Epirubicine	Farmorubicine®	Agent intercalant (Anthracycline)	Fluoro-uracile - Epirubicine - Cyclophosphamide (FEC)	✓	✓
Eribuline	Halaven*	Autre	Halaven® monothérapie		✓
Gemcitabine	Gemzar*	Antimétabolite (Antipyrимidine)	Gemzar® - Taxol®		✓
Ifosfamide	Holoxan*	Alkylant (Moutarde à l'azote)	Holoxan® monothérapie		✓
Méthotrexate		Antimétabolite (Antagoniste folique)	Cyclophosphamide - Méthotrexate - Fluoro-uracile (CMF)	✓	✓
Paclitaxel	Taxol*	Poison du fuseau (Taxane)	Gemzar® - Taxol® Herceptin® - Taxol® Taxol® monothérapie Taxol® - Avastin®	✓	✓
Vinorelbine	Navelbine*	Poison du fuseau (Vinca-alcaloïde)	Vinorelbine monothérapie Capécitabine - Vinorelbine Fluoro-uracile - Vinorelbine (FUN)		✓

## 2) Thérapies ciblées

À côté de ces thérapeutiques conventionnelles, siègent les thérapies ciblées, qui freinent la croissance tumorale en agissant de manière spécifique sur certains mécanismes de l'oncogenèse. Elles peuvent être administrées seules ou être associées à une chimiothérapie cytotoxique afin de combiner l'action systémique de la chimiothérapie cytotoxique à leur action spécifique.

Schématiquement, deux grandes approches se distinguent : la première consiste à cibler la cellule cancéreuse elle-même, en bloquant par exemple des récepteurs impliqués dans les mécanismes de prolifération tumorale ; et la seconde approche vise à cibler l'environnement tumoral afin de le rendre impropre à la survie des cellules cancéreuses.

- **Hormonothérapie**

En cas de tumeur exprimant des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie (néo)adjuvante doit être instaurée. L'objectif de cette thérapeutique est de supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules cancéreuses, soit en administrant des médicaments qui vont empêcher les œstrogènes de se fixer sur leur récepteur, soit en bloquant simplement leur production par l'organisme, de façon temporaire ou définitive. (Tableau 5)

Chez les patientes non ménopausées, il est recommandé de prescrire le tamoxifène, éventuellement associé à un agoniste de la *gonadotropin releasing hormone* (GnRH). En revanche, chez les patientes ménopausées, un inhibiteur de l'aromatase est conseillé.

Tableau 5 : Principaux médicaments utilisés dans les cancers du sein hormonodépendants

DCI	Spécialité	Voie d'administration	Posologie	Ménopausée	Non ménopausée	Adjuvant	Métastatique
Antiestrogènes							
Tamoxifène	Nolvadex®	Orale	20 mg à 40 mg par jour en 1 ou 2 prises	✓	✓	✓	✓
Torémifène	Fareston®		60 mg par jour en 1 prise	✓			✓
Fulvestrant	Faslodex®	Intramusculaire	500 mg toutes les 2 semaines le premier mois puis une fois par mois	✓			✓
Inhibiteurs de l'aromatase							
Anastrozole	Arimidex®	Orale	1 mg par jour en 1 prise	✓		✓	✓
Exemestane	Aromasine®		25 mg par jour en 1 prise	✓		✓	✓
Létrozole	Fémara®		2,5 mg par jour en 1 prise	✓		✓	✓
Agonistes de la GnRH							
Leuproréline	Enantone® LP	Intramusculaire ou sous-cutanée	3,75 mg par mois		✓		✓
Goséréline	Zoladex®	Implant sous-cutané	3,6 mg par mois		✓		✓

- **Thérapies anti-HER2**

La protéine HER2, surexprimée dans plusieurs types de tumeurs solides, est devenue une cible thérapeutique privilégiée d'inhibiteurs extracellulaires (anticorps monoclonaux) ou intracellulaires (inhibiteurs de protéines kinases). (Tableau 5)

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 qui se lie avec une grande affinité et spécificité au domaine IV du récepteur HER2. Cette fixation entraîne une inhibition du clivage du domaine extracellulaire, inhibant ainsi la prolifération des cellules tumorales surexprimant HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC), activant donc des cellules du système immunitaire. Il est autorisé, en France, depuis l'an 2000, dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, en situation métastatique, puis depuis 2006 en situation adjuvante ou néoadjuvante pour une durée totale de traitement d'un an.<sup>(10)</sup> (Figures 8 et 9)

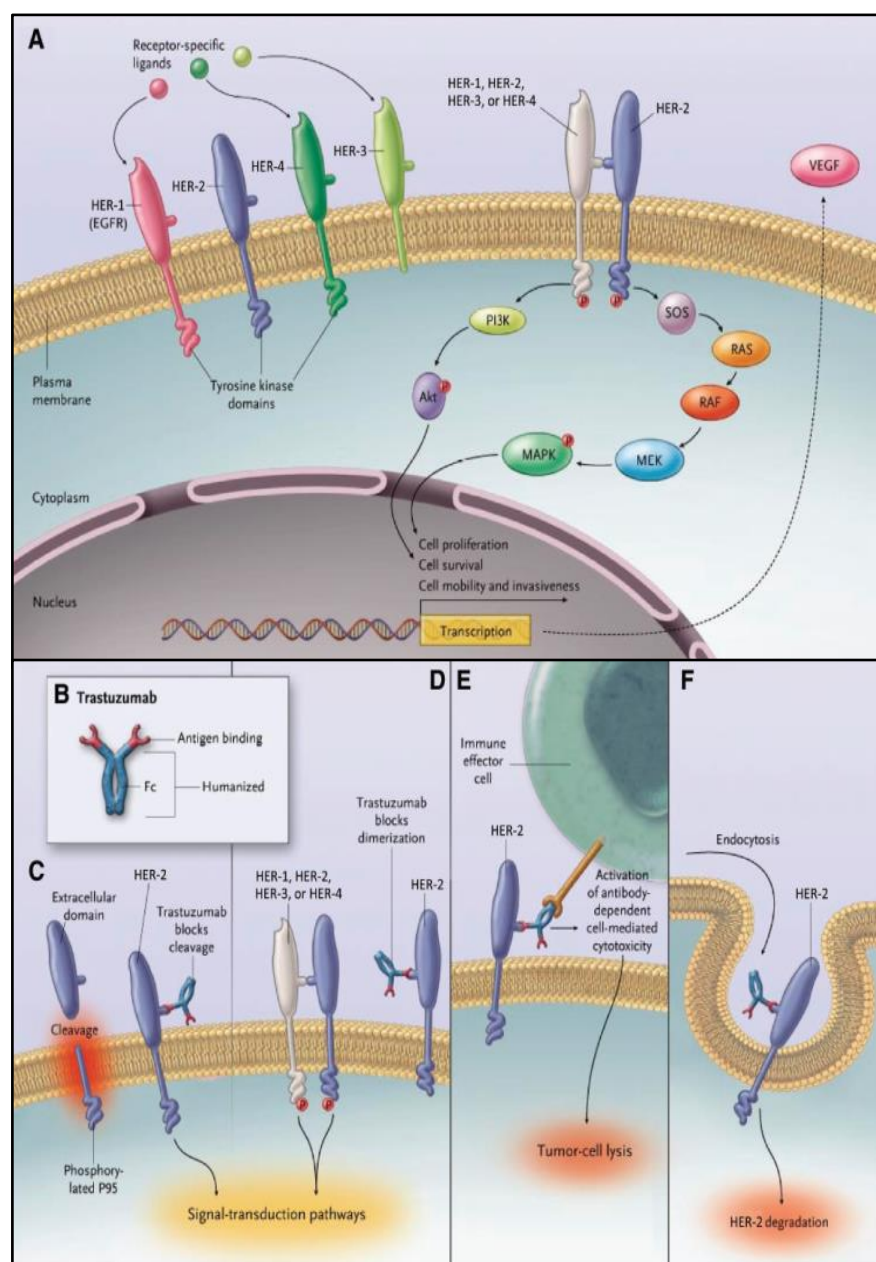


Figure 8 : Mécanisme d'action du trastuzumab<sup>(55)</sup>

Le pertuzumab (Perjeta®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire du récepteur HER2, correspondant au domaine II. Ce médicament inhibe l'activation des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par deux voies majeures d'activation, la voie *mitogen-activated protein* (MAP) kinase et la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3K), conduisant respectivement à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose. Le pertuzumab est également un médiateur de l'ADCC. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) encadre son administration en association au trastuzumab et au docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique ou localement avancé non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les patientes doivent être traitées par pertuzumab jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.<sup>(56)</sup> (Figure 9)

Le trastuzumab emtansine ou TDM1 (Kadcyla®) est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 qui contient le trastuzumab, lié de façon covalente à l'emtansine ou DM1, un inhibiteur de microtubules hautement efficace. Le trastuzumab emtansine présente à la fois le mécanisme d'action du trastuzumab et celui de l'emtansine. Suite à sa liaison au récepteur HER2, le trastuzumab emtansine est internalisé, permettant la libération intracellulaire de l'emtansine. La conjugaison de l'emtansine au trastuzumab confère donc à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant la protéine HER2, augmentant ainsi la libération intracellulaire de l'emtansine directement au niveau des cellules malignes. Néanmoins, sa spécificité d'action épargne les clones tumoraux n'exprimant pas la protéine HER2, qui peuvent alors potentiellement proliférer, compte tenu de son indication unique en monothérapie. Le mécanisme d'action du trastuzumab, détaillé précédemment, s'additionne à celui de l'emtansine qui se fixe à la tubuline, inhibant sa polymérisation et entraînant ainsi l'apoptose. Le trastuzumab emtansine est indiqué, en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif chez les patientes ayant reçu au préalable un traitement par trastuzumab et une chimiothérapie par taxane. Les patientes doivent être traitées par trastuzumab emtansine jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.<sup>(57)</sup> (Figure 9)

Le lapatinib (Tyverb®) est un inhibiteur de tyrosine kinase, permettant l'inhibition des récepteurs *epidermal growth factor receptor* (EGFR) de type 1 et HER2. Ce médicament est souvent associé au trastuzumab en raison de la complémentarité de leurs mécanismes d'action. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 250 mg. La posologie recommandée de lapatinib est de 1 000 à 1 500 mg, soit quatre à six comprimés, en une seule prise par jour, en continu. Le patient gère donc son traitement à domicile, selon un schéma thérapeutique plus ou moins complexe selon les associations médicamenteuses prescrites. Ce type de thérapie administrée par voie orale se heurte au défi de l'observance. Par ailleurs, le lapatinib est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et pourrait donc développer une action sur les métastases cérébrales. Il possède une indication pour les cancers mammaires avancés et métastatiques surexprimant le récepteur HER2, en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou un inhibiteur de l'aromatase, en deuxième ligne de traitement.<sup>(58)</sup> (Figure 9)

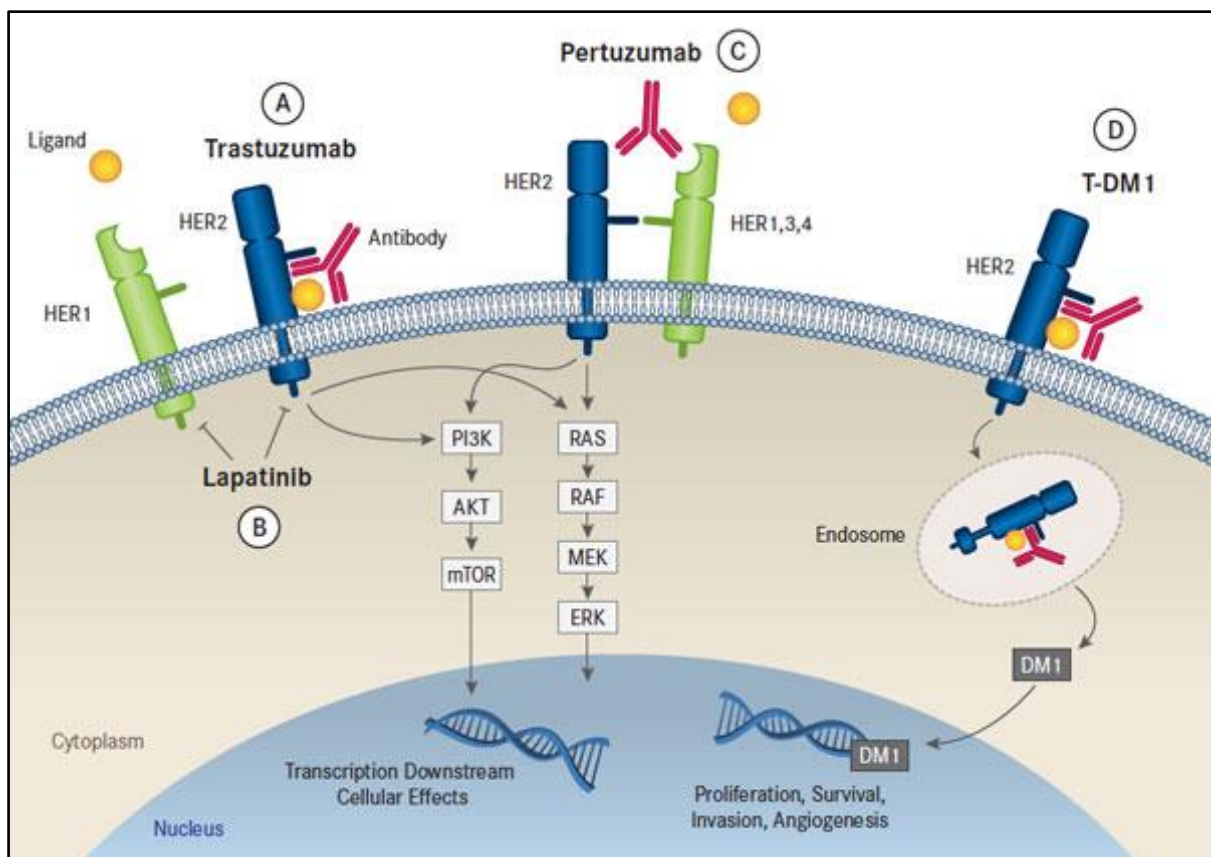


Figure 9 : Thérapies ciblées anti-HER2 utilisées dans le traitement du cancer du sein<sup>(44)</sup>



- **Thérapie anti-angiogénique**

L'angiogenèse est un processus biologique complexe, observé en situation physiologique ou pathologique, contrôlé par de multiples facteurs de croissance, dont le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). L'angiogenèse tumorale correspond plus précisément à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur. Le VEGF est surexprimé dans un grand nombre de cancers, constituant ainsi une cible thérapeutique intéressante.

Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé, bloquant le domaine extracellulaire du récepteur au VEGF. Il inhibe de ce fait la liaison du VEGF à son récepteur, provoquant une régression des vaisseaux tumoraux, freinant par conséquent la croissance tumorale. Le bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne, en association au paclitaxel chez des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique et en association à la capécitabine, en traitement de première ligne, chez des patientes adultes atteintes de cancer du sein métastatique, pour lesquelles un traitement avec d'autres options de chimiothérapie, incluant des taxanes ou des anthracyclines, ne sont pas considérées comme appropriées.<sup>(59)</sup>

Au 1<sup>er</sup> septembre 2016, le bévacizumab a été radié de la liste en sus, et n'est donc plus remboursé en sus du groupe homogène de séjour (GHS) dans ces deux indications de l'AMM (hors poursuite de traitement initié avant cette date). En revanche, il reste remboursé, en l'attente de résultats ultérieurs, au titre de mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI), dans le traitement des cancers du sein de profil triple négatif. Les prescriptions de bévacizumab dans la prise en charge du traitement du cancer du sein vont donc sensiblement diminuer pour des raisons économiques.

- **Inhibiteur de *mammalian target of rapamycin***

L'évérolimus (Afinitor®) est un inhibiteur sélectif de la *mammalian target of rapamycin* (mTOR), une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cancers. Ce médicament représente un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales. Administré par voie orale, il nécessite une bonne compliance de la part des patientes afin d'assurer son efficacité thérapeutique. L'évérolimus est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs,

HER2 négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.<sup>(60)</sup>

- **Inhibiteur des *cyclin-dépendant* kinases 4 et 6**

Le palbociclib (Ibrance®) constitue, de par son mécanisme d'action, une nouvelle classe thérapeutique. Il inhibe de manière sélective et réversible les *cyclin-dépendant kinases* (CDK) 4 et 6, qui sont en aval de multiples voies de signalisation conduisant à la prolifération cellulaire.<sup>(61)</sup> Il est indiqué en première ligne, en association au fulvestrant pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur HER2, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Le palbociclib est actuellement sous le dispositif post-autorisation temporaire d'utilisation (ATU), faisant suite à son ATU de cohorte, en attendant la fixation de son prix par le comité économique des produits de santé (CEPS). Il existe sous forme de gélules dosées à 75, 100 et 125 mg. La dose recommandée est d'une gélule à 125 mg, par voie orale, une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement. Une adaptation de la posologie peut s'envisager en fonction de la tolérance individuelle.<sup>(62)</sup>

**Tableau 6 : Principales thérapies ciblées ayant l'AMM dans le cancer du sein**

Thérapies	Mode d'action	Voie d'administration	Adjuvant	Métastatique	Toxicités principales
<b>Thérapies ciblant HER</b>					
Trastuzumab (Herceptin®)	Anticorps ciblant le IV <sup>e</sup> domaine de HER2	Intraveineuse ou sous-cutanée	✓	✓	Cardiaque
Lapatinib (Tyverb®)	Inhibiteur tyrosine kinase, inhibant l'EGFR et HER2	Orale		✓	Cardiaque, hépatique, digestive, cutanée
Pertuzumab (Perjeta®)	Anticorps ciblant le II <sup>e</sup> domaine de HER2	Intraveineuse		✓	Cardiaque
T-DM1 (Kadcyla®)	Associe le ciblage du trastuzumab et une chimiothérapie antimicrotubule	Intraveineuse		✓	Cardiaque, hématologique, hépatique, digestive
<b>Thérapie anti-angiogénique</b>					
Bévacizumab (Avastin®)	Anticorps ciblant le VEGF	Intraveineuse		✓	Hémorragie, HTA, thromboses artérielles, protéinurie
<b>Inhibiteur de mTOR</b>					
Évérolimus (Afinitor®)	Inhibiteur de mTOR	Orale		✓	Hématologique, pneumopathie interstitielle, digestive, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycémie
<b>Inhibiteur des CDK 4 et 6</b>					
Palbociclib (Ibrance®)	Inhibiteur des CDK4 et 6	Orale		✓	Hématologique, digestive

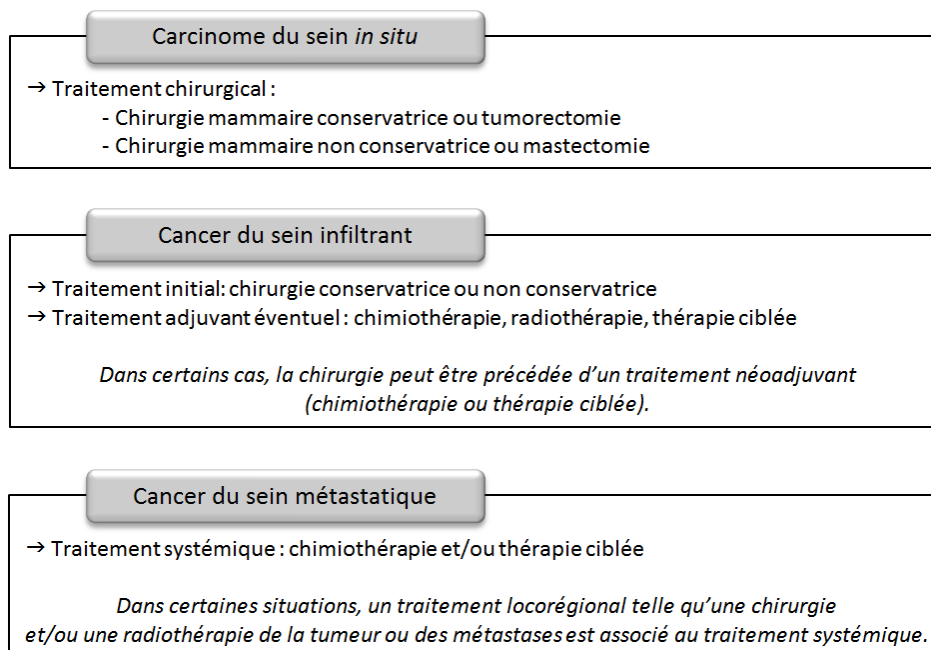


Figure 10 : Principe général du traitement des cancers du sein

### 3) Utilisation du trastuzumab dans les cancers du sein HER2 positif

Du fait de sa spécificité d'action, l'administration du trastuzumab n'est envisageable que pour le traitement des cancers du sein surexprimant le récepteur HER2.

#### A) Place du trastuzumab dans la stratégie thérapeutique

##### 1) Cancer du sein précoce

En situation adjuvante ou néoadjuvante d'un cancer du sein précoce HER2 positif, le trastuzumab représente un traitement de première intention. Les recommandations préconisent actuellement d'instaurer une chimiothérapie à base d'anthracycline suivie d'une chimiothérapie à base de taxane associée au trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois utilisés, mais le trastuzumab est systématiquement prescrit, de façon concomitante ou séquentielle.<sup>(63)</sup>

La patiente reçoit les premiers cycles du protocole de chimiothérapie, puis s'ensuit une phase de traitement dite d'entretien, durant laquelle le trastuzumab est administré en monothérapie, comme traitement adjuvant toutes les 3 semaines pour une durée totale de 12 mois, soit 18 cycles.<sup>(63)</sup> (Figure 11)

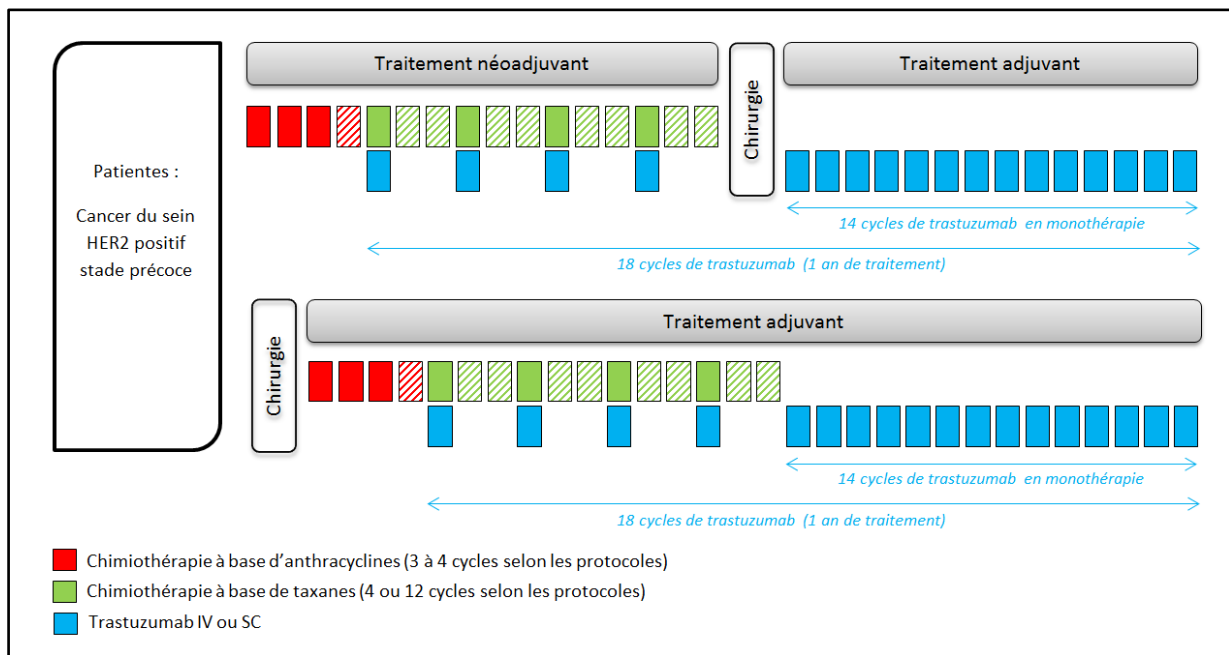


Figure 11 : Traitement du cancer du sein HER2 positif non métastatique

Le trastuzumab est indiqué dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- 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,
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine,
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec trastuzumab, chez les patientes ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 centimètres de diamètre.<sup>(10)</sup>

## 2) Cancer du sein métastatique

Depuis 2013, le traitement standard de première ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif est le trastuzumab en association au pertuzumab et à un taxane, jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, transformant ainsi la maladie cancéreuse aiguë en maladie chronique.<sup>(63)</sup>

Si une progression de la maladie est constatée, il est préconisé de maintenir une thérapie ciblée anti-HER2.<sup>(63)</sup>

Le trastuzumab est également indiqué dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en monothérapie, chez les patientes déjà pré-traitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes) ;
- en association avec le paclitaxel, chez les patientes non pré-traitées 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 patientes non pré-traitées 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.<sup>(10)</sup>

#### B) Trastuzumab par voie intraveineuse

Le trastuzumab a été initialement développé pour une administration par voie IV, puis il a récemment été commercialisé pour une administration par voie SC.

##### 1) Présentation

Le trastuzumab destiné à l'administration par voie IV se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée. La dose théorique présente dans un flacon de trastuzumab est de 150 mg. Un volume supplémentaire de 4 % dans chaque flacon permet de prélever la dose indiquée sur l'étiquette, éventuellement plus.<sup>(10)</sup>

Des étapes de reconstitution puis de dilution sont donc nécessaires avant l'administration au patient. La solution reconstituée est stable durant 48 heures entre +2 et +8°C.<sup>(10)</sup>

Selon le RCP, la stabilité physico-chimique des solutions de trastuzumab, diluées dans des poches de perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9 %, a été démontrée pendant 24 heures à une température n'excédant pas +30°C.<sup>(10)</sup> D'après la base de données Stabilis, les solutions de trastuzumab diluées, dont la concentration est comprise entre 0,8 et 2,4 mg/mL, restent stables jusqu'à 6 mois entre +2 et +8°C.<sup>(10,64)</sup> (Figure 12)

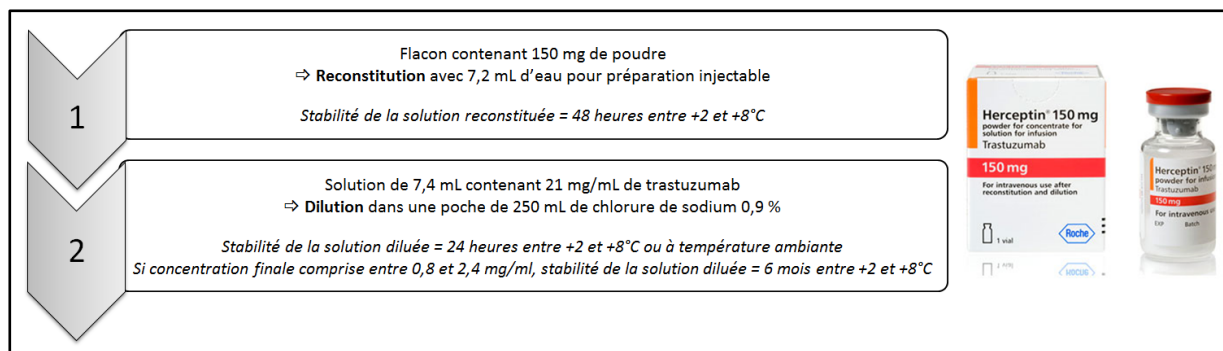


Figure 12 : Préparation et stabilité du trastuzumab pour administration par voie IV

L'utilisation du trastuzumab administré par voie IV implique une gestion des reliquats, c'est à dire des restes de flacons non utilisés après une préparation. Si la préparation suivante de trastuzumab est prévue durant la période de stabilité du médicament, soit dans les 48 heures suivant la reconstitution initiale du flacon, ces reliquats peuvent être réattribués à une autre patiente. Le médicament est alors consommé, évitant les pertes.

Cette réattribution de reliquats s'observe surtout dans les établissements de santé présentant une file active relativement importante de patientes.

En revanche, lorsque la durée de stabilité du médicament reconstitué est dépassée, les reliquats non réattribués sont perdus, occasionnant inévitablement des pertes financières.

## 2) Modalités d'administration

Le trastuzumab peut s'administrer selon deux schémas. Le premier correspond à une administration toutes les 3 semaines, comprenant une dose de charge initiale de 8 mg/kg de poids corporel, puis une dose d'entretien fixée à 6 mg/kg de poids corporel.

