



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le **17 MAI 2016**, sur un sujet dédié à :

THERAPIES CIBLEES ANTI -HER2 :
NOUVELLES APPROCHES DANS LE TRAITEMENT DU
CANCER DU SEIN

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Céline BOTTIN**

née le 31 mars 1992 à Metz (57)

Membres du Jury

Président :	Professeur Jean-Louis MERLIN	Pharmacien PU-PH, Faculté de Pharmacie Unité de Biologie des Tumeurs, ICL
Juges :	Docteur Lionel UWER Madame Marie SOCHA Monsieur Alexandre HARLE Madame Françoise GERARD	Oncologue médical, ICL Pharmacien MCU-PH, CHU de Nancy Pharmacien-biologiste, MCU-PH, ICL Pharmacien titulaire, Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

Responsables des échanges internationaux

Bertrand RIHN

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES
A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

Professeur Jean-Louis MERLIN

Merci **pour la confiance que vous m'avez témoignée en me confiant ce travail.** Je vous suis très reconnaissante pour vos conseils éclairés, votre gentillesse et votre **enthousiasme. Recevez par ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.**

A mon jury,

Docteur Lionel UWER

Merci **de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury** et pour le vif intérêt que vous **avez porté à ce travail.** Qu'il soit la preuve de toute ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

Madame Marie SOCHA

Vous m'avez fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Merci pour la qualité de vos enseignements et votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère et respectueuse considération.

Monsieur Alexandre HARLE

Merci **du grand honneur que vous m'avez accordé en acceptant de juger ce travail.** Soyez assuré de ma sincère gratitude et de ma profonde reconnaissance.

Madame Françoise GERARD

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous suis très reconnaissante pour la richesse de vos enseignements, votre grande bienveillance et votre enthousiasme. **Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.**

A ma mère,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études. Ton enthousiasme et tes bonnes idées me sont **d'une aide précieuse.**

A Isabelle et Patrick,

Merci pour vos encouragements et votre bonne humeur. Votre bienveillance **m'est toujours d'un grand soutien.**

A ma cousine Delphine,

Je te remercie vivement pour tes précieux conseils, ta gentillesse et ton **enthousiasme tout au long de mes études. Merci d'être si disponible pour moi.**

A toute ma famille,

Merci pour nos bons moments passés ensemble et vos délicates attentions.

A tous mes amis,

Je vous remercie vivement pour notre complicité, nos fous rires et nos bonnes soirées passées ensemble.

A toute l'équipe de la pharmacie Gérard,

Merci de m'avoir si chaleureusement accueillie et formée tout au long de mes stages. Votre rigueur professionnelle restera pour moi un exemple.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
1. Le cancer du sein	9
1.1. Epidémiologie.....	10
1.2. Facteurs de risques.....	10
1.2.1. Les mutations génétiques	10
1.2.2. L'âge et le sexe	10
1.2.3. Les antécédents personnels et familiaux	11
1.2.4. Les irradiations.....	11
1.2.5. Les facteurs hormonaux.....	11
1.2.5.1. L'âge des premières règles et de la ménopause	11
1.2.5.2. La grossesse.....	12
1.2.5.3. Certains traitements médicamenteux.....	12
1.2.6. Les pathologies bénignes du sein	12
1.2.7. Le mode de vie.....	13
1.2.8. Certains composés chimiques.....	13
1.2.9. Les déficits immunitaires.....	13
1.3. Classifications	13
1.3.1. Classification histologique	13
1.3.2. Classification TNM et stades	14
1.3.3. Classification moléculaire	15
1.3.3.1. Profils luminal A et luminal B	16
1.3.3.2. Profil HER-2 +	16
1.3.3.3. Profil basal	16
1.4. Pronostic	16
1.4.1. Paramètres tumoraux.....	16
1.4.2. Paramètres cellulaires	17
1.4.2.1. Rapidité de prolifération.....	17
1.4.2.2. Récepteurs de surface	17
1.4.2.3. Classificateurs multigéniques.....	17
1.4.3. Grade histopronostique.....	18
1.4.4. Contexte.....	18

1.5. Récepteurs HER-2.....	18
1.5.1. Structure et localisation.....	18
1.5.2. Fonctionnement et implication dans le cancer du sein.....	19
1.5.3. Techniques de mise en évidence anatomo-pathologiques.....	20
1.6. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-HER2 et des inhibiteurs de tyrosine kinase classiques.....	21
1.6.1. Anticorps monoclonaux : structure et fonction.....	21
1.6.2. Anticorps monoclonaux anti-HER-2 classiques.....	22
1.6.1. Inhibiteurs de tyrosine kinase classiques.....	23
1.7. Thérapies ciblées classiques.....	23
1.7.1. Le trastuzumab.....	23
1.7.1.1. Indications et modalités d'administration	23
1.7.1.2. Toxicité.....	24
1.7.2. Le lapatinib.....	25
1.7.2.1. Indications et modalités d'administration	25
1.7.2.2. Toxicité.....	25
1.7.3. Echappement.....	26
1.7.3.1. Variation du récepteur HER-2.....	26
1.7.3.2. Voies de signalisation alternatives.....	26
1.7.3.3. Déficit en transporteurs ABC.....	26
2. Nouvelles thérapies ciblées anti-HER2.....	27
2.1. Anticorps monoclonaux.....	28
2.1.1. Pertuzumab ou Perjeta®.....	28
2.1.1.1. Structure.....	28
2.1.1.2. Mécanisme d'action	28
2.1.1.3. Indication et développement clinique.....	30
2.1.1.4. Pharmacocinétique.....	31
2.1.1.5. Modalités d'administration et posologie	32
2.1.1.6. Conditions de prescription et de délivrance.....	33
2.1.2. Trastuzumab-emtansine ou Kadcyla®.....	34
2.1.2.1. Structure.....	34
2.1.2.2. Mécanisme d'action	34
2.1.2.3. Indication.....	36
2.1.2.4. Développement clinique.....	36
2.1.2.5. Pharmacocinétique.....	37
2.1.2.6. Modalités d'administration et posologie	38
2.1.2.7. Conditions de prescription et de délivrance.....	40

2.1.3. Ertumaxomab ou Rexomun®	41
2.1.3.1. Structure	41
2.1.3.2. Mécanisme d'action	41
2.1.3.3. Indication.....	42
2.1.3.4. Développement clinique	43
2.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération.....	44
2.2.1. Neratinib.....	44
2.2.1.1. Structure et mécanisme d'action	44
2.2.1.2. Indication.....	45
2.2.1.3. Développement clinique	45
2.2.1.4. Pharmacocinétique	48
2.2.1.5. Modalités d'administration et posologie	48
2.2.2. Afatinib.....	49
2.2.2.1. Structure et mécanisme d'action	49
2.2.2.2. Indications	50
2.2.2.3. Développement clinique	50
2.2.2.4. Pharmacocinétique	53
2.2.2.5. Modalités d'administration et posologie	53
3. Evaluation des nouvelles thérapies	54
3.1. Effets indésirables.....	55
3.1.1. Pertuzumab.....	55
3.1.2. Trastuzumab-emtansine	56
3.1.3. Ertumaxomab.....	57
3.1.4. Neratinib.....	58
3.1.5. Afatinib.....	59
3.2. Interactions médicamenteuses	60
3.2.1. Pertuzumab.....	60
3.2.2. Trastuzumab-emtansine	60
3.2.3. Ertumaxomab.....	61
3.2.4. Neratinib.....	61
3.2.5. Afatinib.....	61
3.3. Contre-indications.....	62
3.4. Précautions d'emploi	62
3.4.1. Pertuzumab.....	62
3.4.2. Trastuzumab-emtansine	64
3.4.3. Ertumaxomab.....	64
3.4.4. Neratinib.....	66
3.4.5. Afatinib.....	66

3.5. Limites des nouveaux traitements.....	67
3.5.1. Limites des indications.....	67
3.5.2. Echappement	68
3.5.2.1. Pertuzumab.....	68
3.5.2.2. Trastuzumab-emtansine	68
3.5.2.3. Ertumaxomab.....	69
3.5.2.4. Neratinib.....	70
3.5.2.5. Afatinib.....	70
3.6. Intérêts des nouveaux traitements.....	71
3.6.1. Phénomènes de résistance	71
3.6.2. Extension des indications	71
3.6.3. Effets indésirables.....	71
3.6.1. ASMR	72
3.6.2. Associations	72
Bibliographie.....	74
Sites internet.....	83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les principaux types de cancers	14
Figure 2 : Structure commune des récepteurs HER.....	19
Figure 3 : Voies simplifiées de signalisation des MAP kinases et des PI3 kinases.....	19
Figure 4 : Ligands des récepteurs HER.....	20
Figure 5 : Structure schématique d'une immunoglobuline.....	21
Figure 6 : Types d'anticorps monoclonaux.....	22
Figure 7: Conformations fermée et ouverte des récepteurs HER et dimérisation en l'absence de traitement.....	29
Figure 8 : Pertuzumab et trastuzumab, deux sites d'action différents.....	30
Figure 9 : Conditionnement de Perjeta®	33
Figure 10 : Structure détaillée du trastuzumab-emtansine.....	34
Figure 11 : Mécanisme d'action du trastuzumab-emtansine.....	35
Figure 12 : Etude EMILIA, comparaison de la survie sans progression.....	37
Figure 13 : Schéma posologique du trastuzumab-emtansine, en cas de bonne tolérance au traitement.....	38
Figure 14 : Schéma de réduction de dose du trastuzumab-emtansine	39
Figure 15 : Les deux conditionnements de Kadcyra®	40
Figure 16 : Structure de l'ertumaxomab.....	41
Figure 17 : Mécanisme d'action de l'ertumaxomab.....	42
Figure 18 : Structure chimique du neratinib.....	44
Figure 19 : Structure chimique de l'afatinib	49
Figure 20 : Comparaison des cibles d'action de l'afatinib et des autres thérapies ciblées	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification TNM des tumeurs du sein.....	15
Tableau II : Les 5 stades des tumeurs du sein	15
Tableau III : Schéma posologique de l'association Pertuzumab-Trastuzumab-Docétaxel.....	32
Tableau IV : Conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose.....	33
Tableau V : Schémas d'administration du neratinib de l'étude clinique	47
Tableau VI : Fréquence et gravité des principaux effets indésirables liés au pertuzumab.....	56
Tableau VII : Fréquence et gravité des principaux effets indésirables du trastuzumab-emtansine	57
Tableau VIII : Principaux effets indésirables de l'ertumaxomab, fréquence et gravité.....	58
Tableau IX : Principaux effets indésirables du neratinib, fréquence et gravité.....	59
Tableau X : Principaux effets indésirables de l'afatinib, fréquence et gravité	59
Tableau XI : Conduite à tenir en cas de dysfonction ventriculaire gauche sous pertuzumab.....	63
Tableau XII : Conduite à tenir en cas de réaction liée à la perfusion et d'hypersensibilité sous pertuzumab	63
Tableau XIII : Précautions d'emploi du trastuzumab-emtansine	65

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP-Binding Cassette
ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
ALAT : Alanine aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT : Aspartate aminotransférase
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BRCP : Breast Cancer Resistance Protein
CD3 : Cluster de Différentiation 3
CPA : **Cellule Présentatrice de l'Antigène**
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Event
FDA : Food and Drug Administration
FEVG : **Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche**
IFN : Interferon
IL : Interleukine
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LSN : Limite Supérieure de la Normale
MAP kinase : Mitogen-Activated Protein kinase
PI3 kinase : Phosphatidylinositide 3 kinase
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR : Service Médical Rendu
TNF : Tumor Necrosis Factor
TCR : T Cell Receptor

INTRODUCTION

Le traitement des cancers constitue l'un des plus grands objets de préoccupation de notre époque. On découvre régulièrement le caractère cancérigène de substances de notre environnement. Cela cause l'inquiétude d'une partie importante de la population. Quotidiennement, les médias nous sensibilisent à la gravité de certains cancers, notamment du sein et à l'importance du dépistage.

La fréquence et la mortalité associées au cancer du sein font de cette maladie un **véritable enjeu de santé publique. De nombreuses campagnes d'informations sont organisées sous formes de marathons ou de réunions, avec l'appui d'instituts spécialisés.**

Un grand nombre de traitements sont déjà disponibles. L'arsenal thérapeutique n'a pas cessé d'évoluer et de s'enrichir en quelques décennies. La découverte des récepteurs de la famille HER, de leur fonctionnement et de leurs rôles dans la survie tumorale a permis un grand bond en avant dans la prise en charge des cancers.

La mise au point des thérapies ciblées est une véritable révolution, avec des **molécules capables d'épargner les cellules saines de l'organisme pour ne se concentrer que sur les cellules cancéreuses.** Ces traitements sont ainsi nettement moins lourds que les chimiothérapies conventionnelles avec une toxicité contrôlée et la possibilité de prendre certains traitements à domicile.

Cependant, on assiste à l'émergence de phénomènes d'échappement à ces thérapies ciblées, limitant leur efficacité, et trouvant leurs causes dans les grandes capacités d'adaptation et de mutation des cellules cancéreuses. C'est pourquoi la recherche se poursuit. Des thérapies ciblées de nouvelles générations sont découvertes, variant par leurs mécanismes d'action. Leur utilisation en relai ou en association aux thérapies classiques pourrait assurer le contournement de ces résistances et la poursuite de la prise en charge.

En premier lieu, nous aborderons quelques généralités de cancérologie. Nous rappellerons le fonctionnement des récepteurs de la famille HER ainsi que leur importance dans le processus tumoral. Nous évoquerons les traitements classiques qui les ciblent.

Par la suite, nous chercherons à décrire avec précision cinq de ces thérapies spécifiques prometteuses. Nous nous intéresserons au pertuzumab, au trastuzumab-**emtansine** et à l'**ertumaxomab**, **trois nouveaux anticorps monoclonaux**, ainsi qu'**au neratinib** et à l'**afatinib**, **deux inhibiteurs de tyrosine kinase de nouvelle génération.**

Pour finir, nous nous attacherons à évaluer les risques liés à ces cinq thérapies. Nous détaillerons leur toxicité, leurs limites mais également leurs intérêts.

1. Le cancer du sein

1.1. Epidémiologie

Le cancer du sein demeure aujourd'hui le cancer le plus fréquent chez la femme. Rien que pour la France, près de 50 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012, et environ 11 900 femmes en sont décédées, faisant de ce cancer la première cause de mortalité féminine par cancer en France. (Prescrire 2014b; Arveux et Bertaut 2013)

On a constaté une augmentation de 60% des nouveaux cas ces vingt dernières années. **Parallèlement les décès n'ont augmenté que de 5%.**

Le taux d'incidence reste élevé, bien qu'il tende à diminuer depuis 2005. Il est actuellement d'environ 99,7 cas pour 100 000 habitants en France. Le taux de mortalité est, quant à lui, relativement bas. Il est de 16 décès pour 100 000 habitants. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

Le cancer du sein se situe parmi les cancers de bon pronostic, avec un taux de survie à 5 ans qui dépasse désormais les 80%. Le stade au moment du diagnostic est déterminant. (Prescrire 2014b; Arveux et Bertaut 2013)

1.2. Facteurs de risques

Il a été démontré que différents facteurs ont une influence, plus ou moins **importante, sur le risque de survenue d'un cancer du sein.**

1.2.1. Les mutations génétiques

Il existe des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein.

Les gènes BRCA 1 et 2 (BRCAst CANcer 1 et 2) sont les plus impliqués. Ces gènes sont transmis sur le mode autosomique dominant, aux filles comme aux garçons. Le risque de développer un cancer du sein est multiplié par 10 en cas de mutation **d'au moins un de ces gènes. Ce type de mutation est le facteur de risque le plus important.** Il conduit à des mesures préventives spécifiques, faisant intervenir la chirurgie de plus en plus fréquemment. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

Le gène p53 peut aussi être prédisposant. Ce gène a une incidence sur les mécanismes de maintien du patrimoine génétique des cellules.

Une mutation du gène PTEN peut également être retrouvée. Dans ce cas, la protéine PTEN, codée par ce gène, ne joue plus son rôle de gardien de la sûreté nucléaire, et ne contrôle plus la prolifération des cellules. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

1.2.2. L'âge et le sexe

L'âge est l'un des principaux facteurs de risques de développement d'un cancer, quel qu'il soit.

Cela est dû à l'augmentation de la fréquence des mutations génétiques non réparées et à l'amointrissement de l'efficacité du système immunitaire pour éliminer les cellules anormales. L'impact de l'âge est également lié au délai d'exposition aux autres facteurs de risques.

Dans le cas du cancer du sein, l'incidence est très faible avant 30 ans. Elle augmente progressivement jusqu'à 65 à 69 ans où elle se stabilise. Elle diminue ensuite faiblement pour les âges les plus élevés. (Morère et al. 2007)

Le cancer du sein est presque exclusivement féminin. Toutefois, le cancer du sein masculin existe et représente 1 à 2% des cancers du sein diagnostiqués. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

1.2.3. Les antécédents personnels et familiaux

Le risque de développer un cancer du sein est plus ou moins fort suivant la nature de ces antécédents.

Il est majeur en cas d'antécédents personnels de cancer du sein. Des antécédents familiaux apparentés au 1^{er} degré, multiples ou de survenue précoce, c'est-à-dire avant 40 à 50 ans, augmentent très significativement le risque de développer un cancer du sein. Ils constituent un motif de recherche de mutations génétiques de prédisposition. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014; Mignotte et Fumat 2011)

Des antécédents familiaux apparentés au 2^{ème} degré, ou plus, ou de survenue **tardive, ne représentent qu'un risque faible.** (Saglier, Gligorov, et Namer 2014; Mignotte et Fumat 2011)

1.2.4. Les irradiations

On a constaté une augmentation manifeste de la fréquence des cancers du sein chez les femmes ayant été fréquemment exposées à de hautes doses de radiations, notamment en cas de traitement par radiothérapie. (Morère et al. 2007)

1.2.5. Les facteurs hormonaux

1.2.5.1. L'âge des premières règles et de la ménopause

La durée d'exposition aux oestrogènes aurait une influence majeure sur le développement d'un cancer du sein. On parle de fenêtre oestrogénique. Elle serait principalement liée à l'effet mutagène, induit par les oestrogènes, sur les cellules épithéliales mammaires. Les progestatifs contrebalanceraient cet effet. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014) Ainsi on a constaté davantage de cancers du sein chez des femmes ayant eu une puberté précoce (apparition des premières règles avant l'âge de 12 ans), ou une ménopause tardive (survenue après 52 ans).

1.2.5.2. La grossesse

Le risque de développer un cancer du sein semble diminuer avec le nombre de grossesses. **L'absence de grossesse ou nulliparité majore ce risque.**

Les grossesses menées à terme entraînent, à chaque fois, la différenciation de nouvelles cellules épithéliales mammaires, pour permettre la production de lait. **Les cellules différenciées sont rarement le siège de mutations génétiques à l'origine d'un cancer, contrairement aux cellules immatures.**(Mignotte et Fumat 2011)

Cependant, une grossesse est aussi une période de forte production d'oestrogènes. **L'exposition est alors massive. De ce fait, il existe un sur-risque pendant la grossesse et jusqu'à 5 à 10 ans après.**

L'allaitement maternel aurait un effet protecteur très relatif.(Morère et al. 2007)

1.2.5.3. Certains traitements médicamenteux

La contraception orale a un effet délétère très faible. **Il s'observe essentiellement en cas de prise avant l'âge de 20 ans. La balance bénéfico-risque de ces médicaments reste favorable. L'association de progestatifs aux oestrogènes rendrait minime l'impact sur le développement d'un cancer du sein.**

La prescription d'une contraception orale est toutefois contre-indiquée en cas d'antécédents personnels de cancer du sein, car le risque de récurrence est majeur. (Mignotte et Fumat 2011)

La prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause augmente modérément le risque de cancer du sein, d'après plusieurs études.

Cette majoration doit être prise en compte au moment de la prescription. Ainsi la **durée d'utilisation est généralement réduite à 5 ans et la prescription est contre-indiquée en cas d'antécédents personnels de cancer du sein.**(Mignotte et Fumat 2011)

1.2.6. Les pathologies bénignes du sein

Le sein peut être le siège de petites anomalies et d'hyperplasies bénignes. **Certaines d'entre elles sont à surveiller régulièrement car il existe un risque réel qu'elles évoluent vers une pathologie maligne, sans pour autant constituer un état pré-cancéreux.**(Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

Il existe différents types de ces pathologies bénignes du sein. Seules les hyperplasies proliférantes causent un sur-risque. De même le caractère atypique des cellules observées augmente encore le risque. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

Cela concerne des hyperplasies atypiques, ainsi que des carcinomes lobulaires in situ, aussi appelés néoplasies lobulaires in situ.(Mignotte et Fumat 2011)

1.2.7. Le mode de vie

L'obésité majore le risque de cancer du sein, surtout chez les femmes ménopausées. L'une des raisons pourrait être une augmentation de production d'oestrogènes circulants, le tissu adipeux étant un siège de l'aromatisation des androgènes. Ainsi, une alimentation déséquilibrée, riche en lipides et pauvre en légumes verts, favorise la survenue d'un cancer du sein. (Morère et al. 2007)

L'activité physique, même modérée, protège contre la plupart des cancers. Elle réduit notamment de 20% le risque de cancer du sein. (Morère et al. 2007)

L'alcool a un effet délétère reconnu. Il favorise l'augmentation du taux d'oestrogènes circulants, et rend plus perméables les membranes des cellules aux carcinogènes. (Morère, Penault-Llorca, Aapro et al. 2007; Saglier, Gligorov, et Namer 2014) Le tabac aurait un effet anti-oestrogénique. C'est pourquoi il n'augmente pas le risque de cancer du sein. (Morère et al. 2007)

1.2.8. Certains composés chimiques

Il s'agit principalement de certains conservateurs comme le paraben, et de l'aluminium utilisé dans les produits antitranspirants. Ces composés semblent influencer négativement le développement d'un cancer du sein, bien qu'aucune étude ne l'ait encore démontré avec certitude. (Morère et al. 2007)

1.2.9. Les déficits immunitaires

Les patientes souffrant d'un déficit immunitaire (immunosuppresseurs, maladies génétiques, SIDA) sont plus à risques de développer un cancer, du sein notamment. En effet le système immunitaire joue un grand rôle dans la destruction des cellules anormales, empêchant ainsi le développement de cancers.

1.3. Classifications

Il existe plusieurs types de classifications : histologique, TNM et moléculaire. Ces classifications sont une aide précieuse pour le choix du traitement le plus adapté.

1.3.1. Classification histologique

Le cancer du sein peut avoir pour origine le tissu épithélial mammaire, on parle alors de **carcinome, ou d'adénocarcinome car il touche la partie glandulaire du sein**. Très rarement, il peut provenir du tissu conjonctif de soutien, il est alors appelé sarcome. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

Il existe différents types de carcinomes, suivant la localisation dans le sein. Le carcinome canalaire atteint les canaux galactophores, le carcinome lobulaire atteint les lobules glandulaires. Ces deux formes de carcinomes sont les plus fréquentes.

D'autres types de carcinomes existent : principalement médullaires (observés dans les formes familiales de cancers du sein), papillaires, mucineux ou tubuleux.

Suivant le mode de prolifération le carcinome est dit in situ (confinement à l'intérieur d'un canal ou d'un lobule) ou infiltrant (envahissement du tissu conjonctif de soutien). Les carcinomes lobulaires in situ ne sont pas considérés comme réellement cancéreux, seulement comme des facteurs de risques. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014; Morère et al. 2007)

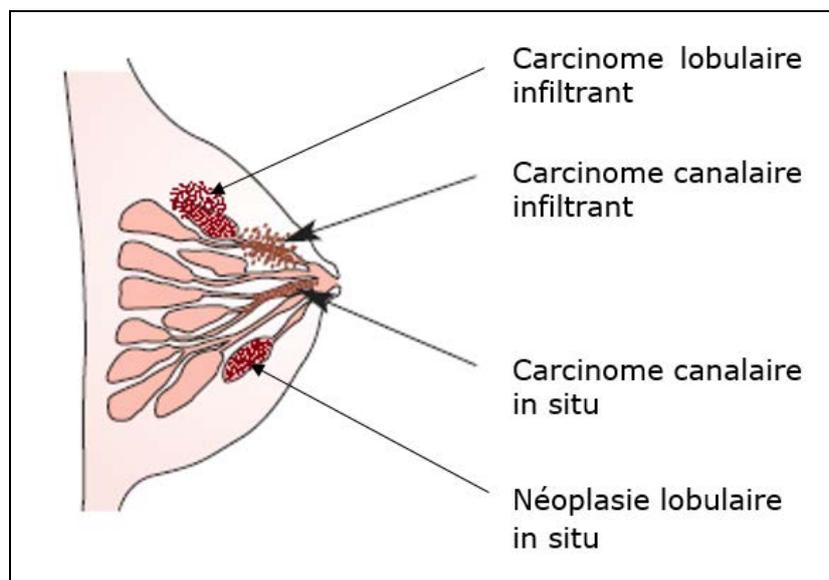


Figure 1 : Les principaux types de cancers

Les cellules cancéreuses mammaires diffèrent par leur structure, d'une patiente à l'autre.

