

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1

FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention

Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRASTUZUMAB ENNEOADJUVANT DANS LE CANCER DU SEIN HER2+

Soutenu publiquement le : 20/06/2019

Présenté et soutenu par :

Encadrant :

- ❖ **Kerroucha Meriem** Dr Adhimi Asma pharmacienne CAC Sétif.
- ❖ **Loucif Houda**
- ❖ **Kerkour Amina**

Jury d'évaluation :

Président du jury : **Dr Kedari Aissa** Maître-assistant en pharmacologie.

Examineurs : **Dr Djilat Karima** Maître-assistante en oncologie médicale.

Dr Ayadi Amira Maître-assistante en pharmacologie.

Année Universitaire 2018/2019

Résumé

Introduction : La surexpression du récepteur Her2 est retrouvée dans 12 à 20% des cancers du sein. Le trastuzumab, chef de file de ces thérapies, est indiqué pour tous les stades de la maladie en situation néo adjuvante, adjuvante et métastatique. L'étude NOAH a prouvé l'efficacité et la tolérance du trastuzumab en néo adjuvant pour les cancers du sein localisés et localement avancés avec un doublement du taux de pCR par rapport à une chimiothérapie seule, d'où l'indication systématique du trastuzumab en néoadjuvant. L'objectif de ce travail est de déterminer le taux de pCR chez les patientes recevant le trastuzumab en néo adjuvant et comparer les réponses entre la molécule de référence et les deux biosimilaires.

Matériel et méthodes : il s'agit d'une étude descriptive transversale portant sur une série de 30 malades enregistrées au sein du service d'oncologie médicale entre 2015 et 2018. L'étude a duré 4 mois (du 03 décembre 2018 au 30 mars 2019). SPSS 21/23 et l'Excel étaient les outils informatiques utilisés pour réaliser l'analyse statistique.

Résultats : tous les patients sont de sexe féminin, et la tranche d'âge la plus touchée est entre [30-40 ans], avec une moyenne d'âge de 48 ans. La majorité des tumeurs sont des T3 et N1 avec une prédominance du stade III, le CCI est le type histologique le plus fréquent et le SBR2 est majoritaire, ainsi qu'un statut hormonal positif. Le ki67% de 0-10% est prédominant ainsi que les pT1c et pT2, pN1a et pN2a. 46.66% des malades sont sous herceptin, et 26.66% pour chaque biosimilaire, les protocoles 3FEC/FAC+3TH sont les protocoles les plus utilisés, la majorité des patientes ont subi une mastectomie avec un curage ganglionnaire. On a obtenu 20% de réponses pathologiques et cliniques complètes. La plupart des pCR sont obtenues le plus avec les T3 et N1, stade III, SBR2 et 3, le protocole séquentiel, un traitement régulier et un délai de chirurgie inférieure à 5 semaines. Le taux de pCR est de 33.33% dans chaque bras des trois produits avec un test khi-deux non significatif.

Discussion : Dans notre série, la moyenne d'âge rejoint les données de l'atlas 2016 dans la moitié des cas, la majorité des tumeurs et pCR sont T3 et N1 concordant en partie avec les données d'une étude française, ayant décrit une prédominance pareille, et un taux de 37.5% des N0 qui sont absents dans notre série témoignant du retard de diagnostic. Le SBR2 est le plus fréquent, allant dans le même sens que deux études AMAT et IAN et discordant avec deux études CALAIS et PIERGA, ayant noté la prédominance du SBR3. Les pT1c et les pT2 sont majoritaires, se rapprochant des résultats d'une étude de RABAT. Les protocoles 3FEC/FAC+3 docétaxel sont les protocoles les plus utilisés suivant les recommandations de

l'NCCN. la majorité des malades ont subi une mastectomie avec curage ganglionnaire, bien que certaines malade soient candidates à une tumérectomie qui n'a pas été réalisée à cause de la non disponibilité des clips. Le taux de pCR est de 20% discordant avec les données de l'étude NOAH à 40% et se rapprochant d'une étude marocaine à 13.8%, ce taux de pCR est réparti uniformément sur les trois produits sans aucune différence statistiquement significative ce qui rejoint les données de plusieurs études américaines et coréennes, ayant prouvé une similarité entre le biosimilaire et la molécule de référence en néoadjuvant.