Le deuxième schéma suit une administration hebdomadaire, en association avec le paclitaxel. La dose de charge initiale recommandée de trastuzumab est alors de 4 mg/kg de poids corporel et la dose d'entretien est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines.<sup>(10)</sup>

La dose de charge du trastuzumab doit être administrée en perfusion IV de 90 minutes. Si la dose de charge initiale a bien été tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées plus rapidement, en perfusion de 30 minutes.<sup>(10)</sup>

Les patientes doivent être surveillées pendant au moins 6 heures après le début de la première perfusion puis pendant 2 heures après le début des perfusions suivantes pour

détecter l'apparition d'éventuels symptômes liés à la perfusion, tels que la fièvre et les frissons.<sup>(10)</sup> (Figure 13)

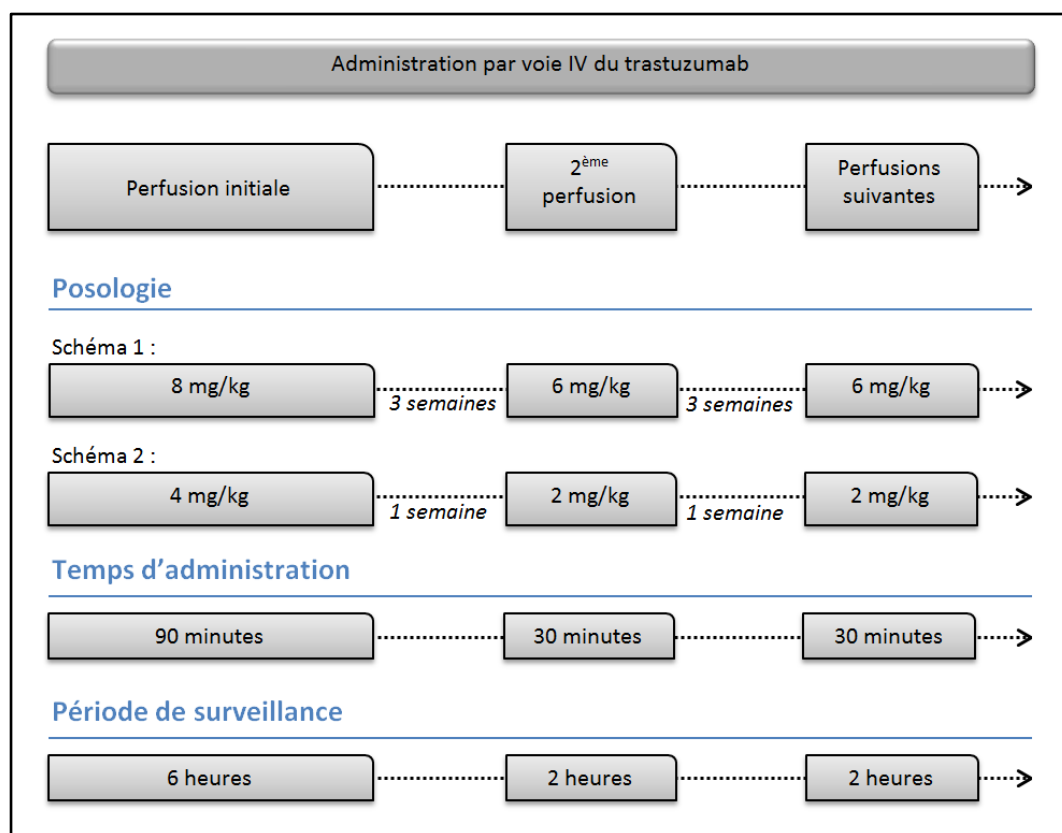


Figure 13 : Modalités d'administration du trastuzumab par voie IV

### 3) Profil de tolérance

Le trastuzumab affiche, en tant que thérapie ciblée, une toxicité différente de celle présentée classiquement par les chimiothérapies anticancéreuses, qui doit cependant être connue des différents professionnels de santé.<sup>(65)</sup>

Le trastuzumab est mieux toléré lorsqu'il est administré en monothérapie. Le nombre d'EI rapportés est plus important lorsque les patientes sont en phase métastatique.<sup>(65)</sup>

Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance, *periodic safety update report* (PSUR) et *periodic benefit risk evaluation report* (PBRER), couvrant la période du 25/03/2010 au 24/03/2015, ont rapporté un total de 52 142 EI, parmi lesquels 10 182 soit 19,5 % ont été considérés comme graves.<sup>(63)</sup>

Les EI les plus fréquemment observés (> 10 %) étaient les affections gastro-intestinales (10,6 %), avec principalement des nausées (26,9 %), des diarrhées (23,2 %), des vomissements (13,2 %), et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (25,6 %), incluant la progression de la maladie (26,8 %) et la fatigue (13,5 %).<sup>(63)</sup>

Les événements indésirables graves (EIG) les plus fréquemment rapportés (> 10 %) correspondaient aux affections cardiaques (15,4 %), avec principalement une cardiotoxicité (31,4 %) et une insuffisance cardiaque (16,6 %), et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (22,2 %), avec essentiellement des décès (50,3 %) et une progression de la maladie (14,5 %).<sup>(63)</sup>

Dans le RCP du trastuzumab, quatre toxicités sont décrites en tant qu'EI spécifiques : le dysfonctionnement cardiaque, les réactions liées à l'administration ou réactions d'hypersensibilité, l'hématotoxicité et enfin les événements pulmonaires.<sup>(10)</sup>

- **Dysfonctionnement cardiaque**

La toxicité cardiaque est un effet secondaire majeur de ce médicament, pouvant se manifester notamment par l'apparition de signes et de symptômes évoquant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) (Classe II-IV de la *New York heart association* [NYHA]) ou par la survenue d'un dysfonctionnement cardiaque, caractérisé par une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un œdème pulmonaire, un galop S3 ou une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).<sup>(10,66,67)</sup>

La cardiotoxicité du trastuzumab a été évaluée dans ses différentes indications. La littérature montre un profil de toxicité cardiaque élevé lorsque le trastuzumab est administré en association avec une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (27 %), alors qu'il est plus faible en cas d'association avec le paclitaxel (13 %) ou lorsque le trastuzumab est utilisé en monothérapie (3 à 7 %).<sup>(68,69)</sup>

La majorité des patientes (75 %) ayant développé un dysfonctionnement cardiaque était symptomatique.<sup>(68)</sup> Cette cardiotoxicité entraîne fréquemment l'interruption du traitement par trastuzumab jusqu'à restauration de la FEVG.

Les mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité du trastuzumab restent peu connus aujourd'hui.<sup>(70)</sup> L'expression du récepteur HER2 à la surface des cellules est



indispensable pour assurer un bon fonctionnement cardiaque.<sup>(71)</sup> Bien que ces récepteurs soient présents en grande quantité à la surface des cellules myocardiques chez le fœtus, leur expression au niveau du myocarde, chez l'adulte, est faible. Il semblerait en fait que tout stress biochimique exercé sur le myocarde, comme l'administration d'anthracycline, stimule l'expression de HER2 à la surface des myocytes. Le trastuzumab, en se fixant sur ces récepteurs, modifierait certaines voies de signalisation. Il en résulterait une dysfonction mitochondriale, une diminution de la production d'adénosine triphosphate et l'activation du programme apoptotique. Cependant, le lapatinib, qui inhibe également le récepteur HER2 ne présente, quant à lui, qu'une faible cardiotoxicité.<sup>(70)</sup>

Une autre hypothèse susceptible d'expliquer cette atteinte cardiaque a alors été avancée : elle reposerait sur une cytotoxicité anticorps dépendante.

Contrairement à la cardiotoxicité des anthracyclines, la myocardiopathie induite par l'administration de trastuzumab ne semble pas être dose dépendante. De plus, elle est réversible dans la plupart des cas (79 %) à l'arrêt du traitement, avec ou sans prescription de médicaments de l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, la reprise du trastuzumab après restauration de la FEVG n'induit pas forcément une nouvelle dégradation de la fonction cardiaque.<sup>(67,68,70)</sup>

Ainsi, toutes les patientes traitées par trastuzumab doivent bénéficier d'une surveillance cardiaque régulière *via* la mesure de la FEVG par échographie ou scintigraphie cardiaque avant toute administration du médicament, puis tous les 3 mois pendant le traitement, et tous les 6 mois à l'arrêt du traitement, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de trastuzumab. Cette surveillance doit être prolongée pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline.<sup>(10)</sup>

- **Réactions liées à l'administration ou réactions d'hypersensibilité**

Le trastuzumab peut également provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, telles que la survenue de frissons, de fièvre, une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des céphalées. Il est estimé qu'environ 40 % des patients traités par trastuzumab présenteront une fièvre et/ou des frissons.<sup>(10)</sup>

La majorité de ces réactions liées à la perfusion reste d'intensité légère à modérée (système de gradation *common terminology criteria for adverse events* du *national cancer institute* [NCI CTCAE]) et tend à survenir en début de traitement, durant la première perfusion ou pendant les 24 heures suivant cette première perfusion, puis de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures.<sup>(10,55)</sup>

Une étude clinique évaluant la sécurité et l'efficacité du trastuzumab chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique a révélé un seul cas de réaction anaphylactoïde sur 213 patientes, étant survenu directement pendant la première perfusion. L'incidence de ces réactions anaphylactiques sévères semble inférieure à 1 %.<sup>(10,55)</sup>

L'explication de ces réactions n'est pas totalement établie. Cependant, le trastuzumab peut, en se fixant aux antigènes situés à la surface des cellules cancéreuses, favoriser l'activation de la cascade du complément, conduisant à une phagocytose des cellules tumorales et au développement d'une cytotoxicité à médiation cellulaire.

Pour quelques patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité de type 1 suite à l'administration de trastuzumab, une désensibilisation a été envisagée. Pour la plupart des 29 perfusions des trois patients, aucune réaction n'a été observée. Des médicaments, tels que des bêta-bloquants ont été utilisés la veille des procédures de désensibilisation. Des anti-histaminiques ont également été administrés 20 minutes avant les perfusions.

Les patientes présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave reçoivent une pré-médication afin d'assurer la sécurité de la perfusion.<sup>(72)</sup>

- **Hématotoxicité**

Une hématotoxicité a également été rapportée avec le trastuzumab. Des cas d'anémies, de thrombocytopénies, de leucopénies, avec notamment des neutropénies et des neutropénies fébriles surviennent très fréquemment.<sup>(10,73)</sup>

Selon une méta-analyse, reprenant plusieurs études randomisées évaluant la tolérance du trastuzumab utilisé en situation adjuvante, les patients recevant l'association chimiothérapie trastuzumab présentaient davantage de leucopénies (57,1 % *versus* 48,8 %) et de neutropénies (61,9 % *versus* 54,2 %), que les patients du groupe contrôle seulement traités par chimiothérapie. Cette supériorité était significative.<sup>(74)</sup>

Cette même méta-analyse ne révèle pas de différence significative entre les deux groupes concernant la survenue d'une hématotoxicité en situation néoadjuvante.<sup>(74)</sup>

Malgré tout, le RCP du trastuzumab n'impose pas de surveillance de l'hémogramme, contrairement à d'autres chimiothérapies anticancéreuses utilisées dans le traitement du cancer du sein.

- **Événements pulmonaires**

Suite à la commercialisation du trastuzumab, des réactions indésirables pulmonaires sévères ont été déclarées : pneumopathie interstitielle, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire.<sup>(10,75)</sup> Ces événements ont plus précisément été observés lors de traitement précédent ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés, tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine, et la radiothérapie. Ils ont occasionnellement été fatals. Ces événements peuvent être observés lors de la réaction liée à la perfusion, mais peuvent également survenir de façon retardée.<sup>(10)</sup>

### C) Trastuzumab par voie sous-cutanée

L'utilisation de la voie SC pour l'administration des anticorps monoclonaux se développe de plus en plus, permettant une amélioration de la qualité de vie des patientes.

#### 1) Présentation

Le trastuzumab destiné à l'administration par voie SC se présente sous forme d'une solution prête à l'emploi, contenant 600 mg de médicament. (Figure 14)

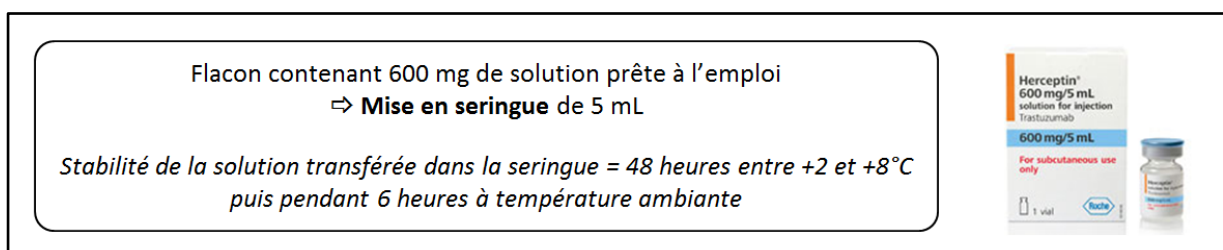


Figure 14 : Préparation du trastuzumab pour administration SC

L'administration d'une dose fixe de 600 mg de trastuzumab évite la gestion des reliquats.

La formulation SC du trastuzumab contient la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). Cette enzyme permet de modifier la structure physiologique de la matrice extracellulaire (MEC), qui représente une véritable contrainte pour les administrations par voie SC, limitant l'injection à de faibles volumes de médicaments. En effet, la MEC, composée essentiellement de glycoprotéines et de glycosaminoglycanes, forme une barrière visqueuse, qui empêche la diffusion des médicaments et des fluides dans la circulation sanguine. La hyaluronidase est capable de dégrader l'acide hyaluronique, permettant ainsi l'ouverture des espaces interstitiels et une augmentation temporaire de la perméabilité de la MEC. Elle facilite donc la diffusion du trastuzumab co-administré lors de l'administration SC. Ses effets sont transitoires et complètement réversibles 24 heures après l'injection.<sup>(76,77)</sup>

Néanmoins, certaines indications ne sont pas couvertes par la formulation pour administration SC du trastuzumab, notamment l'association au pertuzumab ou au lapatinib dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif. La pharmacie doit donc assurer la coexistence et la gestion des stocks des deux formes d'administration du médicament, et adapter les protocoles de prescription en fonction de la forme galénique. Le laboratoire pharmaceutique alerte les pharmaciens hospitaliers sur le risque de confusion existant entre les deux flacons de trastuzumab. Le risque d'erreurs de prescription médicale, de préparation et d'administration lié à une éventuelle confusion entre les formes IV et SC ne peut donc être écarté.<sup>(10,14)</sup>

## 2) Modalités d'administration

La modélisation pharmacocinétique a permis de déterminer qu'une dose fixe de trastuzumab à 600 mg administrée par voie SC toutes les 3 semaines prédisait une pharmacocinétique équivalente à celle apportée par une dose de trastuzumab IV administrée toutes les 3 semaines en fonction du poids de la patiente.<sup>(78)</sup> La concentration résiduelle semble suffisante pour saturer complètement les récepteurs HER2, et ainsi assurer son efficacité.