Elles peuvent avoir une structure différenciée. Elles ressemblent alors beaucoup aux cellules mammaires normales, et possèdent, comme elles, des récepteurs **hormonaux**. **D'autres ont une structure très atypique, et sont indifférenciées.** (Saglier, Gligorov, et Namer 2014; Morère et al. 2007)

1.3.2. Classification TNM et stades

La classification TNM est basée sur trois critères cliniques et radiologiques : la taille **T de la tumeur**, la **présence ou non d'adénopathies** noté **N**, la **présence ou non de métastases** M. (Tableau 1) Il existe des gradations pour chacun de ses critères. Cette classification ne concerne que les carcinomes. Elle est régulièrement mise à jour. La classification pTNM, p signifiant pathologie, prend en compte les données des analyses anatomopathologiques. Les différentes tumeurs du sein sont classées comme suit. (Morère et al. 2007)

Tableau I : Classification TNM des tumeurs du sein(Sagliar, Gligorov, et Namer 2014)

Critère	Description
T	
T0	Tumeur non décelable à l'examen clinique
Tis	Carcinome in situ sans tumeur décelable
T1	Tumeur de moins de 20 mm
T2	Tumeur de taille comprise entre 20 et 50 mm
T3	Tumeur de plus de 50 mm
T4	Tumeur envahissant la peau et/ou la paroi thoracique
N	
N0	Absence d'adénopathie décelable
N1	Présence d'une ou plusieurs adénopathies axillaires mobiles
N2	Adénopathies axillaires non mobiles
N3	Adénopathies dépassant la région axillaire, par exemple sous-claviculaires
M	
M0	Absence de métastase décelable
M1	Présence d'une ou plusieurs métastases

La classification TNM a permis d'établir des stades décrivant la gravité de l'atteinte. Il existe ainsi 5 stades. (Tableau II)

Tableau II : Les 5 stades des tumeurs du sein

Stade	Description
0	Carcinomes in situ sans tumeur décelable
I	Petites tumeurs sans adénopathie (T1 N0)
II	Petites tumeurs avec adénopathies, ou grosses tumeurs sans adénopathie
III	Taille tumorale et/ou adénopathies importantes
IV	Existence d'une ou plusieurs métastases, quel que soit le degré de T et de N

1.3.3. Classification moléculaire

Les tumeurs du sein sont ici différenciées en fonction des récepteurs présents à la surface des cellules qui les constituent, à partir des examens anatomopathologiques. Il existe deux grands types de ces récepteurs : les récepteurs hormonaux et les récepteurs HER- 2. Ces récepteurs sont présents chez les cellules mammaires normales, mais les cellules cancéreuses peuvent posséder **un nombre bien plus important de l'un ou l'autre de ces types de récepteurs.**

Ainsi on classe les tumeurs en trois catégories : celles surexprimant les récepteurs hormonaux (profils luminal A et luminal B), celles surexprimant les récepteurs HER- 2 (profil HER-2 +), et celles ne surexprimant aucun de ces deux types de récepteurs (profil basal). Le profil auquel appartient la tumeur est déterminant pour le choix de la thérapie à utiliser.

1.3.3.1. Profils luminal A et luminal B

Ces profils de tumeurs décrivent des cellules anormales surexprimant des récepteurs hormonaux sensibles aux oestrogènes et aux progestatifs. Les tumeurs de groupe luminal A sont dites à croissance lente, en opposition à celles du groupe luminal B dont la croissance est rapide. Les groupes A et B se différencient également en fonction des types de récepteurs hormonaux surexprimés. Pour ce type de tumeurs un traitement par hormonothérapie est très efficace. Une hormonothérapie est généralement prescrite seule pour le groupe luminal A très sensible, en association à une chimiothérapie pour le groupe B moins sensible. Les thérapies ciblées sont ici sans effets. (Morère et al. 2007)

1.3.3.2. Profil HER-2 +

Ces tumeurs surexpriment les récepteurs HER-2. Elles peuvent aussi posséder des récepteurs hormonaux en excès. Les thérapies ciblées ont été développées spécialement pour agir sur ce profil de tumeurs, auparavant résistantes à la plupart des traitements. (Cours supérieur francophone de cancérologie 2007)

1.3.3.3. Profil basal

Les tumeurs du sein de type basal ne surexpriment ni les récepteurs hormonaux ni les récepteurs HER-2. Ces cancers sont alors dits triples négatifs. On retrouve généralement cette forme de tumeurs dans les cancers du sein héréditaires, chez **des patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1 et 2 ou p53. Ni l'hormonothérapie ni les thérapies ciblées n'ont d'impact sur ces tumeurs. Des recherches sont actuellement en cours pour trouver de nouveaux types de récepteurs qui seraient surexprimés par les cellules de ce profil, et de nouveaux médicaments adaptés.** (Morère et al. 2007)

1.4. Pronostic

Il est important d'évaluer le pronostic d'un cancer du sein afin d'en cerner la gravité et de choisir le traitement le plus adapté. Pour cela on cherche à prévoir les chances d'obtenir une bonne réponse à ce traitement, et les risques de rechute après traitement. Différents paramètres influent ainsi sur le pronostic.

1.4.1. Paramètres tumoraux

Le pronostic est en grande partie évalué à partir des différentes classifications des tumeurs du sein.

Il est ainsi très dépendant de :

- la taille de la tumeur
- **l'envahissement ganglionnaire**
- la présence ou non de métastases.

Une taille tumorale inférieure à 10 mm est un facteur de bon pronostic, tandis que la présence de nombreuses **adénopathies ou métastases l'assombrit** fortement. (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

Le type de **tissu atteint et l'étendue de la tumeur** sont aussi à prendre en compte. **L'atteinte de tissus riches en vaisseaux sanguins et lymphatiques est très propice au développement d'adénopathies et à la dissémination de métastases.** (Saglier, Gligorov, et Namer 2014)

1.4.2. Paramètres cellulaires

1.4.2.1. Rapidité de prolifération

La rapidité de prolifération des cellules cancéreuses est un important facteur pronostic.

Il détermine la vitesse à laquelle le cancer s'étend et s'aggrave. On utilise la protéine Ki67 comme indicateur de cette capacité de prolifération. Cette protéine est présente dans les noyaux cellulaires en cas de mitose. On ne la retrouve pas dans les cellules quiescentes. Ainsi un taux élevé de protéine Ki67 révèle un grand nombre de mitose, et donc une prolifération rapide. (Espié 2011)

1.4.2.2. Récepteurs de surface

Il s'agit des récepteurs hormonaux, sensibles aux oestrogènes et aux progestatifs, et des récepteurs HER-2. L'activation de ces récepteurs accélère énormément la prolifération cellulaire. C'est pourquoi les cancers du sein de type luminal et HER-2 + ont longtemps été considérés comme de mauvais pronostic. Ces types de cancers répondaient très mal aux traitements classiques. Grâce à l'hormonothérapie et aux thérapies ciblées, le pronostic de ces cancers est désormais bien meilleur. (Mignotte et Fumat 2011)

Les tumeurs du sein de profil basal ou triple négatif restent encore de mauvais pronostic. Ils échappent encore aux traitements. Des recherches sont en cours afin de mieux connaître ces types de tumeurs et trouver de nouveaux traitements spécifiques. (Mignotte et Fumat 2011)

1.4.2.3. Classificateurs multigéniques

Des techniques sont en cours d'études, permettant d'étudier l'expression de plusieurs gènes simultanément. Il s'agit des méthodes MammaPrint® et Oncotype DX®. (Cours supérieur francophone de cancérologie 2010)

1.4.3. Grade histopronostique

Le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson) est un très bon outil d'évaluation du pronostic.

Les tumeurs du sein sont alors classées en trois groupes, à partir d'examens anatomopathologiques portant principalement sur l'état de différenciation des cellules cancéreuses.

Les tumeurs de grades I sont constituées de cellules bien différenciées et très semblables aux cellules saines. Le pronostic est alors le plus favorable.

Les tumeurs de grade III possèdent le plus mauvais pronostic, avec des cellules très peu différenciées, proliférant très rapidement.

Le grade II regroupe des tumeurs de pronostic intermédiaire, avec des cellules moyennement différenciées. (Morère et al. 2007)

1.4.4. Contexte

D'autres paramètres influent sur le pronostic :

- l'âge de la patiente au moment du diagnostic.
- l'avancée de la maladie au moment du diagnostic.

Un âge inférieur à 35 ans est un facteur de mauvais pronostic. Le cancer est alors **souvent plus agressif et d'origine héréditaire, échappant aux traitements.**

En cas de retard au traitement le pronostic est impacté. Le traitement est plus difficile, car la tumeur a eu le temps de se développer. (Mignotte et Fumat 2011)

1.5. Récepteurs HER-2

1.5.1. Structure et localisation

La famille HER (Human Epidermal growth factor Receptors) est une des nombreuses familles de récepteurs à activité tyrosine kinase. Elle se compose de quatre récepteurs nommés HER-1, HER-2, HER-3 et HER-4. Ce sont des molécules transmembranaires. (Blay 2009)

Ces récepteurs possèdent une forte homologie dans leur structure primaire (Figure 1).

Chacun d'eux possède :

- un domaine extracellulaire : il est composé de quatre sous-domaines (L1, CR1, L2 et CR2) et possède un site de fixation des ligands.
- un domaine transmembranaire lipophile : **il permet l'ancrage dans la membrane cellulaire.**
- un domaine juxtamembranaire
- un domaine intracellulaire : il possède une activité tyrosine kinase.
- un domaine C-terminal : il est riche en sites de phosphorylation sur tyrosine et est très impliqué dans la transduction du signal. (Blay 2009)

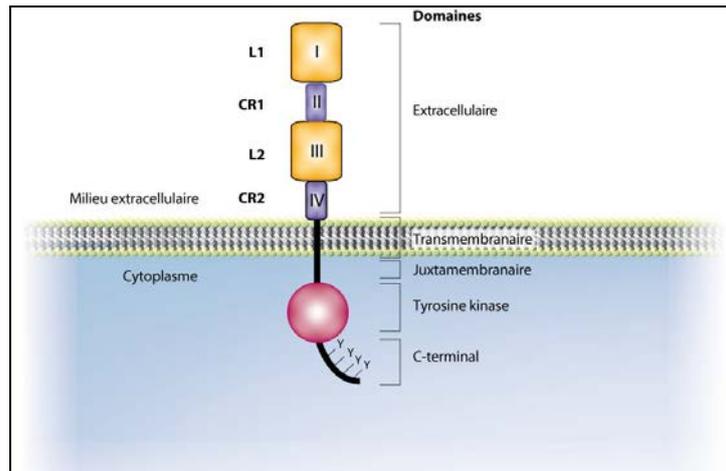


Figure 2 : Structure commune des récepteurs HER(Blay 2009)

1.5.2. Fonctionnement et implication dans le cancer du sein

La fixation d'un ligand sur le domaine extracellulaire induit un changement de conformation de ce dernier. Cela entraîne la dimérisation du récepteur avec un autre récepteur HER. Toutes les combinaisons de dimères existent. Cette **dimérisation aboutit à l'autophosphorylation des domaines intracellulaires**. Les récepteurs sont alors activés. La transduction du signal fait ensuite intervenir deux voies principales (Figure 3) : celle des MAP kinases et celle des PI3 kinases. La voie des MAP kinases favorise la prolifération cellulaire. La voie des PI3 kinases donne un ordre de survie à la cellule. (Blay 2009)

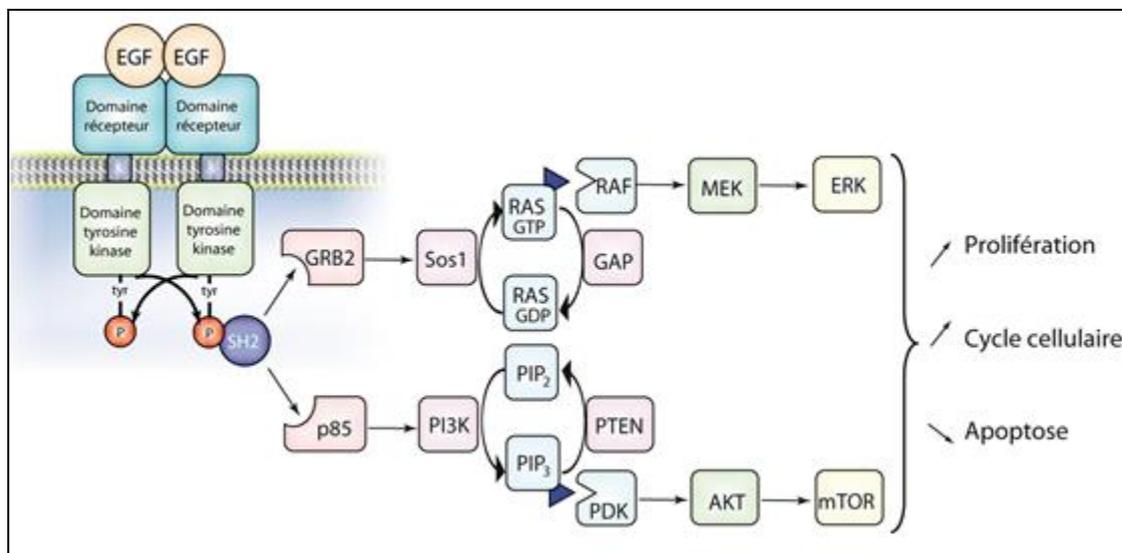


Figure 3 : Voies simplifiées de signalisation des MAP kinases et des PI3 kinases(Blay 2009)

Les récepteurs de type HER possèdent plusieurs ligands (Figure 4). Le récepteur HER-2 a pour particularité de ne posséder aucun ligand. Sa conformation est toujours « ouverte ». (Blay 2009)

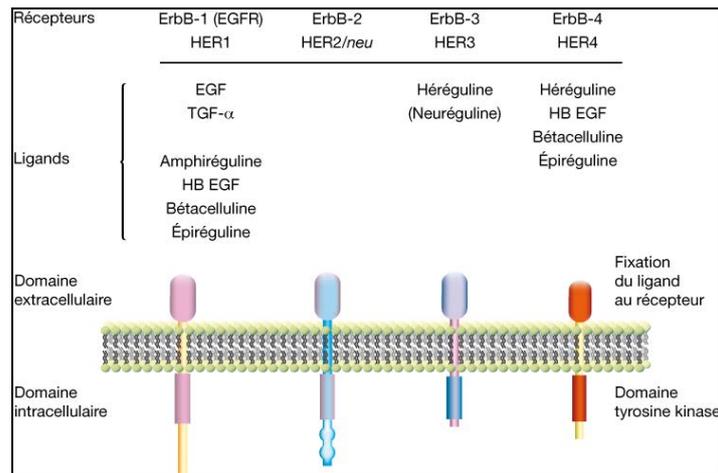


Figure 4 : Ligands des récepteurs HER(Kahn et Gisselbrecht 2007)

Une amplification **génique** est le plus souvent à l'origine de la **surexpression des** récepteurs HER-2. Ceux-ci possèdent la plus grande activité tyrosine kinase parmi leur famille. Les dimères les faisant intervenir transmettent le signal le plus fort. **C'est pourquoi ces récepteurs** jouent un rôle crucial dans le développement de tumeurs agressives du sein.

Cette surexpression est également observée dans les cancers du poumon, du côlon et gastrointestinaux. (Blay 2009)

1.5.3. Techniques de mise en évidence anatomo-pathologiques

Le statut HER-2 de la tumeur du sein doit être déterminé une fois le diagnostic de cancer posé. Un traitement médicamenteux adjuvant par thérapie ciblée ne pourra **être prescrit qu'en cas de surexpression avérée des récepteurs HER-2.**

Les analyses anatomopathologiques sont réalisées sur des coupes tissulaires de la tumeur, fixées et incluses en paraffine. Des coupes similaires sont préalablement utilisées pour établir le diagnostic de cancer. (Blay 2009)

Deux grandes techniques de ciblage des récepteurs HER-2 sont utilisées : **l'immunohistochimie et l'hybridation in situ. Elles peuvent être utilisées seules ou en complément l'une de l'autre.**

L'immunohistochimie met directement en évidence les récepteurs HER-2. Cette méthode fait intervenir des anticorps monoclonaux capables de reconnaître des fragments spécifiques des récepteurs HER-2. Le résultat est ensuite défini suivant **un score de 0 à 3+.** Il peut s'avérer difficile de différencier les récepteurs HER-2 présents naturellement à la surface des cellules (au nombre de 20 000 environ), **d'une réelle surexpression. Cette dernière est avérée si le test révèle un cas 3+ où un à deux millions de récepteurs sont présents.** Les cas 0 et 1+ sont considérés comme négatifs. Le cas 2+ est incertain, avec environ 500 000 récepteurs HER-2 présents.

Il nécessite la réalisation d'un test par hybridation in situ pour donner un résultat sûr. Il ne sera positif qu'en cas d'amplification génique. L'immunohistochimie est une méthode peu coûteuse, simple et rapide, mais dont les résultats sont parfois ambigus. (Azria et Spano 2006; Blay 2009)

L'hybridation in situ est une méthode indirecte. Elle cible le gène HER2, pour démontrer une amplification génique. Cette amplification cause une surexpression du récepteur HER-2 dans environ 90% des cas. Une cellule normale possède deux copies de ce gène. L'amplification est certaine à partir de quatre copies, forte pour dix copies ou plus. Le gène HER2 est situé sur le chromosome 17. En cas de résultats incertains, en marge, le rapport copies de HER2/centromère du chromosome 17 est évalué. Un rapport supérieur à 2,2 est positif. Cette méthode est basée sur la technique de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) ou celle de CISH (Chromogenic In Situ Hybridization) qui est une version alternative. L'hybridation in situ est une méthode fiable mais nécessitant des équipements coûteux. Elle est le plus souvent utilisée pour trancher un résultat 2+ d'un test immunohistochimique. (Azria et Spano 2006; Blay 2009)

1.6. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-HER2 et des inhibiteurs de tyrosine kinase classiques

1.6.1. Anticorps monoclonaux : structure et fonction

Deux types de chaînes constituent un anticorps ou immunoglobuline, les chaînes lourdes (H) et les chaînes légères (L). Chaque type de chaîne est présent en deux exemplaires identiques. Des liaisons disulfures assurent la cohésion entre ces chaînes. La forme de l'anticorps évoque un Y (Figure 5). (Prin-Mathieu et al. 2003)

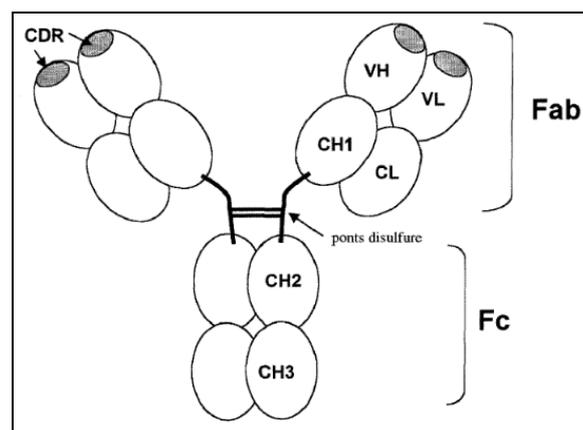


Figure 5 : Structure schématique d'une immunoglobuline (Prin-Mathieu et al. 2003)

L'activité d'un anticorps est déterminée par ses deux types de fragments, Fc et Fab.

Le fragment Fc, dit constant, est situé à la base du Y. Composé par l'extrémité des deux chaînes lourdes, sa structure est semblable pour tous les anticorps d'un même organisme. Ce domaine est reconnu par le système immunitaire. (Ligier 2005)

Les deux fragments Fab identiques, qui constituent les bras du Y, sont composés **chacun d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. Ils sont le siège des domaines** dits variables, **divisés en régions hypervariables, situés aux extrémités. Il s'agit des déterminants de complémentarité (CDR), impliqués dans la reconnaissance de l'antigène. Un très grand nombre de conformations existent, en lien avec la grande** diversité structurale des antigènes. Chaque anticorps est spécifique à un unique antigène. (Ligier 2005) En cas de fixation du fragment Fab à un antigène, le fragment Fc se modifie. Il déclenche alors les réactions immunitaires en se liant aux **cellules effectrices de l'immunité** et en activant le complément.

1.6.2. Anticorps monoclonaux anti-HER-2 classiques

Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique ont été obtenus pour la **première fois en 1975 grâce au procédé d'hybridation lymphocytaire décrit par Köhler et Milstein.**

Des anticorps tous dirigés contre le même antigène sont produits à partir de la fusion de lymphocytes murins spécifiques de cet antigène et de cellules cancéreuses. (Kahn et Gisselbrecht 2007)

Il existe différents types d'anticorps monoclonaux suivant l'étendue de la région d'origine murine (Figure 6).

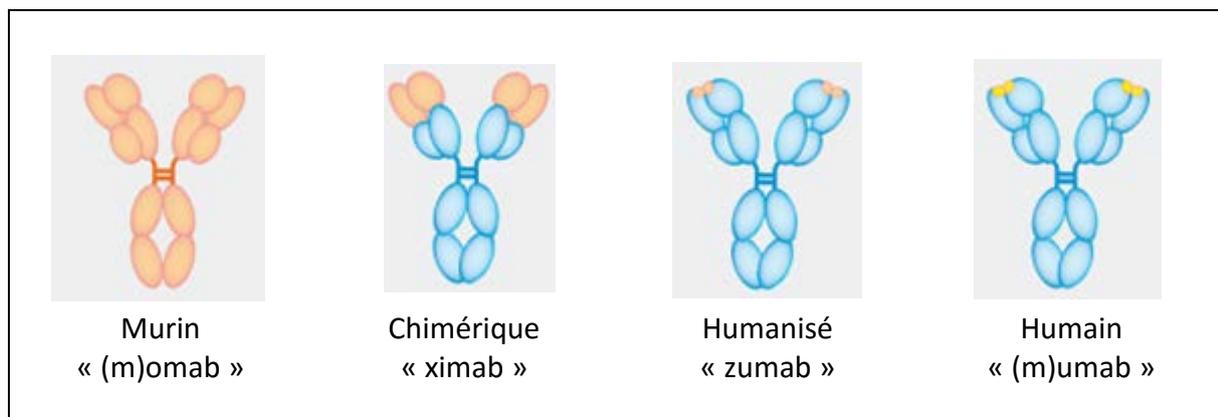


Figure 6 : Types d'anticorps monoclonaux
 En orange : **régions d'origine murine**
 En bleu et jaune : **régions d'origine humaine**

Le trastuzumab est le premier anticorps monoclonal utilisé dans le traitement des tumeurs du sein. Cet anticorps possède un domaine hypervariable dirigé contre la partie extracellulaire du récepteur HER-2. **Il prend la place d'un ligand. Son action** est extracellulaire. Une fois fixé, le trastuzumab réprime les voies de signalisation des MAP kinases et des PI3 kinases. Cela ralentit le cycle cellulaire, diminue la **prolifération et favorise l'action des facteurs pro-apoptotiques.** La fixation de **l'anticorps peut aussi causer l'internalisation du récepteur HER-2,** qui est ensuite dégradé par la cellule. Cela contribue à réduire le nombre de récepteur HER-2 en surface. **Le fragment Fc de l'anticorps est également actif. Grâce à lui, le trastuzumab recrute des cellules effectrices de l'immunité qui vont détruire la** cellule cancéreuse. (Vignot et Soria 2008)

1.6.3. Inhibiteurs de tyrosine kinase classiques

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ne sont pas des anticorps. Ce sont de petites **molécules d'action intracellulaire**. Ils ciblent les récepteurs à activité tyrosine kinase **comme la famille HER. Le lapatinib est celui que l'on utilise dans le traitement des cancers du sein**. Il bloque les récepteurs HER-1 et HER-2.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase, comme le lapatinib, se fixent sur le domaine **intracellulaire du récepteur HER, au niveau d'un site de phosphorylation**. Ils empêchent ainsi les interactions avec la tyrosine. Le récepteur ne peut plus **s'activer et transmettre de signal par les voies des MAP kinases et des PI3 kinases**. Le lapatinib a une action inhibitrice préférentielle sur la voie des MAP kinases. La prolifération cellulaire est fortement ralentie. Un effet pro-apoptotique est également observé. (Blay 2009; Azria et Spano 2006)

1.7. Thérapies ciblées classiques

1.7.1. Le trastuzumab

1.7.1.1. **Indications et modalités d'administration**

Le trastuzumab est commercialisé sous le nom d'Herceptin®. Il est utilisé dans le traitement des tumeurs du sein surexprimant les récepteurs HER-2, après analyses anatomo-pathologiques.

Il est prescrit seul ou en association au paclitaxel, au docétaxel ou à une hormonothérapie par anti-aromatases. Le trastuzumab peut être utilisé en thérapie néo-adjuvante (avant tout autre traitement) ou adjuvante (après chirurgie, **chimiothérapie ou radiothérapie**). **Les modalités d'administration diffèrent selon la situation clinique.** (Vignot et Soria 2008)

En situation métastatique, le trastuzumab peut être prescrit :

- associé à un anti-aromatase (Arimidex®, Aromasine®, ou Femara®) chez les patientes ménopausées, pour une tumeur surexprimant les récepteurs hormonaux
- associé au paclitaxel ou au docétaxel, avant toute chimiothérapie, pour les tumeurs sans surexpression des récepteurs hormonaux
- seul, en traitement de deuxième intention, après échec **d'une chimiothérapie** par taxane ou anthracycline, et échec ou non indication des anti-aromatases. [2]

En situation précoce, le trastuzumab est utilisé :

- associé au paclitaxel ou au docétaxel, après une chimiothérapie adjuvante
- associé à une chimiothérapie néoadjuvante, puis seul en traitement adjuvant, pour les tumeurs localement avancées (y compris inflammatoires), ou mesurant plus de 2cm de diamètre. [2]

Le trastuzumab est administré, par perfusion intraveineuse de 90 minutes, toutes les trois semaines **ou sur un rythme hebdomadaire. En cas d'administration toutes les trois semaines, la dose de charge est de 8mg/kg de poids corporel, puis la dose d'entretien est de 6mg/kg de poids corporel. L'administration hebdomadaire se fait suivant une dose de charge de 4mg/kg de poids corporel et une dose d'entretien de 2mg/kg de poids corporel.**

Les patientes sont traitées par Herceptin® pendant un an en cas de cancer précoce **ou jusqu'à progression de la maladie en cas de cancer métastatique. L'administration** du trastuzumab nécessite une surveillance des patientes pendant les 6 heures qui suivent la première dose, pendant 2 heures pour les doses suivantes. [2]

1.7.1.2. Toxicité

Le trastuzumab est potentiellement toxique sur les plans cardiaque, pulmonaire, hématologique et allergique.