Conclusion : Notre étude a montré que le taux de pCR est de 20%, sans aucune différence statistiquement significative entre les trois bras des biosimilaires et la molécule de référence. De nouvelles approches thérapeutiques tels que les protocoles comportant le pertuzumab et le TDM1 sont à l'horizon afin d'améliorer le taux de réponses pathologiques fortement corrélés à une survie globale meilleure.

Mots clés : Efficacité, Trastuzumab, Néoadjuvant, Cancer du sein, HER2+.

Summary

Introduction: Overexpression of the Her2 receptor is found in 15 to 30% of breast cancers. Trastuzumab, leader of these therapies, is indicated for all stages of the disease in neo-adjuvant, adjuvant and metastatic. The NOAH study demonstrated the efficacy and safety of trastuzumab as a neoadjuvant for localized and locally advanced breast cancers with a doubling of the pCR rate compared to a chemotherapy alone, hence the systematic indication of trastuzumab by neoadjuvant. The objective of this work is to determine the rate of pCR in patients receiving trastuzumab in neo adjuvanate and compare the responses between the reference molecule and the two biosimilar.

Material and methods: This is a cross-sectional descriptive study on a series of 30 patients registered in the medical oncology department between 2015 and 2018. The study lasted 4 months from (03 December 2018 to 30 March 2019). SPSS 21/23 and Excel were the computer tools used to perform the statistical analysis.

Results: all patients are female, and the most affected age group is between [30-40 years old], with an average age of 48 years. The majority of tumors are T3 and N1 with a predominance of stage III, CCI is the most frequent histological type and SBR2 is predominant, as well as a positive hormone status. The ki67% of 0-10% is predominant, as well as pT1c and pT2, pN1a and p N2a. 46.66% of patients are under herceptin and 26.66% for each biosimilar, the 3FEC / FAC + 3TH protocols are the most used protocols, the majority of patients underwent mastectomy with lymph node dissection. 20% of complete pathological and clinical responses were obtained. Most pCRs are obtained most with T3 and N1, stage III, SBR2 and 3, the sequential protocol, regular treatment and surgery time less than 5 weeks. The pCR level is 33.33% in each arm of the three products with a non significant khi2 test.

Discussion: In our series, the average age joins the data of the 2016 atlas in half of the cases, the majority of the tumors and PCR are T3 and N1 concordant in part with the data of a French study, having describes a similar prevalence, and a rate of 37.5% of N0s that are absent in our series showing delayed diagnosis. SBR2 is the most common, going in the same direction as two AMAT and IAN studies and discordant with two CALAIS and PIERGA studies noted the predominance of SBR3. pT1c and pT2 are the majority, approaching the results of a RABAT study. The 3FEC / FAC + 3 docetaxel protocols are the most used protocols according to the NCCN guidelines. The majority of patients underwent a mastectomy with lymph node dissection, although some patients are candidates for a

tumourectomy that was not performed at the NCCN. Because of the unavailability of the clips. The pCR rate is 20% discordant with the data of the 40% NOAH study and coming close to a Moroccan study at 13.8%, this pCR rate is distributed uniformly over the three products without any statistically significant difference. This is consistent with data from several US and Korean studies that showed a similarity between the similar bio and the neoadjuvant reference molecule.

Conclusion: Our study has shown that the pCR rate is 20%, with no statistically significant difference between the three arms of biosimilar and the reference molecule. New therapeutic approaches such as the protocols involving pertuzumab and TDM1 are on the horizon to improve the rate of pathological responses strongly correlated with better overall survival.

Key words: Efficacy, Trastuzumab, Neoadjuvant, Breast Cancer, HER2 +.