La dose recommandée de la formulation SC du trastuzumab est de 600 mg, quel que soit le poids corporel de la patiente. Aucune dose de charge n'est requise. Cette dose doit être

administrée par voie SC pendant 2 à 5 minutes, toutes les 3 semaines. Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite.<sup>(14)</sup>

Les patients doivent être surveillés pendant 6 heures après la première injection et pendant 2 heures après les injections suivantes pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration.<sup>(14)</sup> (Figure 15)

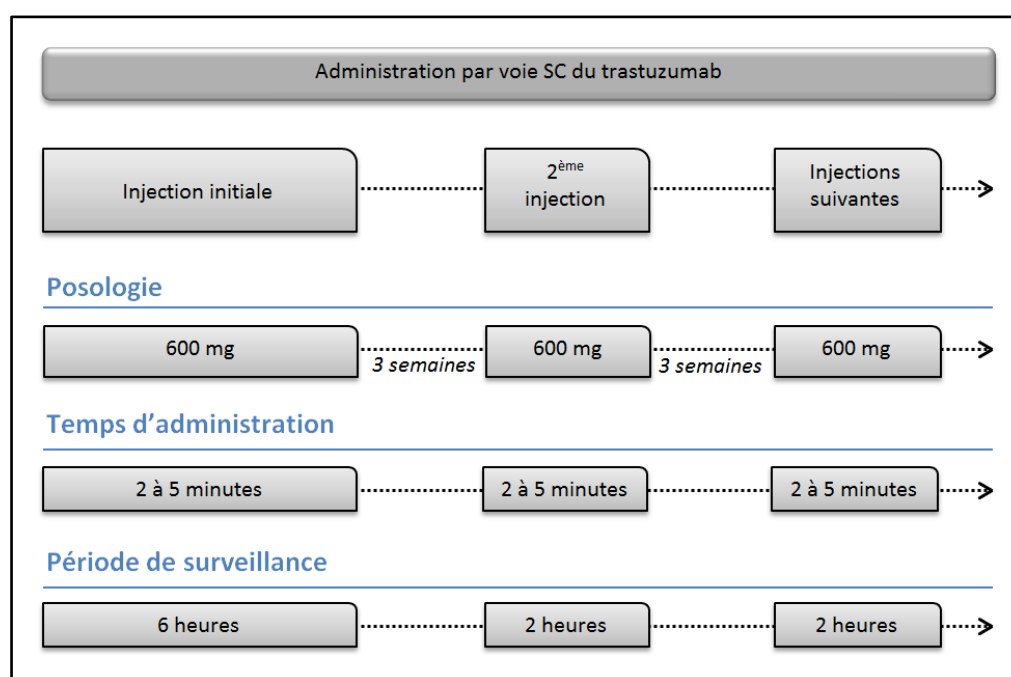


Figure 15 : Modalités d'administration du trastuzumab par voie SC

### 3) Profil de tolérance

Le profil de tolérance du trastuzumab pour injection SC a été évalué au travers de l'étude clinique *enHANced treatment with NeoAdjuvant Herceptin* (HannaH). Il s'agit d'une étude internationale randomisée de phase III, ouverte et multicentrique, ayant comparé l'efficacité, la pharmacocinétique et l'innocuité du trastuzumab administré par voie SC *versus* trastuzumab administré par voie IV dans le traitement du cancer du sein HER2 positif de stade précoce opérable ou localement avancé, chez 298 et 297 patientes traitées respectivement avec la formulation IV et la formulation SC.<sup>(13)</sup> (Figure 16)

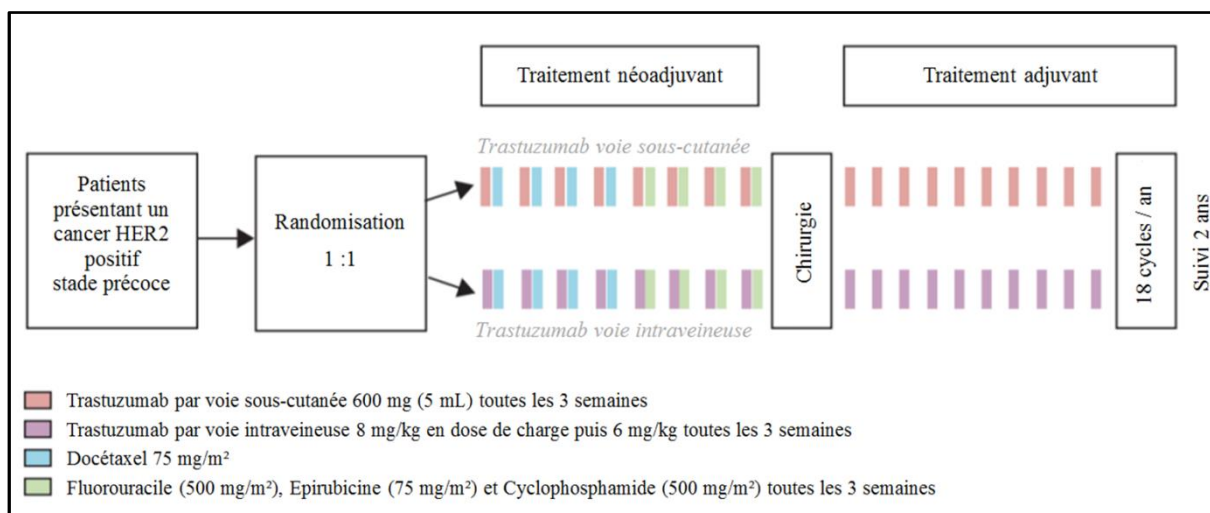


Figure 16 : Schéma de l'étude HannahH

Le nombre total d'EI, tous grades confondus, était semblable entre les deux groupes (94,6 % pour la formulation IV *versus* 97,6 % pour la formulation SC). Une même proportion de patientes a développé un EI de grade supérieur ou égal à 3 dans chacun des deux groupes (53,0 % dans le groupe IV *versus* 53,2 % dans le groupe SC). Toutefois, la proportion de patientes ayant présenté un EIG était plus élevée dans le bras SC (14,4 % pour la formulation IV *versus* 21,9 % pour la formulation SC) sans qu'une explication rationnelle soit trouvée.<sup>(79)</sup> (Tableau 7)

Tableau 7 : Comparaison du profil de tolérance du trastuzumab par voies sous-cutanée et intraveineuse<sup>(79)</sup>

	Pendant la durée de l'étude				Pendant la durée de suivi post-traitement			
	Trastuzumab par voie SC (n = 297)		Trastuzumab par voie IV (n = 298)		Trastuzumab par voie SC (n = 297)		Trastuzumab par voie IV (n = 298)	
Patients présentant ≥ 1 EI (tous grades confondus)	290	97,6 %	282	94,6 %	7	2,4 %	7	2,3 %
Patients présentant ≥ 1 EI sévère (grade 3 à 5)	158	53,2 %	158	53,0 %	2	0,7 %	3	1,0 %
Patients présentant ≥ 1 EI grave	65	21,9 %	43	14,4 %	2	0,7 %	3	1,0 %
Patients présentant un événement indésirable conduisant au décès	4	1,3 %	3	1,0 %	1	0,3 %	2	0,7 %

Le pourcentage relatif des EI de grade 3 qualifiés d'EIG était de 7,7 pour la formulation IV et atteignait 18,1 pour la formulation SC. Le pourcentage relatif d'EIG de grade 2 rapportés reste également trois fois supérieur pour la formulation SC (1,5 % pour l'administration SC *versus* 0,5 % pour l'administration IV).<sup>(13)</sup>

La différence de taux d'EIG entre les deux formulations était principalement due aux infections avec ou sans neutropénie (4,4 % pour le trastuzumab IV *versus* 8,1 % pour le trastuzumab SC).<sup>(13)</sup>

Pour expliquer cette constatation, l'hypothèse privilégiée par les auteurs de l'étude est la tendance des investigateurs à hospitaliser plus facilement les patientes du groupe de la nouvelle formulation présentant des EI comparativement à celle recevant le trastuzumab par voie IV. En effet, du fait du design de l'étude (étude ouverte), les investigateurs restent, par mesure de précaution, plus prudents dans la gestion des EI dans le bras administrant le trastuzumab par voie SC.<sup>(13)</sup>

La survenue d'EI cardiaques était équivalente dans les deux bras : 14,1 % des patientes traitées par trastuzumab par voie SC développaient au moins un EI cardiaque *versus* 13,4 % pour les patientes traitées par voie IV.<sup>(80)</sup>

Au total, 18 décès ont été observés dans le groupe IV : 16 étaient liés à une progression ou une rechute alors que deux des décès semblaient potentiellement imputés à un EI survenu suite au traitement. Un total de 15 décès a été comptabilisé pour la voie SC, 11 étant liés à une progression ou une rechute et quatre étaient potentiellement imputés à un EI survenu suite au traitement.<sup>(13)</sup>

## Partie 2 : Impacts organisationnels et économiques de l'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée

---

La formulation SC du trastuzumab a été présentée, dès sa commercialisation, comme une alternative à la formulation IV, représentant une option thérapeutique importante pour les patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif. La rapidité de son administration promet une augmentation du taux de rotation des fauteuils dans les hôpitaux de jour, se traduisant ainsi par une optimisation de leur organisation.<sup>(81)</sup>

Nous avons souhaité étudier l'utilisation de la formulation SC au centre hospitalier intercommunal Toulon – La Seyne-sur-Mer (CHITS) approximativement un an après son référencement, et mener ensuite une enquête, au niveau régional, afin de connaître les pratiques des autres établissements de santé.

### 1) Organisation de l'hôpital de jour d'oncologie – hématologie au CHITS

Au cours de ces dernières années, le nombre de patients traités par une chimiothérapie conventionnelle et/ou une thérapie ciblée, en France, n'a cessé d'augmenter. Cette évolution s'est accompagnée d'un développement de l'HDJ pour l'administration de ces traitements. Entre 2007 à 2012, le nombre de séances de chimiothérapie effectuées en HDJ a augmenté de 25 %, passant de 1 724 101 en 2007 à 2 153 940 en 2012. À cette date, 92 % des administrations de chimiothérapie administrées par voie IV étaient réalisées dans le cadre d'une HDJ et 8 % en hospitalisation complète. Dans ce contexte évolutif, les chimiothérapies destinées au traitement d'un cancer du sein représentent environ 22 % de cet ensemble.<sup>(82)</sup>

#### A) Organisation générale de l'hôpital de jour d'oncologie – hématologie

L'HDJ d'oncologie – onco-hématologie du CHITS accueille environ 45 patients par jour devant recevoir, dans le cadre de leur pathologie cancéreuse, une séance de chimiothérapie. L'HDJ comporte 19 fauteuils, répartis en 13 chambres, dont trois sont des pièces à trois fauteuils. Le taux journalier moyen de rotation des fauteuils de l'HDJ est actuellement estimé à 2,4.



Les chambres sont sectorisées en trois parties, et un infirmier est désigné pour chacun des trois secteurs. Deux infirmiers sont également prévus en renfort, pour couvrir la période d'activité la plus intense de la journée.

Chaque jour de la semaine, un oncologue médical ou un hématologue est en charge du service. Les médecins gardent ainsi un jour fixe de présence en HDJ afin de suivre respectivement leurs patients.

Le patient, convoqué à un horaire de rendez-vous, annonce sa présence à l'aide-soignant qui l'installe alors, en fonction des disponibilités, dans une chambre. Puis, le patient attend la visite de l'oncologue médical ou l'hématologue. Le médecin prescrit ensuite informatiquement le protocole de chimiothérapie, en l'adaptant si besoin à l'état général du patient et en considérant la tolérance au traitement, et met son « ok chimio ».

Le pharmacien en charge de l'activité, placé stratégiquement dans le service de l'HDJ au troisième étage, valide alors la prescription médicale. Il autorise ainsi la préparation de chimiothérapie par les préparateurs en pharmacie, qui exercent dans l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC), plus couramment appelée « salle blanche », située au sous-sol de l'hôpital, au niveau de la pharmacie à usage intérieur (PUI).

Les préparations de chimiothérapie sont réalisées dans des isoteurs. Un double contrôle, entre les préparateurs en pharmacie, est systématiquement effectué à différentes étapes de la fabrication.

Une fois terminée, la ou les préparations de chimiothérapie sont montées par un agent de service hospitalier (ASH) au niveau de l'HDJ. Le pharmacien réceptionne les préparations de chimiothérapie et procède à l'étape de libération des poches de chimiothérapie. Il répartit ensuite les préparations dans des plateaux, de manière à ce qu'un seul plateau contienne le traitement complet d'un seul et même patient, en considérant les conditions de conservation.

L'infirmier peut alors récupérer le traitement de son patient et commencer l'administration des préparations en respectant le protocole édité lors de la validation du « ok chimio ».

À la fin de la séance, le patient est re-convoqué pour son prochain rendez-vous.

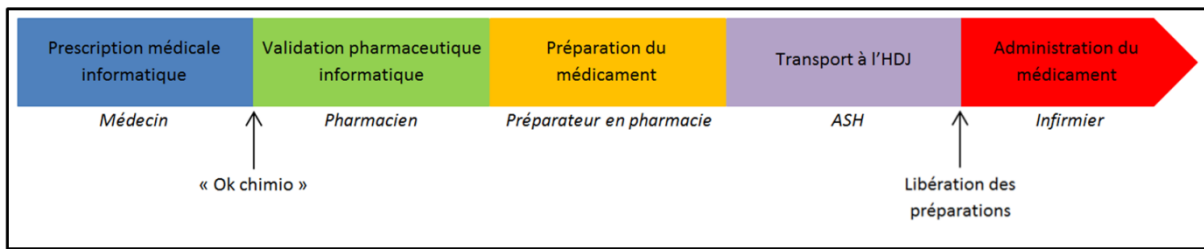


Figure 17 : Différentes étapes de la prise en charge d'une patiente en HDJ

En 2013, une étude menée au CHITS révélait que le délai moyen de préparation d'une poche de chimiothérapie, c'est-à-dire le temps écoulé entre le « ok chimio » du médecin et l'arrivée de la préparation dans le service de soins, était de 40 minutes. Quatre ans plus tard, ce même délai atteint 1 heure, l'activité de reconstitution des chimiothérapies au CHITS ayant considérablement augmenté.

#### B) Organisation du circuit du trastuzumab administré par voie sous-cutanée

Pour la formulation SC du trastuzumab, une organisation moins complexe a été instaurée. La fonction cardiaque des patientes traitées par trastuzumab doit être surveillée tous les 3 mois. La patiente peut effectuer cette surveillance au sein du CHITS ou à l'extérieur.

##### 1) Surveillance cardiaque réalisée au CHITS

Les patientes traitées par trastuzumab par voie SC ont la possibilité d'appeler le service d'HDJ, quelques heures avant leur horaire de rendez-vous afin d'anticiper la préparation de la seringue de trastuzumab.

Elles nous confirment, par téléphone, leur bon état général et nous assurent de leur venue. Elles nous communiquent généralement leur poids, bien que la dose de trastuzumab par voie SC soit une dose fixe. Le médecin, averti de l'appel des patientes, peut alors accéder directement au dossier médical informatisé des patientes et peut facilement consulter les résultats de leur évaluation cardiaque, et plus précisément la valeur de la FEVG. Selon les résultats, il valide ensuite informatiquement les prescriptions médicales en mettant le « ok chimio », sans attendre l'arrivée des patientes.

Le pharmacien valide alors la prescription et autorise la préparation anticipée de la seringue de trastuzumab. La préparation est ensuite conservée au réfrigérateur jusqu'à l'arrivée de la

patiente à l'hôpital. Le temps d'attente lié à la préparation de la seringue est nul dans cette situation. En effet, à son arrivée, la patiente est installée selon les disponibilités du service et prise en charge le plus rapidement possible en fonction de l'activité infirmière. La patiente reçoit son injection et repart avec sa convocation pour la prochaine cure.