La cardiotoxicité se traduit essentiellement par une insuffisance cardiaque modérée **à sévère. Cela s'observe majoritairement en cas d'administration préalable d'une anthracycline (doxorubicine, épirubicine), elle-même cardiotoxique.** Cette cardiotoxicité justifie un examen cardiaque initial, pour les patientes ayant été traitées par anthracyclines ou présentant un risque cardiaque plus élevé (dû à une **hypertension artérielle, une pathologie cardiaque ou un âge avancé**). **L'association d'une anthracycline au trastuzumab n'est pas recommandée.**(Trédaniel et Marty 2012) [2]

Des pneumopathies infectieuses ou interstitielles ont également été décrites. Ces évènements sont sévères, occasionnellement fatals. Leur survenue est immédiate ou retardée. Le trastuzumab est **contre-indiqué chez les patientes souffrant d'une dyspnée sévère, en lien avec l'avancée du cancer ou avec une pathologie annexe.** Certains médicaments, comme les taxanes, augmentent également le risque de survenue de ces évènements. Leur utilisation préalable ou concomitante au trastuzumab est à surveiller.(Trédaniel et Marty 2012) [2]

Les neutropénies fébriles **sont fréquentes, notamment en cas d'association du trastuzumab à un taxane, à la suite d'un traitement par une anthracycline.**

Des réactions liées à la perfusion sont aussi couramment observées. Elles sont généralement immédiates et peu sévères : hypotension, dyspnée, rougeur. Elles surviennent alors à la première administration. Ces réactions sont parfois très **sévères, allant jusqu'au choc anaphylactique. La prescription du trastuzumab est alors contre-indiquée.** [2]

1.7.2. Le lapatinib

1.7.2.1. Indications et modalités d'administration

Le nom commercial du lapatinib est Tyverb®. Tout comme le trastuzumab, il est utilisé dans le traitement des tumeurs du sein avec surexpression documentée des récepteurs HER-2. Des études ont montré que son efficacité est bien meilleure en association que seul. (Vignot et Soria 2008)

Le lapatinib est indiqué :

- associé à la capécitabine dans le traitement des cancers du sein avancés ou métastatiques, après échec des traitements par anthracycline, taxane et trastuzumab
- **associé à un inhibiteur de l'aromatase en situation métastatique, chez les patientes ménopausées, en cas de tumeurs surexprimant les récepteurs hormonaux, en remplacement d'une chimiothérapie**
- associé au trastuzumab pour les cancers du sein métastatiques ne **surexprimant pas les récepteurs hormonaux, après échappement d'un traitement associant trastuzumab et chimiothérapie.** [2]

L'association du trastuzumab au lapatinib est encore en cours d'étude.

Le lapatinib garde une efficacité dans les situations où le trastuzumab n'agit plus. C'est pourquoi il est prescrit pour traiter les cancers du sein HER-2 positifs résistants au trastuzumab. [2]

Le lapatinib peut être délivré par une pharmacie à usage intérieur ou par une officine.

Il est conditionné sous forme de comprimés dosés à 250mg. Il est administré par voie orale selon une posologie de 1250mg ou 1500mg par jour en une seule prise, suivant les indications. Il doit être pris à distance des repas. Le traitement est continu et sans interruption. (Trédaniel et Marty 2012) [2]

1.7.2.2. Toxicité

La prescription de lapatinib nécessite une évaluation cardiaque préalable en raison **de sa cardiotoxicité. L'atteinte cardiaque la plus couramment observée est une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).** Celle-ci motive une interruption du traitement.

Le lapatinib **est à l'origine de troubles digestifs de type diarrhées, qui sont relativement fréquents mais restent modérés.** Des atteintes cutanées sont également rapportées, avec survenue de rash cutané, dermatite acnéiforme et syndrome main-pied. Ces atteintes sont **d'une gravité modérée mais peuvent s'avérer invalidantes. Quelques cas d'atteintes pulmonaires ont été identifiés.**

Tyverb® n'est contre-indiqué qu'en cas d'hypersensibilité à ce médicament. (Trédaniel et Marty 2012) [2]

1.7.3. Echappement

Il existe un véritable phénomène de résistance aux thérapies ciblées classiques. Divers mécanismes en sont la cause.

1.7.3.1. Variation du récepteur HER-2

Des formes de récepteurs HER-2 tronqués apparaissent. Le domaine extracellulaire du récepteur disparaît en grande partie ou en totalité. Ces récepteurs, nommés p95 HER-2, sont constitutivement activés. Des récepteurs HER-2 sont aussi masqués par la protéine de membrane MUC4, qui appartient à la famille des mucines. **Dans les deux cas, l'épitope avec lequel interagit le trastuzumab n'est plus accessible. L'anticorps ne peut plus se fixer sur le récepteur HER-2.** Le lapatinib garde quant à lui son efficacité, de par son action intracellulaire. (Cours supérieur francophone de cancérologie 2010)

1.7.3.2. Voies de signalisation alternatives

Les autres récepteurs de la famille HER sont davantage présents. HER-1 et HER-3 sont les plus impliqués. Cela conduit à une formation excessive de dimères les contenant. Le dimère HER-2/HER-3 est notamment très présent et très actif. Le trastuzumab est sans effet sur les récepteurs autres que HER-2. Le lapatinib garde une efficacité en cas de surexpression de **HER-1, qu'il cible autant que HER-2. Il n'est cependant pas actif contre HER-3.** (Blay 2009)

D'autres récepteurs de la grande famille des récepteurs à activité tyrosine kinase interviennent. Il s'agit principalement du récepteur IGF-1R. Ce récepteur surexprimé transmet un signal similaire à celui du récepteur HER-2. Il serait même **capable d'interagir avec les récepteurs HER-2** et de les activer directement. (Blay 2009)

Une activation autonome des voies de signalisation médiées par le récepteur HER-2 est également décrite. La voie des PI3 kinase est la principale concernée. La protéine PTEN peut être inactivée par une mutation génétique ou une altération. Cette protéine a une action inhibitrice cruciale sur la voie des PI3 kinases. La molécule AKT, élément majeur de cette voie peut aussi être activée constitutionnellement. (Kahn et Gisselbrecht 2007)

1.7.3.3. Déficit en transporteurs ABC

Les transporteurs ABC assurent **l'entrée du lapatinib dans la cellule cancéreuse.** En cas de déficience de ceux-ci, le lapatinib ne peut alors plus atteindre son site **d'action.** (Blay 2009)

2. Nouvelles thérapies ciblées anti-HER2

Le trastuzumab et le lapatinib constituent un arsenal thérapeutique efficace contre les tumeurs du sein surexprimant HER-2. **Cependant, les situations d'échappement** observées et le caractère restreint des indications de ces traitements conduisent à la nécessité de compléter **ces thérapies ciblées disponibles par d'autres molécules**. Les nouveaux médicaments ainsi développés permettent une nouvelle approche du **traitement de ces cancers avec des mécanismes d'action innovants et un possible** élargissement des indications.

C'est ce que nous allons chercher à décrire et à évaluer dans cette deuxième partie. Nous allons nous pencher sur cinq molécules en particulier : trois nouveaux anticorps monoclonaux (le pertuzumab, le trastuzumab-emtansine et **l'ertumaxomab**) et **deux nouveaux** inhibiteurs de tyrosine kinase (le neratinib et **l'afatinib**).

2.1. Anticorps monoclonaux

2.1.1. Pertuzumab ou Perjeta®

2.1.1.1. Structure

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal. Son suffixe « umab » **indique qu'il s'agit d'un anticorps humanisé**. **Ses domaines variables** et hypervariables **constituent la seule partie d'origine murine qu'il possède**. **L'anticorps humain** à partir duquel il est obtenu appartient à la classe des IgG1. Le pertuzumab est **composé de deux chaînes lourdes de type γ 1 de 449 résidus, et de deux chaînes légères de type κ de 214 résidus**. Il se présente sous la forme d'un monomère. La structure du pertuzumab est très proche de celle du trastuzumab. Ils ne diffèrent que par les extrémités variables de leurs fragments Fab. (Piccart et al. 2006; Moya-Horno et Cortés 2015)

2.1.1.2. Mécanisme d'action

Le pertuzumab est le **premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique** appelée « inhibiteurs de dimérisation ». **A l'instar du trastuzumab, il cible le** domaine extracellulaire des récepteurs HER-2. Son site de fixation est toutefois différent. Il possède deux épitopes spécifiquement dirigés contre la zone permettant la dimérisation des récepteurs. Cette zone est appelée domaine II ou bras de dimérisation. Elle permet un véritable contact entre deux récepteurs. Elle **n'est accessible que lorsque le récepteur est en conformation dite ouverte** (Figure 7). Le récepteur HER-2 est le seul de sa famille à garder en permanence cette configuration. (Moya-Horno et Cortés 2015)

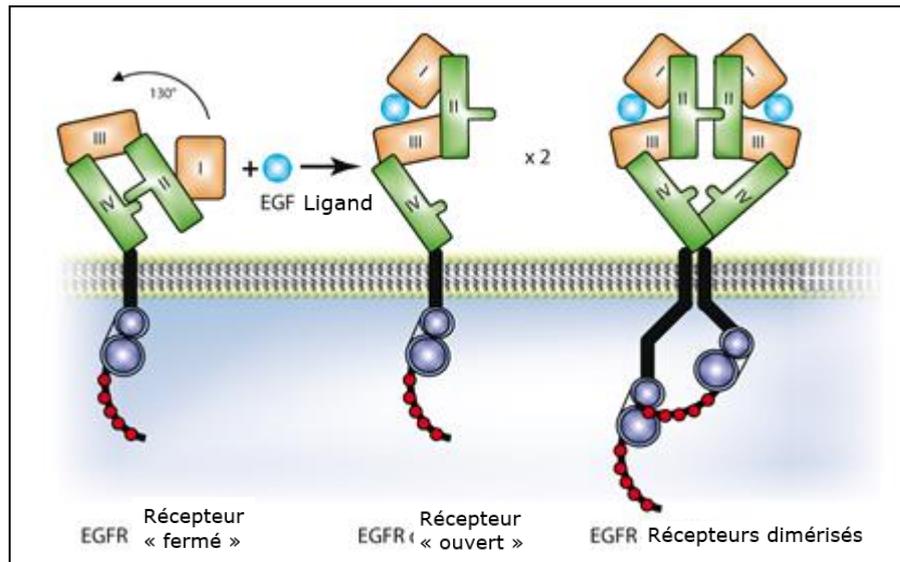


Figure 7: Conformations fermée et ouverte des récepteurs HER et dimérisation en l'absence de traitement (Blay 2009)

Le pertuzumab prévient l'homo- et l'hétérodimérisation des récepteurs HER-2. Il empêche ainsi la formation des dimères HER-2/HER-2, HER-2/HER-1, HER-2/HER-3 qui est particulièrement redouté et HER-2/HER-4. Il serait même efficace contre les dimères HER-2/IGF-IR qui apparaîtraient en mécanisme d'échappement au trastuzumab. (Cours supérieur francophone de cancérologie 2010) La dimérisation étant bloquée, aucun signal de prolifération ou de survie n'est transmis à la cellule. Le cycle cellulaire est interrompu.

Le fragment Fc du pertuzumab agit de la même façon que celui du trastuzumab, en recrutant des cellules effectrices de l'immunité et en activant la cascade du complément, déclenchant ainsi les mécanismes destinés à détruire la cellule cancéreuse. Le pertuzumab est un médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC ou Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity). (Raymond 2009)

Plusieurs études ont montré que le trastuzumab et le pertuzumab ont des mécanismes d'action complémentaires. Lorsque le trastuzumab n'agit plus, le pertuzumab est capable de prendre le relais. Comme nous l'avons évoqué précédemment, la formation de dimères HER-2/HER-3 constitue un important mécanisme d'échappement au trastuzumab. Mais il s'agit précisément du domaine d'action du pertuzumab. (Moya-Horno et Cortés 2015)

Une association trastuzumab et pertuzumab est de plus possible et efficace parce que ces molécules ciblent deux sites de fixation différents (Figure 8). L'encombrement stérique est minime et ne constitue pas un frein pour l'efficacité thérapeutique. Cette association évoque l'image de « deux balles pour une même cible ». (Gonçalves 2015) Les actions combinées du pertuzumab et du trastuzumab entraînent des effets thérapeutiques synergiques et bloquent d'autant mieux la transmission des signaux de prolifération et de survie à la cellule cancéreuse. (Gonçalves 2015)

De par son action sur la dimérisation, le pertuzumab garde une bonne efficacité sur les tumeurs du sein possédant des récepteurs HER-2 mais sans surexpression. Ce n'est pas le cas pour le trastuzumab. (Vignot et Soria 2008)

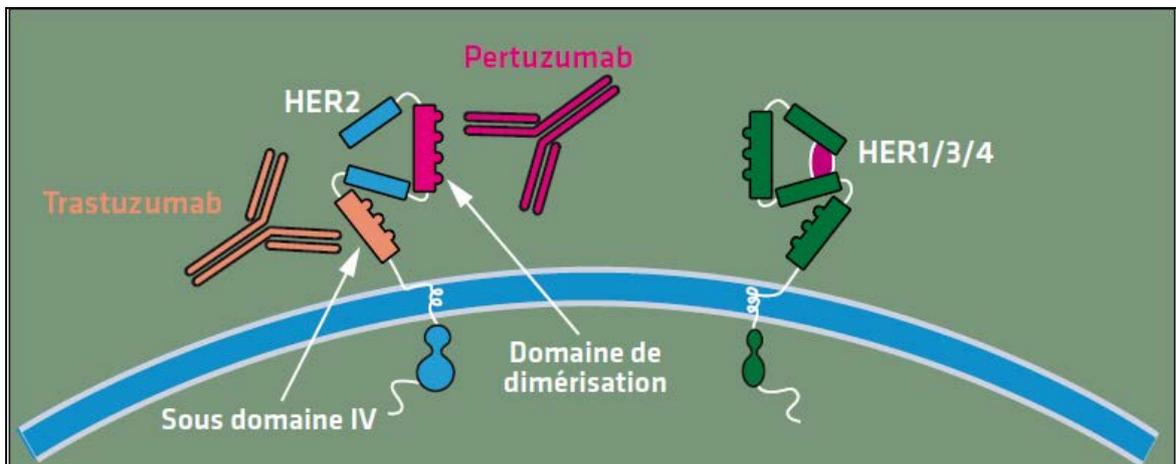


Figure 8 : Pertuzumab et trastuzumab, deux sites d'action différents (Launay-Vacher 2012)

2.1.1.3. Indication et développement clinique

Le pertuzumab est indiqué « en association au trastuzumab et au docétaxel, dans **le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER-2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER-2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.** » [2] Cette association de médicaments est donnée en première intention dans ces types de cancers. [5]

Cette unique indication fait suite aux résultats de **l'essai clinique de phase III CLEOPATRA**, réalisé en double aveugle et randomisé, chez des patientes porteuses de tumeurs du sein métastatiques HER-2 +. Cette étude a permis de démontrer le **bénéfice clinique apporté par l'addition du pertuzumab à la combinaison trastuzumab-docétaxel par rapport à l'addition d'un placebo.** (Swain et al. 2015)

Le pertuzumab a reçu une AMM européenne le 4 mars 2013, sous le nom commercial Perjeta®. (Launay-Vacher 2013) **L'étude de phase III CLEOPATRA est, pour l'instant, la seule à avoir débouché sur une AMM.** Aux Etats-Unis, la FDA a autorisé cette indication le 8 juin 2012. (Moya-Horno et Cortés 2015)

Les études de phase II NeoSphere et TRYPHAENA ont évalué l'efficacité du pertuzumab et sa tolérance. L'étude NeoSphere a mis en évidence la meilleure efficacité de la combinaison pertuzumab-trastuzumab-docétaxel, par rapport aux associations trastuzumab-docétaxel, pertuzumab-trastuzumab et pertuzumab-docétaxel, dans le traitement de différentes tumeurs du sein HER-2+ non métastatiques. (Moya-Horno et Cortés 2015) **L'étude TRYPHAENA a évalué la tolérance des patientes à des associations pertuzumab-trastuzumab-docétaxel avec une anthracycline, en traitement néoadjuvant de tumeurs du sein HER-2+ non métastatiques.** (Moya-Horno et Cortés 2015)

D'autres indications sont actuellement en cours d'études. L'étude APHINITY de phase III évalue actuellement le bénéfice clinique apporté par le pertuzumab combiné au trastuzumab et à une chimiothérapie, par rapport à l'association trastuzumab-chimiothérapie. A la différence de l'étude CLEOPATRA, les cancers du sein traités sont ici précoces, et non métastatiques. (Moya-Horno et Cortés 2015)

Une éventuelle association au trastuzumab-emtansine est également évaluée. Des études de phase II **ont éliminé toute surtoxicité. L'étude de phase III MARIANNE a été lancée pour comparer les bénéfices thérapeutiques des associations pertuzumab-trastuzumab-emtansine, pertuzumab-trastuzumab et trastuzumab-taxane.** (Miller et al. 2014)

Le bénéfice d'une utilisation du pertuzumab en monothérapie est également en cours d'étude. Cependant les résultats obtenus jusqu'à présent penchent pour une meilleure efficacité du pertuzumab lorsqu'il est associé à une chimiothérapie. (Cortés et al. 2012)

Le pertuzumab est étudié dans de nouvelles associations pour le traitement **d'autres tumeurs surexprimant HER-2 :**

- avec un inhibiteur de tyrosine kinase, l'erlotinib, dans le cancer du poumon (Hughes et al. 2014)
- avec un autre anticorps monoclonal, le cetiximab, dans le cancer du côlon (Rubinson et al. 2014).

2.1.1.4. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du pertuzumab a été déterminée lors des essais cliniques de phases I, II et III. **L'évaluation s'est portée sur plusieurs centaines de patientes de différents âges, traitées pour différentes tumeurs solides HER-2 +.** La seule voie d'administration utilisée a été la voie intraveineuse, avec des perfusions de 30 à 60 minutes. Les doses ont varié de 2 à 25 mg/kg de poids corporel. Le rythme d'administration a été d'une dose toutes les trois semaines. (Garg et al. 2014)

D'après les études, le pertuzumab suit *in vivo* une cinétique biphasique linéaire. Le modèle pharmacocinétique, à la base de l'étude du pertuzumab, est de type bicompartimental. Le schéma d'administration et le modèle cinétique ont été déterminés lors des études précliniques. Ces études préalables ont montré le caractère dose-dépendant de l'action anti-tumorale du pertuzumab. Une homologie a également été soulignée entre les résultats du pertuzumab et ceux du trastuzumab. (Launay-Vacher, Spano, et Rey 2012)

On ne dispose pas, à l'heure actuelle, des données de biodisponibilité du pertuzumab. Cette caractéristique du pertuzumab nécessite encore davantage d'études. Les volumes de distributions sont, quant à eux, connus avec 3,11 litres pour le compartiment central (Vc) et 2,46 litres pour le compartiment périphérique (Vp) (Garg, Quartino, Li et al. 2014). La demi-vie de distribution est de 3,8 heures. (Lam et al. 2015)

Le métabolisme du pertuzumab n'est pas encore bien cerné. Il suivrait le même catabolisme que tout anticorps. Des études sont en cours pour davantage de précisions. [2] La clairance d'élimination du pertuzumab est de 0,235 litres/jour. Sa demi-vie d'élimination est de 228,2 heures. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 18 jours. Le rythme d'administration du pertuzumab a été choisi en fonction de ces durées (Lam et al. 2015). Des études sont encore à mener pour évaluer les différences d'efficacité et de tolérance en fonction de l'âge des patientes. Les données sont également insuffisantes dans les cas d'insuffisances rénales ou hépatiques sévères. [2] Les études pharmacocinétiques ont démontré que le pertuzumab ne nécessite pas une dose élevée pour être actif. Des doses fixes de charge et d'entretien ont été définies. (Launay-Vacher, Spano, et Rey 2012)

2.1.1.5. Modalités d'administration et posologie

Le pertuzumab est administré par perfusions intraveineuses de 30 à 60 minutes, avec un intervalle de trois semaines entre chaque injection. Il suit un schéma posologique comportant une dose de charge initiale de 840mg administrée en 60 minutes, relayée trois semaines plus tard par des doses d'entretien de 420mg pouvant être administrées plus rapidement en cas de bonne tolérance (de 30 à 60 minutes). Le traitement se poursuit « jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable ». [2]

Le pertuzumab est administré en association au trastuzumab et au docétaxel. L'ordre d'administration du pertuzumab et du trastuzumab n'a pas d'influence sur l'efficacité, mais ils ne peuvent être injectés en même temps. Quant au docétaxel, il doit toujours être administré après ces deux premiers médicaments (Tableau III, d'après les données du RCP de Perjeta®). Il est important de respecter une période de surveillance de 30 à 60 minutes après toute perfusion de pertuzumab, avant administration du trastuzumab ou du docétaxel. Après la dose de charge, la période de surveillance doit être de 60 minutes. Cette période d'observation est essentielle afin de s'assurer de la bonne tolérance du traitement et intervenir en cas de symptômes. [2]

Tableau III : Schéma posologique de l'association Pertuzumab-Trastuzumab-Docétaxel

Médicaments	Cycle 1 (J1)	Cycle 2 et suivants (J22, J43, ...)
Pertuzumab	Dose de charge initiale : 840mg Durée de perfusion : 60 minutes Surveillance : pendant la perfusion et durant 60 minutes après perfusion	Dose d'entretien : 420 mg Durée de perfusion : 30 à 60 minutes Surveillance : pendant la perfusion et durant 30 à 60 minutes après perfusion
Trastuzumab	Dose de charge initiale : 8mg/kg Perfusion IV Moment d'injection : 60 minutes après administration du pertuzumab	Dose d'entretien : 6mg/kg Perfusion IV, intervalle de 3 semaines Moment d'injection : 30 à 60 minutes après administration du pertuzumab
Docétaxel	Dose initiale : 75 mg/m ² Ordre de perfusion obligatoire: 3 ^{ème}	Doses suivantes : 75 à 100mg/m ² suivant la décision médicale Ordre de perfusion obligatoire: 3 ^{ème}

En l'absence d'études, aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans les cas suivants :

- patientes âgées de plus de 65 ans
- insuffisance rénale légère à sévère
- insuffisance hépatique légère à sévère. [2]

Si l'administration du trastuzumab doit être interrompue, celle du pertuzumab ne peut être poursuivie. L'administration concomitante de pertuzumab et de trastuzumab peut être maintenue même si le docétaxel doit être arrêté. Le traitement peut être poursuivi durant les périodes de myélosuppression induites par chimiothérapie, mais la surveillance doit être renforcée. [2] En cas d'oubli ou retard de dose, deux situations sont possibles (Tableau IV, d'après les données du RCP de Perjeta®).

Tableau IV : Conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose

Moins de 6 semaines entre deux perfusions consécutives	Plus de 6 semaines entre deux perfusions consécutives
<ul style="list-style-type: none">- Administrer une dose d'entretien de 420 mg de pertuzumab dès que possible- Ne pas tenir compte de la prochaine dose planifiée	<ul style="list-style-type: none">- Reprise du schéma posologique au début- Administrer une nouvelle dose de charge de 840 mg de pertuzumab- Poursuivre l'administration des doses d'entretien toutes les trois semaines

2.1.1.6. Conditions de prescription et de délivrance

Perjeta® est un médicament de liste I, réservé à l'usage hospitalier. Il ne peut être délivré par une officine de ville. Seuls les médecins spécialistes en cancérologie ou en oncologie médicale sont autorisés à le prescrire. Il est classé comme médicament nécessitant une surveillance particulière. [5] Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2° et 8°C. Il se présente sous la forme d'une solution dosée à 30mg/ml (Figure 9). Avant administration, il nécessite une dilution extemporanée dans une poche à perfusion contenant 250ml de chlorure de sodium dosé à 9mg/ml. Dans un souci de traçabilité, le nom de spécialité du produit administré dans être clairement inscrit dans le dossier du patient. [2]



Figure 9 : Conditionnement de Perjeta® [11]

2.1.2. Trastuzumab-emtansine ou Kadcylla®

2.1.2.1. Structure

Le trastuzumab-emtansine est également connu sous le nom de T-DM1 ou Trastuzumab-MCC-DM1. Ce médicament est le résultat du couplage de deux thérapeutiques : le trastuzumab (anticorps monoclonal anti-HER2) et la mertansine (chimiothérapie). (Burriss III et al. 2011)

La mertansine est un dérivé de la maytansine, un puissant poison du fuseau. C'est une molécule de structure macrocyclique, trop toxique pour être utilisée seule. Cet agent antimicrotubulaire est greffé au niveau du fragment Fc du trastuzumab. Les deux médicaments sont reliés entre eux par une liaison covalente non réductible de type thioéther. (Gonçalves et al. 2012)

Le nom « emtansine » désigne le complexe formé par :

- le cytotoxique, nommé DM1 pour « derivative of maytansine 1 »
- **et l'agent de liaison, nommé MCC pour (N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate.** (Figure 10)(Gonçalves et al. 2012; Prescrire 2014a)

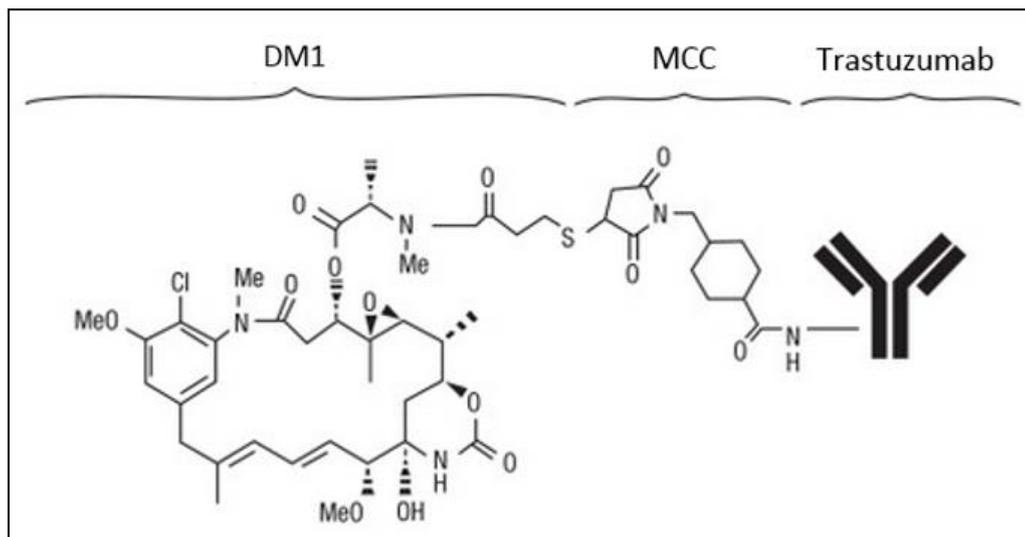


Figure 10 : Structure détaillée du trastuzumab-emtansine(Burriss III et al. 2011)

2.1.2.2. Mécanisme d'action

En tant que médicament combiné, le trastuzumab-emtansine possède un double **mécanisme d'action**. Les deux molécules associées conservent chacune leurs propriétés.