La surveillance suite à une primo-injection de trastuzumab est systématique. Toutefois, pour les administrations suivantes, la durée de la surveillance post-injection n'est généralement pas respectée.

## 2) Surveillance cardiaque réalisée à l'extérieur

Lorsque la surveillance de la fonction cardiaque des patientes est réalisée à l'extérieur de l'hôpital, et que les patientes doivent présenter l'évaluation de la FEVG au médecin (une fois tous les 3 mois), elles doivent nécessairement apporter les résultats lors de leur prochain rendez-vous. Dans ce cas précis, la procédure de préparation anticipée du trastuzumab par voie SC ne s'applique pas.

Cependant, dès que le médecin a validé la prescription, le pharmacien, étant placé dans le service et ayant vu la patiente arriver, valide et prévient immédiatement les préparateurs de la salle blanche de la présence des patientes afin qu'ils réalisent, en priorité, cette préparation. Le délai moyen entre la prescription médicale et la réception de la préparation au sein du service est ainsi réduit à 30 minutes.

Pour les séances planifiées pendant les intervalles de surveillance de FEVG, les patientes peuvent bénéficier de l'anticipation de la préparation de leur traitement.

Le CHITS ne dispose pas, à l'heure actuelle, d'infirmier dédié à cette activité de coordination, qui fluidifierait pourtant l'organisation de l'HDJ.

Par ailleurs, l'équipe médicale et paramédicale n'a pas souhaité réserver une chambre du service spécifiquement pour réaliser les injections par voie SC. La principale explication repose sur la sectorisation du service. Il paraît difficilement concevable de confier à un seul infirmier toutes les injections par voie SC de la journée. En effet, l'injection par voie SC du médicament n'est pas ergonomique pour le personnel infirmier, qui doit pendant plusieurs minutes appuyer sur le piston de la seringue. L'équipe médicale préfère donc répartir les

injections SC au travers des trois secteurs de l'HDJ. La difficulté rencontrée est de trouver rapidement une place qui se libère, entre deux administrations de chimiothérapie par voie IV. D'autre part, le site d'injection par voie SC du trastuzumab étant la cuisse, il est préférable, dans la mesure du possible, de réserver une chambre individuelle afin de préserver l'intimité de la patiente.

## 2) Enquête régionale observationnelle rétrospective

### A) Contexte – Objectif

L'utilisation du trastuzumab par voie SC s'est accompagnée d'une évolution de la prise en charge hospitalière des patientes traitées pour un cancer du sein HER2 positif. En effet, présentée comme une véritable alternative à la perfusion IV, la nouvelle formulation du trastuzumab simplifie l'administration et la prise en charge de ces patientes au sein de l'HDJ. Suite à l'identification de quelques points critiques sur le circuit général de l'utilisation du trastuzumab par voie SC au CHITS, tels que le non-respect de la durée de surveillance post-injection, nous avons souhaité dresser un état des lieux descriptif, au niveau régional, des modalités de surveillance du trastuzumab, administré par voies IV et SC dans le traitement du cancer du sein HER2 positif et de le rapporter aux données de tolérance également recueillies.

### B) Enquête régionale observationnelle rétrospective

Une enquête observationnelle rétrospective multicentrique a été conduite au niveau régional, sur l'ensemble de l'année 2016.

Un questionnaire a été envoyé, par mail, aux pharmaciens praticiens hospitaliers en charge de l'activité de reconstitution des cytotoxiques de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Au total, 21 établissements de santé ont été contactés et 10 structures ont participé à l'enquête, soit un taux de participation de 47,6 %. (Tableau 8)

Les établissements qui n'ont pas participé à l'enquête ne pratiquaient pas de trastuzumab par voie SC ou n'ont pas répondu à nos relances.

Les données obtenues, extraites grâce aux requêtes des logiciels informatiques, ont été anonymisées.

**Tableau 8 : Répartition des établissements contactés**

	Nombre d'établissements contactés
<b>Secteur public</b>	
Centres hospitaliers universitaires (CHU)	2
Centres hospitaliers (CH)	11
Autre établissement de santé	1
<b>Secteur privé</b>	
Centres de lutte contre le cancer (CLCC)	2
Établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC)	3
Autres établissements de santé	2
<b>Total</b>	<b>21</b>

Le questionnaire envoyé compare les pratiques observées pour la voie IV et la voie SC.

Cinq questions étaient posées. (Tableau 9)

Nous avons pu ainsi recueillir le nombre total de patientes traitées par trastuzumab par voies IV et SC ainsi que le nombre de préparations effectuées pour chacune des deux formes galéniques du trastuzumab sur la période étudiée. Par ailleurs, nous avons également collecté les données de tolérance et les modalités de surveillance du trastuzumab au sein des différents établissements de santé interrogés.

**Tableau 9 : Questionnaire de l'enquête régionale observationnelle rétrospective**

	Voie intraveineuse	Voie sous-cutanée
Combien de patients ont bénéficié du traitement par trastuzumab dans votre établissement en 2016 ? <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de patients par DCI</li> <li>• Nombre de préparations par DCI</li> </ul>	.....	.....
La surveillance décrite dans le RCP (6 heures pour la première injection puis 2 heures pour les administrations suivantes si bonne tolérance) est-elle systématiquement respectée au sein de votre établissement ?	1 <sup>ère</sup> injection : ..... Injections suivantes : .....	1 <sup>ère</sup> injection : ..... Injections suivantes : .....
En cas de réponse négative, adaptez-vous la surveillance post-injection au patient, en l'allégeant au fur et à mesure des cycles ?	<input type="checkbox"/> Surveillance systématique de 2h <input type="checkbox"/> Oui, adaptation de la surveillance <input type="checkbox"/> Non, zéro surveillance	<input type="checkbox"/> Surveillance systématique de 2h <input type="checkbox"/> Oui, adaptation de la surveillance <input type="checkbox"/> Non, zéro surveillance
Combien de réactions/effets indésirables ont été rapportés avec le trastuzumab dans votre établissement sur l'année 2016 ?	.....	.....
Disposez-vous d'une salle d'attente pour la surveillance post-injection ?	.....	.....

Commentaire : ..... .....
------------------------------

### C) Résultats

En additionnant les données recueillies de tous les établissements de santé ayant répondu à l'enquête, 538 patientes ont reçu au moins une perfusion de trastuzumab par voie IV au cours de leur traitement et 300 patientes ont été traitées au moins une fois par trastuzumab par voie SC. Une partie de ces patientes a reçu les deux formes de trastuzumab, la forme SC étant souvent utilisée en relai de la voie IV.

Le nombre total de préparations de trastuzumab réalisées pour chacune des deux voies d'administration a été relevé. Sur 6 942 préparations de trastuzumab réalisées sur l'année 2016 au sein des dix établissements de santé participant à l'enquête, 2 366 concernaient la voie SC, soit 34 %. La voie IV reste donc majoritaire. (Figure 18)

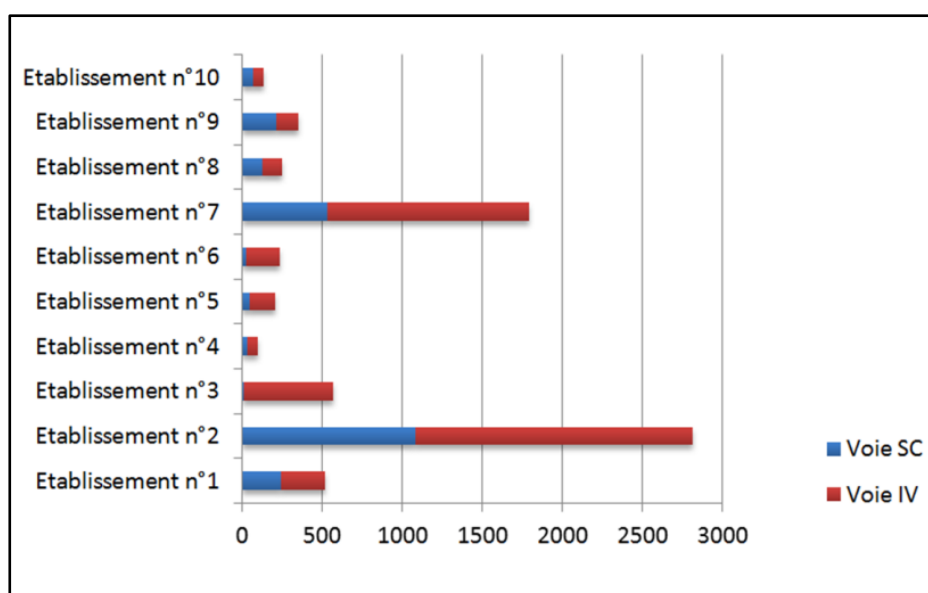


Figure 18 : Nombre de préparations de trastuzumab réalisées

Concernant la durée de la surveillance post-primo-administration de la voie IV, la moitié des établissements respectent la durée de surveillance mentionnée dans le RCP.

Parmi ceux qui ne respectent pas les 6 heures de surveillance post-administration, trois gardent les patients sous surveillance environ 3 heures. Les autres n'ont pas précisé leur pratique (durée de surveillance non précisée mais inférieure à 6 heures ou non-surveillance).

Concernant la durée de la surveillance post-primo-administration de la voie SC, quatre établissements de santé sur dix respectent la durée de surveillance mentionnée dans le RCP.

Deux structures surveillent les patientes pendant 3 heures. Les autres n'ont pas précisé la durée de leur (non)surveillance. (Figure 19)

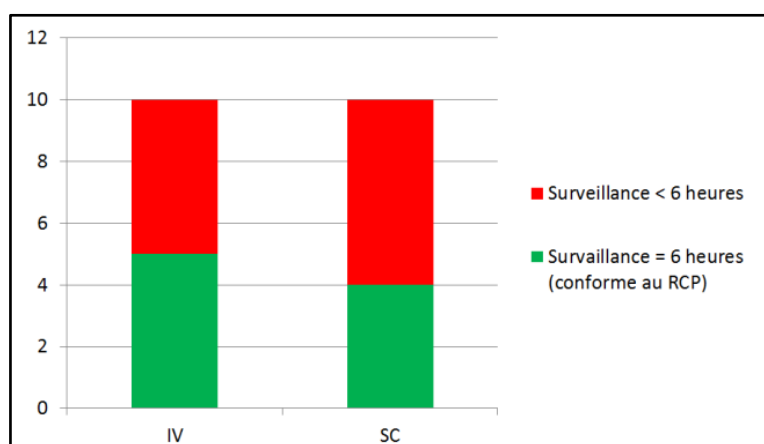


Figure 19 : Durée de surveillance post-primo-administration du trastuzumab

Pour les administrations suivantes par voie IV, seulement deux établissements de santé assurent une surveillance conforme au RCP.

Parmi ceux qui ne respectent pas les 2 heures de surveillance post-administration, trois établissements surveillent les patientes pendant environ 30 minutes et une structure garde les patientes sous surveillance pendant 1 heure. Les quatre autres établissements n'ont pas apporté de précision.

Pour les administrations suivantes par voie SC, un seul établissement de santé respecte la durée de surveillance conformément au RCP. Quatre établissements surveillent les patientes pendant environ 30 minutes et une structure garde ses patientes pendant 1 heure environ. Les trois autres établissements n'ont pas précisé leur pratique. (Figure 20)

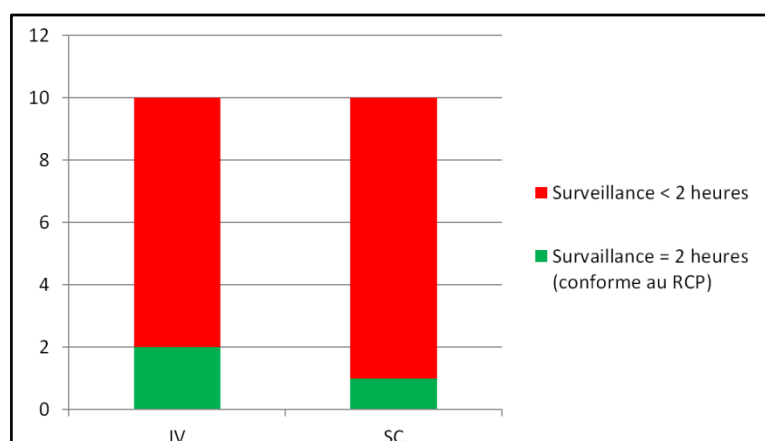


Figure 20 : Durée de surveillance post-administration du trastuzumab

Les établissements de santé appliquent globalement la même logique de surveillance pour les administrations IV et SC (même durée de surveillance conformément ou non au RCP pour les deux voies d'administration).

Toutefois, un établissement de santé assurant une durée de surveillance de 6 heures suite à une primo-administration de trastuzumab par voie IV ne surveille pas les patientes recevant pour la première fois le trastuzumab par voie SC.

À l'inverse, une structure ne surveillant pas les patientes suite à une administration par voie IV (hors administration initiale), surveille pendant 30 minutes les patientes recevant une administration de trastuzumab SC (hors administration initiale).

Sur les 6 942 préparations de trastuzumab réalisées par l'ensemble des établissements de santé ayant participé à l'enquête sur l'année 2016, c'est-à-dire sur 6 942 administrations, seulement deux ont été suivies de réactions indésirables, soit 0,03 %. Ces deux cas de pharmacovigilance ont été déclarés au sein du même établissement de santé, et tous les deux concernaient la voie IV.

Aucune réaction n'a été rapportée avec le trastuzumab par voie SC.

Pour finir, tous les établissements de santé assurant une surveillance, partielle ou conforme au RCP, gardent les patientes en chambre. Aucune salle n'est dédiée à la surveillance post-administration.

### 3) Impact économique de l'administration sous-cutanée du trastuzumab au CHITS

Annoncé par le laboratoire pharmaceutique comme équivalente, voire même avantageuse en termes de prix, la formulation SC du trastuzumab a été référencée au CHITS très rapidement après sa commercialisation. Nous avons souhaité comparer le montant qu'auraient représenté les administrations si la totalité d'entre elles avaient été par voie IV puis par voie SC sur l'année 2016.

Cette période a été marquée, au 1<sup>er</sup> avril, par une baisse de prix de trastuzumab pour administration par voie IV et SC.



### A) Dépenses réelles du CHITS sur l'année 2016

Au CHITS, la formulation par voie SC est exclusivement réservée aux patientes en monothérapie. Sur 513 préparations réalisées, c'est-à-dire sur 513 injections, 269 ont été administrées par voie IV (52, 4 %) et 244 ont été administrées par voie SC (47,6 %).