Le trastuzumab est le premier à pouvoir agir. Son action est la même que lorsqu'il est seul. Il se fixe spécifiquement sur les récepteurs HER-2 et inhibe les voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir les MAP kinases et les PI3 kinases. De plus, il possède toujours son action extracellulaire par activation des cellules effectrices de l'immunité (ADCC ou Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity). (Pers-Regouby 2014)

L'agent cytotoxique n'est actif que dans un second temps. Il doit préalablement être séparé du trastuzumab. Après fixation et action de l'anticorps monoclonal, le trastuzumab-emtansine est internalisé, avec le récepteur HER-2, dans un lysosome de la cellule cancéreuse. La liaison réunissant la mertansine et le trastuzumab est alors détruite par protéolyse. L'agent cytotoxique, désormais sous forme active, est libéré dans le milieu intracellulaire de la cellule cancéreuse. Il atteint directement son site d'action. (Pers-Regouby 2014)

Le DM1 est un poison du fuseau. Cette molécule empêche la formation, par polymérisation, de microtubules, en se fixant sur la tubuline. Ces microtubules sont indispensables à la division cellulaire. Le blocage irréversible assuré par la mertansine induit la mort de la cellule cancéreuse (Figure 11). (Guerin, Sabatier, et Gonçalves 2015)

La mertansine possède une action similaire aux vinca-alcaloïdes et aux taxanes. Cependant elle est beaucoup plus puissante. Elle provoque une toxicité inacceptable aux doses thérapeutiques, c'est pourquoi elle ne peut être utilisée seule. L'association du trastuzumab à cette molécule permet de contourner la toxicité. Le DM1 est conduit spécifiquement vers les cellules cancéreuses. La liaison covalente qui lie les deux molécules assure une excellente stabilité du complexe dans le milieu extracellulaire. L'agent cytotoxique ne peut pas être rendu actif ailleurs que dans les cellules cancéreuses surexprimant HER-2. Les cellules saines sont épargnées. (Guerin, Sabatier, et Gonçalves 2015)

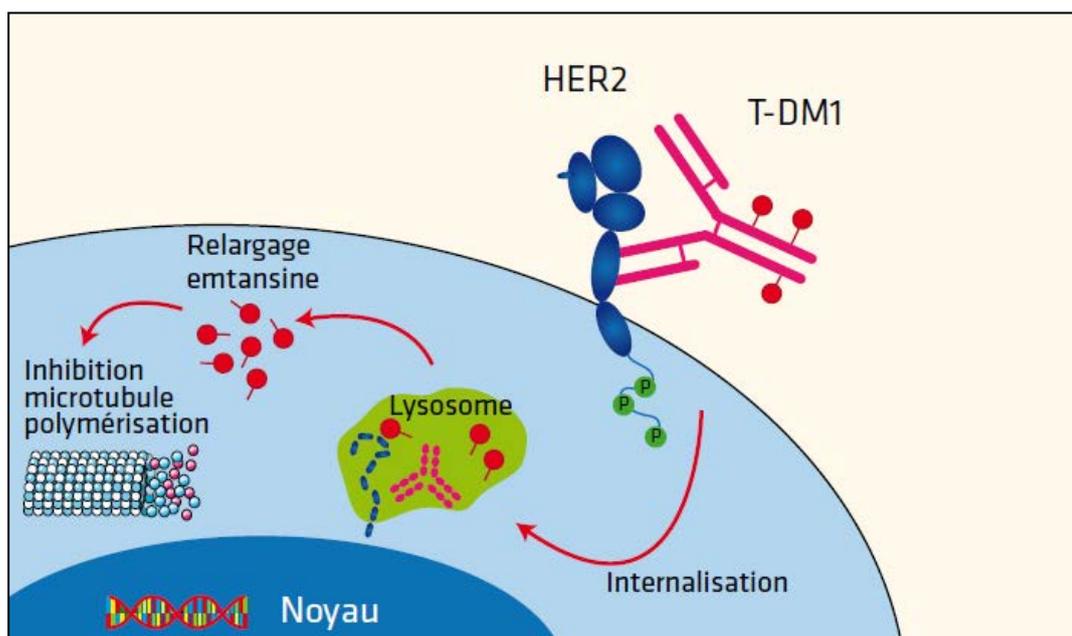


Figure 11 : Mécanisme d'action du trastuzumab-emtansine (Launay-Vacher 2012)

2.1.2.3. Indication

Le trastuzumab-emtansine a obtenu une AMM le 15 novembre 2013. Il est commercialisé sous le nom de Kadcyła®. [4]

Ce médicament est utilisé en monothérapie. Il est indiqué pour traiter les « patients adultes atteints **d'un cancer du sein HER-2 positif métastatique** ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. » [2]. Il est prescrit en traitement de deuxième intention ou plus, chez les patientes ayant reçu « un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique » [2] ou ayant « présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin ». [2,7]

D'autres indications sont actuellement en cours d'études.

2.1.2.4. Développement clinique

Des études de phase I ont été réalisées dans le traitement des cancers du sein **HER-2 positifs métastatiques ayant bénéficié d'un traitement préalable** et présentant une résistance au trastuzumab. Les réponses cliniques ont été favorables. La dose maximale tolérée et la toxicité limitante ont été déterminées. (Belmondo et al. 2012) Plusieurs études de phases II ont évalué, pour ce même profil de patientes, le taux de réponse au T-DM1 et la survie sans progression. (Belmondo et al. 2012)

Les deux études de phase III EMILIA et TH3RESA ont ciblé les cancers du sein HER-2 positifs, métastatiques ou localement avancés non résécables. (Martínez et al. 2015)

- EMILIA

L'étude EMILIA a comparé le trastuzumab-emtansine à l'association lapatinib et capécitabine (inhibiteur de tyrosine kinase classique et analogue de la pyrimidine). **Cet essai clinique a évalué l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle thérapie ciblée.** (Verma et al. 2012)

Les patientes incluses dans ces recherches devaient avoir préalablement reçu un **traitement à base de trastuzumab et de taxane. Pour certaines d'entre elles, la maladie avait progressé sous ce premier traitement ou dans les six mois suivants.** Les deux traitements comparés ont été administrés en situation adjuvante. **L'essai clinique a exclu les situations de métastases cérébrales, dont celles ayant été traitées moins de deux mois auparavant.** (Verma et al. 2012)

L'étude EMILIA a dévoilé une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale, suite au traitement par trastuzumab-emtansine. (Figure 12) Le taux de réponse globale au traitement est également augmenté, ainsi que la durée de réponse qui représente près du double de celle obtenue avec **l'association lapatinib-capécitabine.** (Verma et al. 2012) **A ce jour, il s'agit de la seule étude ayant permis l'obtention d'une AMM.**

- TH3RESA

L'étude TH3RESA a montré l'amélioration de la survie sans progression et la meilleure tolérance apportées par le trastuzumab-emtansine par rapport à un traitement classique choisi par le praticien oncologue. (Martínez et al. 2015)

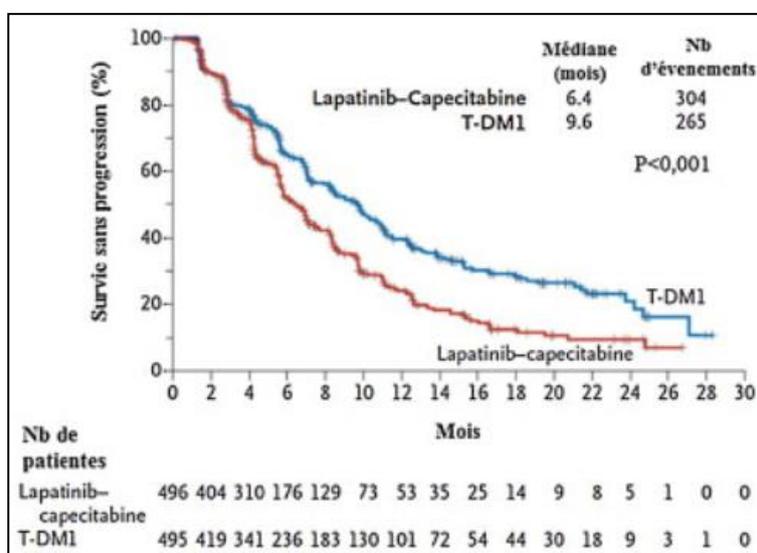


Figure 12 : Etude EMILIA, comparaison de la survie sans progression (Guerin, Sabatier, et Gonçalves 2015)

D'autres études de phase III sont encore en cours, pour évaluer l'intérêt du T-DM1 dans le traitement des cancers du sein de stades précoces. Il s'agit notamment des études KAITLIN, KATHERINE et KRISTINE. (Martínez et al. 2015)

L'étude MARIANNE, précédemment évoquée, s'intéresse à l'association pertuzumab et trastuzumab-emtansine. Elle concerne les cancers du sein métastatiques, non traités préalablement. Trois associations sont comparées : trastuzumab-emtansine et pertuzumab, trastuzumab-emtansine et placebo, trastuzumab et taxane (paclitaxel ou docétaxel). Les premiers résultats sont prometteurs. La survie sans progression n'est pas diminuée par l'association trastuzumab-emtansine et pertuzumab, elle est même légèrement augmentée. Les données de tolérance penchent en faveur des deux associations impliquant le trastuzumab-emtansine. D'autres paramètres sont en cours d'évaluation, notamment le bénéfice clinique, la survie globale et le taux de survie à un an. (Bighin, Pronzato, et Del Mastro 2013)

2.1.2.5. Pharmacocinétique

Les essais cliniques de phase I et II ont permis d'évaluer la pharmacocinétique du trastuzumab-emtansine. Ce médicament a été administré toutes les trois semaines, par perfusions intraveineuses, initialement à des doses comprises entre 0,3 et 4,8 mg/kg de poids corporel, puis plus précisément pour une dose de 3,6mg/kg de poids corporel. (Shen et al. 2012)

Le trastuzumab-emtansine suit une pharmacocinétique linéaire à partir de l'administration de 2,4mg/kg de poids corporel. Son volume de distribution central est proche du volume sanguin, à raison de 3,13L. [2]

Un élément radioactif a été combiné au trastuzumab-emtansine, comme traceur, pour doser la quantité de T-DM1 entier dans le sang. Il est fondamental que la partie cytotoxique du médicament ne soit détachée du trastuzumab que dans les lysosomes des cellules-cibles, en raison de sa toxicité.

Les analyses ont révélé que 95% du trastuzumab-emtansine est sous forme entière et lié aux protéines plasmatiques. Seule une très faible quantité de cytotoxique MCC-DM1 a été retrouvée libre dans le plasma. Cela montre la grande stabilité de la liaison thioéther. Le médicament n'est que très faiblement métabolisé. (Launay-Vacher et Antoine 2012)

Cette analyse par traceur radioactif a aussi cerné les voies d'élimination des catabolites du trastuzumab-emtansine, à savoir dans les selles pour plus de 80%, dans la bile et très faiblement dans les urines. (Shen et al. 2012; Launay-Vacher et Antoine 2012) Il n'y aurait pas de phénomène d'accumulation. La clairance du médicament est de 0,68L/j. Sa demi-vie d'élimination approche les 4 jours. [2]

Il a été démontré que la pharmacocinétique du trastuzumab-emtansine ne varie pas selon l'âge des patientes. En revanche, les données sont encore insuffisantes en ce qui concerne les cas d'insuffisances rénales et hépatiques. [2]

2.1.2.6. Modalités d'administration et posologie

Le trastuzumab-emtansine est administré par perfusion intraveineuse, une toutes les 3 semaines. La dose recommandée est de 3,6 mg/kg de poids corporel. La perfusion initiale dure 90 minutes. Elle nécessite une surveillance attentive en cours de l'administration et durant les 90 minutes qui suivent. Les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une durée de 30 minutes, si le médicament est bien toléré. (Figure 13) Un temps de surveillance de 30 minutes après la perfusion est alors suffisant. Le traitement doit être poursuivi « jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable ». [2]

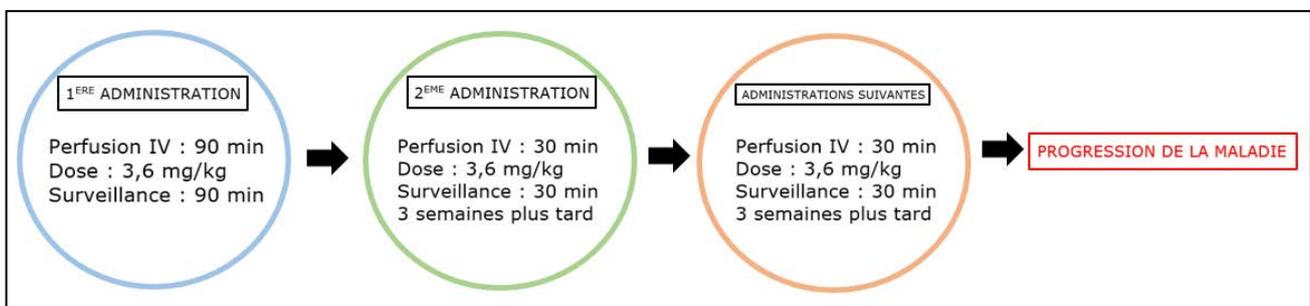


Figure 13 : Schéma posologique du trastuzumab-emtansine, en cas de bonne tolérance au traitement

Le trastuzumab-emtansine est à l'origine d'effets indésirables parfois graves. Leur survenue peut motiver l'interruption du traitement, une diminution posologique voire un arrêt définitif. Il est possible de réduire la dose administrée à 3,0 mg/kg, voire à 2,4 mg/kg si la situation le demande. La posologie ne doit pas être diminuée au-delà de cette dernière dose. La pharmacocinétique du médicament n'est alors plus la même. Si l'état clinique est encore sévère après diminution de la dose, le traitement par T-DM1 doit être arrêté. (Figure 14) De plus, il est impossible de repasser à une dose plus forte après une diminution de celle-ci. (Pers-Regouby 2014) [2]

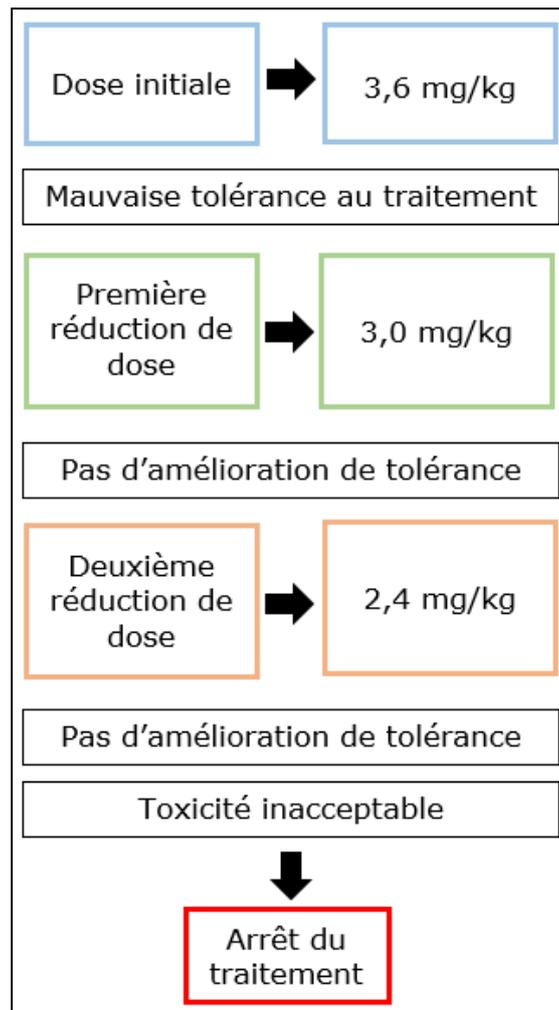


Figure 14 : Schéma de réduction de dose du trastuzumab-emtansine

La posologie ne nécessite pas d'être adaptée en fonction de l'âge de la patiente. En cas d'insuffisances rénales et hépatiques, il n'existe, pour le moment, aucune recommandation spécifique. Les données cliniques actuelles ne donnent pas suffisamment de renseignements pour une éventuelle adaptation posologique. Une surveillance étroite est donc indispensable. [2]

S'il survient un oubli ou un retard de dose, il est déconseillé d'attendre la date prévue de la perfusion suivante. La dose manquante doit être administrée dès que possible. Le schéma posologique reste le même. La dose suivante doit être administrée 3 semaines après la dose récupérée, et ainsi de suite. (Pers-Regouby 2014) [2]

2.1.2.7. Conditions de prescription et de délivrance

Le trastuzumab-emtansine appartient à la liste I. Son usage est réservé au milieu hospitalier. Seuls les médecins spécialistes en cancérologie et en oncologie médicale sont autorisés à le prescrire. Ce médicament nécessite une surveillance particulière. Il n'est pas disponible en officine de ville, seules les PUI peuvent le délivrer. [4]

Kadcyla® existe sous forme de poudre pour solution à diluer, à deux dosages 100 mg et 160 mg. (Figure 15) Sa reconstitution nécessite l'ajout, à l'aide d'une seringue stérile, d'eau pour préparation injectable, 5 ml pour le flacon à 100 mg, 8 ml pour le flacon à 160 mg. Le volume approprié de solution est ensuite prélevé et injecté dans « une poche pour perfusion contenant 250 ml d'une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) pour perfusion ou de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ». [4,9] Il n'est pas possible d'utiliser une poche de glucose à 5%.

Le volume à prélever est calculé selon la formule suivante [2]:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Poids corporel en kg} \times \text{Dose en } \frac{\text{mg}}{\text{kg}}}{\text{Concentration de la solution reconstituée en } \frac{\text{mg}}{\text{ml}}} = \frac{\text{Dose totale à administrer}}{20}$$

Cette préparation doit être extemporanée. Le médicament non reconstitué est à conserver au réfrigérateur, pendant 3 ans au maximum. [2]



Figure 15 : Les deux conditionnements de Kadcylla® [9]

2.1.3. Ertumaxomab ou Rexomun®

2.1.3.1. Structure

L'ertumaxomab est un anticorps monoclonal bispécifique. Sa structure de base a été exploitée de façon optimale. Il s'agit d'un anticorps Triomab®. Chaque bras de l'anticorps possède une cible particulière. L'un des bras de l'ertumaxomab est dirigé contre les récepteurs HER-2 des cellules cancéreuses. L'autre bras se lie spécifiquement au complexe CD3 présent à la surface des lymphocytes T. La base du Y conserve un fragment Fc reconnaissable par le système immunitaire. (Diermeier-Daucher et al. 2012)

Ce type d'anticorps est obtenu par hybridation de deux anticorps : un IgG2a de souris dirigé contre HER-2 et un IgG2b de rat spécifique de CD3. (Figure 16) Le suffixe « xomab » indique l'origine murine de cet anticorps. Il ne possède aucune partie d'origine humaine, contrairement aux anticorps précédemment décrits. (Diermeier-Daucher et al. 2012; Chelius et al. 2010)

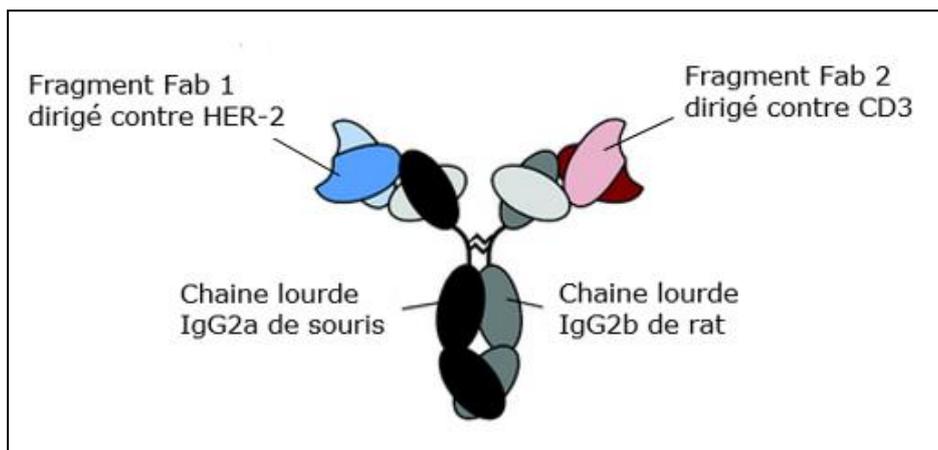


Figure 16 : Structure de l'ertumaxomab

2.1.3.2. Mécanisme d'action

L'ertumaxomab est dit trifonctionnel. L'un de ses fragments Fab agit directement contre les cellules cancéreuses. Il se fixe sur le domaine extracellulaire des récepteurs HER-2 et inhibe leur hétéro-dimérisation. L'impact contre l'homodimérisation est controversé. L'anticorps se fixerait sur la sous-partie III du domaine extracellulaire, un site différent des cibles du trastuzumab et du pertuzumab. La cascade de signalisation induite par les récepteurs HER-2 est ainsi inhibée. (Diermeier-Daucher et al. 2012; Orphanos et Kountourakis 2012) L'action sur l'hétéro-dimérisation des récepteurs permet de palier aux situations d'échappement au trastuzumab, notamment en empêchant la formation du dimère HER-2/HER-3 particulièrement redouté.

L'autre fragment Fab de l'ertumaxomab est dirigé contre le complexe CD3, présent à la surface des lymphocytes T. Le CD3 est indispensable à l'action du TCR, avec qui il forme un complexe. Le TCR est une immunoglobuline présente à la surface des lymphocytes T, qui reconnaît les antigènes préparés par les cellules présentatrices de l'antigène ou CPA. L'action conjointe de CD3 et du TCR en présence d'un antigène déclenche l'action cytotoxique du lymphocyte T et sa prolifération. [10]

En se fixant sur CD3, l'ertumaxomab induit l'activation du lymphocyte T, sans passer par l'intermédiaire des CPA. Le lymphocyte libère des cytokines (principalement IL2, IL6, IFN γ et TNF α). La libération d'IL2 induit la prolifération du lymphocyte T. La réponse cytochimique varie selon le type de lymphocyte T ciblé (cytotoxique, auxiliaire ou régulateur). La cellule cancéreuse ciblée par l'autre bras de l'anticorps est ainsi attaquée. (Chelius et al. 2010; Jäger et al. 2009)

Le fragment Fc de l'ertumaxomab est reconnu par les récepteurs Fc γ de type I/III des cellules immunitaires et déclenche l'ADCC. Des macrophages ou des cellules dendritiques sont recrutées. Ainsi l'ertumaxomab permet la formation d'un complexe comportant une cellule cancéreuse, un lymphocyte T et une cellule dendritique ou un macrophage. Ce complexe conduit à la destruction de la cellule cancéreuse par cytotoxicité et phagocytose. (Figure 17) La réponse immunitaire anti-tumorale mise en place serait de longue durée grâce à l'intervention combinée des immunités humorale et cellulaire. L'ertumaxomab est actif non seulement sur les cellules cancéreuses sur-exprimant HER-2 mais aussi en cas d'expression normale de ce récepteur. (Nielsen et al. 2013a)

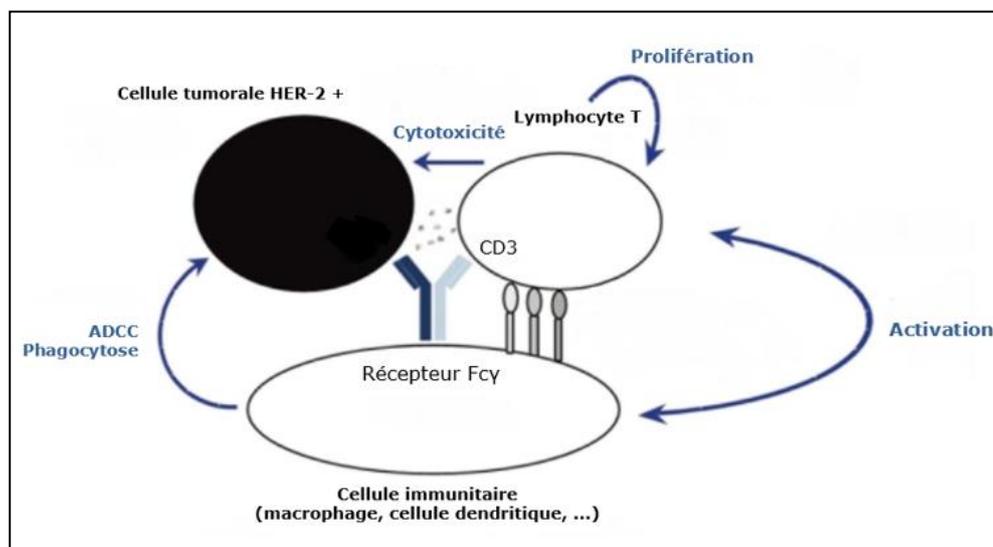


Figure 17 : Mécanisme d'action de l'ertumaxomab

2.1.3.3. Indication

Des études sont encore en cours afin de déterminer avec précision les indications de l'ertumaxomab. Cette molécule semble posséder une réelle efficacité non seulement sur les cancers du sein métastatiques HER-2+ mais aussi sur les tumeurs mammaires ne surexprimant pas ces récepteurs (tumeurs de résultat immunohistochimique 1+ et test FISH négatif).