(Tableau 10)

Tableau 10 : Répartition des préparations réalisées au CHITS en 2016

	Avant le 31/03	A partir du 01/04	Total
Nombre de préparations de trastuzumab par voie IV (cancer du sein HER2 positif)	53	216	<b>269</b>
Nombre de préparations de trastuzumab par voie SC	61	183	<b>244</b>
Nombre total de préparations sur l'année 2016			<b>513</b>

Pour la forme IV, le nombre de flacons achetés au laboratoire pharmaceutique a été extrait du logiciel Pharma® Computer Engineering, en excluant le nombre de flacons achetés pour l'indication digestive du trastuzumab.

Au total, 671 flacons de trastuzumab 150 mg pour administration par voie IV ont été achetés sur l'année 2016, représentant une somme égale à 346 814,90 €.

Le coût lié à l'achat des 244 flacons de trastuzumab 600 mg pour administration par voie SC s'élève à 348 493,55 €.

Finalement, en additionnant les montants des deux voies d'administration du trastuzumab, le total atteint la somme de 695 308,45 € pour l'année 2016 au CHITS. (Tableau 11)

Tableau 11 : Répartition des dépenses du CHITS liées au trastuzumab

		Avant le 31/03	A partir du 01/04	Total	Prix
Voie IV	Prix d'un flacon de trastuzumab 150 mg TTC	548,142 €	509,772 €		
	Nombre de flacons de trastuzumab 150 mg achetés (cancer du sein HER2 positif)	124	547	<b>671</b>	<b>346 814,90 €</b>
Voie SC	Prix d'un flacon de trastuzumab 600 mg TTC	1507,39 €	1401,873 €		
	Nombre de flacons de trastuzumab 600 mg achetés	61	183	<b>244</b>	<b>348 493,55 €</b>
				<b>Total</b>	<b>695 308,45 €</b>

## B) Estimation des dépenses si administration exclusive par voie sous-cutanée

Nous avons estimé le montant total des administrations de trastuzumab, dans l'hypothèse où 100 % des administrations auraient été réalisées par voie SC.

Le montant des administrations qui ont véritablement été administrées par voie SC au cours de l'année 2016, annoncé précédemment, soit 348 493,55 €, a été additionné au montant qu'auraient représenté les administrations réalisées par voie IV si elles avaient été réalisées par voie SC.

Pour obtenir cette estimation, nous avons multiplié le nombre de préparations de trastuzumab réalisées par voie IV par le prix d'un flacon de trastuzumab pour administration SC. Le montant s'élève ainsi à 382 696,24 €. (Tableau 12)

Le montant global estimé correspondant à l'utilisation exclusive de la voie SC pour l'ensemble des administrations de trastuzumab s'élève ainsi à 731 189,79 €. (Tableau 13)

Tableau 12 : Estimation du montant des administrations intraveineuses transposées en voie sous-cutanée

Avant le 31/03/2016		A partir du 01/04/2016		Total (€)
Nombre de préparations de trastuzumab par voie IV (cancer du sein)	Prix d'un flacon de trastuzumab 600 mg TTC (€)	Nombre de préparations de trastuzumab par voie IV (cancer du sein)	Prix d'un flacon de trastuzumab 600 mg TTC (€)	
53	1507,390	216	1401,873	382 696,24

Tableau 13 : Estimation du montant total des dépenses si administration exclusive par voie sous-cutanée

	Prix (€)
Administrations réalisées par voie SC	348 493,55
Administrations réalisées par voie IV « transposées » pour une administration SC	382 696,24
Total	731 189,79

## C) Estimation des dépenses si administration exclusive par voie intraveineuse

En supposant que toutes les administrations de trastuzumab de l'année 2016 aient été réalisées par voie IV, nous avons estimé le coût que cela aurait engendré, en intégrant la baisse de prix du médicament.

Pour obtenir ce montant, nous avons additionné le montant réel correspondant aux administrations qui ont véritablement été administrées par voie IV au cours de l'année 2016, soit 346 814,90 €, à l'estimation calculée du montant qu'auraient représenté les administrations par voie SC si elles avaient été réalisées par voie IV.

Nous avons donc « transposé » les administrations réellement faites par voie SC en voie IV, en tenant compte du poids des patientes et de la posologie utilisée (« nombre de flacons exact »). Le nombre de flacons nécessaire pour chaque cure a été multiplié par le nombre de cures totales reçues par les patientes. Le nombre de flacons nécessaire a été surestimé (« nombre de flacons arrondis par cure »), puisque la réattribution potentielle des éventuels reliquats n'a pas été appliquée. (Annexe)

Ainsi, les administrations auraient représenté 400 516,36 € pour l'année 2016.

Le montant global estimé correspondant à l'utilisation exclusive de la voie IV pour les administrations de trastuzumab s'élève donc à 747 331,26 €. (Tableau 14)

Tableau 14 : Estimation du montant total des dépenses si administration exclusive par voie intraveineuse

	Prix (€)
Administrations réalisées par voie IV en 2016	346 814,90
Administrations réalisées par voie SC « transposées » pour une administration IV en 2016	400 516,36
<b>Total</b>	<b>747 331,26</b>

Pour se rapprocher au mieux de la vie réelle, nous avons ensuite appliqué la réattribution des reliquats.

D'après les données extraites du logiciel informatique, 79 931,55 € de trastuzumab utilisé par voie IV correspondent à des reliquats réattribués et consommés sur l'année 2016 au CHITS, toutes indications confondues. L'indication digestive représente environ 17 753 € du montant total, soit 22,2 %. Ainsi, les reliquats réattribués et consommés dans le traitement du cancer du sein correspondent approximativement à 62 178,55 €, soit 17,9 % des 346 814,90 € dépensés dans cette indication pour la voie IV par le CHITS en 2016.

Par extrapolation, nous estimons alors que sur le montant estimé de 400 516,36 €, 17,9 % auraient également été réattribués et consommés, soit un montant de 71 806,40 €.

Si cette économie potentielle est déduite du montant total précédemment obtenu, l'estimation du montant correspondant à l'utilisation exclusive de la voie IV est réduite à 675 524,86 €.

En conclusion, si l'ensemble des administrations de trastuzumab avait été réalisé par voie SC au cours de l'année 2016, le montant, s'élevant à 731 189,79 € aurait représenté un surcoût de 55 664,93 €, soit 8,2 % de plus que la voie IV. (Figure 21)

Le CHITS, en réservant la voie SC exclusivement au traitement des patientes en monothérapie, a dépensé 695 308,45 € pour l'achat de l'ensemble des flacons de trastuzumab pour l'année 2016.

Ce montant reste inférieur à celui estimé si toutes les administrations de trastuzumab avaient été réalisées par voie SC. En revanche, il s'avère légèrement plus élevé que le montant estimé dans l'hypothèse où toutes les administrations de trastuzumab auraient été faites par voie IV. (Figure 21)

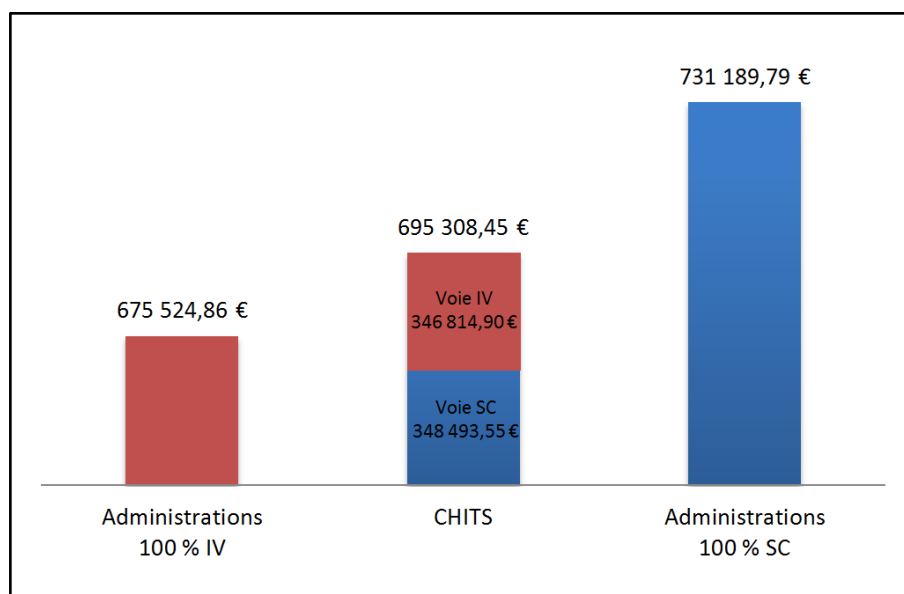


Figure 21 : Dépenses liées au trastuzumab

## Partie 3 : Discussion autour de l'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée

---

La formulation pour administration SC du trastuzumab est très attrayante et offre divers avantages. Elle constitue, pour les patientes, une véritable alternative à la voie IV en permettant une administration plus rapide et plus confortable, tout en étant moins invasive. Au CHITS, elle a conquis la quasi-totalité des patientes. Depuis le référencement de la nouvelle forme galénique, seulement deux patientes ont souhaité conserver la voie IV. La première patiente a exprimé son manque de confiance envers l'efficacité de la nouvelle formulation et n'a pas souhaité essayer. La deuxième patiente, quant à elle, a reçu deux injections de trastuzumab par voie SC, et au vu de la douleur ressentie, a préféré revenir à la voie IV.

L'étude *Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab* (PrefHer), menée par le laboratoire pharmaceutique Roche, montre que sur les 467 patientes interrogées, 415 préfèrent la formulation pour administration SC, soit 88,9 %. Au contraire, 45 patientes, soit 9,6 % confirment leur préférence pour la voie IV. Seulement 7 patientes (1,5 %) n'expriment pas de préférence.<sup>(83)</sup>

Cette préférence était significative que les patientes aient déjà reçu un traitement par trastuzumab par voie IV avant l'inclusion ou non.<sup>(83)</sup>

La rapidité et le confort de l'administration par voie SC expliquaient en grande partie ces résultats.<sup>(83,84)</sup>

Par ailleurs, la possibilité de procéder à l'ablation de la chambre implantable (pour les patientes ne recevant plus de chimiothérapie anticancéreuse par voie IV) est également décrite comme un avantage, réduisant d'une part, les complications inhérentes à ce dispositif, telles que les infections, et les thromboses veineuses et présentant d'autre part, un soulagement psychologique important.<sup>(12)</sup>

En pratique, la chambre implantable reste souvent conservée quelques mois supplémentaires, malgré l'arrêt de la chimiothérapie par voie IV, afin de permettre le traitement d'une éventuelle rechute précoce.

Malgré la chronicisation de la maladie cancéreuse, sa représentation sociale demeure toujours liée au décès. Et les traitements peuvent se montrer handicapants, voire stigmatisants, pour la patiente et son entourage.<sup>(85)</sup>

D'ailleurs, l'enquête TemporELLES dévoile que les patientes passent en moyenne 3 heures en HDJ lors de chaque séance de chimiothérapie, dont 50 minutes à attendre. Parmi ces 3 812 patientes atteintes d'un cancer du sein, 42 % souhaitent une réduction du temps d'attente d'au moins 30 minutes. Le temps passé en HDJ est jugé « plutôt contraignant » ou « très contraignant » par respectivement 27 % et 3 % des patientes ayant participé à l'enquête. Ce jugement est directement lié à l'évaluation du temps d'attente : plus il est important et plus la contrainte est estimée importante. Les étapes durant lesquelles les patientes jugent l'attente la plus pénible sont l'attente durant la préparation des traitements (42 %), l'attente de la visite de l'oncologue (29 %) et la durée de perfusion du traitement (21 %).<sup>(82)</sup>

Plusieurs solutions peuvent être apportées afin d'optimiser l'organisation des HDJ et limiter ainsi le temps d'attente des patientes.

Le recours à une dose fixe de 600 mg de trastuzumab pour l'administration SC, sans dose de charge initiale, permet d'une part, de simplifier la prescription, et de réduire, d'autre part, les éventuelles erreurs de prescription consécutives au calcul de dose en fonction du poids corporel des patientes.

La mise à disposition de cette nouvelle forme galénique, présentée sous forme de solution prête à l'emploi, permet également de réduire le temps de préparation.<sup>(10,14)</sup> En effet, selon une étude française, la formulation SC du trastuzumab permet une réduction du temps de fabrication (10,25 minutes ou 9,5 minutes *versus* 3 minutes).<sup>(12)</sup>

Au CHITS, l'organisation mise en place permet de supprimer l'attente liée au temps de fabrication et au temps d'acheminement des préparations. Effectivement, les patientes traitées par trastuzumab par voie SC ont la possibilité d'appeler le service avant leur rendez-vous afin que la préparation de la seringue soit anticipée et prête dès leur arrivée.

Cette anticipation des préparations est autorisée grâce aux données de stabilité recueillies concernant le trastuzumab mis en seringue, à savoir 48 heures au réfrigérateur. D'ailleurs, il est même envisagé dans la littérature de préparer les seringues de trastuzumab la veille des administrations.<sup>(12)</sup>

Selon l'étude internationale PrefHer, menée par le laboratoire Roche, le temps de passage des patientes en HDJ, c'est-à-dire le temps comprenant l'ensemble des étapes, de la prescription médicale à la fin de l'administration, diminue, en France, de 68 % (85 minutes en moyenne aujourd'hui pour une administration du trastuzumab par voie IV et 27 minutes pour la voie SC).<sup>(11)</sup>

Dans une étude française, le gain de temps observé, avec la voie SC, permet une réduction globale du temps d'occupation du fauteuil en HDJ d'environ 1h45 pour la dose de charge et de 43 minutes pour la dose d'entretien.<sup>(12)</sup> Selon cette même étude, l'ensemble des étapes de la prise en charge globale de la patiente représentent pour la voie IV une durée moyenne de 138 minutes pour la dose de charge et de 76 minutes pour la dose d'entretien. La voie SC, quant à elle, ne représente que 32,5 minutes, soit une réduction de 77 % et 58 % du temps par rapport à la voie IV.<sup>(12)</sup> Le gain de temps observé est principalement retrouvé au niveau du temps de passage du médicament (90 minutes ou 30 minutes *versus* 5 minutes).<sup>(12)</sup>

L'étude PrefHer montre également que le gain de temps observé concerne principalement l'ensemble des tâches exécutées par les infirmiers.<sup>(11)</sup> Pourtant, dans cette étude internationale, la préparation du trastuzumab par voie SC entre généralement dans le cadre des compétences des infirmiers, et explique ainsi la difficulté de transposer ces résultats aux habitudes hospitalières françaises.<sup>(11)</sup>

Il est vrai que le RCP n'impose pas que la préparation de la seringue se fasse au sein de l'URCC.<sup>(14)</sup> D'ailleurs, certains établissements se sont orientés, en accord avec l'inspection en pharmacie de l'agence régionale de santé (ARS) concernée, vers une préparation du trastuzumab directement dans le service de soins, réalisée par le personnel infirmier, sans passer par l'URCC.<sup>(86)</sup>

Cette organisation permet la suppression du temps d'attente lié à l'étape d'acheminement des préparations depuis l'URCC jusqu'à l'HDJ.