L'utilisation en traitement adjuvant ou néo-adjuvant et en association reste à définir. (Jäger et al. 2009) **L'ertumaxomab n'est pas encore commercialisé. Il ne possède pour le moment aucune AMM. Son nom commercial choisi est Rexomun®.** (Tinoco et al. 2013)

2.1.3.4. Développement clinique

– Etudes cliniques de phase I

Ces études ont évalué la **tolérance à l'ertumaxomab. Elles ont déterminé la dose maximale tolérée** ainsi que la dose recommandée nécessaire aux études cliniques suivantes. **Elles ont également confirmé l'action antitumorale de l'ertumaxomab par dosage de différents éléments immunologiques** (cytokines libérées, cellules immunitaires, anticorps anti-ertumaxomab). Ces études ont inclus des femmes atteintes de cancers du sein métastatiques, de résultats immunohistochimiques 1+, 2+ et 3+ vis-à-vis des récepteurs HER-2. [6]

Le schéma d'administration de l'ertumaxomab a été de 2 cycles de 28 jours, séparés par une pause thérapeutique de 21 jours. Durant chaque cycle, 5 doses d'ertumaxomab ont été administrées. Les doses ont été augmentées progressivement. Elles ont varié de 10 à 200 µg selon les patientes. L'administration a été possible par perfusion intraveineuse de 3 heures. Chaque dose a été précédée par l'administration de paracétamol par voie orale et d'un antihistaminique intraveineux, en prévision d'éventuels effets indésirables liés à la perfusion. Chaque administration d'ertumaxomab a nécessité une surveillance hospitalière de 24h. L'efficacité antitumorale n'a été observée que plusieurs mois après la fin des cycles d'administration. Ces études se poursuivent encore. (Kiewe et al. 2006) [1]

– Etudes cliniques de phase II

Les études de phase II ont été temporairement interrompues pour des raisons de financement, sans rapport avec le potentiel de cette nouvelle molécule. Elles ont repris récemment. (Tinoco et al. 2013)

Plusieurs études sont en cours. Elles portent sur des patientes atteintes de tumeurs mammaires avec ou sans surexpression des récepteurs HER-2, ne pouvant pas être traitées par hormonothérapie. Elles ont pour but de vérifier la pertinence clinique de **l'ertumaxomab et de déterminer le meilleur schéma posologique. Elles évaluent notamment la durée de survie sans progression, le temps de réponse au traitement et la gravité des effets indésirables.** (Kiewe et Thiel 2008) [1]

L'ertumaxomab est administré à des doses augmentant progressivement de 10 à 100 µg, par perfusions intraveineuses de 3 heures. Les doses sont administrées tous les 7 jours pendant 12 semaines ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable. Chaque administration nécessite une surveillance de 24 heures. (Kiewe et Thiel 2008) [1]

– Etudes cliniques de phase III

Aucune étude de phase III n'a débuté pour le moment.

2.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération

2.2.1. Neratinib

2.2.1.1. Structure et mécanisme d'action

Le neratinib est une petite molécule capable d'entrer dans les cellules cancéreuses (Figure 18). Il est dit pan-HER car il est actif à la fois contre les récepteurs HER-1, HER-2 et HER-4. Il se fixe sur le domaine intracellulaire de ces récepteurs, au **niveau d'un résidu cystéine qu'ils ont en commun. Cette fixation empêche l'activité** de phosphorylation des récepteurs. Les voies de signalisation des MAP kinases et des PI3 kinases ne peuvent pas se mettre en place. Le neratinib restreint ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. (Segovia-Mendoza et al. 2015)

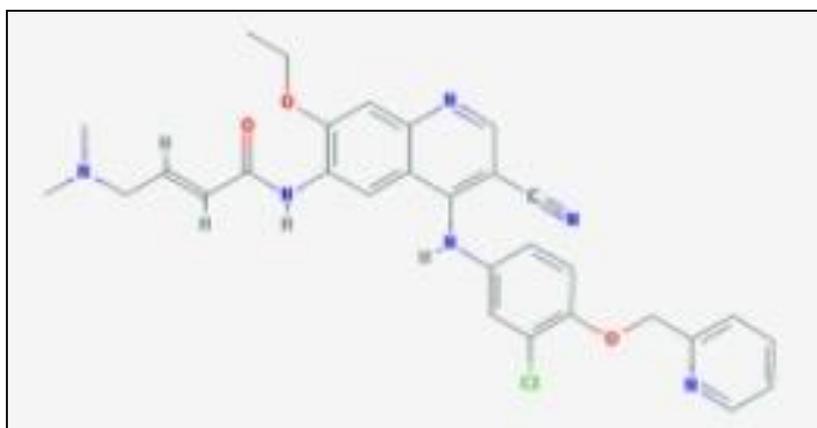


Figure 18 : Structure chimique du neratinib (Feldinger et Kong 2015)

Contrairement au lapatinib, un ITK de première génération, le neratinib se lie aux **récepteurs de façon irréversible. Son action se prolonge jusqu'à destruction et remplacement du récepteur par la cellule cancéreuse. Le neratinib n'inhibe pas l'activation des récepteurs HER comme le trastuzumab. Il n'empêche pas non plus leur dimérisation comme le pertuzumab. Mais il rend impossible leur fonctionnement, une fois que ces récepteurs sont prêts.** (Segovia-Mendoza et al. 2015)

Le neratinib permet de pallier aux situations de résistance aux thérapies ciblées classiques car il est pan-HER. Il est actif contre tous les dimères faisant intervenir HER-2. Il prend le relais lorsque le trastuzumab et le lapatinib ne sont plus efficaces. Il posséderait, de plus, **un autre mécanisme d'action pouvant diminuer de beaucoup les phénomènes d'échappements thérapeutiques. Il bloquerait certains transporteurs très impliqués dans l'évacuation des molécules anticancéreuses hors des cellules malades. Il s'agit des transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette).** Une inhibition a été démontrée in vitro et in vivo sur le sous-groupe majeur ABC B1. **A forte dose le neratinib serait même capable d'inhiber le sous-groupe le plus actif ABC G2 aussi nommé Breast Cancer Resistance Protein. L'effet en conditions réelles nécessite encore des études.**

Le blocage de ces transporteurs permettrait d'augmenter considérablement la concentration en molécule anticancéreuse dans la cellule ciblée. (Zhao et al. 2012)

2.2.1.2. Indication

Le neratinib ne possède **encore aucune AMM. Son nom commercial n'est pas encore connu.** Il est utilisé à la fois dans le cancer du sein et dans le cancer du poumon. Son efficacité a été démontrée contre les tumeurs mammaires HER-2 +. En revanche son action est très faible lorsque ces récepteurs sont peu présents, **de même que sur les cellules cancéreuses n'exprimant ni HER-1 ni HER-2.** Il pourrait toutefois représenter un grand progrès dans le traitement des cancers du sein avec métastases cérébrales. Il a montré une efficacité avec ou sans traitement préalable par trastuzumab. (Segovia-Mendoza et al. 2015; Feldinger et Kong 2015)

2.2.1.3. Développement clinique

- Le neratinib en monothérapie

Au cours d'études cliniques de phase I, le neratinib a été évalué en monothérapie pour le traitement de cancers du sein avancés HER-2+. Les patientes ont reçu des doses journalières allant de 40 à 400 mg. La dose maximale tolérée a été déterminée à 320 mg et la dose thérapeutique à 240 mg. Le neratinib a été administré par voie orale. Un traitement préalable par trastuzumab, anthracycline ou taxane a induit de meilleurs résultats cliniques. (Feldinger et Kong 2015)

Les résultats des études de phase II ont montré la bonne tolérance au neratinib des patientes traitées pour un cancer du sein HER-2+ avancé, avec ou sans traitement préalable par trastuzumab. Il a été démontré que la dose journalière de 240 mg est la plus adaptée **vis-à-vis de l'efficacité et des effets secondaires.** (Burstein et al. 2010)

L'étude de phase III en double aveugle ExteNET trial compare l'efficacité du neratinib à celle d'un placebo en traitement adjuvant de deuxième intention des cancers du sein HER-2+ non métastatiques. Les 2 840 patientes incluses ont toutes reçu un traitement préalable par chirurgie puis par trastuzumab. Le neratinib ou le placebo sont administrés par voie orale une fois par jour pendant un an. **Aucun traitement prophylactique n'est administré en prévision des éventuels effets indésirables.** Des résultats sont déjà disponibles. Le neratinib a augmenté de 33 % la survie sans progression par rapport au placebo. Le taux de survie à 2 ans est de 93,9 % avec le neratinib et seulement de 91 % avec le placebo. Le groupe traité par neratinib a présenté 49 % de rechutes en moins que le groupe ayant reçu le placebo. Le neratinib semble également avoir une efficacité sur les patientes porteuses de tumeurs positives à la fois aux récepteurs HER-2 et récepteurs **hormonaux. Cette étude se poursuit et pourrait permettre l'obtention d'une autorisation de commercialisation.** (Feldinger et Kong 2015; Chan et al. 2016)

- Le neratinib en association

De nombreuses études se penchent sur l'efficacité antitumorale du neratinib utilisé en bithérapie ou en trithérapie. Il existe un grand nombre d'associations possibles. (Feldinger et Kong 2015)

L'association du paclitaxel au neratinib est évaluée dans l'étude de phase II NEfERTT qui la compare à l'association trastuzumab et paclitaxel. 480 patientes sont incluses. Elles sont porteuses d'une tumeur mammaire HER-2+ métastatique. Elles ont bénéficié au préalable d'un traitement par chirurgie puis par trastuzumab ou lapatinib utilisés en monothérapie. Le neratinib est administré par voie orale à raison d'une dose de 240mg par jour. 80mg/m² de surface corporelle de paclitaxel sont injectés en perfusion IV par cycle de 28 jours à J1, J8 et J15 de chaque cycle. Le trastuzumab est donné à la dose d'attaque de 4mg/kg de poids corporel suivie par une dose hebdomadaire de 2mg/kg en perfusion IV. Tous les traitements sont poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le but de l'étude est de comparer les taux de survie sans progression, les taux de survie globale, les durées de réponse ainsi que les bénéfices cliniques et les effets indésirables. [1]

Une trithérapie par neratinib, paclitaxel et trastuzumab fait l'objet d'une autre étude. Elle cible des patientes atteintes de cancers du sein métastatiques HER-2+. Cette trithérapie est administrée en traitement adjuvant de deuxième ligne faisant suite à une ou plusieurs chimiothérapies et à un traitement par thérapie ciblée classique. La dose journalière de neratinib administrée varie de 120 à 240 mg. Les schémas d'administration du trastuzumab et du paclitaxel sont les mêmes que dans l'étude précédemment évoquée. Cette étude évalue le bénéfice clinique et la tolérance de cette trithérapie. La dose de neratinib la plus adaptée semble être 200 mg par jour pour tenir compte de la probable majoration des effets indésirables. (Jankowitz et al. 2013)

Le neratinib est également évalué en bithérapie avec le trastuzumab seul. La cible est, comme dans l'étude précédente, les cancers du sein HER-2+ métastatiques avec traitements préalables. Le neratinib est administré à la dose de 160 mg par jour ou de 240 mg par jour. L'étude compare ainsi plusieurs groupes de patientes. L'administration du trastuzumab se fait selon le protocole précédemment décrit. L'objectif est de s'assurer de l'absence de toxicité inacceptable et de l'intérêt thérapeutique de l'association. [1]

La bithérapie neratinib et capécitabine est comparée à l'association classique lapatinib et capécitabine dans une étude clinique de phase III randomisée et multicentrique. Les deux types de traitements ont pour cible les cancers du sein HER-2+ métastatiques. Les patientes ont reçu au préalable un ou plusieurs traitements par thérapies ciblées classiques. Près de 600 patients sont incluses. Le neratinib est administré par cycles de 21 jours par voie orale à la dose journalière de 240 mg. La dose de lapatinib est de 1250 mg par jour par voie orale, également en cycles de 21 jours. La capécitabine est donnée par voie orale, différemment selon son association : 1500 mg /m² de surface corporelle par jour en association avec le neratinib et 2000 mg /m² de surface corporelle par jour en association avec le lapatinib.

Dans les deux cas, la capécitabine suit un schéma posologique par cycles de 21 jours, et n'est administré que de J1 à J14. L'étude se poursuit jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Cette étude pourrait démontrer une amélioration de la survie sans progression, de la survie globale et de la réponse clinique. [1]

Le neratinib pourrait également être utilisé dans une association de quatre molécules comportant en plus le trastuzumab, le pertuzumab et le paclitaxel. C'est le sujet d'une étude de phase I récemment ouverte. L'efficacité et la toxicité de cette association sont évaluées sur un groupe d'une quarantaine de patientes porteuses de tumeurs de sein HER-2+ avec ou sans métastases. La meilleure dose de neratinib doit également être déterminée.

Quatre groupes ont ainsi été formés selon la dose journalière de neratinib administrée par voie orale :

- 80 mg
- 100 mg
- 160 mg
- ou 200 mg.

Les trois autres médicaments sont donnés en perfusions intraveineuses. Le paclitaxel est administré à raison de 80 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine. La dose de charge du trastuzumab est de 4mg/kg de poids corporel suivie par une dose de 2mg/kg toutes les semaines. Le pertuzumab est administré selon une dose de charge de 840 mg suivie par 420 mg donnés toutes les trois semaines. [1]

Une étude se penche sur l'éventuelle bithérapie par neratinib et trastuzumab-emtansine. L'objectif est de trouver la meilleure dose de neratinib à combiner au T-DM1 et d'évaluer la capacité de cette nouvelle association à bloquer la progression de la maladie. Dans ce but, l'étude est divisée en deux évaluations successives. Le trastuzumab-emtansine est administré, pour chaque évaluation, en cycles de 21 jours. Chacune des 63 patientes incluses reçoit à J1 une perfusion intraveineuse de 3,6mg/kg de poids corporel. Le neratinib suit un schéma plus complexe (Tableau V, d'après les données de l'étude clinique disponibles sur ClinicalTrials.gov). Cette étude comprend des examens sanguins et des biopsies de contrôle. [1]

Tableau V : Schémas d'administration du neratinib de l'étude clinique

Première évaluation : dose optimale de neratinib		Deuxième évaluation : efficacité de l'association
Administration du neratinib par paliers successifs de doses croissantes		Administration de la dose optimale déterminée de neratinib
Palier 1	120 mg par jour	Une dose optimale par jour
Palier 2	160 mg par jour	
Palier 3	200 mg par jour	
Palier 4	240 mg par jour	
Durée : Chaque palier équivaut à un cycle de 21 jours		Durée : Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

La bithérapie neratinib et vinorelbine (cytotoxique de la classe des vinca-alcaloïdes) **est également envisagée. C'est le sujet d'une étude de phase I/II qui recherche la dose maximale tolérée de neratinib et évalue l'efficacité et la tolérance de cette association. L'essai se porte sur 92 patientes atteintes d'un cancer du sein HER-2+ métastatique, avec ou sans traitement préalable par une thérapie ciblée classique. La dose optimale de neratinib a été déterminée. Le neratinib a été administré soit à 160 mg par jour soit à 240 mg par jour, toujours par voie orale. La dose retenue est 240 mg. Elle est utilisée dans la suite de l'étude. La vinorelbine est administré, dans les deux parties de l'essai, à raison de 25mg/m² de surface corporelle par cycles de 21 jours à J1 et J8.**(Awada et al. 2013)

2.2.1.4. Pharmacocinétique

La concentration plasmatique du neratinib a été déterminée dans une étude de phase II. Le neratinib a été administré à 81 patientes à la dose journalière de **240 mg au cours d'un repas, pendant plusieurs mois. La concentration plasmatique moyenne est comprise entre 52 et 59 ng/mL. Cette concentration est obtenue après deux mois de traitement quotidien. Elle reste la même le temps que se poursuit le traitement. Les études précliniques ont établi que l'effet thérapeutique du neratinib ne commence à être observé qu'à partir d'une concentration plasmatique de 28 ng/mL.**(Burstein et al. 2010)

Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 3 heures et 6 heures 30 minutes après administration du neratinib. La concentration plasmatique est liée à la dose journalière administrée. Elle augmente de façon proportionnelle pour des doses comprises entre 40 et 320 mg. Au-delà de cette dose, la concentration atteint un plateau et augmente très peu. La toxicité induite par le neratinib ne semble pas proportionnelle à la dose administrée. La dose maximale tolérée est de 320 mg par jour. La dose thérapeutique optimale est de 240 mg par jour. (Feldinger et Kong 2015)

Le neratinib serait métabolisé par le foie. Il le serait aussi par un système extra-hépatique faisant intervenir les enzymes glutathion S-transférases (GST) qui **catalysent les réactions de dégradation des xénobiotiques par greffe d'un tripeptide, le glutathion. C'est le sujet d'une étude in vivo chez l'animal.**(Shibata et Chiba 2015)

Une étude a démontré qu'à la posologie de 240 mg par jour la demi-vie d'élimination du neratinib se situe autour de 14,3 heures. Aucune accumulation majeure n'est observée après administrations répétées.(Ito et al. 2012)

2.2.1.5. Modalités d'administration et posologie

La posologie retenue pour le neratinib est de 240 mg par jour.

Des études se penchent sur :

- la forme pharmaceutique à utiliser (comprimé ou gélule)
- le nombre de prises par jour (une seule ou deux)
- **le dosage de l'unité de prise (40 mg, 80 mg ou 240 mg). [1]**

2.2.2. Afatinib

2.2.2.1. Structure et mécanisme d'action

L'afatinib est une substance de faible poids moléculaire. Sa petite taille lui permet de traverser la membrane cellulaire (Figure 19). **L'afatinib cible les récepteurs HER-1, HER-2 et HER-4** des cellules cancéreuses. Il appartient à la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération, au même titre que le neratinib. Il est pan-HER car il est actif non seulement contre HER-1 et HER-2 mais aussi contre HER-4 (Figure 20). (Modjtahedi et al. 2014)

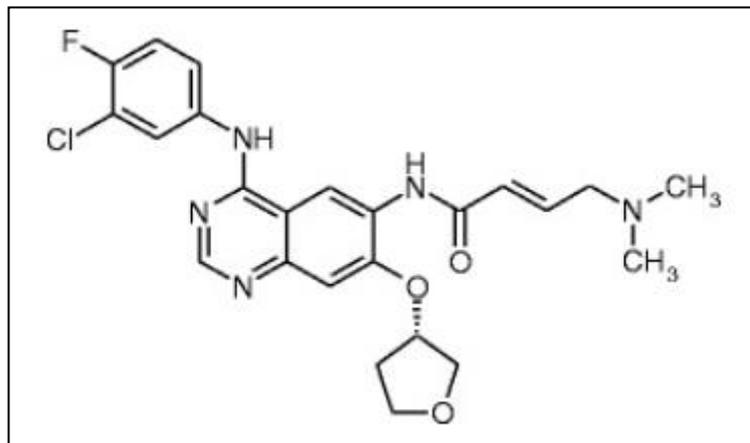


Figure 19 : Structure chimique de l'afatinib (Modjtahedi et al. 2014)

L'afatinib se lie de façon covalente à ces trois récepteurs. Son action inhibitrice est irréversible car l'afatinib ne peut plus être séparé de sa cible une fois fixé. La cellule doit remplacer le récepteur. L'afatinib a pour cible le domaine intracellulaire de ces récepteurs. Il se fixe au niveau d'un résidu cystéine commun aux trois récepteurs : le résidu 797 sur HER-1, 805 sur HER-2 et 803 sur HER-4. La liaison de l'afatinib empêche l'activité enzymatique de phosphorylation des récepteurs. Elle inhibe ainsi la transmission du signal de survie et de prolifération de la cellule cancéreuse.(Modjtahedi et al. 2014)

L'afatinib intervient après la formation des dimères. Il est efficace contre tous les dimères faisant intervenir HER-2, homo-dimères et hétéro-dimères. Son action permet ainsi de pallier aux situations de résistance au trastuzumab ou au lapatinib. Cette substance est capable d'inhiber les dimères surexprimés par la cellule cancéreuse pour échapper aux thérapies ciblées classiques : HER-2/HER-3 et HER-2/HER-4.(Modjtahedi et al. 2014)

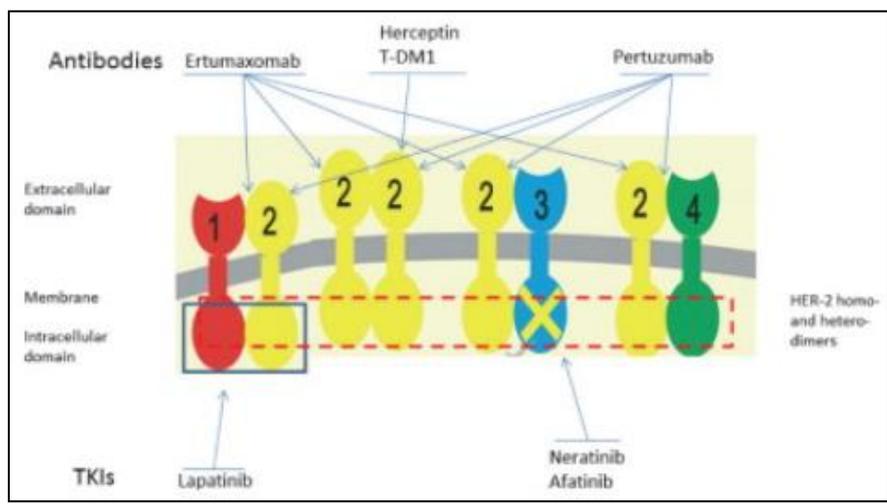


Figure 20 : Comparaison des cibles d'action de l'afatinib et des autres thérapies ciblées (Orphanos et Kountourakis 2012)

2.2.2.2. Indications

L'afatinib possède une AMM européenne sous le nom de Giotrif® depuis le 25 septembre 2013, pour le traitement en monothérapie des « cancers bronchiques non à petites cellules, localement avancés ou métastatiques, présentant une mutation activatrice des récepteurs HER-1, chez les patients naïfs de tout traitement par inhibiteur de tyrosine kinase ». [3]

Une éventuelle commercialisation de l'afatinib dans le traitement du cancer du sein est encore à l'étude. L'efficacité de l'afatinib est démontrée dans le traitement des tumeurs mammaires surexprimant les récepteurs HER-2. L'afatinib ne possède qu'un faible impact en cas d'expression moindre de ces récepteurs. Il est utilisé en situation métastatique, après traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée classique. Il pourrait également être intéressant contre les cancers du sein dits triples négatifs. (Gschwantler-Kaulich et al. 2016)

D'autres indications sont envisagées. Il s'agit principalement des cancers de la face et du cou, ainsi que des cancers de l'estomac, du côlon, du pancréas et de la vessie. Ces indications ne sont qu'en phases de recherches. (Modjtahedi et al. 2014)

2.2.2.3. Développement clinique

La préférence est portée sur une utilisation en monothérapie de l'afatinib. Dans le traitement du cancer du sein, c'est le sujet de plusieurs études cliniques. L'efficacité de l'afatinib pourrait cependant être améliorée par l'association à un autre médicament. Deux médicaments sont pressentis pour une utilisation en bithérapie : la vinorelbine et le trastuzumab.

– L'afatinib en monothérapie

Plusieurs études cliniques de phase I ont confirmé l'intérêt d'une thérapie par afatinib. Le profil de tolérance est acceptable. La dose maximale tolérée est de 50 mg par jour. La méthode d'administration choisie est la voie orale. (Geuna et al. 2012)

L'efficacité et la tolérance à l'afatinib ont été comparées à celles du trastuzumab ou du lapatinib dans une étude de phase II, randomisée et multicentrique à trois bras. Les 29 patientes incluses étaient atteintes d'un cancer du sein HER-2+ localement avancé mais non métastatique. L'une des trois substances a été administrée en traitement adjuvant de première intention. Aucune des patientes n'a reçu de traitement anticancéreux médicamenteux au préalable. Un examen sanguin et deux biopsies ont été pratiqués pour chaque patiente. (Rimawi et al. 2015)

L'essai s'est déroulé sur 6 semaines de traitement. L'afatinib avait la posologie de 50 mg par jour per os. Le lapatinib a été administré par voie orale à la dose journalière de 1500 mg. Une perfusion de trastuzumab a été donnée une fois par semaine, avec une dose d'attaque de 4 mg/kg de poids corporel suivie de 2 mg/kg chaque semaine. La dose d'afatinib a dû être réduite plusieurs fois chez certaines patientes pour des raisons de tolérance (40 mg puis 30 mg par jour). L'une des patientes traitées par afatinib a été dans l'obligation d'interrompre son traitement en raison d'une toxicité inacceptable. (Rimawi et al. 2015)

Cette étude a révélé l'excellente activité de l'afatinib : 80,0 % des patientes sous afatinib ont présenté une réponse clinique au traitement contre 75,0 % sous lapatinib et seulement 36,4 % sous trastuzumab. Malgré quelques difficultés, le profil de tolérance de l'afatinib s'est avéré aussi bon que celui des deux autres médicaments. (Rimawi et al. 2015)

L'afatinib a également été évalué pour le traitement de cancers du sein HER-2+ métastatiques ayant progressé sous trastuzumab. Le but de cette étude de phase II a été de démontrer l'efficacité de l'afatinib pour prendre le relais dans les situations de résistance au trastuzumab. La dose quotidienne de 50 mg d'afatinib a été administrée per os chez 41 patientes jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Seules 4 patientes ont présenté une réponse clinique à l'afatinib. (Nielsen et al. 2013) [1]

La possibilité d'étendre l'utilisation de l'afatinib aux cancers du sein avec expression faible des récepteurs HER-2 a été envisagée dans une étude de phase II. Cela comprend les cancers du sein triples négatifs. L'indication choisie a été les cancers du sein métastatiques ayant progressés malgré deux ou trois traitements médicamenteux par chimiothérapie ou thérapie ciblée classique. Le schéma d'administration de l'afatinib chez les 50 patientes a été le même que celui de l'étude précédemment décrite. Les résultats n'ont cependant pas été favorables. Très peu de bénéfices cliniques ont été observés. (Schuler et al. 2012)

– L'afatinib associé à la vinorelbine

La bithérapie afatinib et vinorelbine est la plus prometteuse. Une étude japonaise de phase I a montré que l'administration concomitante de ces deux médicaments est bien tolérée. (Mukai et al. 2015)

Une étude de phase II a comparé l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie à celles de l'afatinib seul ainsi qu'à celles d'une thérapie classique. Il s'agit de l'étude Lux-Breast 3, randomisée et multicentrique. Elle a ciblé des patientes atteintes d'un cancer du sein HER-2+ avec métastases cérébrales. Ces patientes avaient préalablement reçu un traitement par trastuzumab, par lapatinib ou par l'association des deux. (Cortés et al. 2015)

121 patientes ont participé à cette étude. Elles ont été partagées en trois groupes. Certaines ont reçu un traitement par afatinib à la dose quotidienne de 40 mg per os, par cycles de trois semaines. La dose a été augmentée à 50 mg par jour en cas de bonne tolérance. **Le deuxième groupe a reçu l'afatinib selon le même protocole que le groupe précédent, et ont reçu en complément trois perfusions de 25mg/m² de vinorelbine à J1, J8 et J15 des cycles de trois semaines. Le dernier groupe a reçu le traitement classique le plus adapté, choisi par le praticien oncologue. L'essai s'est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.** (Cortés et al. 2015)

Après douze semaines de traitement, les bénéfices cliniques des trois types de traitement ont été comparés. La bithérapie afatinib et vinorelbine a présenté de **meilleurs effets cliniques que l'afatinib seul. Cependant les bénéfices cliniques ont été moindres avec les traitements faisant intervenir l'afatinib qu'avec la thérapie classique.** Des statistiques similaires ont été obtenues concernant la survie sans progression. Ces résultats ne sont pas en faveur d'une commercialisation de l'afatinib en monothérapie dans l'indication de cancer du sein. (Cortés et al. 2015)

Cette bithérapie est également comparée à l'association trastuzumab et vinorelbine dans l'étude de phase III Lux-Breast 1. 508 patientes porteuses d'une tumeur mammaire HER-2+ métastatique ont reçu un traitement soit par afatinib et vinorelbine soit par trastuzumab et vinorelbine. Chez chacune la maladie avait progressé sous trastuzumab utilisé en monothérapie. L'afatinib a été administré à raison de 40 mg par jour per os. La vinorelbine a été donnée en perfusion de 25mg/m², une par semaine. Le traitement par trastuzumab a comporté une perfusion par semaine, avec une dose d'attaque de 4 mg/kg et des doses d'entretien de 2 mg/kg. La survie sans progression a été évaluée : la bithérapie trastuzumab et vinorelbine a obtenu les meilleurs résultats. (Harbeck et al. 2016)

L'étude Lux-Breast 2 compare l'efficacité de l'afatinib en monothérapie à son association au paclitaxel ou à la vinorelbine. Les cancers du sein HER-2+ métastatiques ayant progressé sous thérapie ciblée classique en sont la cible. L'afatinib et la vinorelbine suivent le même protocole d'administration que dans l'étude Lux-Breast 1. Le paclitaxel est injecté chaque semaine par perfusion de 80mg/m². L'étude est en cours. [1]

– L'afatinib associé au trastuzumab

L'ajout de l'afatinib à un traitement par trastuzumab pourrait présenter un intérêt majeur pour pallier au phénomène d'échappement, dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER-2+. Une étude de phase I s'est penchée sur la question. 18 patientes ont reçu du trastuzumab selon le protocole classique de 4mg/kg puis 2mg/kg chaque semaine complété par 20 à 50 mg par jour d'afatinib. La dose maximale tolérée d'afatinib pour cette association a été déterminée à 20 mg par jour. Les résultats sont encourageants, notamment vis-à-vis des interactions. De nouvelles études sont prévues. (Ring et al. 2015)

2.2.2.4. Pharmacocinétique

L'afatinib suit un modèle pharmacocinétique à deux compartiments. (Freiwald et al. 2014) Sa biodisponibilité est suffisante en cas d'administration par voie orale. Il est rapidement absorbé. Pour une posologie de 40 mg par jour, le pic plasmatique est obtenu après 2 à 5 heures. La concentration plasmatique s'équilibre autour de 30 ng/ml à partir de 8 jours consécutifs de traitement. Il existe d'assez fortes variations individuelles. Cette concentration plasmatique est globalement proportionnelle à la dose administrée. (Rimawi et al. 2015; Wind et al. 2013) L'alimentation est également d'une grande influence. La concentration plasmatique maximale est divisée de moitié en cas de prise de l'afatinib à proximité d'un repas riche en graisse. [2]

L'afatinib est très peu métabolisé. Les enzymes hépatiques du cytochrome P450 ne jouent qu'un faible rôle. Il serait métabolisé à 90% par un système extra-hépatique comportant les enzymes glutathion S-transférases (GST), qui interviennent aussi pour le neratinib. (Shibata et Chiba 2015) L'afatinib est ensuite rapidement distribué aux tissus. Son volume de distribution est de 2,370 L. (Freiwald et al. 2014) Son taux de fixation aux protéines plasmatiques serait de 95 %. [2]

L'afatinib est essentiellement éliminé dans les fèces. Une faible proportion est prise en charge par les reins. Le ratio est de l'ordre de 85,4 % contre 4,3 %. L'afatinib est majoritairement éliminé sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination tourne autour de 37 heures, avec une clairance totale de 734 mL/min. Après six mois de traitement quotidien, la demi-vie terminale est de 344 heures, pour éliminer totalement l'afatinib de l'organisme. (Wind et al. 2013; Freiwald et al. 2014) [2]

D'éventuelles adaptations posologiques sont à l'étude. Les cas d'insuffisance hépatique ou rénale ne nécessiteraient aucune adaptation compte tenu du faible impact du foie et des reins sur l'afatinib. Il en serait de même pour l'âge et le poids. (Schnell et al. 2014) [2]

2.2.2.5. Modalités d'administration et posologie

L'afatinib est administré par voie orale, à raison d'une seule prise par jour. Il semble préférable de débiter le traitement par 40 mg d'afatinib par jour, et d'augmenter par la suite la dose à 50 mg en cas de bonne tolérance. En cas d'effets indésirables importants, la dose peut être diminuée par paliers de 10 mg jusqu'à un minimum de 20 mg par jour. (Cortés et al. 2015) [2]

3. Evaluation des nouvelles thérapies

Nous venons d'aborder le fonctionnement de cinq nouvelles thérapies ciblées efficaces dans le traitement des cancers du sein avec surexpression des récepteurs HER-2. Certaines d'entre elles sont encore à l'étude, leur utilisation n'est pas encore bien établie. D'autres sont commercialisées et constituent déjà un nouvel arsenal thérapeutique. Ces cinq médicaments semblent apporter un réel progrès et serait d'un grand soutien en relais des thérapies conventionnelles.

Dans cette troisième partie, nous allons chercher à évaluer les risques liés à ces nouvelles thérapies. Nous aurons pour objectif de préciser leurs limites tout comme leurs intérêts.

3.1. Effets indésirables

3.1.1. Pertuzumab

L'étude clinique pivotale CLEOPATRA, ainsi que différentes études de phases I et II, ont permis de déterminer les effets non désirés consécutifs à la prise de pertuzumab.

Les principaux effets sont :

- diarrhées,
- lésions cutanéomuqueuses,
- neutropénies fébriles,
- hypersensibilité.

Le pertuzumab est également à l'origine de troubles cardiaques. Ils se manifestent le plus souvent par un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique. Cependant l'étude CLEOPATRA a révélé que ces derniers sont moins fréquents et moins sévères que ceux provoqués par le trastuzumab, contrairement aux prévisions.(Swain, Kim, et al. 2013) [2]

Les diarrhées sont très fréquentes. Leur survenue est généralement précoce. Elles **ont touché 66,8 % des patientes au cours de l'étude CLEOPATRA. Près de la moitié d'entre elles ont nécessité une prise en charge médicamenteuse. 7,9 % ont été** caractérisées comme sévères. Un traitement préventif par anti-diarrhéique semble cependant efficace pour pallier à cet effet indésirable.(Swain, Kim, et al. 2013) [2]

Les lésions cutanéomuqueuses observées sont de type éruption acnéiforme, inflammation des muqueuses, prurit et sécheresse cutanée. Elles ont touché près la moitié des patientes dans les études CLEOPATRA et NEOSPHERE. Un traitement anti-acnéique a été proposé et semble avoir un bon impact.(Swain, Kim, et al. 2013) [2]

Les leucopénies sont très fréquentes sous pertuzumab. Elles touchent plus de la **moitié des patientes traitées. Elles se manifestent le plus souvent sous forme d'une** neutropénie. La chute des polynucléaires neutrophiles s'accompagne parfois d'une fièvre élevée. Dans des cas extrêmes, ces dernières ont été mortelles. (Swain, Kim, et al. 2013)

Des réactions d'hypersensibilité sont observées au cours de la perfusion. Elles justifient la nécessité d'une surveillance hospitalière de 60 minutes après l'administration. Elles se manifestent généralement par une éruption cutanée ou des difficultés respiratoires.

Elles sont parfois très sévères, allant jusqu'au choc anaphylactique. Elles peuvent avoir lieu dans les 48 heures suivant la perfusion. Les plus graves se déclarent très rapidement. [2]

D'autres troubles, bien que moins sévères, sont également observés (troubles pulmonaires, troubles digestifs, infections). (Tableau VI, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit de Perjeta®)

Tableau VI : Fréquence et gravité des principaux effets indésirables liés au pertuzumab

Fréquence	Effets indésirables	Gravité
Très fréquents		
	Diarrhées	+++
	Lésions cutanées	++
	Leucopénies	+++
	Hypersensibilité	+++
	Toux et dyspnée	+
	Rhinopharyngite, infection respiratoire haute	+
	Mucite, stomatite	+
	Nausées, vomissements	+
	Insomnie	+
	Céphalées, étourdissements, neuropathies	+
	Asthénie, fièvre, perte d'appétit	+
	Alopécie	+
	Myalgies, arthralgies	+
Fréquents		
	Troubles cardiaques	++
	Epanchement pleural	+
	Paronychie	+
	Frissons	+
Peu fréquents		
	Pneumopathie interstitielle	+

3.1.2. Trastuzumab-emtansine

Aux effets secondaires du trastuzumab viennent s'ajouter des effets indésirables liés à la mertansine. Ces derniers sont similaires à ceux des poisons du fuseau. L'étude de phase III EMILIA a permis de cerner la gravité et la fréquence des principaux événements. [4] (Tableau VII, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit de Kadcyra® et l'Avis de la Commission de la Transparence du 19 mars 2014)

Les thrombopénies sont fréquentes sous TDM-1 et peuvent être très sévères. Des hémorragies en sont la conséquence. Une atteinte hépatique est aussi régulièrement observée, du fait de la mertansine. Il s'agit dans la plupart des cas d'une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) et de la bilirubine, qui majore les risques de lésions hépatiques. Ces deux types d'effets indésirables sont les plus sévères. Ils ont motivés l'arrêt du traitement chez plusieurs patientes. [2,4]

Le trastuzumab-emtansine cause également des troubles cardiaques de type **dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'intensité comparable à ceux provoqués** par le trastuzumab seul. Les hypokaliémies parfois sévères, observées sous TDM-1, majorent cette toxicité cardiaque. [4]

Des cas d'infections sont fréquemment rapportés. Les voies urinaires sont les plus touchées, les voies respiratoires peuvent également être atteintes. Une asthénie très intense se déclare fréquemment ainsi que des nausées et vomissements. **Les réactions d'hypersensibilité sont assez nombreuses et parfois très dangereuses. D'autres effets secondaires ont été décrits, notamment douleurs, neuropathies périphériques, troubles de la sphère ORL, troubles cutané-muqueux et alopecie.** [2,4]

Tableau VII : Fréquence et gravité des principaux effets indésirables du trastuzumab-emtansine

Fréquence	Effets indésirables	Gravité
Très fréquents		
	Thrombocytopénie, anémie, neutropénie	+++
	Elévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)	+++
	Hypokaliémie	+++
	Asthénie	+++
	Nausées, vomissements, troubles digestifs	++
	Infections urinaires	++
	Céphalées, vertiges, neuropathies périphériques	+
	Affections cutané-muqueuses (rash, prurit, ...)	+
	Toux, dyspnée, épistaxis	+
	Arthralgie, myalgie	+
Fréquents		
	Troubles cardiaques	+++
	Réactions d'hypersensibilité	+++
	Alopecie	+
Peu fréquents		
	Pneumopathie interstitielle	++
	Affections hépatiques	++

3.1.3. Ertumaxomab

Les effets secondaires de l'ertumaxomab n'ont pas encore été étudiés sur de grandes populations. Les études de phase I et II les plus avancées ont esquissé les événements principaux. (Tableau VIII) Les cas de leucopénie et d'élévation des enzymes hépatiques ainsi que de fièvre, d'asthénie et d'hypotension ont été les plus sévères. Toutefois aucun n'a motivé la suspension du traitement. (Kiewe et al. 2006) [1]

Au cours d'une étude de phase I, les recherches sérologiques ont mis en évidence la synthèse d'anticorps anti-rat et anti-souris chez 31 % des patientes traitées. Cela correspond à une immunisation de l'organisme contre l'ertumaxomab.

Ce système de rejet est dû à la structure de l'anticorps, à son origine murine. Lors de cette même étude, un cas d'aggravation d'une pathologie cardiaque pré-existante a également été détecté. (Kiewe et al. 2006)

Tableau VIII : Principaux effets indésirables de l'ertumaxomab, fréquence et gravité

Fréquence	Effets indésirables	Gravité
Les plus fréquents		
	Fièvre	+++
	Frissons	+
	Asthénie	+++
	Céphalées, douleurs	+
	Nausées, vomissements, troubles digestifs	+
	Hypotension	+++
Les moins fréquents		
	Anémie, leucopénie, thrombopénie	+++
	Élévation des enzymes hépatiques	+++
	Hypertension, tachycardie	+
	Toux, dyspnée	+
	Perte d'appétit	+
	Immunisation anti-ertumaxomab	+

3.1.4. Neratinib

D'après l'étude de phase III ExteNET et les études de phase I et II, l'effet indésirable le plus fréquent et le plus sévère est la diarrhée. Son intensité atteint les grades 3 et 4, selon le code international CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event). Au cours de l'étude ExteNET, des diarrhées modérées à sévères ont été observées chez plus de la moitié des patientes traitées par neratinib. Les diarrhées seraient plus souvent présentes en cas de traitement préalable par trastuzumab. La dose administrée a due être réduite dans certains cas. Il a été quelquefois nécessaire de suspendre le traitement. Cet effet indésirable est dangereux à cause du risque majeur de déshydratation. Cependant il répond bien aux médicaments anti-diarrhéiques. (Chan et al. 2016; Burstein et al. 2010)

Les nausées et vomissements sont également très fréquents. Une réduction de dose voire une suspension de traitement ont été parfois nécessaires. Elles ne sont toutefois pas aussi sévères que les diarrhées. Elles sont essentiellement de grades **1 et 2**. Dans l'étude ExteNET, près de **41 %** des patientes ont souffert de nausées et près de **23 %** de vomissements. Ainsi la déshydratation est une conséquence très répandue. Elle peut être très dangereuse et doit être rapidement prise en charge. (Chan et al. 2016)

Une asthénie se déclare aussi, chez près d'un quart des patientes. La cardiotoxicité n'est pas un effet majeur du neratinib. L'aggravation d'une pathologie pré-existante a été quelquefois observée au cours des études de phase II. Les atteintes cardiaques restent assez rares. Le nertinib entraine également peu de lésions cutanées, elles sont toutes peu intenses. (Martin et al. 2013; Burstein et al. 2010) D'autres effets secondaires peu sévères et peu fréquents sont observés : céphalées, perte d'appétit, douleurs articulaires et pathologies respiratoires. (Chan et al. 2016; Martin et al. 2013)(Tableau IX)

Tableau IX : Principaux effets indésirables du neratinib, fréquence et gravité

Fréquence	Effets indésirables	Gravité
Très fréquents		
	Diarrhée	+++
	Nausées, vomissements	++
	Asthénie	++
Fréquents		
	Cardiotoxicité	+
	Atteintes cutanées	+
	Céphalées	+
	Perte d'appétit	+
	Douleurs articulaires	+
	Pathologies respiratoires	+

3.1.5. Afatinib

L'étude clinique de phase II LUX-Breast 3 ainsi que d'autres études de phase II ont montré que la diarrhée est l'effet secondaire le plus répandu au sein des populations traitées par afatinib. Près d'un quart des patientes ont été touchées dans l'étude LUX-Breast 3. La proportion tourne autour de 90 % dans d'autres études. La sévérité est généralement de grade 1 ou 2. Mais certains cas sont sévères. Le risque de déshydratation est élevé et nécessite une surveillance. Les médicaments anti-diarrhéiques sont efficaces. (Cortés et al. 2015; Rimawi et al. 2015; Lin et al. 2012)

Des cas modérés à sévères d'éruptions acnéiformes et de rash ont été rapportés. Cela a constitué un motif de suspension du traitement pour quelques patientes. Ces effets sont fréquents et représentent un à deux tiers de la population selon les études. Ils répondent généralement bien aux traitements anti-acnéiques. (Rimawi et al. 2015; Cortés et al. 2015) Des nausées et vomissements ainsi que des mucites ont été fréquentes. Elles ont parfois été sévères. L'asthénie et la perte d'appétit ont aussi été secondaires aux traitements par afatinib, sans réelle gravité. D'autres événements moins courants et moins sévères sont survenus : épistaxis, syndrome main-pied et paronychie principalement. (Cortés et al. 2015; Rimawi et al. 2015; Lin et al. 2012) (Tableau X)

Tableau X : Principaux effets indésirables de l'afatinib, fréquence et gravité

Fréquence	Effets indésirables	Gravité
Très fréquents		
	Diarrhée	+++
	Eruption acnéiforme, rash	+++
	Nausées, vomissements	++
	Mucite	++
	Asthénie	++
	Perte d'appétit	+
Fréquents		
	Epistaxis	+
	Syndrome main-pied	+
	Paronychie	+

3.2. Interactions médicamenteuses

3.2.1. Pertuzumab

Les données de l'étude clinique de phase III CLEOPATRA penchent en faveur de l'absence d'interactions entre les médicaments de la trithérapie pertuzumab, trastuzumab et docétaxel. C'est pourquoi cette association a pu être autorisée. Au cours de cette étude, aucune modification pharmacocinétique n'a été observée chez ces trois médicaments. (Swain et al. 2014) [2] Leurs effets indésirables semblent s'additionner, mais la toxicité cardiaque induite par le trastuzumab n'est pas accrue par le pertuzumab. (Swain, Ewer, et al. 2013)

L'association du pertuzumab avec la gemcitabine, l'erlotinib ou la capécitabine a également été testée. Ces trois bithérapies ne présenteraient pas d'interactions. Les données du pertuzumab sont encore insuffisantes et nécessitent des études plus approfondies, notamment vis-à-vis des interactions avec les médicaments administrés en complément des anticancéreux. [2]

3.2.2. Trastuzumab-emtansine

Les enzymes du cytochrome P450 (principalement CYP3A4 et CYP3A5) seraient très impliquées dans le métabolisme de la mertansine, comme cela a été évoqué dans **plusieurs études in vitro. Ces enzymes auraient moins d'impact in vivo, car cette molécule cytotoxique reste accrochée au trastuzumab, par liaison covalente, jusqu'à internalisation dans la cellule cancéreuse. L'administration par perfusion évite l'effet de premier passage hépatique. Le trastuzumab-emtansine est de plus fortement lié aux protéines plasmatiques. Seule une faible portion est sous forme libre et est susceptible d'être métabolisée.** (Poon et al. 2013) Il est cependant **préférable de tenir compte de l'impact de ces enzymes et de celui des médicaments exerçant une influence sur elles.** [2]

Les puissants inhibiteurs enzymatiques, administrés en même temps que le trastuzumab-emtansine, peuvent entraîner une augmentation de la quantité de mertansine présente hors des cellules cancéreuses et augmenter ainsi sa toxicité. Il **s'agit principalement des antifongiques azolés comme le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole, des antirétroviraux comme l'indinavir et le ritonavir, et des antibiotiques comme la clarithromycine et la télichromycine.** Le jus de pamplemousse peut aussi être pris en compte. [2]

Des mesures préventives sont nécessaires. Il est préférable de choisir un **traitement équivalent au traitement inhibiteur, mais n'ayant pas ou peu cet effet. Si cela est impossible, il est conseillé d'attendre la disparition complète du médicament inhibiteur enzymatique de l'organisme avant de débiter un traitement par trastuzumab-emtansine.** Le temps recommandé est de trois demi-vies d'élimination de l'inhibiteur. **Si le traitement anticancéreux ne peut attendre, une surveillance attentive est nécessaire en raison du risque accru de toxicité.** Le jus de pamplemousse est quant à lui à éviter. [2]

Des études plus précises sont encore nécessaires. L'étude MARIANNE évalue l'association du pertuzumab au trastuzumab-emtansine. (Bighin, Pronzato, et Del Mastro 2013) La forte liaison du T-DM1 aux protéines plasmatiques pourrait également être à l'origine d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments fortement liés, par déplacement protéique et modification de la proportion de fraction libre. Cela pourrait nécessiter un remplacement ou une suspension de traitement, afin de pouvoir administrer le trastuzumab-emtansine. (Poon et al. 2013)

3.2.3. Ertumaxomab

A l'heure actuelle, les données sont insuffisantes en ce qui concerne les éventuelles interactions médicamenteuses liées à l'utilisation de l'ertumaxomab. Sa pharmacocinétique n'est pas encore bien cernée, ses voies de métabolisme et d'élimination encore mal connues. Pour l'instant, aucune étude ne se penche sur l'utilisation de l'ertumaxomab en bithérapie ou en trithérapie. Il n'a été évalué que seul. (Kiewe et Thiel 2008) De nouvelles études sont attendues.

3.2.4. Neratinib

Les interactions liées au neratinib sont encore mal connues. Sa pharmacocinétique a été étudiée. Le neratinib est en partie métabolisé par le foie. C'est pourquoi il pourrait être sensible aux enzymes du cytochrome P450, et donc aux médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Cela nécessite des études plus approfondies. (Shibata et Chiba 2015) [1] Plusieurs associations impliquant le neratinib sont en cours d'évaluation. Les médicaments testés sont notamment le paclitaxel, la capécitabine, la vinorelbine, le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab-emtansine. Certains effets indésirables pourraient être potentialisés. Les bithérapies neratinib et vinorelbine ainsi que neratinib et paclitaxel ne présenteraient pas d'interactions pharmacocinétiques. (Awada et al. 2013; Chow et al. 2013)

3.2.5. Afatinib

L'absorption de l'afatinib est perturbée par une alimentation riche en graisse. La concentration plasmatique est alors réduite de moitié. [2] L'afatinib serait également sensible à la glycoprotéine P. Ce transporteur transmembranaire de la famille des transporteurs ABC joue un grand rôle dans le phénomène de résistance aux médicaments anticancéreux. [2] Il existe de nombreux médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ce transporteur, principalement les mêmes médicaments que ceux influençant les enzymes du cytochrome P450. Il serait préférable, si un traitement par l'un de ces médicaments est nécessaire, de laisser un intervalle de temps de plusieurs heures avec l'administration de l'afatinib. [2]

Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'utilisation de l'afatinib en bithérapie. L'association de l'afatinib à la vinorelbine a présenté une addition des effets indésirables nécessitant dans certains cas un changement de traitement. (Harbeck et al. 2016) L'administration concomitante d'afatinib et de trastuzumab est plus favorable. Elle n'impacterait pas leur pharmacocinétique, et n'accroîtrait pas leur toxicité. (Ring et al. 2015)

3.3. Contre-indications

L'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients constitue la seule contre-indication au traitement par pertuzumab ou trastuzumab-emtansine. Aucune de ces thérapies ne peut être utilisée si une allergie s'est déclarée lors de la précédente utilisation : difficultés respiratoires, urticaire, œdème de Quincke voire choc anaphylactique. [2] Des effets indésirables même importants sont tolérés pour ces traitements en raison la gravité de la pathologie ciblée. L'obligation de traiter rend secondaire ce qui aurait pu constituer un motif de contre-indication.