De plus, l'administration par voie SC impose la présence de l'infirmière auprès de la patiente durant la totalité du temps de passage, tandis que le temps de passage du trastuzumab par voie IV ne correspond pas à un temps de présence active de l'infirmière.<sup>(12)</sup>

Concernant les modalités pratiques d'administration, les infirmiers du CHITS évoquent le fait que l'injection par voie SC du médicament n'est pas ergonomique pour eux et qu'il est ainsi préférable de répartir les différentes injections d'une même journée auprès de plusieurs infirmiers.

Pour répondre à ce souci d'inconfort exprimé par les infirmiers, un dispositif pré-rempli à usage unique permettant une auto-injection a été développé mais se trouve toujours actuellement à l'étude.<sup>(87)</sup>

Par ailleurs, les modalités de surveillance hospitalière ne sont jamais considérées dans les études réalisées. Le gain de temps proposé par l'utilisation du trastuzumab par voie SC se limite donc exclusivement à la réduction du temps d'administration, soit 85 minutes lors de la dose de charge et 25 minutes lors de la dose d'entretien.<sup>(12)</sup>

Selon les résultats de l'enquête que nous avons menée, la surveillance post-administration est très peu réalisée dans la région et reste très hétérogène. Sur les dix établissements ayant participé à l'enquête, aucun ne respecte les durées totales de surveillance post-administration à la fois pour la voie IV et pour la voie SC.

Cette non-surveillance peut s'expliquer par la mise en place de la tarification à l'activité (T2A), qui permet de rémunérer les établissements de santé en fonction de leur activité. L'objectif est ainsi d'instaurer une certaine équité entre les établissements de santé, et d'améliorer par ailleurs l'organisation existante afin de stimuler l'efficience.

Au niveau des HDJ, cela se traduit essentiellement par un taux journalier de rotation des fauteuils élevé. La rapidité d'administration du trastuzumab par voie SC semblait aller en ce sens. Cependant, les 25 minutes économisées sur le temps de passage du trastuzumab par voie SC sont, en conditions de vie réelles, très souvent perdues dans les différents temps d'attente au niveau de l'HDJ (temps de préparation, attente de la libération d'un fauteuil, etc).

Les résultats de l'enquête menée montrent également que les structures hospitalières ne disposent pas aujourd'hui de locaux permettant de respecter les durées de surveillance imposées. Effectivement, aucun des dix établissements de santé ayant participé à l'enquête n'a de salle d'attente aménagée, prévue à cet effet.



Ainsi, il faudrait garder les patientes en surveillance post-injection sur les fauteuils de l'HDJ destinés à l'administration des chimiothérapies.

Ces contraintes imposées réglementairement ne paraissent pas compatibles avec une telle organisation, recherchant la productivité, ni même avec l'intensité d'activité des HDJ, très souvent saturés.

En pratique, le faible taux d'EI déclarés selon notre enquête (0,03 %), additionné au faible taux d'EI rapportés au cours des études cliniques, et l'expérience acquise des oncologues médicaux avec cette molécule ont favorisé une certaine banalisation du traitement, négligeant bien souvent la surveillance post-injection au sein des établissements de santé.

Suite à un audit, un établissement londonien explique avoir abandonné la surveillance du trastuzumab administré par voie SC, au vu de la bonne tolérance rapportée avec ce médicament, afin de réduire l'attente des patients et d'augmenter la capacité d'accueil de la structure.<sup>(88)</sup>

D'ailleurs, la durée de surveillance du trastuzumab (Herceptin®) diffère de celle du trastuzumab emtansine (Kadcyla®), qui contient pourtant le même anticorps monoclonal. En effet, selon le RCP, le temps de surveillance du trastuzumab emtansine est de 90 minutes suite à la perfusion initiale puis de seulement 30 minutes.<sup>(57)</sup> Cette inadéquation des durées de surveillance ne semble pas trouver d'explication rationnelle, et conforte malgré tout, les équipes médicales dans leurs pratiques.

Pourtant, les établissements de santé ne respectent pas le cadre réglementaire fixé.

De plus, le mode de financement du médicament pourrait, à plus ou moins long terme, évoluer. En effet, d'après l'instruction DGOS/R n° 2010-201 du 15 juin 2010, ces administrations par voie SC sont enregistrées en tant que séances de chimiothérapie et un GHS est facturé à l'assurance maladie. L'hôpital est donc rémunéré pour assurer une surveillance qu'il n'effectue pas.<sup>(91)</sup>

À terme, la pérennité de la tarification d'une séance d'HDJ pour les administrations par voie SC semble compromise.<sup>(91)</sup>

Concernant l'impact économique du trastuzumab administré par voie SC, les estimations réalisées au CHITS révèlent que cette nouvelle formulation n'est pas forcément avantageuse.

En effet, en supposant une utilisation exclusive de la voie SC dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, le montant total estimé s'élève à 731 189,79 €, soit un surcoût de 8,2 % par rapport à l'utilisation exclusive de la voie IV, en considérant la réattribution des reliquats.

Ces valeurs brutes ne prennent en compte que l'achat du médicament.

Le prix du matériel nécessaire à l'administration du trastuzumab par voie IV a été évalué dans une étude à 13,65 € par injection lorsque le trastuzumab administré en monothérapie. Celui de la voie SC est réduit à 0,34 €, permettant une économie de 97,5 %.<sup>(12)</sup>

Au CHITS, nous avons utilisé lors leur évaluation, en la considérant sensiblement équivalente. En intégrant le coût des consommables au montant total estimé de l'utilisation exclusive de la voie IV, l'utilisation de la voie IV reste financièrement intéressante. Et la voie SC présente alors un surcoût de 7,2 % par rapport à l'administration par voie IV.

L'économie générée au niveau des consommables utilisés pour la voie SC n'est donc pas suffisante pour garantir un coût égal ou inférieur à l'utilisation de la voie IV.

L'observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMÉDIT) Pays de la Loire a également signalé une inflation budgétaire causée par l'administration par voie SC du trastuzumab par rapport à la voie IV. Dans cette région, la voie SC représente 30 % des administrations totales de trastuzumab, soit sensiblement la même configuration que celle observée dans notre région. Les administrations réalisées par voie SC ont été converties en coût si elles avaient été réalisées par voie IV. Le coût global augmente alors de 5 %, soit environ 600 000 €.

Ce surcoût s'oppose à ce qu'avait annoncé le laboratoire pharmaceutique, promettant un coût équivalent ou inférieur à celui de l'utilisation de la voie IV.

Pourtant, l'administration par voie SC d'une dose fixe correspondant à l'intégralité du flacon de trastuzumab évite la gestion des reliquats et n'occasionne pas de pertes financières liées à la non-réattribution des reliquats durant la période de stabilité du médicament. Au CHITS, le montant des reliquats de trastuzumab (toutes indications confondues) non-réattribués et non-consommés, pour cause de péremption, représente une perte financière non négligeable égale à 17 228,86 € sur l'année 2016.

Si ce nombre est additionné au coût des administrations de trastuzumab par voie IV, l'utilisation de la voie IV demeure avantageuse sur le plan financier.

Cela peut s'expliquer par la centralisation de la production des chimiothérapies anticancéreuses au CHITS qui a permis, sur l'année 2016, grâce aux données de stabilité recueillies, la réattribution et la consommation de 79 931,55 € de trastuzumab pour administration par voie IV (toutes indications confondues).

Face à ces constats et afin d'optimiser la gestion des reliquats, des prescriptions médicales arrondies à la centaine pourraient être envisagées.

De manière plus poussée, s'est développé, dans certains établissements, le concept de *dose-banding*, connu en français sous le terme de « standardisation des doses ». Ce système permet, suite à un accord passé entre la pharmacie et les prescripteurs, d'arrondir les doses calculées d'anticancéreux injectables à une dose standard pré-déterminée inférieure ou supérieure, sans s'éloigner de plus de 5 % de la dose théorique calculée.<sup>(89)</sup> Ce concept paraît surtout intéressant pour les molécules fréquemment prescrites, particulièrement onéreuses et présentant une longue durée de stabilité comme le trastuzumab. La standardisation des doses permet ainsi de simplifier la préparation des chimiothérapies en ne proposant que les dosages « standards » sélectionnés pour chaque médicament concerné.

Toutefois, l'instauration d'un tel concept impliquerait un changement de statut des préparations de chimiothérapie. Actuellement, les préparations de chimiothérapie sont réalisées extemporanément, selon la surface corporelle ou le poids de chaque individu, selon une prescription médicale nominative, répondant ainsi à la définition de la préparation magistrale de l'article L5121-1 du code de la Santé publique (CSP).<sup>(90)</sup> La fabrication de la préparation de chimiothérapie se fait donc au milligramme près.

Dans le cadre de la production de doses standardisées, les préparations de chimiothérapie dépendraient alors du statut de préparation hospitalière, définie comme « tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, par une PUI d'un établissement de santé ou par un établissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé ».

Les préparations hospitalières sont ainsi réalisées à l'avance, en petites séries puis dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients de l'établissement. Elles

permettent ainsi d'établir un stock de chimiothérapies et optimisent donc l'organisation de l'HDJ en diminuant le temps d'approvisionnement.

Cette activité particulière reste soumise à certaines contraintes réglementaires. En effet, pour avoir le droit de réaliser ce type de préparations, la PUI doit avoir reçu l'autorisation de l'ARS dont elle dépend. Les préparations hospitalières doivent également faire l'objet de différents contrôles définis par les Bonnes Pratiques de Préparation et dont les monographies correspondantes sont présentes dans la Pharmacopée européenne. De plus, les préparations hospitalières doivent être régulièrement déclarées, de manière qualitative et quantitative, à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Par ailleurs, l'expiration du brevet du trastuzumab administré par voie IV va permettre l'arrivée très prochaine des biosimilaires. L'introduction de la concurrence pour ces biomédicaments sera un élément moteur pour la baisse de leur prix, particulièrement élevé en raison de la complexité de leur mode de production.

## Conclusion

---

L'utilisation du trastuzumab par voie SC en conditions réelles révèlent certains avantages évidents, tels que la rapidité d'administration et un plus grand confort pour les patientes. Elle permet ainsi une optimisation de l'organisation de l'HDJ, en améliorant le taux de rotation des fauteuils.

Cependant, elle semble induire un léger surcoût par rapport à la voie IV.

Les durées de surveillance post-administration ne sont généralement pas respectées dans les établissements de santé, que ce soit pour la voie IV ou pour la voie SC. Cette contrainte de la surveillance post-injection ne semble pas rationnelle dans nos pratiques quotidiennes, et reste difficile à concevoir actuellement, en l'absence de locaux spécialement dédiés.

L'arrivée très prochaine des biosimilaires bouleverseront certainement les pratiques actuelles. En effet, leur prix à l'achat, qui sera par définition moins élevé que celui du biomédicament initial, permettra certainement des économies.

Certains oncologues médicaux semblent éventuellement prêts à revenir, pour les initiations de traitement, à l'injection par voie IV, dans un objectif de maîtrise des dépenses de santé, et pour garantir un accès aux soins équitable.

La problématique de concilier à la fois l'efficience de la structure hospitalière et la réglementation reste entièrement d'actualité.

Une des solutions envisageables serait de consulter le corps médical, qui connaît les exigences réglementaires imposées dans sa pratique quotidienne, lors de la conception structurelle des HDJ, et plus généralement des services de soins.

En effet, cela permettrait d'adapter au mieux les locaux et d'être en adéquation avec la loi, notamment en organisant une salle d'attente dédiée à la surveillance post-administration.

## Annexe

Estimation du montant des administrations réalisées en sous-cutanée « converties » en administration  
par voie intraveineuse en fonction du poids des patientes

	Poids moyen (kg)	Dose par cure (mg)	Nombre de flacons exact par cure	Nombre de flacons arrondis par cure	Nombre de cures jusqu'au 31/03/2016	Nombre de cures à partir du 01/04/2016	Prix (€)
Patiente n°1	59	354	2,36	3	4	8	18 812,232
Patiente n°2	118,4	710,4	4,736	5	4	10	36 451,44
Patiente n°3	67	402	2,68	3	4	6	15 753,6
Patiente n°4	60,9	365,4	2,436	3	4	10	21 870,864
Patiente n°5	62	372	2,48	3	1		1 644,426
Patiente n°6	58	348	2,32	3	2		3 288,852
Patiente n°7	76	456	3,04	3	2		3 288,852
Patiente n°8	67	402	2,68	3	2		3 288,852
Patiente n°9	85	510	3,4	4	2		4 385,136
Patiente n°10	63,1	378,6	2,524	3	3		4 933,278
Patiente n°11	60	360	2,4	3	3		4 933,278
Patiente n°12	82	492	3,28	4	3		6 577,704
Patiente n°13	101,5	609	4,06	4	1	1	4 231,656
Patiente n°14	90	540	3,6	4	4	2	12 848,448
Patiente n°15	46,1	276,6	1,844	2	4	3	7 443,768
Patiente n°16	57	342	2,28	3	4	3	11 165,652
Patiente n°17	69	414	2,76	3	4	7	17 282,916
Patiente n°18	65	390	2,6	3	4	9	20 341,548
Patiente n°19	52	312	2,08	2	4	6	10 502,4
Patiente n°20	80	480	3,2	4	2	12	28 854,192
Patiente n°21	100,8	604,8	4,032	4		5	10 195,44
Patiente n°22	58,3	349,8	2,332	3		12	18 351,792
Patiente n°23	53,7	322,2	2,148	3		12	18 351,792
Patiente n°24	54,9	329,4	2,196	3		7	10 705,212
Patiente n°25	64,3	385,8	2,572	3		3	4 587,948
Patiente n°26	62	372	2,48	3		9	13 763,844
Patiente n°27	81,7	490,2	3,268	4		9	18 351,792
Patiente n°28	57,8	346,8	2,312	3		8	12 234,528
Patiente n°29	44	264	1,76	2		9	9 175,896
Patiente n°30	66	396	2,64	3		2	3 058,632
Patiente n°31	62,1	372,6	2,484	3		8	12 234,528
Patiente n°32	61	366	2,44	3		7	10 705,212
Patiente n°33	45	270	1,8	2		2	2 039,088
Patiente n°34	66	396	2,64	3		4	6 117,264
Patiente n°35	54,8	328,8	2,192	3		4	6 117,264
Patiente n°36	77	462	3,08	3		2	3 058,632
Patiente n°37	46,5	279	1,86	2		2	2 039,088
Patiente n°38	60	360	2,4	3		1	1 529,316
<b>Total</b>							<b>400 516,36</b>

## Liste des illustrations

---

Figure 1 : Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès, et des taux standardisés monde correspondant chez la femme de 1995 à 2015 en France métropolitaine.....	6
Figure 2 : Évolution naturelle d'un cancer .....	8
Figure 3 : Principales étapes de la formation d'une métastase .....	9
Figure 4 : Dendrogramme illustrant le regroupement des tumeurs en cinq sous-groupes ....	11
Figure 5 : Structure des récepteurs HER .....	12
Figure 6 : Activation du récepteur HER2 .....	13
Figure 7 : Surexpression des récepteurs HER2.....	13
Figure 8 : Mécanisme d'action du trastuzumab.....	20
Figure 9 : Thérapies ciblées anti-HER2 utilisées dans le traitement du cancer du sein .....	22
Figure 10 : Principe général du traitement des cancers du sein.....	25
Figure 11 : Traitement du cancer du sein HER2 positif non métastatique .....	26
Figure 12 : Préparation et stabilité du trastuzumab pour administration par voie IV .....	28
Figure 13 : Modalités d'administration du trastuzumab par voie IV .....	29
Figure 14 : Préparation du trastuzumab pour administration SC.....	33
Figure 15 : Modalités d'administration du trastuzumab par voie SC .....	35
Figure 16 : Schéma de l'étude HannaH .....	36
Figure 17 : Différentes étapes de la prise en charge d'une patiente en HDJ .....	40
Figure 18 : Nombre de préparations de trastuzumab réalisées .....	44
Figure 19 : Durée de surveillance post-primo-administration du trastuzumab .....	45
Figure 20 : Durée de surveillance post-administration du trastuzumab .....	45
Figure 21 : Dépenses liées au trastuzumab .....	50

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Classification histologique de l'OMS .....	8
Tableau 2 : Différents types de profils moléculaires des cancers du sein .....	11
Tableau 3 : Détermination du statut HER2 .....	14
Tableau 4 : Principaux cytotoxiques utilisés dans les cancers du sein.....	18
Tableau 5 : Principaux médicaments utilisés dans les cancers du sein hormonodépendants	19
Tableau 6 : Principales thérapies ciblées ayant l'AMM dans le cancer du sein.....	24
Tableau 7 : Comparaison du profil de tolérance du trastuzumab par voies sous-cutanée et intraveineuse.....	36
Tableau 8 : Répartition des établissements contactés .....	43
Tableau 9 : Questionnaire de l'enquête régionale observationnelle rétrospective.....	43
Tableau 10 : Répartition des préparations réalisées au CHITS en 2016 .....	47
Tableau 11 : Répartition des dépenses du CHITS liées au trastuzumab .....	47
Tableau 12 : Estimation du montant des administrations intraveineuses transposées en voie sous-cutanée .....	48
Tableau 13 : Estimation du montant total des dépenses si administration exclusive par voie sous-cutanée .....	48
Tableau 14 : Estimation du montant total des dépenses si administration exclusive par voie intraveineuse.....	49



## Bibliographie

---

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
2. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Womens Health Med*. 2006 Jan;3(1):8–14.
3. Institut national du cancer. Les cancers en France / Edition 2014. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.unicancer.fr/sites/default/files/Les%20cancers%20en%20France%20%20Edition%202014%20-%20V5.pdf> [Consulté le 04/01/2017].
4. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A, Delafosse P, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. [En ligne]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015>. [Consulté le 04/01/2017].
5. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). *The Breast*. 2012 Feb;21(1):77–82.
6. Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in Breast Cancer: Pathways to Personalized Medicine. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15;14(24):7988–99.
7. Duffy MJ, O'Donovan N, Crown J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2011 Apr;37(2):151–9.
8. Zardavas D, Pugliano L, Piccart M. Personalized therapy for breast cancer: a dream or a reality? *Future Oncol*. 2013 Aug;9(8):1105–19.
9. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec;27(34):5838–47.
10. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Trastuzumab.
11. De Cock E, Semiglazov V, Lopez-Vivanco G, Verma S, Pivot X, Gligorov J, *et al.* Time savings with trastuzumab subcutaneous vs intravenous administration: a time and motion study. 13th St Gallen International Breast Cancer Conference 2013; St Gallen, Switzerland; March 13–16, 2013. Abstract 328.
12. Lieutenant V, Toulza É, Pommier M, Lortal-Canguilhem B. Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Mar;102(3):270–6.
13. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):869–78.
14. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Trastuzumab sous-cutanée.
15. McNally S, Martin F. Molecular regulators of pubertal mammary gland development. *Ann Med*. 2011 May;43(3):212–34.
16. Institut national du cancer. Le cancer du sein : points clés. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>. [Consulté le 04/01/2017]

17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 20;360(9328):187–95.
18. Institut national du cancer. Cancers du sein. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>. [Consulté le 26/02/2017].
19. Guttmacher AE, Collins FS, Wooster R, Weber BL. Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 5;348(23):2339–47.
20. Southey MC, Winship I, Nguyen-Dumont T. PALB2: research reaching to clinical outcomes for women with breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016;14:9.
21. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer*. 1993 Feb 20;53(4):538–49.
22. Jooste V, Grosclaude P, Remontet L, Launoy G, Baldi I, Molinié F, *et al*. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *Int J Cancer*. 2013 May 15;132(10):2370–7.
23. Ribassin-Majed L, Le Teuff G, Hill C. La fréquence des cancers en 2016 et leur évolution. *Bull Cancer (Paris)*. 2017 Jan;104(1):20–9.
24. Institut national du cancer. Recommandations professionnelles - Cancer du sein in situ. 2009. [www.e-cancer.fr/content/download/95919/1021196/file/PLACIS09%20\(1\).pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/95919/1021196/file/PLACIS09%20(1).pdf)
25. Oncology (Cancer) [En ligne]. Disponible sur : [http://www.ndhealthfacts.org/wiki/Oncology\\_%28Cancer%29](http://www.ndhealthfacts.org/wiki/Oncology_%28Cancer%29). [Consulté le 26/02/2017].
26. Objectif santé - Principales étapes de la formation d'une métastase [En ligne]. Disponible sur : [https://www.google.fr/search?q=Principales+%C3%A9tapes+de+la+formation+d%E2%80%99une+m%C3%A9tastase&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj38Nebn\\_\\_TAhUBthoKHSwfAnsQ\\_AUICigB&biw=1536&bih=710#imgsrc=22hEnJ7y\\_yb\\_IM](https://www.google.fr/search?q=Principales+%C3%A9tapes+de+la+formation+d%E2%80%99une+m%C3%A9tastase&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj38Nebn__TAhUBthoKHSwfAnsQ_AUICigB&biw=1536&bih=710#imgsrc=22hEnJ7y_yb_IM). [Consulté le 20/05/2017].
27. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol*. 2010 Jun;4(3):192–208.
28. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, *et al*. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
29. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, *et al*. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
30. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, *et al*. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Jul 8;100(14):8418–23.
31. Ceugnart L, Selz J, Hennequin C, Ettore F, Goncalves A. Recommandations 2013 de la conférence de consensus de Saint-Paul-de-Vence - Traitements néoadjuvants et classification moléculaire.
32. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, *et al*. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206–23.
33. La classification biomoléculaire [En ligne]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-classification-biomoleculaire.html> [Consulté le 20/05/2017].

34. Sørli T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer*. 2004 Dec;40(18):2667–75.
35. Hu H, Liu Y, Xu L, Zhao J, Duan X, Ye J, *et al*. Clinicopathological classification and individualized treatment of breast cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Oct;126(20):3921–5.
36. Kumar A, Petri ET, Halmos B, Boggon TJ. Structure and Clinical Relevance of the Epidermal Growth Factor Receptor in Human Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr;26(10):1742–51.
37. Onco News. La lettre CAHPP sur la cancérologie. 2013.
38. Bocharov EV, Mineev KS, Volynsky PE, Ermolyuk YS, Tkach EN, Sobol AG, *et al*. Spatial Structure of the Dimeric Transmembrane Domain of the Growth Factor Receptor ErbB2 Presumably Corresponding to the Receptor Active State. *J Biol Chem*. 2008 Mar 14;283(11):6950–6.
39. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TPJ, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res*. 2003 Mar 10;284(1):31–53.
40. Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR, Chen X, Graus-Porta D, Ratzkin BJ, *et al*. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J*. 1996 Jan 15;15(2):254–64.
41. Holbro T, Civenni G, Hynes NE. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res*. 2003 Mar 10;284(1):99–110.
42. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J*. 2000 Jul 3;19(13):3159–67.
43. Pines G, Köstler WJ, Yarden Y. Oncogenic mutant forms of EGFR: Lessons in signal transduction and targets for cancer therapy. *FEBS Lett*. 2010 Jun 18;584(12):2699–706.
44. Treatment of her2 positive breast cancer. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.slideshare.net/manarmalik1/treatment-of-her2-positive-breast-cancer>. [Consulté le 23/05/2017].
45. Sergina NV, Moasser MM. The HER family and cancer: emerging molecular mechanisms and therapeutic targets. *Trends Mol Med*. 2007 Dec;13(12):527–34.
46. Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin J-C, Le Doussal V, Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS). [Immunohistochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer: technical protocol and interpretation guidelines]. *Ann Pathol*. 2002 Apr;22(2):150–7.
47. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, Sendelhofert A, Iff A, Luthardt B, *et al*. HER-2/ *neu* Analysis in Archival Tissue Samples of Human Breast Cancer: Comparison of Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):354–63.
48. Hammock L, Lewis M, Phillips C, Cohen C. Strong HER-2/*neu* protein overexpression by immunohistochemistry often does not predict oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol*. 2003 Oct;34(10):1043–7.
49. 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 Mar 15;344(11):783–92.
50. Haute autorité de santé. Guide - Affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. 2010.

51. Fitzal F, Gnant M. Breast conservation: evolution of surgical strategies. *Breast J.* 2006 Oct;12(5 Suppl 2):S165–73.
52. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):927–33.
53. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet.* 2011 Nov;378(9804):1707–16.
54. La radiothérapie. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html>. [Consulté le 21/05/2017].
55. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *The Oncologist.* 2011 Jun 1;16(6):800–10.
56. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Pertuzumab.
57. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Trastuzumab emtansine.
58. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Lapatinib.
59. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Bévacicumab.
60. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Evérolimus.
61. Xu H, Yu S, Liu Q, Yuan X, Mani S, Pestell RG, *et al.* Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2017 Dec ;10(1).
62. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Palbociclib.
63. Herceptin®. Haute autorité de santé. Commission de la transparence - Avis 25 mai 2016.
64. Stabilis [En ligne]. Disponible sur : <http://ks26686.kimsufi.com/stabilis/Monographie.php?IdMolecule=430&IdOnglet=StabSol#InfosSupp>. [Consulté le 01/06/2017].
65. Sodergren SC, Copson E, White A, Efficace F, Sprangers M, Fitzsimmons D, *et al.* Systematic Review of the Side Effects Associated With Anti-HER2-Targeted Therapies Used in the Treatment of Breast Cancer, on Behalf of the EORTC Quality of Life Group. *Target Oncol.* 2016 Jun;11(3):277–92.
66. Bria E, Cuppone F, Milella M, Verma S, Carlini P, Nisticò C, *et al.* Trastuzumab cardiotoxicity: biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther.* 2008 Dec;8(12):1963–71.
67. Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2008 Jun;14(5):437–44.
68. 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 Mar;20(5):1215–21.
69. McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of Trastuzumab in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):94–5.
70. Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, De Giuli L, Catalano O, Tondini C, *et al.* Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *The Breast.* 2011 Apr;20(2):176–83.

71. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther.* 2010 Feb;125(2):196–218.
72. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology.* 2001;61 Suppl 2:58–66.
73. Ghani EA, Kerr I, Dada R. Grade 3 trastuzumab-induced neutropenia in breast cancer patient. *J Oncol Pharm Pract.* 2014 Apr;20(2):154–7.
74. Chen Y, Wang L, Chen F, Wu B, Xiong B. Efficacy, safety and administration timing of trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016 Feb 19. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2016.3095> [Consulté le 05/06/2017].
75. Radzikowska E, Szczepulska E, Chabowski M, Bestry I. Organising pneumonia caused by transtuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer. *Eur Respir J.* 2003 Mar;21(3):552–5.
76. Melichar B, Študentová H, Kalábová H, Vitásková D. Role of subcutaneous formulation of trastuzumab in the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Immunotherapy.* 2014 Jul;6(7):811–9.
77. Rosengren S, Dychter SS, Printz MA, Huang L, Schiff RI, Schwarz H-P, *et al.* Clinical Immunogenicity of rHuPH20, a Hyaluronidase Enabling Subcutaneous Drug Administration. *AAPS J.* 2015 Sep;17(5):1144–56.
78. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer: The Journal of Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2013 Feb;53(2):192–201.
79. Jackisch C, Kim S-B, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, *et al.* Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol.* 2015 Feb 1;26(2):320–5.
80. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, Ahn J-S, Melichar B, Chen S-C, *et al.* HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant–adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *Eur J Cancer.* 2016 Jul;62:62–75.
81. Communiqué de presse - Herceptin de Roche injecté par voie sous-cutanée offre un plus grand confort au patient et réduit les coûts de la prise en charge globale par rapport à une perfusion i.v. standard. 2012. [En ligne] Disponible sur : <http://www.roche.com/dam/jcr:f1bb6611-8924-408e-bd36-4ee9c6eb1ae6/en/med-cor-2012-03-23-f.pdf> [Consulté le 01/06/2017].
82. Lerebours F, Saltel P, Béthune-Volters A, Nallet G, Bourdat P, Vesin-Etterlen F, *et al.* Satisfaction des patientes traitées par chimiothérapie en hôpital de jour pour un cancer du sein : résultats de l'enquête TemporelLES. *Bull Cancer (Paris).* 2015 Apr;102(4):316–23.
83. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, *et al.* Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol.* 2014 Oct;25(10):1979–87.
84. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, *et al.* Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):962–70.
85. Pourtau L, Dumas A, Amiel P. Les individus face à l'événement « cancer ». *Temporalités.* 2011. [En ligne]. Disponible sur : <http://temporalites.revues.org/1531>. [Consulté le 05/06/2017].

86. Sanchez E. Mission sous-cutanée à l'Institut Bergonié. Le bulletin infirmier du cancer. 2015;15(3).
87. Gligorov J, Curigliano G, Müller V, Knoop A, Jenkins V, Verma S, *et al.* Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial. The Breast. 2017 Aug;34:89–95.
88. Grist E, Ding N, Kingston B, Tattersfield S, Ring A. Administration Reactions in Women with Breast Cancer Receiving Subcutaneous Trastuzumab. Clinical Oncology. 2016 5(28), e4.
89. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2001 Sep 15;58(18):1760–4.
90. Article L5121-1 du code de la santé publique. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665> [Consulté le 06/06/2017].
91. Instruction DGOS/R n° 2010-201 du 15 juin 2010 relative aux conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS) pour les prises en charge hospitalières de moins d'une journée ainsi que pour les prises en charge dans une unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD). [En ligne] Disponible sur : [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/1007/ste\\_20100007\\_0100\\_0136.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/1007/ste_20100007_0100_0136.pdf) [Consulté le 06/06/2017].