Peu de données sont encore disponibles concernant les contre-indications de l'ertumaxomab, du neratinib et de l'afatinib. Ils seraient également contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. De plus, au cours des études cliniques, l'administration de ces médicaments est quelquefois interrompue définitivement pour cause de toxicité inacceptable ou de progression de la maladie malgré le traitement. (Kiewe et Thiel 2008; Chan et al. 2016; Cortés et al. 2015)

3.4. Précautions d'emploi

3.4.1. Pertuzumab

Les précautions d'emploi sont relatives au profil de tolérance du pertuzumab. Une conduite à tenir est prévue en cas d'atteinte cardiaque, de réaction liée à la perfusion, d'hypersensibilité, et de neutropénie fébrile. Il existe également des recommandations vis-à-vis de la grossesse. (Pers-Regouby 2014)[2]

- Dysfonction ventriculaire gauche

Le traitement par pertuzumab nécessite une évaluation cardiaque avant de débiter le traitement, puis tous les trois cycles de traitement. Le critère de décision est la FEVG. Les recommandations varient selon sa valeur. (Tableau XI, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit de Perjeta®)[2]

Tableau XI : Conduite à tenir en cas de dysfonction ventriculaire gauche sous pertuzumab

Résultats de l'évaluation	Conduite à tenir	
Evaluation initiale		
FEVG dans les normes (> 50 %)	Initiation du traitement Réévaluation cardiaque tous les trois cycles	
FEVG basse ($\leq 50\%$)	Pas de contre-indication stricte : (manque d'études) - Remise en question de l'utilisation de la trithérapie - Ou initiation du traitement Réévaluation cardiaque tous les trois cycles	
Evaluation en cours de traitement		
FEVG dans les normes	Poursuite du traitement	
FEVG de 40% à 45 % et diminution < 10 %	Réévaluation cardiaque tous les trois cycles	
FEVG de 40% à 45 % et diminution $\geq 10\%$	Suspension de trois semaines du pertuzumab et du trastuzumab	Réévaluation après trois semaines
FEVG < 40 %		Amélioration → reprise du traitement et réévaluation tous les trois cycles Non amélioration voire détérioration → arrêt envisagé ou non selon la balance bénéfices-risques
Insuffisance cardiaque symptomatique	Arrêt du pertuzumab et du trastuzumab	

- Réaction liée à la perfusion et hypersensibilité

Les réactions liées à la perfusion prennent le plus souvent la forme de fièvre, frissons, céphalées, asthénie, vomissements et réactions allergiques légères à **modérées. Des réactions d'hypersensibilité sévères** peuvent également se déclarer (choc anaphylactique, bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire aiguë). **Des mesures sont prévues en cas de survenue de ces effets. (Tableau XII, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit de Perjeta®)[2]**

Tableau XII : Conduite à tenir en cas de réaction liée à la perfusion et d'hypersensibilité sous pertuzumab

Situation	Conduite à tenir		
Prophylaxie	Première perfusion : Surveillance pendant la perfusion et durant 60 minutes après	Perfusions suivantes : Surveillance pendant la perfusion et durant 30 à 60 minutes après	
Réaction liée à la perfusion	Diminution de la vitesse de perfusion Interruption de la perfusion et administration d'un traitement symptomatique	Surveillance jusqu'à disparition complète des signes cliniques	Reprise de la perfusion sous surveillance
Réaction d'hypersensibilité sévère	Arrêt définitif du pertuzumab		

Un traitement symptomatique est parfois nécessaire. Il comprend principalement **de l'oxygène, des β -bloquants, des antihistaminiques et des antipyrétiques.** [2]

- Neutropénie fébrile

Les neutropénies fébriles observées sont souvent très sévères. Dans l'étude CLEOPATRA elles ont été plus fréquentes au cours des premiers cycles de traitement. Il semble y avoir un lien entre leur fréquence et celle des mucites et des diarrhées. C'est pourquoi un traitement symptomatique de ces deux effets indésirables est alors recommandé. [2]

- Grossesse

Une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer. Les données cliniques sont restreintes, mais la toxicité du pertuzumab sur la **reproduction est avérée chez l'animal. La contraception doit être prise pendant les cycles de pertuzumab et durant les six mois suivants.** Il a de plus été démontré que les anticorps passent dans le lait maternel. Les données sont encore insuffisantes concernant le pertuzumab mais il existe un risque pour le nourrisson. Il est donc **recommandé de suspendre l'allaitement durant le traitement par pertuzumab.** [2]

3.4.2. Trastuzumab-emtansine

Des mesures doivent être appliquées en fonction du profil de tolérance. Elles **prennent en compte les situations de toxicité hépatique, d'atteinte cardiaque, d'hypersensibilité et de réaction liée à la perfusion, de thrombopénie, d'atteinte pulmonaire et de neurotoxicité.** [2] (Tableau XIII, à partir du Résumé des Caractéristiques du Produit de Kadcyła®) Le trastuzumab-emtansine **n'a pas été suffisamment étudié chez la femme enceinte. Il possède très probablement un impact délétère sur l'embryon et le fœtus. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement et durant les six mois suivants.** Il existe également un risque de passage du trastuzumab-emtansine dans le lait maternel avec une toxicité pour le nourrisson. Il est donc **recommandé de suspendre l'allaitement. La reprise est possible six mois après la fin du traitement.** (Pers-Regouby 2014) [2]

3.4.3. Ertumaxomab

Peu d'informations sont pour le moment disponibles au sujet des éventuelles **précautions d'emploi de l'ertumaxomab. Des mesures spécifiques pourraient être recommandées** en fonction du profil de tolérance. Les situations les plus à risques, les effets indésirables les plus sévères pourraient nécessiter une surveillance attentive de certains paramètres, une réduction de dose, et une suspension voire un arrêt définitif du traitement. Au cours des principales études cliniques, aucune **mesure définitive n'a dû être appliquée.** Une surveillance hospitalière est assurée **pendant l'administration de l'ertumaxomab et durant les 24 heures suivantes. Un traitement symptomatique (anti-pyrétiques, anti-histaminiques) est souvent administré en prévision d'une réaction liée à la perfusion.**(Kiewe et al. 2006; Kiewe et Thiel 2008)

Tableau XIII : Précautions d'emploi du trastuzumab-emtansine

Situation	Critères de décision	Conduite à tenir
Toxicité hépatique (élévation des transaminases et de la bilirubine)	Evaluation des taux sériques des transaminases et de la bilirubine par prise de sang Décision selon le niveau de dépassement de la LSN (Limite Supérieure de la Normale)	Surveillance de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement puis avant chaque administration
	Transaminases \leq 5 fois la LSN et/ou Bilirubine \leq 3 fois la LSN	Début administration quand taux de bilirubine $<$ 1,5 LSN Aucune modification de dose
	Transaminases comprise entre 5 et 20 fois la LSN et/ou Bilirubine comprise entre 3 et 10 fois la LSN	Début administration quand taux de transaminases $<$ 5 fois la LSN et/ou taux de bilirubine $<$ 1,5 fois la LSN Réduction de la dose d'un palier
	Transaminases $>$ 20 fois la LSN et/ou Bilirubine $>$ 10 fois la LSN	Arrêt définitif du trastuzumab-emtansine
Toxicité cardiaque	Evaluation cardiaque avant initiation du traitement puis à intervalles réguliers Décision selon la valeur de la FEVG et de l'état clinique	Même protocole que pour le pertuzumab
Hypersensibilité (modérée à sévère) et réaction liée à la perfusion (fièvre, dyspnée, tachycardie)	Surveillance pendant la perfusion et durant 30 à 90 min après	Interruption de la perfusion si symptômes Attente du retour à la normale Traitement symptomatique Arrêt définitif du trastuzumab-emtansine si risque vital
Thrombopénie (taux $<$ à 50 000/m ³)	Mesure du taux de plaquettes avant chaque administration	Début administration quand retour à un taux \geq 75 000/m³ Réduction de la dose d'un palier si taux $<$ 25 000/m ³
Atteinte pulmonaire (dyspnée, toux, fatigue, infiltrats pulmonaires)	Survenue d'une pneumopathie avec risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë	Arrêt définitif du trastuzumab-emtansine
Neurotoxicité (neuropathie périphérique)	Surveillance clinique permanente Survenue d'une neuropathie périphérique sévère (grade \geq 3)	Interruption du traitement jusqu'à disparition ou réduction significative des symptômes

3.4.4. Neratinib

Au cours de l'étude clinique de phase III ExteNET, la sévérité de certains effets indésirables (diarrhées, nausées et vomissements) a réclamé chez plusieurs patientes une réduction de la dose administrée voire la suspension du neratinib, en raison du risque de déshydratation avancée. Un traitement symptomatique a également été nécessaire. Aucun traitement prophylactique n'a cependant été administré en prévision des effets secondaires. (Chan et al. 2016)

Aucune étude ne définit précisément les précautions d'emploi du neratinib. Son profil de tolérance pourrait nécessiter une surveillance particulière et des protocoles de prise en charge notamment vis-à-vis de la déshydratation. L'administration par voie orale permet d'éviter les évènements indésirables liés à la perfusion. La surveillance autour de la prise du traitement peut être moins attentive. (Chan et al. 2016)

3.4.5. Afatinib

Les diarrhées, ainsi que les nausées et vomissements, présentent un risque majeur de déshydratation. Celle-ci est dangereuse. Elle peut être associée à une **insuffisance rénale et être sévère voire mortelle. C'est pourquoi un traitement est nécessaire dès les premiers signes de diarrhées, qui se déclarent le plus souvent dès les premières semaines de traitement. Les anti-diarrhéiques administrés aux doses usuelles ont un bon impact. Une hydratation suffisante de la patiente est également recommandée. En cas de déshydratation avérée, une réhydratation hydroélectrolytique est indispensable. Si les symptômes sont sévères, l'afatinib peut être interrompu temporairement, ou sa dose réduite. L'afatinib doit parfois être arrêté définitivement. [2]**

Les atteintes cutanées peuvent être très sévères allant jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson. Il est nécessaire d'éviter toute exposition au soleil pendant la durée du traitement par afatinib (port de vêtements, écran solaire). Un traitement par médicaments anti-acnéiques donne de bons résultats. Un médecin spécialiste doit parfois intervenir. La sévérité des symptômes peut réclamer une interruption temporaire de l'afatinib ou une réduction de dose. Son arrêt définitif est envisagé dans les cas les plus sévères. [2]

Cela a été observé au cours de l'étude clinique de phase II LUX-Breast 3. Des études plus approfondies sont nécessaires pour déterminer les précautions à mettre en œuvre lors de l'administration de l'afatinib dans le traitement du cancer du sein. (Cortés et al. 2015)

3.5. Limites des nouveaux traitements

3.5.1. Limites des indications

Le pertuzumab serait plus efficace en association que seul. C'est ce qui ressort des études en cours sur l'utilisation du pertuzumab en monothérapie.(Cortés et al. 2012) Ce médicament est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel. **Ainsi malgré l'administration d'une thérapie ciblée, la chimiothérapie ne peut être évitée, avec tous les effets indésirables qu'elle comporte. L'étude MARIANNE évalue la possibilité d'utiliser la bithérapie prometteuse pertuzumab et trastuzumab-emtansine.**(Miller et al. 2014) Dans cette association, une chimiothérapie est encore présente, bien qu'elle soit moins risquée car plus ciblée.

De plus, le pertuzumab n'est efficace que sur les tumeurs du sein HER-2 +, c'est-à-dire de résultats immunohistochimiques 2+ ou 3+ et test FISH positif. Il n'a pas d'effet suffisant sur les tumeurs sans surexpression de ces récepteurs (résultats immunohistochimiques 0 et 1+ et test FISH négatif).(Puglisi et al. 2016) **Le pertuzumab ne peut être administré qu'en situation néoadjuvante, en l'absence de traitement préalable par thérapie ciblée.** (Puglisi et al. 2016) **Il n'est encore administré que pour les cancers du sein métastatiques ou localement récidivants. Une utilisation sur les tumeurs précoces est évaluée par l'étude APHINITY.**(Moya-Horno et Cortés 2015)

Par comparaison, le trastuzumab-emtansine ne peut quant à lui être administré **qu'en deuxième intention. Il nécessite un traitement préalable par trastuzumab associé ou non à un taxane. Il n'est utilisé que pour les cancers du sein métastatiques ou localement avancés non résécables.** Plusieurs études en cours évaluent son efficacité sur les tumeurs mammaires précoces. De plus, le trastuzumab-emtansine n'est actif, comme le pertuzumab, que sur les tumeurs surexprimant les récepteurs HER-2.(Puglisi et al. 2016; Martínez et al. 2015)

L'ertumaxomab n'a pas encore d'indication établie. Des études sont encore nécessaires. Il serait cependant le seul de ces cinq médicaments à posséder également une efficacité sur les tumeurs mammaires sans surexpression des récepteurs HER-2, avec expression faible (résultat immunohistochimique 1+ et test FISH négatif).(Jäger et al. 2009)

Le neratinib est encore à l'étude. Il serait efficace aussi bien en monothérapie qu'en association. Il ne pourrait être utilisé que sur les cancers du sein métastatiques ou avancés, mais avec un bon impact sur les métastases cérébrales qui sont difficiles à traiter. Il pourrait être administré en première ou en deuxième intention, avec ou sans traitement préalable.(Segovia-Mendoza et al. 2015; Chan et al. 2016)

L'afatinib possède une AMM pour le traitement du cancer du poumon, mais cette molécule est encore à l'étude dans le cancer du sein HER-2+. Les résultats sont moins prometteurs pour cette indication. Des effets indésirables importants ont été observés au cours de plusieurs études cliniques, avec une efficacité moindre par rapport à l'action de la thérapie utilisée en comparaison. **L'afatinib serait plus efficace en association à la vinorelbine ou au trastuzumab, plutôt qu'en monothérapie.**

Il ne pourrait être utilisé qu'en deuxième intention, sur les cancers du sein métastatiques ou avancés. (Gschwantler-Kaulich et al. 2016; Cortés et al. 2015; Ring et al. 2015)

3.5.2. Echappement

Chez de nombreuses patientes, **l'efficacité de ces cinq nouveaux médicaments a diminué après plusieurs semaines ou plusieurs mois d'administration. Cela s'explique par l'acquisition de mécanismes de résistance.**

3.5.2.1. Pertuzumab

Le pertuzumab empêche la dimérisation du récepteur HER-2 avec un autre récepteur HER. La cellule cancéreuse est alors contrainte à trouver une voie alternative pour maintenir ses signaux de survie et de prolifération. Ainsi des hétérodimères HER-1/HER-3 **se forment massivement, ce qui évite l'implication du récepteur HER-2.** Ces dimères ne peuvent être bloqués par le pertuzumab. Leur activité de phosphorylation est très importante. Cet effet se met en place rapidement après le début du traitement. (Gagliato et al. 2016)

La cellule cancéreuse peut également exprimer un récepteur HER-2 sous forme tronquée, appelé p95 HER-2. Le domaine extracellulaire est considérablement **réduit. Le site de fixation du pertuzumab n'existe plus. L'action du médicament est alors impossible.** Cette forme de résistance apparaît aussi avec le trastuzumab. (Gagliato et al. 2016; They et al. 2014)

Le pertuzumab, comme le trastuzumab, possède un fragment Fc reconnaissable par **les cellules de l'immunité. Il peut ainsi déclencher une réaction** immunitaire cytotoxique contre la cellule cancéreuse. Cependant il peut exister un polymorphisme des récepteurs capables de reconnaître ce fragment Fc. Les cellules immunitaires ne sont alors plus activées. Le pertuzumab perd son effet sur le système immunitaire. (They et al. 2014)

3.5.2.2. Trastuzumab-emtansine

On observe les mêmes mécanismes d'échappement qu'avec le trastuzumab seul. A cela s'additionnent des résistances liées à la molécule de chimiothérapie. Pour être efficace, la mertansine doit s'accumuler dans le cytoplasme de la cellule cancéreuse. Cette molécule est en mesure de provoquer la destruction cellulaire si la concentration est suffisante. Des mécanismes empêchent cette accumulation. (Gagliato et al. 2016; Shefet-Carasso et Benhar 2015)

En cas de traitement par trastuzumab-emtansine, de nombreuses cellules cancéreuses perdent leur surexpression du récepteur HER-2. Les mécanismes en cause sont les mêmes que ceux observés avec le trastuzumab seul. Le trastuzumab-**emtansine n'est efficace que sur les cellules surexprimant ce récepteur.**

Avec une expression faible, ces cellules ne sont plus ciblées. La concentration cytoplasmique en mertansine reste alors insuffisante. (Gagliato et al. 2016; Shefet-Carasso et Benhar 2015)

Afin de contrecarrer l'accumulation, d'autres étapes du mécanisme d'action du trastuzumab-emtansine sont modifiées. Des facteurs s'opposent à l'internalisation du complexe médicament-récepteur dans le cytoplasme cellulaire. Les lysosomes ne dégradent pas correctement le T-DM1. La mertansine n'est alors pas détachée du trastuzumab et ne peut pas agir. Des pompes d'efflux et des transporteurs rejettent le trastuzumab-emtansine hors des cellules cancéreuses. La glycoprotéine P est très impliquée. (Gagliato et al. 2016; Shefet-Carasso et Benhar 2015)

Au-delà de l'accumulation de la mertansine, l'action du T-DM1 est empêchée en cas de surexpression du gène NRG1. Celui-ci code pour la neuréguline β 1 (NRG-1 β) qui est un ligand du récepteur HER-3. La formation de dimères HER-2/HER-3 est alors favorisée. Ces dimères constituent un important mécanisme d'échappement au trastuzumab. Cet effet disparaîtrait en cas de traitement par pertuzumab. (Gagliato et al. 2016; Phillips et al. 2014) De plus, des molécules de tubuline apparaissent sous une forme modifiée, sur laquelle la mertansine se fixe difficilement. La composition du fuseau mitotique reste alors possible. L'agent cytotoxique perd son efficacité. (Shefet-Carasso et Benhar 2015; Kavallaris 2010)

3.5.2.3. Ertumaxomab

Un phénomène d'immunisation contre l'ertumaxomab a été observé chez de nombreuses patientes, avec l'apparition d'anticorps dirigés contre ce médicament. Celui-ci est alors détruit par l'organisme. L'effet thérapeutique est impacté. La cause de cette immunisation est l'origine murine d'une grande partie de l'anticorps. (Kiewe et al. 2006)

L'ertumaxomab étant efficace même sur les cellules exprimant peu le récepteur HER-2, les modifications de ce récepteur ne constituent pas une source de résistance au traitement. (Diermeier-Daucher et al. 2012) L'apparition de cascades de signalisation alternatives aux voies des MAP kinases et des PI3 kinases ne réduiraient pas non plus l'efficacité de l'ertumaxomab. Cela serait possible grâce au grand pouvoir de recrutement et d'activation des cellules de l'immunité de cet anticorps. Il détruirait la cellule cancéreuse plus souvent par l'action des cellules immunitaires plutôt que par le blocage des voies de signalisation intracellulaires. (Diermeier-Daucher et al. 2012) De ce fait, l'action de l'ertumaxomab serait très liée au bon fonctionnement du système immunitaire de la patiente. En cas de dépression de celui-ci, suite à une chimiothérapie par exemple, l'impact du médicament serait fortement diminué. (Diermeier-Daucher et al. 2012)

3.5.2.4. Neratinib

Divers mécanismes sont en cause. Plusieurs gènes récemment identifiés sont à **l'origine de résistances au traitement par neratinib. Il s'agit d'oncogènes, de gènes** codant pour des facteurs de transcription, pour des transporteurs ioniques, pour **des protéines d'ubiquitination, d'un gène intervenant dans le cycle** cellulaire et de plusieurs gènes interagissant avec les gènes connus pour favoriser le cancer du sein. Ces gènes sont inhibés dans les cellules résistantes au neratinib. Ils pourraient constituer une nouvelle cible thérapeutique. (Segovia-Mendoza et al. 2015; Seyhan et al. 2012)

La neuromédine U ainsi que le récepteur IGF-1R sont régulièrement surexprimés dans les cellules résistantes au neratinib. Ces deux éléments pourraient également constituer une piste pour de nouveaux médicaments anti-cancéreux, notamment pour traiter les métastases. (Segovia-Mendoza et al. 2015; Rani et al. 2014; Breslin et al. 2013)

Le récepteur HER-3 et la molécule AKT, intervenant dans la voie des PI3 kinases, sont réactivés rapidement après le début du traitement par neratinib. Cet effet **serait évité par l'association du trastuzumab** au neratinib. (Segovia-Mendoza et al. 2015; Canonici et al. 2013)

Les cellules cancéreuses résistantes au neratinib présentent également une résistance au **lapatinib et à l'afatinib. Il s'agit d'un phénomène de résistance** croisée. Ces cellules deviennent plus invasives et plus agressives. Elles ont une plus grande tendance à la migration. (Breslin et al. 2013)

3.5.2.5. Afatinib

Les facteurs en cause ne sont pas encore bien cernés. La résistance acquise à **l'afatinib semble être induite par l'apparition de voies de signalisation** alternatives et **d'un changement dans les mécanismes de régulations de l'apoptose.** (Canonici et al. 2015)

Une étude a observé une diminution de la phosphorylation de la protéine AKT1, intervenant dans la voie des PI3 kinases, et des protéines ERK1 et ERK2 de la voie des MAP kinases. Ces protéines seraient moins utilisées dans la cascade de **signalisation. A l'inverse, la phosphorylation de la protéine AKT2 est augmentée. AKT2 n'est d'ordinaire pas aussi impliquée dans les cascades de signalisation liées à** HER-2 que la protéine AKT1. Ces résultats **penchent en faveur d'un détournement** de la voie de signalisation classique. (Canonici et al. 2015; Irie et al. 2005)

La neuromédine U est également surexprimée dans les cellules résistantes à **l'afatinib, comme cela est démontré avec le neratinib.** (Rani et al. 2014) Par ailleurs, **les inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le lapatinib, le neratinib et l'afatinib,** conservent leur efficacité en cas d'apparition de récepteurs tronqués p95 HER-2, car leur **site d'action intracellulaire reste présent.** (They et al. 2014)

3.6. Intérêts des nouveaux traitements

Les cinq nouvelles thérapies que nous avons décrites représentent un réel progrès dans différents domaines, et permettent d'élargir le champ d'action.

3.6.1. Phénomènes de résistance

Les situations d'échappement au trastuzumab et au lapatinib représentent un frein majeur pour le traitement des cancers du sein HER-2 +. Grâce à des mécanismes d'action différents, ces nouveaux médicaments sont en mesure soit de compléter les traitements classiques soit de les relayer.

Certaines des nouvelles molécules sont associées aux thérapies conventionnelles, en traitement néoadjuvant. Le pertuzumab est administré avec le trastuzumab et le docétaxel, et des études se penchent sur l'association du trastuzumab au neratinib ou à l'afatinib. (Swain, Kim et al. 2013; Ring et al. 2015) [1] Cette utilisation comme complément permet d'éviter ou de retarder l'émergence de certains mécanismes de résistance et de conserver une efficacité. L'action thérapeutique obtenue est plus complète.

En relais du trastuzumab (Pers-Regouby 2014), l'administration du trastuzumab-**emtansine permet de poursuivre l'action anticancéreuse même sur les cellules ayant développé une résistance au trastuzumab. Avec une action conservée sur les tumeurs ne surexprimant pas les récepteurs HER-2, l'ertumaxomab est moins sensible aux mécanismes d'échappement impliquant la disparition ou l'altération de ces récepteurs.** (Jäger et al. 2009)

3.6.2. Extension des indications

Ces nouveaux médicaments améliorent la prise en charge des métastases, notamment cérébrales. (Feldinger et Kong 2015; Pers-Regouby 2014) **L'efficacité de l'ertumaxomab même en cas d'expression faible de HER-2** pourrait permettre de traiter par thérapies ciblées les tumeurs de résultats immunohistochimiques incertains.

3.6.3. Effets indésirables

Les effets indésirables causés par ces cinq nouveaux médicaments ne sont globalement pas plus sévères que ceux des thérapies ciblées classiques. **Les symptômes observés sont très similaires. L'ertumaxomab et l'afatinib sont plus à risques, des études approfondies sont encore nécessaires.** (Kiewe et al. 2006) [2]

3.6.4. ASMR

La Commission de la Transparence a évalué Perjeta® et Kadcylla® avant l'obtention de leur AMM. Elle s'est prononcée sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) pour ces deux spécialités. Pour l'une et l'autre, le SMR est dit « important », dans les indications et posologies retenues. L'ASMR de Kadcylla® est de niveau II « important », celui de Perjeta® est de niveau III « modéré ». [4,5] Les trois autres thérapies que nous avons décrites n'ont pas encore obtenu d'AMM dans le traitement du cancer du sein.

3.6.5. Associations

Les nouvelles thérapies pourraient être données en association. La plus prometteuse est pertuzumab et trastuzumab-**emtansine**. **D'autres pourraient être** aussi très utiles, principalement neratinib et vinorelbine ou neratinib et trastuzumab. Ces associations pourraient représenter un progrès, en permettant d'élargir le mode d'action thérapeutique, et en palliant encore davantage aux situations d'échappement. Au niveau de la toxicité, les principales bithérapies ou trithérapies à l'étude ne seraient pas à l'origine de risques majeurs. Il a notamment été démontré qu'aucune surtoxicité cardiaque n'est engendrée par l'association pertuzumab et trastuzumab-emtansine. (Miller et al. 2014)

CONCLUSION

Les thérapies ciblées constituent un élément clé de l'arsenal thérapeutique disponible contre le cancer du sein. Les cinq nouvelles molécules que nous nous sommes attachés à décrire pourraient bien apporter un enrichissement majeur de ces thérapies indispensables.

Tout au long de ce travail, nous avons cherché à déterminer la place que pourraient occuper nos cinq molécules **d'intérêt** : le pertuzumab, le trastuzumab-emtansine, **l'ertumaxomab, le neratinib et l'afatinib.**

Nous avons, dans un premier temps, retracé quelques points importants de cancérologie et rappelé la structure et le fonctionnement des récepteurs de la famille HER. Par la suite, nous nous sommes focalisés sur chacune des cinq **nouvelles molécules, décrivant l'originalité de leur structure, la spécificité de leur mécanisme d'action, et la promesse des études les concernant.** En dernier lieu, nous avons évoqué leur toxicité et leurs limites. Nous nous sommes penchés sur le poids de leurs intérêts au vu de leurs risques.

Ces cinq nouvelles molécules pourraient véritablement s'apparenter à des thérapies ciblées de deuxième génération. Elles sont en mesure de prendre le relais dans les **situations d'échappement aux thérapies ciblées classiques (trastuzumab, lapatinib).** Leur action en complément de ces traitements permet le **prolongement de l'effet thérapeutique.** Dans certains cas, leur efficacité est même supérieure, notamment pour le traitement des métastases cérébrales. Du point de vue de la toxicité, les effets indésirables encourus restent globalement similaires.

Le pertuzumab (Perjeta®) et le trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) sont déjà disponibles sur le marché et couramment utilisés. Ils ont pris une place importante **dans le traitement des cancers du sein. Les trois autres médicaments d'intérêts sont encore en cours d'études. Le neratinib est le plus prometteur des trois. L'ertumaxomab possède la structure la plus innovante.** Les résultats les concernant **nécessitent d'être complétés.**

Associer des thérapies ciblées dites de première et de deuxième générations est une stratégie intéressante pour contourner les phénomènes de résistance qui émergent. Ces cinq nouveaux médicaments représentent un véritable espoir. Ils viennent renforcer la place primordiale prise par les thérapies ciblées depuis leur découverte.

BI BLI OGRAPHI E

-A-

- Arveux P., Bertaut A. « Epidémiologie du cancer du sein ». *Rev. Prat.*, 2013, 63 (10) : pp.1362-1363.
- Awada A., Dirix L., Manso Sanchez L., Xu B., Luu T., Diéras V., Hershman D. L., Agrapart V., Ananthkrishnan R., et Staroslawska E. « Safety and Efficacy of Neratinib (HKI-272) plus Vinorelbine in the Treatment of Patients with ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer Pretreated with Anti-HER2 Therapy ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2013, 24 (1) : pp.109-116.
- Azria D., Spano J.-P., Thérapies ciblées en cancérologie, éditions John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2006, VI+127p.

-B-

- Belmondo L., Montana M., Curti C., Crozet M., Rathelot P., Penot-Ragon C., Vanelle P. « Perspectives des thérapies ciblées dans le cancer du sein métastatique ». *Thérapie*, 2012, 67 (6) : pp.491-503.
- Bighin C., Pronzato P., Del Mastro L. « Trastuzumab Emtansine in the Treatment of HER-2 -Positive Metastatic Breast Cancer Patients ». *Future Oncology*, 2013, 9 (7) : pp.955-957.
- Blay J.-Y., Les cibles membranaires de la cellule tumorale, éditions John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2009, VIII+87 p.
- Breslin S., Corcoran C., Rani S., Crown J., O'Driscoll L.** « Assessment of neratinib-resistance and cross-resistance in HER2-overexpressing breast cancer cells. » *ASCO Meeting Abstracts*, 2013, 31(15_suppl) : p.e11520.
- Burris III H. A., Tibbitts J., Holden S. N., Sliwkowski M. X., Lewis Phillips G. D. « Trastuzumab Emtansine (T-DM1): A Novel Agent for Targeting HER2+ Breast Cancer ». *Clinical Breast Cancer*, 2011, 11 (5): pp.275-282.
- Burstein H. J., Sun Y., Dirix L. Y., Jiang Z., Paridaens R., Tan A. R., Awada A., et al. « Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2-Positive Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28 (8) : pp.1301-1307.

-C-

- Canonici A., Conlon N., Morgan C., Cremona M., Eustace A. J., Hennessy B., Crown J., O'Donovan N. « Mechanisms of acquired afatinib resistance in HER2-positive breast cancer cells. ». *Journal of Clinical Oncology*, 2015, suppl (33): abstr 620

- Canonici A., Gijzen M., Mullooly M., Bennett R., Bouguern N., Pedersen K., O'Brien N. A., et al. « Neratinib overcomes trastuzumab resistance in HER2 amplified breast cancer ». *Oncotarget*, 2013, 4(10) : pp.1592-1605.
- Chan A., Delaloge S., Holmes F. A., Moy B., Iwata H., Harvey V. J., Robert N. J., Silovski T., Gokmen E., VonMinckwitz G., et al. « Neratinib after Trastuzumab-Based Adjuvant Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (ExteNET): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial ». *The Lancet Oncology*, 2016, 17(3) : pp.367-377.
- Chelius D., Ruf P., Plösch M., Liedtke R., Gansberger E., Hess J., Wasiliu M., Lindhofer H. « Structural and functional characterization of the trifunctional antibody catumaxomab ». *MAbs*, 2010, 2(3) : pp.309-319.
- Chow L. W.-C., Xu B., Gupta S., Freyman A., Zhao Y., Abbas R., Vo Van M.-L., Bondarenko I. « Combination Neratinib (HKI-272) and Paclitaxel Therapy in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer ». *British Journal of Cancer*, 2013, 108(10) : pp.1985-1993.
- Cortés J., Dieras V., Ro J., Barriere J., Bachelot T., Hurvitz S., Le Rhun E., et al. « **Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial** ». *The Lancet Oncology*, 2015, 16 (16) : pp.1700-1710.
- Cortés J., Fumoleau P., Bianchi G. V., Petrella T. M., Gelmon K., Pivot X., Verma S., et al. « Pertuzumab Monotherapy after Trastuzumab-Based Treatment and Subsequent Reintroduction of Trastuzumab: Activity and Tolerability in Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30 (14) : pp.1594-1600.
- Cours supérieur francophone de cancérologie. *Cancer du sein: compte rendu du Cours supérieur francophone de cancérologie, Saint-Paul-de-Vence*. Édité par Moïse Namer. Paris, France, Allemagne. 2007. XX+551 p.
- Cours supérieur francophone de cancérologie. *Cancer du sein en situation métastatique*. Édité par Moïse Namer. Paris, France. 2010. XIX+462 p.

-D-

- Diermeier-Daucher S., Ortmann O., Buchholz S., Brockhoff G. « Trifunctional Antibody Ertumaxomab: Non-Immunological Effects on Her2 Receptor Activity and Downstream Signaling ». *MAbs*, 2012, 4(5) : pp.614-622.

-E-

- Espié M., *Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce*. Editions Springer-Verlag. Paris, France. 2011, 102p.

-F-

- Feldinger K., Kong A. « Profile of neratinib and its potential in the treatment of breast cancer ». *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 2015 : pp.147-162.
- Freiwald M., Schmid U., Fleury A., Wind S., Stopfer P., Staab A. « Population Pharmacokinetics of Afatinib, an Irreversible ErbB Family Blocker, in Patients with Various Solid Tumors ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2014, 73(4) : pp.759-770.

-G-

- Gagliato D., Jardim D. L. F., Marchesi M. S. P., Hortobagyi G. N. « Mechanisms of Resistance and Sensitivity to Anti-HER2 Therapies in HER2+ Breast Cancer ». *Oncotarget*, 2016 : pp. 1-16.
- Garg A., Quartino A., Li J., Jin J., Wada D. R., Hanbin Li, Cortés J., et al. « Population Pharmacokinetic and Covariate Analysis of Pertuzumab, a HER2-Targeted Monoclonal Antibody, and Evaluation of a Fixed, Non-Weight-Based Dose in Patients with a Variety of Solid Tumors ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2014, 74(4) : pp.819-829.
- Geuna E., Montemurro F., Aglietta M., Valabrega G. « Potential of afatinib in the treatment of patients with HER2-positive breast cancer ». *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 2012, 4 : pp.131-137.
- Gonçalves A. « Combinaisons de thérapies anti-HER2 : deux balles pour une même cible ! ». *Bulletin du Cancer*, 2012, 99(9), pp.813-814
- Gonçalves A., Trédan O., Villanueva C., Dumontet C. « Les anticorps conjugués en oncologie : du concept au trastuzumab emtansine (T-DM1) ». *Bulletin du Cancer*, 2012, 99 (12) : pp.1183-1191.
- Gschwantler-Kaulich D., Grunt T. W., Muhr D., Wagner R., Kölbl H., Singer C. F. « HER Specific TKIs Exert Their Antineoplastic Effects on Breast Cancer Cell Lines through the Involvement of STAT5 and JNK ». *PLoS ONE*, 2016, 11 (1) : p. e0146311.
- Guerin M., Sabatier R., Gonçalves A. « Autorisation de mise sur le marché du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs ». *Bulletin du Cancer*, 2015, 102 (4) : pp.390-397.

-H-

- Harbeck N., Huang C.-S., Hurvitz S., Yeh D.-C., Shao Z., Im S.-A., Jung K. H., et al. « Afatinib plus Vinorelbine versus Trastuzumab plus Vinorelbine in Patients with HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer Who Had Progressed on One Previous Trastuzumab Treatment (LUX-Breast 1): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial ». *The Lancet Oncology*, 2016, 17(3) : pp. 357-366.
- Hughes B., Mileskin L., Townley P., Gitlitz B., Eaton K., Mitchell P., Hicks R., et al. « Pertuzumab and Erlotinib in Patients with Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/computed Tomography Imaging ». *The Oncologist*, 2014, 19 (2): pp. 175-176.

-I-

- Irie H. Y., Pearline R. V., Grueneberg D., Hsia M., Ravichandran P., Kothari N., Natesan S., Brugge J. S. « Distinct roles of Akt1 and Akt2 in regulating cell migration and epithelial–mesenchymal transition ». *The Journal of Cell Biology*, 2005, 171(6) : pp.1023-1034.
- Ito Y., Suenaga M., Hatake K., Takahashi S., Yokoyama M., Onozawa Y., Yamazaki K., et al. « Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-Escalation Study ». *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 42(4) : pp.278-286.

-J-

- Jäger M., Schoberth A., Ruf P., Hess J., Lindhofer H. « The Trifunctional Antibody Ertumaxomab Destroys Tumor Cells That Express Low Levels of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 ». *Cancer Research*, 2009, 69(10) : pp.4270-4276.
- Jankowitz R. C., Abraham J., Tan A. R., Limentani S. A., Tierno M. B., Adamson L. M., Buyse M., Wolmark N., Jacobs S. A. « Safety and Efficacy of Neratinib in Combination with Weekly Paclitaxel and Trastuzumab in Women with Metastatic HER2-positive Breast Cancer: An NSABP Foundation Research Program Phase I Study ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2013, 72(6) : pp.1205-1212.

-K-

- Kahn A., Gisselbrecht S., Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie, éditions John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2007, X+135 p.
- Kavallaris M. « Microtubules and Resistance to Tubulin-Binding Agents ». *Nature Reviews Cancer*, 2010, 10(3): pp.194-204.
- Kiewe P., Hasmüller S., Kahlert S., Heinrigs M., Rack B., Marmé A., Korfel A., et al. « Phase I Trial of the Trifunctional Anti-HER2 × Anti-CD3 Antibody Ertumaxomab in Metastatic Breast Cancer ». *Clinical Cancer Research*, 2006, 12(10) : pp.3085-3091.
- Kiewe P., Thiel E. « Ertumaxomab: A Trifunctional Antibody for Breast Cancer Treatment ». *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2008, 17(10) : pp.1553-1558.

-L-

- Lam K., Chan C., Done S. J., Levine M. N., Reilly R. M. « Preclinical Pharmacokinetics, Biodistribution, Radiation Dosimetry and Acute Toxicity Studies Required for Regulatory Approval of a Clinical Trial Application for a Phase I/II Clinical Trial of ¹¹¹In-BzDTPA-Pertuzumab ». *Nuclear Medicine and Biology*, 2015, 42(2) : pp.78-84.

- Launay-Vacher V. « Le pertuzumab - Anticorps monoclonal, inhibiteur de la dimérisation du récepteur HER2 », *onKo+*, 2013, 5(38) : p.58.
- Launay-Vacher V. « Pertuzumab dans le cancer du sein HER2 positif - Données de tolérance », *onKo+*, 2012, 4(31) : p.161.
- Launay-Vacher V. « Trastuzumab emtansine (T-DM1) - **Dans les yeux d'EMILIA** ». *onKo+*, 2012, 4(31) : p.157.
- Launay-Vacher V., et Antoine E.-C. « Caractéristiques cliniques et pharmacologiques de trastuzumab emtansine, un anticorps conjugué dans le traitement du cancer du sein HER2+ ». *Journal de Pharmacie Clinique*, 2012, 31 (4) : pp.203-211.
- Launay-Vacher V., Spano J.-P., Rey J.-B. « **Pertuzumab : un nouvel agent dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif** Données des études précliniques et cliniques ». *Journal de Pharmacie Clinique*, 2012, 31 (1) : pp.61-65.
- Ligier D. « Les récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille des Human Epidermal Growth Factor Receptors (HER): intérêt en oncologie et applications médicales ». **Thèse d'exercice de doctorat en pharmacie. Nancy, France** : Université de Nancy I, 2005, 121p.
- Lin N. U., Winer E. P., Wheatley D., Carey L. A., Houston S., Mendelson D., Munster P., et al. « A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab ». *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 133(3) : pp.1057-1065.

-M-

- Martínez M. T., Pérez-Fidalgo J. A., Martín-Martorell P., Cejalvo J. M., Pons V., Bermejo B., Martín M., Albanell J., Lluch A. « Treatment of HER2 Positive Advanced Breast Cancer with T-DM1: A Review of the Literature ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2015, 97 : pp.96-106.
- Martin M., Bonnetterre J., Geyer Jr. C. E., Ito Y., Ro J., Lang I., Kim S.-B., et al. « A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer ». *European Journal of Cancer*, 2013, 49(18) : pp.3763-3772.
- Mignotte H., Fumat C. *Maladies du sein*, éditions Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux, France. 2011. XIII + 198 p.
- Miller K. D., Diéras V., Harbeck N., Andre F., Mahtani R. L., Gianni L., Albain K. S., et al. « Phase IIa Trial of Trastuzumab Emtansine With Pertuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Locally Advanced, or Metastatic Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(14) : pp.1437-1444.
- Modjtahedi H., Cho B. C., Michel M. C., Solca F. « A Comprehensive Review of the Preclinical Efficacy Profile of the ErbB Family Blocker Afatinib in Cancer ». *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2014, 387(6) : pp.505-521.
- Morère J.-F., Penault-Llorca F., Aapro M. S., Salmon R. *Le cancer du sein*. Oncologie pratique. Editions Springer-Verlag. Paris, France, Allemagne. 2007. 313 p.

Moya-Horno I., Cortés J. « The expanding role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer ». *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 2015, 7 : pp.125-132.

Mukai H., Masuda N., Ishiguro H., Mitsuma A., Shibata T., Yamamura J., Toi M., et al. « Phase I Trial of Afatinib plus Vinorelbine in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors, Including Breast Cancer ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2015, 76(4) : pp.739-750.

-N-

Nielsen D. L., Kümler I., Palshof J. A. E., Andersson M. « Efficacy of HER2-Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer. Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors ». *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 2013, 22(1) : pp.1-12.

-O-

Orphanos G., Kountourakis P. « Targeting the HER2 Receptor in Metastatic Breast Cancer ». *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 2012, 5(3) : pp.127-137.

-P-

Pers-Regouby C. « Perjeta® (pertuzumab) en association à Kadcylla® (trastuzumab emtansine): vers une nouvelle avancée thérapeutique dans le cancer du sein métastatique HER2 ». **Thèse d'exercice de doctorat en pharmacie. Reims, France: Université de Reims Champagne-Ardenne. 2014. 118p.**

Phillips G. D. L., Fields C. T., Li G., Dowbenko D., Schaefer G., Miller K., Andre F., et al. « Dual Targeting of HER2-Positive Cancer with Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab: Critical Role for Neuregulin Blockade in Antitumor Response to Combination Therapy ». *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(2) : pp.456-468.

Piccart M. J., Cardoso F., Hung C.-M., Solin L. J., Wood W. C. *Breast Cancer Management and Molecular Medicine: Towards Tailored Approaches*. Editions **Springer Berlin Heidelberg : Springer e-books**. Berlin, Heidelberg, Allemagne. 2006. 1028p.

Poon K. A., Flagella K., Beyer J., Tibbitts J., Kaur S., Saad O., Yi J.-H., Girish S., Dybdal N., Reynolds T. « Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): Mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability ». *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 273(2) : pp. 298-313.

Prescrire. « Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) - Une combinaison de cytotoxiques trop peu évaluée ». *Prescrire*, 2014, 34(371) : pp.656-1 - 656-5.

Prescrire. « Dépistage des cancers du sein par mammographie ». *Prescrire*, 2014, 34 (373) : p. 838.

Prin-Mathieu C., Aguilar P., Béné M.-C., Faure G., Kolopp-Sarda M.-N. « Anticorps monoclonaux, Anticorps thérapeutiques ». *Revue Française des Laboratoires*, 2003, 2003(357) : pp. 31-35.

Puglisi F., Fontanella C., Amoroso V., Bianchi G. V., Bisagni G., Falci C., Fontana A., et al. « Current Challenges in HER2-Positive Breast Cancer ». *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 2016, 98 : pp.211-221.

-R-

Rani S., Corcoran C., Shiels L., Germano S., Breslin S., Madden S., McDermott M. S., et al. « Neuromedin U: A Candidate Biomarker and Therapeutic Target to Predict and Overcome Resistance to HER-Tyrosine Kinase Inhibitors ». *Cancer Research*, 2014, 74(14): pp.3821-3833.

Raymond E. *Le concept de cible en cancérologie*. Editions John Libbey Eurotext. Montrouge, France. 2009. 129p.

Rimawi M. F., Aleixo S. B., Rozas A. A., Nunes de Matos Neto J., Caleffi M., Figueira A. C., Souza S. C., et al. « A Neoadjuvant, Randomized, Open-Label Phase II Trial of Afatinib Versus Trastuzumab Versus Lapatinib in Patients With Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer ». *Clinical Breast Cancer*, 2015, 15(2) : pp.101-109.

Ring A., Wheatley D., Hatcher H., Laing R., Plummer R., Uttenreuther-Fischer M., Temple G., Pelling K., Schnell D. « Phase I Study to Assess the Combination of Afatinib with Trastuzumab in Patients with Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2015, 21(12) : pp.2737-2744.

Rubinson D. A., Hochster H. S., Ryan D. P., Wolpin B. M., McCleary N. J., Abrams T. A., Chan J. A., et al. « Multi-Drug Inhibition of the HER Pathway in Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Phase I Study of Pertuzumab plus Cetuximab in Cetuximab-Refractory Patients ». *Investigational New Drugs*, 2014, 32(1) : pp.113-122.

-S-

Sagliero J., Gligorov J., Namer M. *Cancers du sein : nouveaux traitements, nouveaux médicaments*. Editions O. Jacob. Paris, France. 2014. 300 p.

Schnell D., Buschke S., Fuchs H., Gansser D., Goeldner R.-G., Uttenreuther-Fischer M., Stopfer P., et al. « Pharmacokinetics of Afatinib in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2014, 74(2) : pp.267-275.

Schuler M., Awada A., Harter P., Canon J. L., Possinger K., Schmidt M., De Grève J., et al. « A phase II trial to assess efficacy and safety of afatinib in extensively pretreated patients with HER2-negative metastatic breast cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 134(3) : pp.1149-1159.

Segovia-Mendoza M., González-González M. E., Barrera D., Díaz L., García-Becerra R. « Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence ». *American Journal of Cancer Research*, 2015, 5(9) : pp.2531-2561.

- Seyhan A. A., Varadarajan U., Choe S., Liu W., Ryan T. E. « A Genome-Wide RNAi Screen Identifies Novel Targets of Neratinib Resistance Leading to Identification of Potential Drug Resistant Genetic Markers ». *Molecular bioSystems*, 2012, 8(5) : pp.1553-70.
- Shefet-Carasso L., Benhar I. « Antibody-targeted drugs and drug resistance—Challenges and solutions ». *Drug Resistance Updates*, 2015, 18 : pp.36-46.
- Shen B.-Q., Bumbaca D., Saad O., Yue Q., Pastuskovas C. V., Khojasteh S. C., Tibbitts J., et al. « Catabolic Fate and Pharmacokinetic Characterization of Trastuzumab Emtansine (T-DM1): An Emphasis on Preclinical and Clinical Catabolism ». *Current Drug Metabolism*, 2012, 13(7) : pp.901-910.
- Shibata Y., Chiba M. « The Role of Extrahepatic Metabolism in the Pharmacokinetics of the Targeted Covalent Inhibitors Afatinib, Ibrutinib, and Neratinib ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 2015, 43(3) : pp.375-384.
- Swain S. M., Baselga J., Kim S.-B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., et al. « Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer ». *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(8) : pp.724-734.
- Swain S. M., Ewer M. S., Cortés J., Amadori D., Miles D., Knott A., Clark E., Benyunes M. C., Ross G., Baselga J. « Cardiac Tolerability of Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in CLEOPATRA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study ». *The Oncologist*, 2013, 18(3) : pp.257-264.
- Swain S. M., Im Y.-H., Im S.-A., Chan V., Miles D., Knott A., Clark E., Ross G., Baselga J. « Safety Profile of Pertuzumab With Trastuzumab and Docetaxel in Patients From Asia With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III Trial CLEOPATRA ». *The Oncologist*, 2014, 19(7) : pp.693-701.
- Swain S. M., Kim S.-B., Cortés J., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., et al. « Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study ». *The Lancet Oncology*, 2013, 14(6) : pp.461-471.

-T-

- Thery J.-C., Spano J.-P., Azria D., Raymond E., Penault Llorca F. « Resistance to human epidermal growth factor receptor type 2-targeted therapies ». *European Journal of Cancer*, 2014, 50(5) : pp.892-901.
- Tinoco, Gabriel, Sean Warsch, Stefan Glück, Kiran Avancha, et Alberto J. Montero. 2013. « Treating Breast Cancer in the 21st Century: Emerging Biological Therapies ». *Journal of Cancer*, 2013, 4(2) : pp.117-132.
- Trédaniel J., Marty M. *Les médicaments des cancers: une approche pratique des médicaments à notre disposition*. Editions Eska, DL. Paris, France. 2012. 315p.

-V-

- Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I. E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., et al. « Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer ». *The New England Journal of Medicine*, 2012, 367(19) : pp.1783-1791.
- Vignot S., Soria J.-C. *Thérapies moléculaires ciblées: de la biologie aux applications cliniques*. Editions John Libbey Eurotext. Montrouge, France. 2008. VI+265p.

-W-

- Wind S., Schmid M., Erhardt J., Goeldner R.-G., Stopfer P. « Pharmacokinetics of Afatinib, a Selective Irreversible ErbB Family Blocker, in Patients with Advanced Solid Tumours ». *Clinical Pharmacokinetics*, 2013, 52(12) : pp.1101-1109.

-Z-

- Zhao X.-Q., Xie J.-D., Chen X.-G., Sim H. M., Zhang X., Liang Y.-J., Singh S., et al. « Neratinib Reverses ATP-Binding Cassette B1-Mediated Chemotherapeutic Drug Resistance In Vitro, In Vivo, and Ex Vivo ». *Molecular Pharmacology*, 2012, 82(1): pp.47-58.

SITES INTERNET

1. « ClinicalTrials.gov ». 2016.
Consulté le 18 février 2016.
<https://clinicaltrials.gov/>
2. « eVIDAL ». 2016.
Consulté le 20 février 2016.
<http://evidal.fr/>
3. « Haute Autorité de Santé - GIOTRIF (afatinib), inhibiteur de tyrosine kinase ». 2016.
Consulté le 4 février 2016.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730855/en/giotrif.
4. « Haute Autorité de Santé - KADCYLA (trastuzumab emtansine), anticorps ciblant le récepteur HER 2 couplé à un cytotoxique ». 2016.
Consulté le 13 mars 2016.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735595/fr/kadcyla-trastuzumab-emtansine-anticorps-ciblant-le-recepteur-her-2-couple-a-un-cytotoxique.
5. « Haute Autorité de Santé - PERJETA (pertuzumab), anticorps monoclonal. » 2016.
Consulté le 13 mars 2016.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638593/fr/perjeta-pertuzumab-anticorps-monoclonal.
6. « Interim analysis of a phase I/II open label, dose-escalating study to investigate safety, tolerability, and preliminary efficacy of the trifunctional anti-HER2/neu x anti-CD3 antibody ertumaxomab in patients with HER2/neu expressing solid tumors progressing after standard therapy. » 2016.
Consulté le 12 janvier 2016.
<http://meetinglibrary.asco.org/content/129648-144>.
7. « KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansine) for HER2+ Metastatic Breast Cancer ». 2015.
Consulté le 2 novembre 2015.
<http://www.kadcyla.com/>.
8. « KADCYLA_PIC_INS_Avis3_CT13453-CT-13453_KADCYLA_PIC_INS_Avis2_CT13453.pdf ». 2015.
Consulté le 29 octobre 2016.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13453_KADCYLA_PIC_INS_Avis2_CT13453.pdf.

9. « Medicamento ». 2015.
Consulté le 2 novembre 2015.
<http://www.roche.pt/web/rochenet/index.cfm/homepage/medicamentos/medicamento/kadcyla--97/>.

- 10.« Microsoft PowerPoint - 09 - TCR ontogénie des LT M1 2009 - 09-TCR_ontogenie_LT_M1_2009.pdf ». 2015.
Consulté le 13 décembre 2015.
http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/09-TCR_ontogenie_LT_M1_2009.pdf.

- 11.« Perjeta (Pertuzumab). » 2015.
Consulté le 12 octobre 2015.
<http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/medicamentos/medicamento/perjeta-pertuzumab/95>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17 mai 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Céline BOTTIN

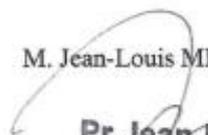
Sujet : Thérapies ciblées anti-HER2 : nouvelles approches
dans le traitement du cancer du seinJury :Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur
Juges : M. Lionel UWER, Médecin oncologue
Mme Marie SOCHA, Maitre de conférences
M. Alexandre HARLE, Maitre de conférences
Mme Françoise GERARD, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 19 mai 2016

Le Président du Jury et Le Directeur de Thèse

M. Jean-Louis MERLIN



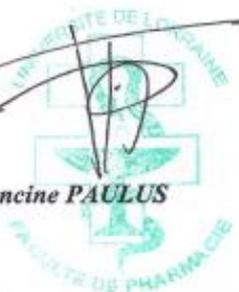
Pr Jean-Louis MERLIN
Biologie cellulaire oncologique
Faculté de Pharmacie
5 rue Albert Lebrun
54001 NANCY CEDEX FRANCE

Vu et approuvé,

Nancy, le 19.04.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,


Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le - 6 MAI 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9150.

N° d'identification :

TITRE

**THERAPIES CIBLEES ANTI-HER2 : NOUVELLES APPROCHES
DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN**

Thèse soutenue le 17 mai 2016

Par Céline BOTTIN

RESUME :

Le traitement du cancer du sein est devenu un véritable enjeu de santé publique, depuis les dernières décennies. La fréquence et le taux de mortalité de ce type de cancer restent préoccupants malgré l'organisation de nombreuses campagnes d'informations et l'amélioration des techniques de dépistage.

La prise en charge de ce cancer a été révolutionnée par la mise au point des thérapies ciblées, molécules capables d'épargner les cellules saines du patient et de se concentrer sur les cellules cancéreuses. Ces traitements comptent deux classes thérapeutiques, soit deux approches différentes : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase. Les anticorps monoclonaux ont une action extracellulaire. Le trastuzumab (Herceptin®) en est le médicament phare. Les inhibiteurs de tyrosine kinase, avec le lapatinib (Tyverb®), sont de petites molécules capables d'entrer dans les cellules cancéreuses. Ces thérapies ciblées sont un élément clé de l'arsenal thérapeutique contre le cancer du sein.

L'émergence de phénomènes de résistance à ces traitements inquiète et justifie la poursuite des recherches dans ce domaine. L'efficacité de ces thérapies est limitée par les grandes capacités d'adaptation des cellules cancéreuses, qui parviennent à déjouer l'action thérapeutique pour survivre. De nouvelles molécules ont ainsi été découvertes, variant par leur structure innovante et leur mécanisme d'action étendu. Elles pourraient bien constituer une deuxième génération de thérapies ciblées, une nouvelle stratégie dans le traitement du cancer du sein. Leur association aux thérapies ciblées classiques pourrait permettre de contourner les résistances et de prendre en charges davantage de patients.

MOTS CLES : Thérapies ciblées, HER2, Cancer du sein

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Jean-Louis MERLIN	Biologie Cellulaire Oncologique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thèmes : 3 et 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
⑤ – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle