

# MÉMOIRE

## DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES

de PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

soutenu le 10 octobre 2013 par

**M. Cédric CHANAT**

conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tenant lieu de

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Tolérance du docétaxel selon la formulation de la spécialité Taxotere® :  
étude rétrospective sur 107 patientes traitées pour un cancer du sein localisé  
au Groupe Hospitalier Diaconesses – Croix Saint-Simon

---

### JURY

*Président :*

M. le Dr François LEMARE

*Membres :*

Mme le Dr Isabelle COJEAN-ZELEK

Mme le Dr Laurence FAIVRE-BONHOMME

Mme le Dr Nathalie LE GUYADER (Directeur de thèse)

---







## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur François LEMARE

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Vous êtes une personne reconnue dans le domaine de la pharmacie oncologique et nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos exigences. Veuillez trouver ici l'expression de nos respectueuses considérations.

A Madame le Docteur Laurence FAIVRE-BONHOMME

Un grand merci pour avoir accepté de juger le travail d'un interne que vous ne connaissiez pas. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et mes sentiments les plus respectueux.

A Madame le Docteur Isabelle COJEAN-ZELEK

Pour l'intérêt et l'enthousiasme que vous avez porté à ce travail, pour votre compétence et votre gentillesse, je vous adresse mes plus sincères remerciements. Cette année passée au sein de votre service d'oncologie a été riche d'enseignements grâce à votre accueil chaleureux et votre ouverture à la participation pharmaceutique.

A Madame le Docteur Nathalie LE GUYADER

Qui a encadré ce travail. Je vous remercie Nathalie de m'avoir proposé ce sujet, j'espère ne pas vous avoir déçu. Je vous remercie pour l'enthousiasme que vous avez amené dans la réalisation de ce mémoire et ce, malgré un emploi du temps chargé. Cette thèse est également l'occasion de vous remercier de l'énergie que vous m'avez transmise par votre dynamisme et votre bonne humeur constante au travail. J'espère que notre collaboration ne s'arrêtera pas là.

A Mesdames et Messieurs les docteurs et infirmières du service d'oncologie du groupe hospitalier des Diaconesses - Croix Saint-Simon, qui ont su rendre l'oncologie accessible à un interne en pharmacie et m'ont permis de prendre une grande part dans l'activité du service.

A Mesdames et Messieurs les docteurs et préparateurs du service de pharmacie du groupe hospitalier des Diaconesses - Croix Saint-Simon, pour l'autonomie qui m'a été laissée, pour leur bienveillance et leur bonne humeur. Avec vous rien n'est impossible, il n'y a pas de problème mais seulement des solutions.

A mes parents, mes sœurs, ma famille,

qui me supportent depuis bientôt 30 ans ! Personne ne pensait que je finirais un jour, mais j'arrive au bout ! Merci pour votre soutien. Une mention particulière à ma Maman pour sa relecture attentive.

A mes grands-parents,  
Merci tout simplement d'être là.

A ma belle-famille,  
Annie, Robert, Sylvie et Laurent, Anne-Sophie et John, merci pour votre présence chaleureuse et votre bonne humeur.

A mes amis,  
Jérôme et Jonathan, Julia, Adrien, et notre groupe de Barcelone : Benoît, Alexandre, Guillaume, Julien, Arnaud, Thierry, Marwan, Yassine, Stéphane et Romain, à notre groupe BCPST : Sandrine, Marjorie et Bruno, Stéphane, Gaël, et la grande Audrey, Richard, Johanna et Zacharie, Laura, sans qui la vie serait bien triste. Merci pour votre soutien et pour avoir été là quand il le fallait. Des remerciements particuliers pour Sandrine, Richard, Thierry, Gaël, Laura, Johanna qui ont pris le temps de relire et d'améliorer ce travail.

A tous ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, tant dans la restauration, que dans la pharmacie d'officine ou hospitalière au cours de ces quatre années d'internat,

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui me sont chers.

Et à Christophe,  
Je te dois tellement, certainement trop pour une vie. Je pense que je ne serais pas là où je suis arrivé sans toi. Un énorme merci à celui qui me supporte tous les jours depuis bientôt 10 ans. Tu fais partie des personnes exceptionnelles dont on n'imagine pas faire la connaissance dans les circonstances où nous nous sommes rencontrés ! Je te remercie également pour l'investissement dans ce travail, les sacrifices sur les vacances, et ton oreille toujours attentive.  
Je te dédie ce travail.

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES FIGURES .....	9
ABRÉVIATIONS .....	10
INTRODUCTION.....	13
ASPECTS BIBLIOGRAPHIQUES ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE .....	17
1 Le cancer du sein .....	19
1.1 Épidémiologie du cancer du sein .....	19
1.2 Diagnostic du cancer du sein.....	20
1.3 Evolution naturelle du cancer du sein .....	21
1.4 Classification des cancers du sein.....	22
1.4.1 Classification histologique.....	22
1.4.2 Classification du stade .....	23
1.4.3 Classification du grade.....	25
1.4.4 Autres facteurs histo-pronostiques.....	25
2 Prise en charge du cancer du sein localisé.....	26
2.1 Chimiothérapie adjuvante .....	26
2.1.1 Introduction des polychimiothérapies adjuvantes.....	27
2.1.2 Introduction des anthracyclines dans les protocoles de polychimiothérapie .....	27
2.1.3 Introduction des taxanes dans les protocoles de polychimiothérapie.....	28
2.1.4 Chimiothérapie adjuvante séquentielle .....	29
2.1.5 Taxanes dans les protocoles séquentiels adjuvants : paclitaxel ou docétaxel ? .....	30
2.1.6 Hormonothérapie adjuvante.....	32
2.1.7 Thérapeutique ciblée adjuvante : le trastuzumab.....	32
2.1.8 Indications des traitements systémiques adjuvants : recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence 2011 .....	33
2.2 Chimiothérapie néo-adjuvante .....	34
2.2.1 Polychimiothérapie néo-adjuvante .....	34
2.2.2 Indications.....	35
2.2.3 Schémas des traitements systémiques néo-adjuvants : recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence 2011 .....	35
3 Le docétaxel .....	36
3.1 Découverte et historique .....	36
3.2 Mécanisme d'action .....	36
3.3 Pharmacocinétique du docétaxel.....	37
3.4 Indications thérapeutiques et posologies dans le cancer du sein .....	38
3.5 Contre-indications du docétaxel.....	40
3.6 Tolérance du docétaxel en traitement du cancer du sein.....	40
3.7 Précautions d'emploi du docétaxel .....	42
3.8 Formulation galénique du docétaxel dans la spécialité Taxotere.....	43
3.8.1 Excipients commun aux deux présentations de Taxotere® commercialisées.....	44
3.8.1.1 Polysorbate 80 .....	44
3.8.1.2 Éthanol.....	45

3.8.2	Taxotere® 1 Flacon : présentation galénique initiale .....	46
3.8.3	Taxotere® 2 flacons : nouvelle formule et préparation.....	47
3.8.4	Bioéquivalence des deux formulations de Taxotere® .....	47
3.8.5	Pharmacovigilance et nouvelle formulation de Taxotere® .....	48
ÉTUDE CLINIQUE.....		51
1	Introduction .....	53
2	Patientes et méthode .....	53
2.1	Population étudiée .....	53
2.2	Traitements reçus .....	54
2.2.1	Chimiothérapie .....	54
2.2.2	Traitements de support .....	54
2.3	Critère principal : étude de la dose-intensité.....	55
2.4	Critère secondaire : comparaison des toxicités .....	55
2.5	Analyse statistique.....	55
3	Résultats.....	56
3.1	Description de la population.....	56
3.2	Modalités des chimiothérapies reçues.....	59
3.3	Toxicité de la chimiothérapie .....	59
3.3.1	Étude de la dose-intensité.....	59
3.3.2	Étude des toxicités.....	61
4	Discussion .....	63
5	Conclusion.....	68
BIBLIOGRAPHIE .....		69



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Classification histologique simplifiée des cancers du sein selon l'OMS.....	22
Tableau II. Classification TNM des cancers du sein.....	24
Tableau III. Classification par stade.....	25
Tableau IV. Evaluation du grade des cancers du sein selon la méthode SBR.....	25
Tableau V. Paramètres pharmacocinétiques du docétaxel.....	38
Tableau VI. Indications thérapeutiques et posologies des schémas à base de docétaxel en traitement du cancer du sein.....	39
Tableau VII. Synthèse des toxicités survenues au cours du traitement du cancer du sein par docétaxel en situation adjuvante ou métastatique.....	41
Tableau VIII. Patientes exclues de l'étude et motifs d'exclusions.....	56
Tableau IX. Caractéristiques cliniques des patientes.....	57
Tableau X. Caractéristiques tumorales.....	58
Tableau XI. Modalités des chimiothérapies reçues.....	59
Tableau XII. Etude de la dose-intensité.....	60
Tableau XIII. Synthèse des toxicités survenues au cours du traitement par docétaxel dans les groupes T1F et T2F.....	62

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Évolution du nombre de cas et de décès et des taux standardisés Monde correspondants chez la femme de 1990 à 2011 en France.....	20
Figure 2. Comparaison des courbes de survie avec une polychimiothérapie selon le protocole CMF versus absence de chimiothérapie.....	27
Figure 3. Comparaison des courbes de survie avec une polychimiothérapie contenant une anthracycline versus protocole standard CMF.....	28
Figure 4. Comparaison des courbes de survie en fonction de la chimiothérapie adjuvante.....	29
Figure 5. Comparaison des courbes de Kaplan-Meier de la survie globale entre 6 FEC100 et 3 FEC100 suivis de 3 docétaxel.....	30
Figure 6. Schéma de l'étude E1199.....	31
Figure 7. Formule développée du docétaxel.....	36
Figure 8. Formule développée du polysorbate 80.....	44
Figure 9. Augmentation, in vitro, de la fraction libre de docétaxel en fonction de la concentration en Tween® 80.....	45
Figure 10. Répartition des inclusions et exclusions au sein de l'étude.....	57
Figure 11. Incidence cumulée des réductions de posologies.....	61

## ABRÉVIATIONS

AC : protocole d'association d'anticancéreux avec Adriamycine® (doxorubicine) et Cyclophosphamide

ALAT : ALanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAT : ASpartate Amino transférase

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CCO : Cancer Care Ontario

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use ou Commission de mise sur le marché européenne

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

FAC : Protocole d'association d'anticancéreux associant Fluorouracile, Adriamycine® (doxorubicine) et Cyclophosphamide

FDA : Food and Drug Administration

FEC : protocole d'association d'anticancéreux associant Fluorouracile, Épirubicine et Cyclophosphamide

GCSF : Facteur de Croissance Granulocytaire (Granulocyte Colonie Stimulating Factor)

GHDCSS : Groupe Hospitalier Diaconesses – Croix Saint-Simon

LNS : Limite Normale Supérieure

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NFS : Numération Formule Sanguine

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence ; organisation responsable d'établir les standards cliniques du système de santé britannique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatases Alcalines

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TAC : protocole d'association d'anticancéreux associant Taxotere® (docétaxel), Adriamycine® (doxorubicine) et Cyclophosphamide

TNM : Tumor Node Metastasis





**Introduction**



Le docétaxel, cytotoxique de la famille des taxanes est commercialisé pour le traitement de certains cancers (cancer du sein, de la prostate, des voies aérodigestives supérieures et du poumon non à petites cellules) sous le nom princeps de Taxotere® (laboratoire Sanofi).

Depuis les années 2000, ce médicament est devenu un standard thérapeutique dans la chimiothérapie du cancer du sein car il a permis d'améliorer la survie sans récurrence et la survie globale <sup>1-3</sup>. De nombreuses patientes atteintes de cancer du sein vont recevoir du docétaxel en situation néo-adjuvante, adjuvante, ou métastatique. Le profil de toxicité de cette molécule est caractérisé par des effets indésirables de type hématologique, neurologique périphérique, cutanéomuqueux, unguéal, musculaire, articulaire <sup>4</sup>. Le "capillary like syndrome" et une rétention hydrosodée sont également décrits <sup>4</sup>.

Mi-2010, la présentation de Taxotere® a changé : la solution de docétaxel à 20 mg/mL (1 flacon) prête à diluer dans une perfusion a remplacé la solution de docétaxel à 40 mg/mL à diluer une première fois avec le solvant fourni (2 flacons), avant de diluer la solution obtenue dans une perfusion. Les avantages attendus de cette nouvelle formulation sont une simplification de la préparation des poches de docétaxel par la suppression de l'étape initiale de reconstitution, un prélèvement facilité par une moindre viscosité, la réduction de la formation de mousse ainsi qu'un gain de temps. Une communication importante a été mise en place par le laboratoire Sanofi pour informer les pharmaciens hospitaliers en charge de la gestion des médicaments anticancéreux. Celle-ci précisait les nouvelles modalités d'utilisation de la nouvelle présentation et interdisait l'utilisation des deux présentations pour la même présentation. Aucune information médicale n'avait été mise en place du fait de la bioéquivalence des deux spécialités.

Deux ans environ après la commercialisation de Taxotere® 1 flacon, les autorités sanitaires et le laboratoire Sanofi ont publié une lettre d'information à destination des professionnels de santé concernant une augmentation des effets indésirables depuis le changement de formulation <sup>5</sup>. Les équipes médicales et infirmières du service d'oncologie du Groupe Hospitalier Diaconesses – Croix Saint-Simon (GHDCSS) ont rapidement constaté l'augmentation des effets indésirables chez les patientes traitées par Taxotere® en situation adjuvante ou néo-adjuvante d'un cancer du sein localisé.

Ce travail a pour objectif une évaluation de la tolérance du docétaxel selon la formulation de la spécialité Taxotere® chez des femmes traitées en situation adjuvante ou néo-adjuvante d'un cancer du sein au GHDCSS.





**Partie 1**

**Aspects bibliographiques et justification de l'étude**



## 1 Le cancer du sein

La glande mammaire est une glande sudoripare modifiée assurant la synthèse, la sécrétion et l'éjection du lait pendant la phase de lactation <sup>6</sup>. Le cancer du sein est une tumeur maligne de cette glande, caractérisée par une prolifération anarchique de ses cellules. Lorsque les cellules cancéreuses restent au niveau de leur tissu d'origine sans franchir la membrane basale, le cancer est dit "*in situ*". Lorsqu'elles franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien, le cancer est dit "infiltrant" ou "invasif". Les cancers lobulaires atteignent les lobules (unités sécrétrices de la glande mammaire) alors que les cancers canaux concernent les canaux galactophores excréteurs (chargés d'acheminer le lait des lobules au mamelon).

### 1.1 Épidémiologie du cancer du sein

En France, le cancer du sein se place au premier rang des cancers chez la femme, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Avec 53 000 nouveaux diagnostics en 2011, le cancer du sein représente 33,4% de l'ensemble des cancers chez la femme <sup>7</sup>. L'âge moyen au diagnostic était de 61 ans. Le taux d'incidence est en augmentation de 2,4% par an depuis 1980. En France, le taux d'incidence standardisée à la population mondiale en 2008 est à 99,7/100 000 femmes. Il est nettement supérieur à celui estimé pour l'Union Européenne (77,1/100 000), pour les États-Unis (76,0/100 000) ou encore le Canada (83,2/100 000). L'incidence des cancers du sein *in situ* a fortement augmenté de 1990 à 2005, particulièrement chez les femmes de 50 à 74 ans. Ils représentent 10,7% des cancers du sein en 2008 <sup>8</sup>. Les cancers du sein invasifs représentaient 89,3% des diagnostics de cancer du sein en France.

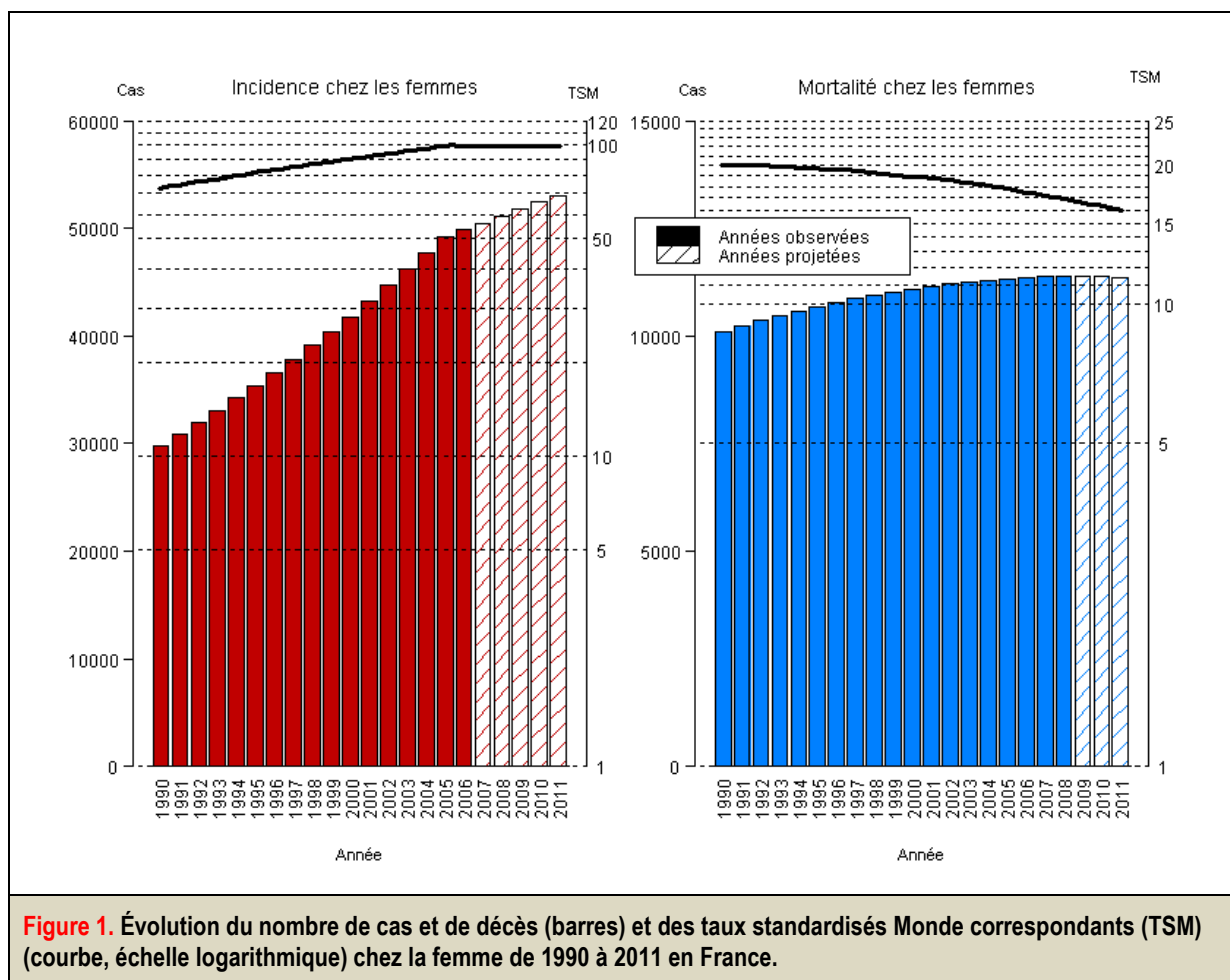
En France, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme, avec un taux de mortalité estimé de 18,3%, soit 11 500 décès en 2011 <sup>7</sup>. L'âge médian de décès était de 71 ans. Le taux de mortalité a baissé de 1,3% par an depuis 2000 (Fig. 1) <sup>9</sup>. La survie relative\*, pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1997 est de 97% à un an et de 85% à 5 ans.

Ces caractéristiques épidémiologiques s'expliquent en partie par le dépistage organisé par les pouvoirs publics en France chez les femmes de 50 à 74 ans : tous les deux ans, elles sont invitées à une mam-

---

\* La survie relative permet d'exprimer la probabilité de survie au cancer pendant une période donnée : un taux de survie relative de 85 % après 5 ans, signifie qu'en moyenne, les personnes atteintes de ce cancer ont 85 % de chances de vivre 5 ans ou plus après avoir reçu leur diagnostic, comparativement aux gens du même âge et du même sexe qui font partie de la population en général.

mographie et un examen clinique des seins. Ceci permet un diagnostic plus précoce et entraîne une incidence rapportée à la population mondiale plus forte en France. La précocité des diagnostics est responsable de l'augmentation des cancers *in situ*. Enfin, la précocité des diagnostics et les progrès thérapeutiques ont permis de baisser la mortalité et s'accompagnent d'un allongement de la prise en charge <sup>7</sup>.



## 1.2 Diagnostic du cancer du sein

Cliniquement, le diagnostic de cancer du sein peut être suspecté lors de l'autopalpation de la tumeur par la patiente ou lors de l'examen médical des seins. D'autres éléments cliniques sont évocateurs de la maladie comme un écoulement mamelonnaire, une rétraction du mamelon ou la palpation d'une adénopathie axillaire ou sus-claviculaire.

La mammographie bilatérale est l'examen complémentaire de référence : elle recherche la présence d'une opacité, de micro-calcifications ou encore une désorganisation architecturale de la glande mam-

maire. Elle peut être réalisée en cas de signes d'appel cliniques ou dans le cadre d'un dépistage. L'échographie précise les caractéristiques de la lésion et peut servir à guider d'éventuelles biopsies. L'imagerie par résonance magnétique est également un examen très sensible mais ne constitue pas un examen systématique du diagnostic : elle permet par exemple de faire la différence entre une anomalie bénigne et une anomalie cancéreuse dans le cadre du dépistage, de confirmer l'absence de la malignité en cas de résultat d'imagerie standard équivoque, etc. <sup>10</sup>.

La confirmation de la malignité et du type de cancer est apportée par l'analyse anatomopathologique après prélèvement par biopsie de la lésion. Les prélèvements par micro ou macrobiopsies percutanées sont recommandés. La ponction cytologique sous échographie (ou écho-guidée) peut être réalisée sur des lésions palpables et/ou suspectes à l'échographie. L'analyse précise le type histologique de la tumeur (lobulaire ou canalaire, *in situ* ou infiltrant) et son grade histo-pronostique (en fonction du degré de différenciation cellulaire, de l'aspect du noyau et de l'activité mitotique). L'analyse est complétée au minimum par l'étude de marqueurs histo-pronostiques ou prédictifs de la réponse à certains traitements.

Un bilan d'extension de recherche d'éventuelles métastases est effectué en cas de cancer infiltrant. Une recherche des antécédents familiaux de cancer complète le diagnostic : la présence de plusieurs cas familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire sont évocateurs d'une mutation du gène BRCA1 ou 2. La recherche de cette mutation pour la patiente et sa famille est prescrite dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. En cas de mutation confirmée chez une femme, une prise en charge spécifique est proposée avec une surveillance intensifiée du risque de cancer du sein ou de l'ovaire. Une mastectomie et/ou une ovariectomie préventive(s) peuvent être proposée(s).

### 1.3 Evolution naturelle du cancer du sein

L'évolution naturelle des cancers du sein a été décrite en utilisant des cohortes de patientes dites « témoins » lors d'essais cliniques historiques. Une étude publiée en 1962 rapporte une médiane de survie de 2,7 ans chez 250 femmes atteintes de cancer du sein prises en charge sans traitement spécifique, ni même chirurgical <sup>11</sup>. L'évolution de la tumeur se caractérise par un développement au niveau de la glande mammaire. Au fil des différenciations cellulaires, elle devient agressive avec formation d'embolus ayant pour cible, lors de leur diffusion lymphatique, les ganglions axillaires et sus-claviculaires. En cas de rupture capsulaire, les embolus peuvent atteindre d'autres tissus et former des

métastases. La diffusion métastatique peut aussi suivre une voie hématogène puisque 20 à 30% des patientes traitées pour un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire vont présenter des métastases.

Les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os, le poumon et le foie. Des métastases cérébrales sont observées dans 20% des formes métastatiques. Le potentiel métastatique des tumeurs et le risque de rechute sont corrélés à la taille tumorale et l'existence d'un envahissement ganglionnaire local.

Les principaux facteurs cliniques déterminant le pronostic quant à la survie globale ou de récurrence sont la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, la présence de signes inflammatoires et l'âge. Ces facteurs complétés par les facteurs histo-pronostiques seront pris en compte dans la décision de traitement systémique d'un cancer du sein localisé.

#### 1.4 Classification des cancers du sein

La classification des cancers du sein est basée sur plusieurs critères, dont le statut histologique, le stade, le grade de différenciation ainsi que l'expression de gènes ou de protéines au niveau de la tumeur. L'évaluation de ces paramètres est fortement corrélée au pronostic et représente un critère essentiel pour le choix du traitement approprié.

##### 1.4.1 Classification histologique

L'étude histologique par observation microscopique des tissus biopsiés décrit le type de cancers du sein selon les huit groupes de la classification OMS (Tab. I). Parmi eux, les cancers épithéliaux (ou carcinomes) représentent 98% des cancers du sein. Les formes les plus fréquentes sont les carcinomes canaux infiltrants (70 à 80%) et les carcinomes lobulaires infiltrants (environ 10%) <sup>7</sup>.

**Tableau I. Classification histologique simplifiée des cancers du sein selon l'OMS.**

Tumeurs épithéliales	Tumeurs du mamelon
Tumeurs myoépithéliales	Lymphomes malins
Tumeurs mésenchymateuses	Tumeurs métastatiques
Tumeurs fibro-épithéliales	Tumeurs du sein chez l'homme

### 1.4.2 Classification du stade

La classification du stade ou extension de la tumeur suit la classification internationale TNM (Tumor Node Metastasis). Les trois lettres qualifient l'évolution de la maladie au niveau du site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques régionaux (N) ainsi qu'à distance pour d'éventuelles métastases (M). Chaque lettre est affectée d'un coefficient selon l'atteinte. En principe, cette classification considère seulement les données cliniques et ne s'applique qu'à des cancers qui n'ont pas encore été traités. Après la chirurgie, l'examen anatomopathologique des tumeurs et des ganglions prélevés permet de définir un stade « post-chirurgical » et on parle alors de classification pTNM. Chaque organe ou groupe d'organes possède une classification TNM qui lui est propre. La classification TNM des cancers du sein a été révisée pour la dernière fois en 2009 (7<sup>ème</sup> édition) (Tab. II) <sup>13</sup>.

A partir de cette classification, on définit les stades de la tumeur (Tab. III) :

- Stade 0 : (TsiN0N0) il correspond aux carcinomes in situ où l'atteinte est limitée aux canaux ou lobules (T0). Il n'y a pas de franchissement de la membrane basale ni d'envahissement des tissus voisins.
- Stade I : il s'agit de cancers du sein avec infiltration du tissu qui entoure le canal ou le lobule. La tumeur est de taille inférieure à 2 cm et il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire ni de métastase à distance.
- Stade II : Soit il s'agit d'une grosse tumeur (supérieure à 2 cm) mais sans envahissement ganglionnaire, soit la tumeur est petite (entre 0 et 0,5 cm) avec entre 1 et 3 ganglions envahis. Dans les deux cas il n'y a pas de métastase à distance.
- Stade III : soit il s'agit d'une tumeur très volumineuse (supérieure à 5 cm) sans envahissement ganglionnaire, soit la tumeur est plus petite, mais avec plus de 4 ganglions atteints. Il peut s'agir également d'une tumeur localement avancée avec envahissement de la paroi thoracique, de la peau ou d'aspect inflammatoire.
- Stade IV : il s'agit des cancers du sein métastatiques avec des métastases à distance. Les tissus les plus fréquemment touchés sont l'os, les poumons ou des ganglions lymphatiques éloignés du sein.

**Tableau II. Classification TNM des cancers du sein.**

TAILLE DE LA TUMEUR	
<b>Tx</b>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>Tis (DCIS)</b>	Carcinome intracanalairé <i>in situ</i>
<b>Tis (LCIS)</b>	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
<b>Tis (Paget)</b>	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse bien que la notion de maladie de Paget associée doive être enregistrée.
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<b>T1mi</b>	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension
<b>T1a</b>	Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T1b</b>	Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
<b>T1c</b>	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés)
<b>T4a</b>	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
<b>T4b</b>	Œdème cutané y compris la « peau d'orange » ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
<b>T4c</b>	A la fois 4a et 4b
<b>T4d</b>	Carcinome inflammatoire
ATTEINTE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX	
<b>Nx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
<b>N0</b>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
<b>N1</b>	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
<b>N2</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
<b>N2a</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
<b>N2b</b>	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
<b>N3</b>	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
<b>N3a</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
<b>N3b</b>	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
<b>N3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)
PRÉSENCE DE MÉTASTASES	
<b>MX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance



<b>Tableau III. Classification par stade.</b>			
<b>Stades</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T0, T1	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>IIIC</b>	Tous T	N3	M0
<b>IV</b>	Tous T	Tous N	M1

### 1.4.3 Classification du grade

L'examen anatomopathologique de la tumeur permet de définir son grade selon trois paramètres : pléomorphisme nucléaire (forme et taille du noyau), formation de tubules et nombre de mitoses. Chaque élément est évalué individuellement et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces trois scores <sup>14</sup>. Le système de grading le plus utilisé est celui de Scarff Bloom Richardson (SBR) (Tab. IV).

Le grade 1 correspond aux tumeurs les moins agressives, le grade 3 aux tumeurs les plus agressives et le grade 2 est intermédiaire.

<b>Tableau IV. Evaluation du grade des cancers du sein selon la méthode SBR.</b>	
<b>Grade tumoral</b>	<b>Scores additionnés</b>
G1 ou bas grade	3 – 5
G2 ou grade intermédiaire	6 – 7
G3 ou haut grade	8 – 9

### 1.4.4 Autres facteurs histo-pronostiques

Parallèlement à la définition du stade et du grade de la tumeur, d'autres facteurs sont prédictifs de l'évolution de la tumeur et certains sont pris en compte dans la décision d'un traitement. On peut citer notamment :

- La présence de récepteurs hormonaux : le statut hormonal de la tumeur était initialement recherché pour déterminer la réponse au traitement par hormonothérapie. Les tumeurs n'exprimant pas de récepteurs hormonaux sont associées à un moins bon pronostic, notamment en raison de la survenue de métastases à distance <sup>15</sup>.
- La surexpression du récepteur HER-2 : le récepteur membranaire HER-2 (Human Epidermoid Receptor type 2). Il s'agit d'un récepteur de facteur de croissance à activité tyrosine kinase impliqué dans la prolifération cellulaire. La surexpression du récepteur HER-2 est associée à un mauvais pronostic témoignant du potentiel élevé d'invasion et de diffusion métastatique de la tumeur <sup>16</sup>.
- Ki-67 : il s'agit d'un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération. Le Ki-67 est un facteur indépendant influençant la survie sans progression et la survie globale <sup>17</sup>. Il donne une information supplémentaire dans l'évaluation du risque et la décision d'un traitement notamment en situation adjuvante.

## 2 Prise en charge du cancer du sein localisé

La chirurgie d'exérèse est le traitement de base de la plupart des cancers du sein. Trois gestes principaux composent cette chirurgie : la tumorectomie, la mastectomie et le curage axillaire. L'exérèse tumorale doit être complète avec des marges saines et adaptées à la taille de la tumeur. Le geste axillaire permet d'évaluer le statut ganglionnaire qui est capital dans la décision d'instauration d'un traitement adjuvant. La radiothérapie est un complément indispensable en cas de tumorectomie ou mastectomie avec envahissement ganglionnaire ; elle réduit la mortalité et le risque de récurrence <sup>18</sup>. Les traitements systémiques adjuvants, après la chirurgie, ont pour but de diminuer la mortalité et le risque de récurrence. Les études évaluant l'impact de ces traitements sont nombreuses. Ainsi l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) publie régulièrement depuis 1985 une méta-analyse des essais randomisés concernant la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein.

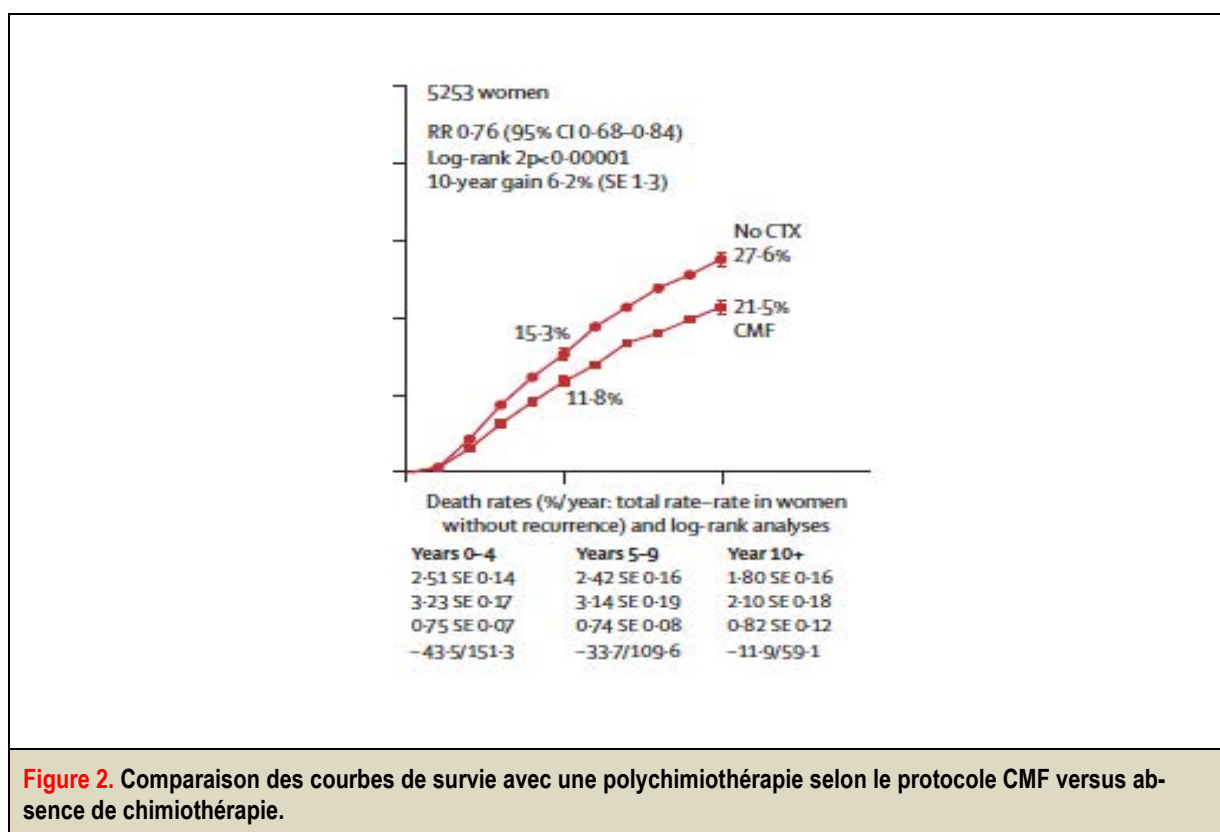
### 2.1 Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante a débuté dans les années 1950 par des monothérapies d'agents alkylants (cyclophosphamide ou melphalan) <sup>19</sup>. Le bénéfice sur le risque de rechute de ces monothérapies a été démontré rapidement : la méta-analyse de l'EBCTCG publiée en 1992 à partir de quatorze essais de monochimiothérapies (cyclophosphamide, melphalan, fluorouracile, anthracycline) montre une diminution du risque de rechute de 14% par an (RR = 0,86, 2p = 0,001) sans amélioration de la survie globale

(RR = 0,96, 2p = 0,4 (non significatif))<sup>20</sup>. C'est le développement de la polychimiothérapie adjuvante qui permettra un gain sur la survie globale.

### 2.1.1 Introduction des polychimiothérapies adjuvantes

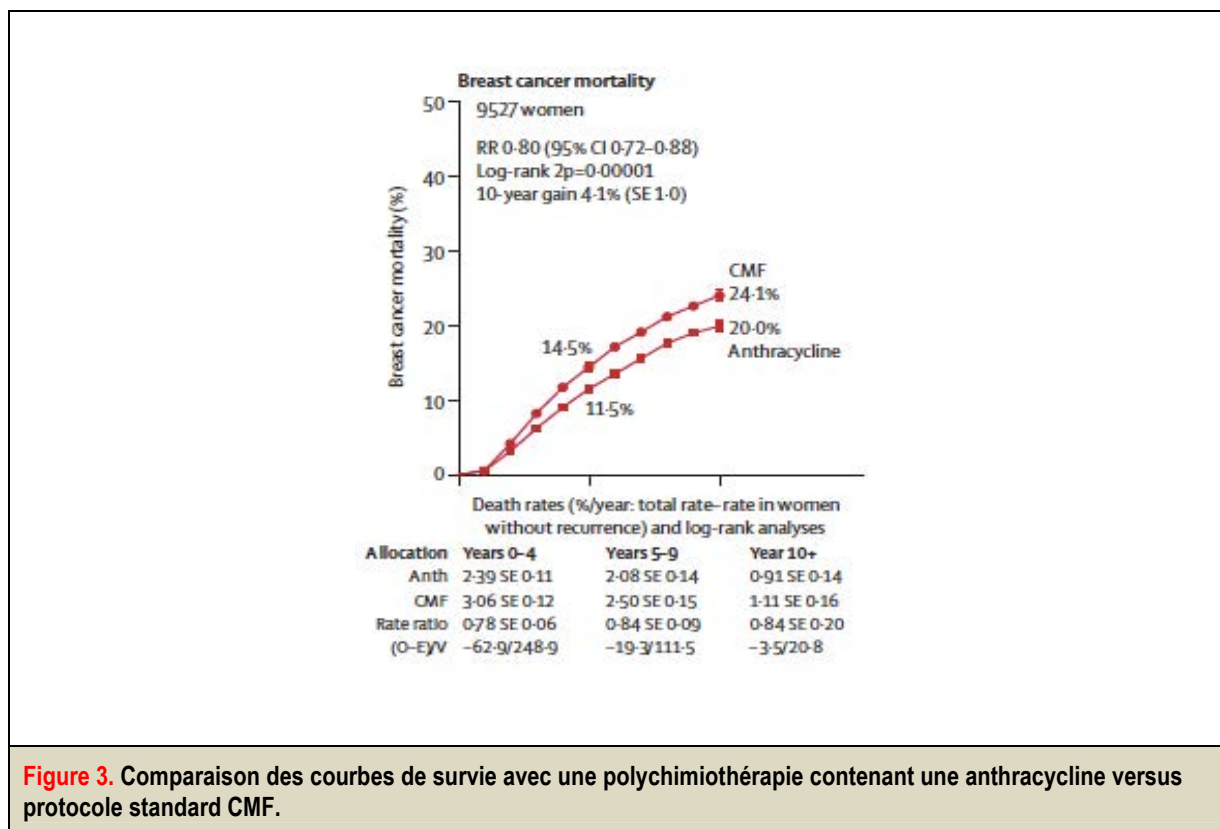
Un des premiers protocoles de polychimiothérapie adjuvante a été le CMF (Cyclophosphamide Méthotrexate et Fluorouracile). Bonnadonna et *al.* ont montré, dans une étude sur 400 patientes randomisées pour recevoir soit le protocole CMF soit une surveillance simple, une diminution du risque relatif de décès par an de 22% (OR=0,78, IC [0,62 – 0,99], p=0,04)<sup>21</sup>. Une mise à jour de la méta-analyse de l'EBCTCG en 2010, regroupant 5300 patientes a confirmé une baisse du risque de décès par an de 24% (RR=0,76, IC [0,68 – 0,84], 2p < 0,00001), ce qui correspond à un bénéfice absolu en survie à 10 ans de 6,2% (Fig. 2)<sup>22</sup>.



### 2.1.2 Introduction des anthracyclines dans les protocoles de polychimiothérapie

Les anthracyclines ont ensuite été introduites dans les protocoles de polychimiothérapie et ont apporté un bénéfice sur la mortalité et la survie sans récurrence par rapport aux protocoles antérieurs du type

CMF. La méta-analyse de l'EBCTCG en 2010 a comparé les schémas avec anthracyclines au protocole CMF chez 9527 patientes. Elle a confirmé une baisse du risque de décès par an de 20% (RR=0,80, IC [0,72 – 0,88], 2p < 0,00001), ce qui correspond à un bénéfice absolu en survie à 10 ans de 4,1% par rapport au protocole CMF (Fig. 3) <sup>22</sup>.



**Figure 3.** Comparaison des courbes de survie avec une polychimiothérapie contenant une anthracycline versus protocole standard CMF.

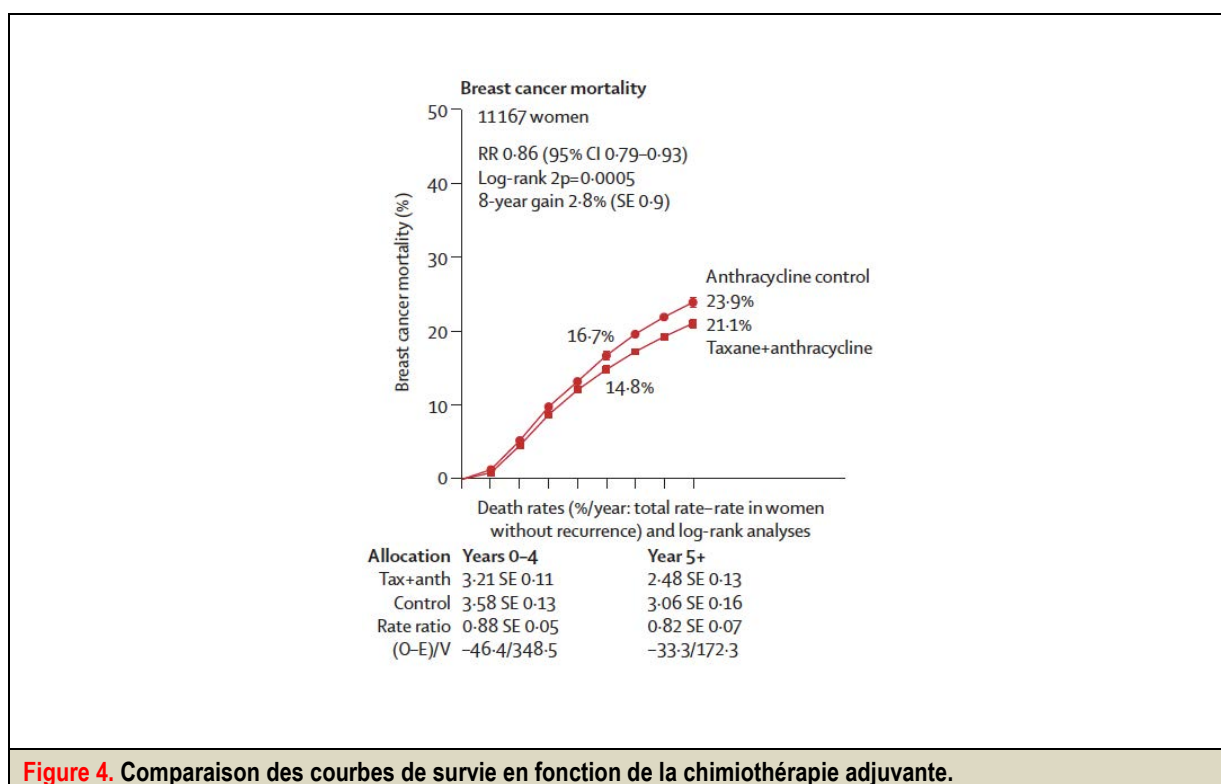
Les bénéfices multiples confirmés par cette méta-analyse ont contribué à faire de cette classe pharmacologique un standard thérapeutique dans le cancer du sein. En France, le protocole le plus utilisé en situation adjuvante dans le cancer du sein avec atteinte ganglionnaire est le FEC (Fluorouracile, Épirubicine, Cyclophosphamide) <sup>23</sup>.

### 2.1.3 Introduction des taxanes dans les protocoles de polychimiothérapie

Les taxanes (paclitaxel, docétaxel) ont été intégrés dans les protocoles de chimiothérapie adjuvante, après la démonstration de leur intérêt dans les situations métastatiques dès les années 1990 <sup>24</sup>. La méta-analyse de l'EBCTCG en 2010 a confirmé l'apport des taxanes en adjuvant en regroupant 11 167 femmes traitées soit par polychimiothérapies incluant seulement une anthracycline (protocole FAC pour Fluorouracile Adriamycine® (doxorubicine) Cyclophosphamide) versus un schéma à base d'un taxane

et d'une anthracycline (protocole TAC pour Taxotere® (docétaxel) Adriamycine® Cyclophosphamide)<sup>21</sup>. Le risque relatif de décès a été diminué de 14% (RR=0,86, IC [0,79 – 0,93], 2p < 0,0005), ce qui correspond à un bénéfice absolu sur la survie de 2,8% à 8 ans (Fig. 4)<sup>22</sup>.

Toutefois, l'utilisation simultanée d'une anthracycline et d'un taxane a été associée à une toxicité accrue conduisant à des réductions de posologies. La réduction de l'exposition aux anticancéreux diminuant les taux de réponse, des protocoles séquentiels ont été développés dans le but d'obtenir une exposition optimale des patientes aux traitements.



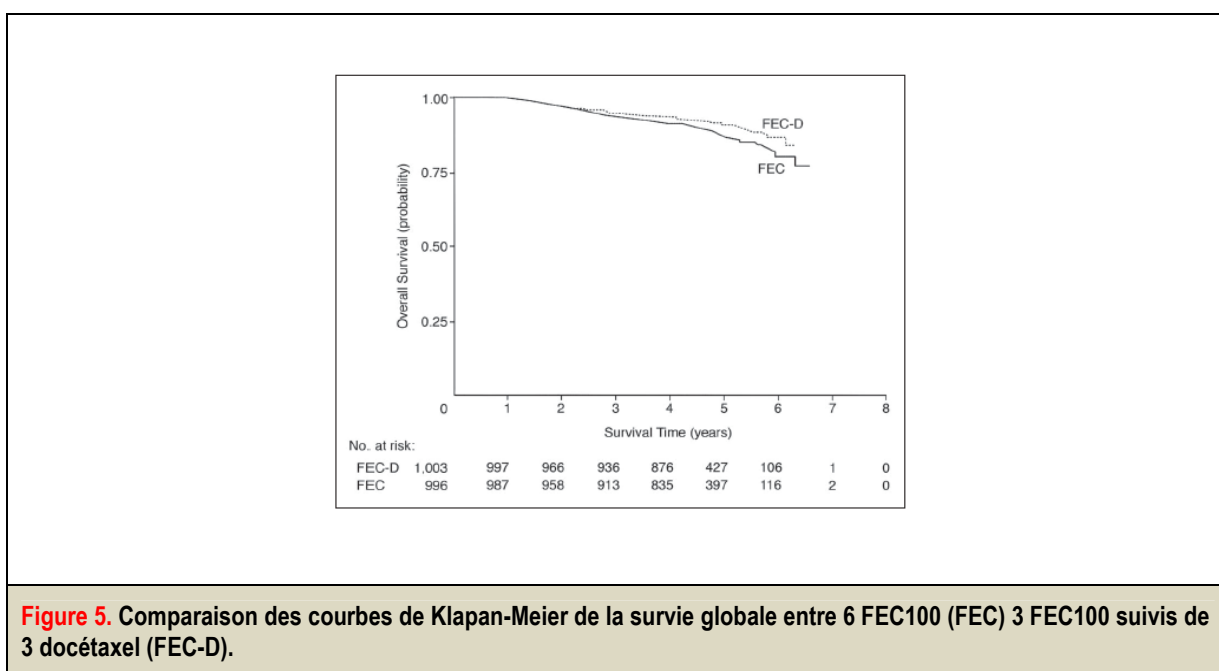
**Figure 4.** Comparaison des courbes de survie en fonction de la chimiothérapie adjuvante.

### 2.1.4 Chimiothérapie adjuvante séquentielle

En 2006, l'équipe Roché et *al.* a comparé un schéma séquentiel de type 3 FEC 100 suivis de 3 docétaxel au schéma de type 6 FEC 100 chez 1999 patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. Ce protocole séquentiel a permis une baisse de 27% de la mortalité (HR=0,73, IC [0,56 – 0,94], p=0,017) (Fig. 5)<sup>25</sup>.

D'autres essais de protocoles séquentiels d'anthracyclines suivies de taxanes ont confirmé le bénéfice de ces schémas. La toxicité au cours des essais était jugée acceptable par les auteurs. Une étude de

la tolérance du schéma de Roché et *al.* a été publiée par Fraser et *al.* sur une cohorte rétrospective de 101 patientes <sup>26</sup>. Il s'agissait de patientes atteintes d'un cancer du sein N+ triple négatif ou sur-exprimant HER-2. La fréquence des effets indésirables, et en particulier les neutropénies fébriles, a été plus élevée que dans l'essai princeps (26% vs 11,2%). Les auteurs ont expliqué cette différence par les critères d'inclusion très restrictifs de l'étude de Roché et *al.* (performance statut entre 0 et 1). Si les données de toxicité publiées par Roché et *al.* peuvent paraître sous-estimées, les protocoles séquentiels associant une anthracycline suivie d'un taxane ont été retenus par de nombreuses équipes médicales. En France, le protocole séquentiel 3 FEC 100 / 3 Taxotere® 100 mg/m<sup>2</sup> est devenu alors un des standards thérapeutiques en traitement adjuvant du cancer du sein avec atteinte ganglionnaire <sup>3</sup>.



**Figure 5.** Comparaison des courbes de Kaplan-Meier de la survie globale entre 6 FEC100 (FEC) et 3 FEC100 suivis de 3 docétaxel (FEC-D).

### 2.1.5 Taxanes dans les protocoles séquentiels adjuvants : paclitaxel ou docétaxel ?

Le paclitaxel comme le docétaxel sont efficaces en traitement adjuvant du cancer du sein en association aux protocoles contenant une anthracycline <sup>1</sup>. Trois méta-analyses visant à comparer les deux taxanes n'ont pas mis en évidence de différence entre eux sur la survie sans récurrence ou la survie globale <sup>2</sup> La méta-analyse de Ferguson et *al.* rassemble douze essais cliniques randomisés pour un total de 21 191 patientes. L'analyse en sous-groupes confirme le bénéfice des deux taxanes sur la survie globale : pour le paclitaxel une baisse de la mortalité de 15% (HR=0,85, IC [0,76 à 0,94], p<0,001) et une baisse de 24% pour le docétaxel (HR=0,76, IC [0,67 à 0,86], p<0,0001). La différence entre les deux médicaments est moins importante pour la survie sans récurrence : on observe une baisse du risque

de récidence de 18% pour le paclitaxel (HR=0,82, IC [0,76 à 0,89],  $p < 0,00001$ ) et une baisse de 20% pour le docétaxel (HR=0,80, IC [0,74 à 0,80],  $p < 0,00001$ )<sup>1</sup>.

Dans l'étude E1199, les auteurs ont comparé les deux médicaments au moyen de quatre bras chez 4950 femmes atteintes d'un cancer du sein localisé opérable N+ ou N- à haut risque (Fig. 6)<sup>27</sup>.

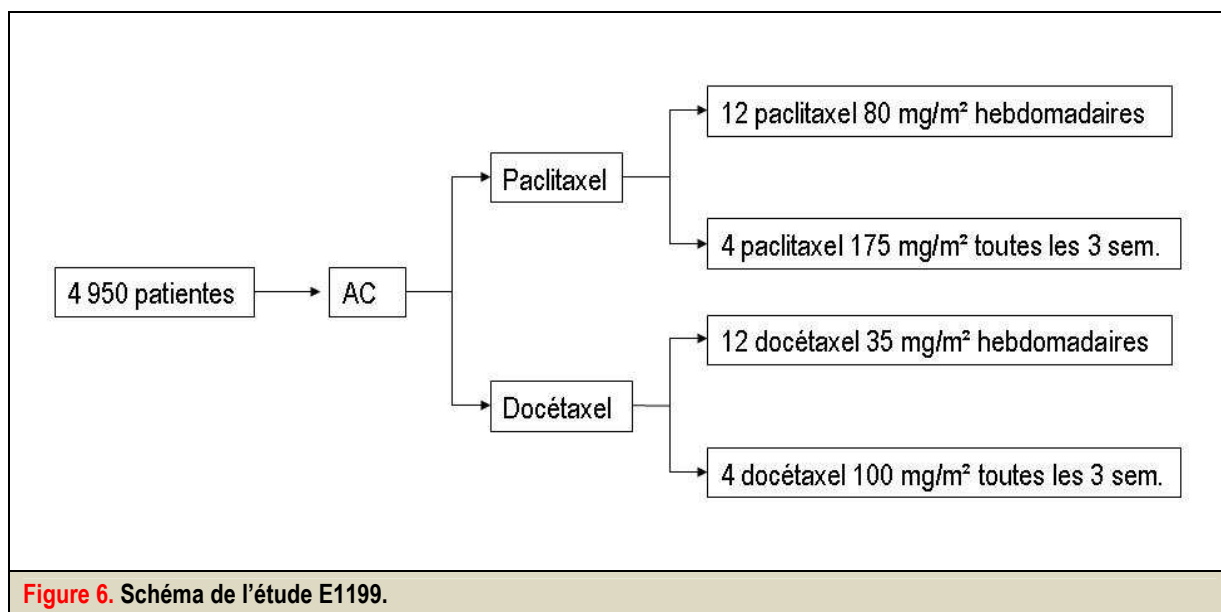


Figure 6. Schéma de l'étude E1199.

Les taxanes étaient administrés après 4 cycles d'AC. L'analyse en intention de traiter a montré que le docétaxel toutes les 3 semaines n'a permis qu'une amélioration de la survie sans progression alors qu'une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression a été associée au paclitaxel hebdomadaire. La qualité de vie a été meilleure avec le protocole paclitaxel hebdomadaire qu'avec le docétaxel toutes les trois semaines, avec cependant une fréquence plus importante des neuropathies. Néanmoins, le regroupement des patientes pour une comparaison globale des deux molécules n'a pas montré de différence ni sur la survie globale, ni sur la survie sans progression.

Des sociétés savantes oncologiques telles que le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), CCO (Cancer Care Ontario) ou l'ESMO (European Society for Medical Oncology) recommandent toutes l'utilisation des taxanes en situation adjuvante chez les femmes avec atteinte ganglionnaire<sup>2</sup>. Hormis le NICE, elles ne recommandent pas un taxane plutôt qu'un autre. Seules les recommandations du NICE excluent le paclitaxel : lors de la rédaction de ces guidelines, les études incluant du paclitaxel avaient pour comparateur des protocoles qui ne correspondent pas aux standards thérapeutiques anglais. C'est la raison pour laquelle seul le docétaxel figure dans ses recommandations.

Il n'y a pas d'élément permettant de favoriser un taxane plutôt qu'un autre. Les recommandations françaises sont formulées avec les deux médicaments. Le docétaxel est largement prescrit en première intention en traitement adjuvant. Toutefois, le paclitaxel est une alternative intéressante, notamment en cas de toxicité au docétaxel : le schéma hebdomadaire est le seul recommandé en France en traitement adjuvant du cancer du sein.

### **2.1.6 Hormonothérapie adjuvante**

Le tissu mammaire est soumis à l'influence physiologique des œstrogènes, avec une corrélation positive entre cancer du sein et exposition œstrogénique<sup>28</sup>. L'hormonothérapie adjuvante vise à supprimer cette exposition. L'indication d'une hormonothérapie adjuvante repose sur la présence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes ou à la progestérone lors de l'analyse histologique de la tumeur. Elle est prescrite à la suite de la chimiothérapie systémique.

Le tamoxifène est l'hormonothérapie de référence à raison de 20 mg par jour pendant cinq ans. Il agit comme anti-œstrogène non stéroïdien au niveau mammaire. Dans une méta-analyse de cinquante-cinq essais chez des femmes ayant un cancer du sein non métastasé avec présence de récepteurs hormonaux, le tamoxifène réduit le risque de récurrence de 8% et la mortalité de 5% par rapport à l'absence de traitement<sup>15</sup>. La fréquence importante de certains effets indésirables tels les troubles thromboemboliques a conduit au développement d'inhibiteurs de l'aromatase. Ce sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, enzyme responsable de la conversion des androgènes d'origine surrénalienne en œstrogènes chez la femme ménopausée dont la synthèse des œstrogènes n'est plus assurée par les ovaires. Les anti-aromatases présentent une efficacité similaire à celle du tamoxifène en termes de survie globale<sup>15</sup>. Leur utilisation est réservée aux femmes ménopausées. Chez la femme non-ménopausée, d'autres alternatives existent et sont prescrites hors AMM : l'utilisation des agonistes de la LH-RH (l'hormone de libération de la lutéinostimuline) entraîne une inhibition de la sécrétion d'hormones gonadotropes et une baisse des taux circulants en œstrogènes et progestérone.

### **2.1.7 Thérapeutique ciblée adjuvante : le trastuzumab**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur membranaire HER-2. Une méta-analyse publiée en 2007 par Viani et *al.* regroupe cinq essais cliniques randomisés étudiant l'utilisation du trastuzumab en situation adjuvante chez 9 000 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé opéré<sup>16</sup>. Le risque de décès a été diminué de 48% (HR=0,52, IC [0,44-0,62], p<0,0001). Il est systématique-



ment indiqué en traitement des tumeurs exprimant le récepteur HER-2 lorsqu'une chimiothérapie adjuvante est retenue. En raison de la cardiotoxicité du trastuzumab, il ne peut être associé aux anthracyclines. La durée de traitement en situation adjuvante est de 12 mois.

### **2.1.8 Indications des traitements systémiques adjuvants : recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence 2011**

L'indication d'un traitement adjuvant doit être décidée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La décision prend en compte les facteurs histologiques et pronostiques dont l'atteinte ganglionnaire, l'expression de récepteurs hormonaux, la surexpression ou l'amplification d'HER2, le grade et la taille de la tumeur. Une chimiothérapie adjuvante est recommandée dans les situations suivantes<sup>3</sup> :

- Dès lors qu'il y a atteinte ganglionnaire axillaire ;
- Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire :
  - Tumeurs ne sur-exprimant pas HER2 :
    - ni les récepteurs hormonaux (Basal like ou triple négative), de plus de 5 mm (> T1a) ;
    - mais exprimant les récepteurs hormonaux, de plus de 2 cm (>T2), ou de plus de 1 cm (> T1b) avec un grade SBR III ;
  - Tumeurs exprimant HER2 quel que soit le statut des récepteurs hormonaux, de plus de 5 mm (>T1a).

Dans les formes sans atteinte ganglionnaire, une évaluation de la prolifération cellulaire par l'index mitotique ou le Ki-67 contribue à poser l'indication de chimiothérapie adjuvante notamment en cas de valeur élevée de ces deux paramètres<sup>3</sup>.

Les schémas thérapeutiques recommandés en situation adjuvante sont :

- Pour les tumeurs HER2 négatif :
  - Schémas concomitants ou séquentiels comprenant des anthracyclines et des taxanes : 3 FEC100 / 3 docétaxel 100, 4 AC (Adriamycine, Cyclophosphamide) / 12 paclitaxel hebdomadaire, 4 AC / 4 Docétaxel ou 6 TAC (Taxotere® (docétaxel), Adriamycine, Cyclophosphamide) ;
  - Pour les patientes à risque intermédiaire : 6 FEC100, 4 TC (Taxotere® (docétaxel), Cyclophosphamide).

- Pour les tumeurs HER2 positif, un traitement par chimiothérapie comprenant une anthracycline et un taxane en association au trastuzumab de manière séquentielle est recommandé <sup>3</sup> :
  - 3 FEC100 / 3 docétaxel 100 – trastuzumab ;
  - 4 AC / 12 paclitaxel hebdomadaires – trastuzumab ;
  - 4 AC / 4 docétaxel – trastuzumab ;
  - Alternative aux schémas séquentiels : 6 docétaxel-carboplatine en association au trastuzumab pendant 1 an.

## 2.2 Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est administrée avant l'intervention chirurgicale. Un traitement systémique néo-adjuvant est devenu une option thérapeutique pour la prise en charge de certains cancers du sein.

### 2.2.1 Polychimiothérapie néo-adjuvante

Des essais de chimiothérapie néo-adjuvante ont été publiés dès les années 1990. Ils ont montré des taux de chirurgie conservatrice plus élevés qu'en l'absence de traitement. 10 à 15% de réponses histologiques complètes ont aussi été observées. L'intérêt des anthracyclines en situation néo-adjuvante a été évalué dans l'étude NSABP B-18 : 1 523 femmes atteintes d'un cancer du sein localisé (quel que soit le statut ganglionnaire) ont été randomisées pour recevoir 4 AC soit en néo-adjuvant soit en adjuvant en traitement d'un cancer du sein. Cette étude a démontré l'intérêt de ce schéma sur la réduction de la taille de la tumeur, le nombre d'atteintes ganglionnaires, et a permis une augmentation de 12% du nombre d'exérèses avec conservation mammaire par rapport au groupe traité par chimiothérapie adjuvante <sup>29</sup>.

L'ajout du docétaxel au protocole de chimiothérapie néo-adjuvante AC a été étudié dans le protocole NSABP B27 <sup>30</sup>. Cet essai a inclus 2 411 femmes atteintes d'un cancer du sein localisé opérable randomisées dans trois bras différents : 4 AC en néo-adjuvant, 4 AC suivis de 4 docétaxel en néo-adjuvant et une chimiothérapie néo-adjuvante par 4 AC suivis de chirurgie et de chimiothérapie adjuvante à base de docétaxel. L'ajout du docétaxel en néo-adjuvant à la suite des 4 AC a permis d'améliorer significativement le taux de réponse complète par rapport aux 4 AC seuls (13 vs. 26%,  $p < 0,001$ ). Cette réponse histologique complète a été associée à une diminution de 77% du risque de décès HR = 0,33, IC [0,23 à 0,47],  $p < 0,0001$ ) et une augmentation du nombre d'indications de conservation mammaire. Ce

protocole n'a pas fait preuve d'une efficacité significative ni sur la survie globale ni sur la survie sans récurrence.

## **2.2.2 Indications**

Les indications de la chimiothérapie néo-adjuvante sont :

- Tumeurs non directement opérables (T4a, T4b et/ou N2 fixé) ;
- Tumeurs d'expression inflammatoire pour obtenir une réponse rapide sur les signes d'inflammation (T4d) ;
- Conservation mammaire.

## **2.2.3 Schémas des traitements systémiques néo-adjuvants : recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence 2011**

Les protocoles associant anthracyclines et docétaxel de manière séquentielle sont indiqués en situation néo-adjuvante. Un total de six à huit cycles est recommandé, avec du trastuzumab dès l'introduction du docétaxel (si tumeur HER-2 positive) <sup>3</sup>.

D'autres schémas sont également recommandés, en particulier chez les femmes qui ne peuvent pas recevoir d'anthracyclines :

- 6 cycles de docétaxel +/- trastuzumab selon sur-expression HER2 ;
- 6 cycles de docétaxel – carboplatine, +/- trastuzumab selon sur-expression HER2.

### 3 Le docétaxel

#### 3.1 Découverte et historique

En 1962, Barclay et *al.* ont mis en évidence qu'un extrait brut de *Taxus brevifolia* (if du Pacifique) montrait une activité cytotoxique importante sur les cellules KB<sup>†</sup>. Le principe actif de cet extrait a été isolé quatre ans plus tard par Wall et *al.* à partir de l'écorce séchée de l'if du Pacifique et identifié sous le nom de paclitaxel, chef de file de la famille des taxanes. Son activité anti-tumorale et son mécanisme d'action original ont conduit à une recherche plus approfondie. Toutefois, les rendements très faibles d'extraction à partir d'écorce d'if ont été une entrave au développement de la molécule. C'est au cours d'études sur l'hémisynthèse du paclitaxel que Pottier et *al.* ont identifié un intermédiaire plus puissant que le paclitaxel lui-même : le docétaxel (Fig. 7). Bien que la synthèse chimique totale du docétaxel ait été décrite, il est toujours produit à partir d'un composé intermédiaire, la 10-désacetylbaccatine III, présente en grande quantité dans les feuilles de l'if d'Europe (*Taxus baccata*)<sup>31</sup>.

Le docétaxel a été formulé avec un surfactant, le polysorbate 80, permettant sa solubilisation et donc son administration par voie intraveineuse<sup>32</sup>. Son développement clinique a repris dès 1987 avec des essais dès 1990 et une AMM en 1995, sous le nom de Taxotere<sup>®</sup>. Il est commercialisé en France depuis 1996<sup>4</sup>.

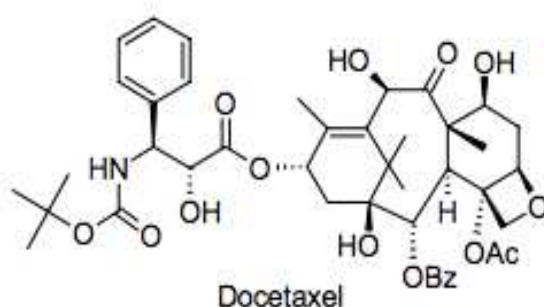


Figure 7. Formule développée du docétaxel.

#### 3.2 Mécanisme d'action

Les taxanes sont des substances actives interférant avec la tubuline dont les sous-unités forment les microtubules<sup>32</sup>. Ceux-ci composent le cytosquelette qui joue un rôle dans la détermination de la forme

<sup>†</sup> Les cellules KB sont des lignées de cellules cancéreuses du nasopharynx humain.

de la cellule, le déplacement d'organites tels que des vésicules de sécrétion ou des chromosomes durant la division cellulaire, et dans le mouvement de prolongements cellulaires spécialisés (cils, flagelles)<sup>6</sup>.

Leur action s'exerce essentiellement sur la formation et la fonctionnalité du fuseau mitotique : les taxanes forment un complexe avec la tubuline et se comportent comme des stabilisateurs du fuseau. La faculté d'auto-association / dépolymérisation des sous-unités est inhibée, avec pour conséquence un blocage de la division cellulaire au cours de la mitose. A noter que les autres fonctions cellulaires des microtubules peuvent être altérées : l'axone des neurones est particulièrement riche en microtubules pour assurer les fonctions d'exocytose des vésicules de neuromédiateurs au cours de la transmission synaptique, ce qui explique en partie les effets secondaires neurologiques fréquents.

Certains des effets pharmacologiques (bénéfiques et indésirables) ne peuvent pas être expliqués uniquement par le mécanisme de stabilisation des microtubules. Des travaux suggèrent une interaction des taxanes avec le processus de régulation de l'expression des gènes, comme l'induction par le paclitaxel du gène Cox-2, responsable d'une augmentation de la synthèse de prostaglandines impliquées dans les réactions d'hypersensibilité voire certaines myalgies<sup>33</sup>.

### 3.3 Pharmacocinétique du docétaxel

Après administration intraveineuse, le docétaxel est lié à plus de 92% aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide et certaines lipoprotéines<sup>34</sup>. La liaison à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide semble jouer un rôle important dans les variations interindividuelles de la fraction libre. Dans les études à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours, la distribution du docétaxel est décrite par un modèle à trois compartiments (tab. V). L'exposition au docétaxel est bien corrélée à la dose administrée puisque l'aire sous la courbe (AUC) augmente proportionnellement avec la dose. Le docétaxel est largement distribué aux tissus, avec un volume de distribution de 74 L/m<sup>2</sup>. Il ne diffuse pas dans le système nerveux central.

L'étude de la distribution du docétaxel grâce au marquage au <sup>14</sup>C a montré que 80% de la dose administrée était éliminée dans les fèces via la bile. Dans toutes les études de phase I, l'élimination urinaire dans les 24 heures était inférieure à 10%. Le docétaxel subit un métabolisme important puisque moins de 25% de la dose administrée est retrouvée dans les fèces sous forme inchangée. La majorité des métabolites présentent une activité cytotoxique très réduite. Cela suggère de nombreuses interactions médicamenteuses possibles.

**Tableau V. Paramètres pharmacocinétiques du docétaxel.**

Paramètres	Moyenne
Clairance corporelle totale (L/h/m <sup>2</sup> )	21*
Aire sous la courbe (AUC) de la concentration en fonction du temps (h.µg/mL)	2,8*
Volume de distribution initial (L/m <sup>2</sup> )	3,4
Volume de distribution à l'équilibre (L/m <sup>2</sup> )	73,8*
Demi-vies	
α (min)	4,5*
β (min)	38,3*
γ (h)	12,2*
Liaison protéique (%)	≥ 90
Excrétion urinaire au cours des 24 premières heures (%)	< 10
Excrétion fécale au cours des 48 premières heures (%)	≈ 80

\* Valeurs obtenues à partir de modèles non linéaires

D'autres études évoquent le rôle d'autres isoformes du cytochrome P450, mais toujours à un degré moindre. Certains travaux proposent des adaptations posologiques, non pas uniquement sur la base de la surface corporelle, mais aussi avec l'activité des cytochromes qui peut être évaluée par des mesures de l'érythromycine-N-déméthylée <sup>35</sup>.

Le rôle important du foie dans l'élimination du docétaxel nécessite des précautions d'emploi en cas d'atteinte hépatique. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précise qu'en cas d'élévation des enzymes hépatiques ALAT (ALanine Amino Transférase) et/ou ASAT supérieure à 1,5 fois la limite normale supérieure (LNS) ou des phosphatases alcalines (PAL) supérieures à 2,5 fois la LNS, la posologie doit être réduite de 25% soit 75 mg/m<sup>2</sup>. Pour des altérations plus graves du bilan hépatique (ASAT/ALAT > 3,5 fois la LNS ou PAL > 6 fois la LNS) ou dès lors que la bilirubinémie dépasse la LNS, aucune adaptation posologique n'est proposée puisque le docétaxel n'est plus recommandé <sup>4</sup>.

### 3.4 Indications thérapeutiques et posologies dans le cancer du sein

Le docétaxel a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cancer bronchique non à petites cellules, dans le cancer gastrique métastatique, dans le cancer des voies aéro-digestives supérieures de type épidermoïde, dans le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant et dans le cancer du sein <sup>4</sup>. La spécialité Taxotere® a été inscrite en 2005 sur la liste des médicaments remboursés en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) (décret du 24 août 2005). Son remboursement aux éta-

blissements de santé était soumis au respect du contrat de bon usage (CBU) et des référentiels publiés par l'Institut National du Cancer (INCA). Selon le référentiel de traitement des cancers du sein, en plus des indications de l'AMM, le Taxotere® pouvait être utilisé dans le cadre de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) reposant sur des données bibliographiques validées suggérant un rapport bénéfice/risque favorable. Les traitements séquentiels adjuvants et néo-adjuvants hors AMM ont bénéficié de ce PTT. La commercialisation de spécialités génériques de Taxotere® a contribué à faire baisser son coût d'acquisition pour les établissements de santé et le docétaxel a été radié de la liste en sus des GHS au 1<sup>er</sup> mars 2012.

Les indications thérapeutiques et posologies du docétaxel en traitement du cancer du sein sont présentées dans le tableau VI.

**Tableau VI. Indications thérapeutiques et posologies des schémas à base de docétaxel en traitement du cancer du sein.**

Associations docétaxel		Indications			Remarques	
Concomitante	Séquentielle	Néo Adj.	Méta. Posologie	Adj.		
Anthracycline + CTX			x	75 mg/m <sup>2</sup>		
Carboplatine	+/- Trastu		x	75 mg/m <sup>2</sup>	Si contre-indication aux anthracyclines	
CTX	+/- Trastu	x	x	75 mg/m <sup>2</sup>		
	Anthracycline + CTX	+/- Trastu	x	x	100 mg/m <sup>2</sup>	
	Anthracycline + CTX + 5-FU	+/- Trastu	x	x	100 mg/m <sup>2</sup>	
Capécitabine				x	75 mg/m <sup>2</sup>	Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline
Monothérapie				x	75 mg/m <sup>2</sup>	Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant
Anthracycline				x	75 mg/m <sup>2</sup>	Patientes non pré-traitées pour leur maladie métastatique
Trastuzumab				x	75 mg/m <sup>2</sup>	Sur-expression HER-2 chez les patientes non pré-traitées pour leur maladie métastatique

Adj. = Adjuvant ; Méta. = Métastatique ; Trastu. = trastuzumab ; CTX = Cyclophosphamide

L'utilisation du docétaxel en association à d'autres anticancéreux a conduit à une augmentation de la fréquence des effets indésirables de grade 3 et 4. Aussi dans tous les protocoles où il est administré en association à un autre anticancéreux, en situation adjuvante ou métastatique, la posologie du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup>, perfusé sur une heure tous les 21 jours. Dans les protocoles séquentiels en situation

adjuvante, la tolérance du docétaxel est meilleure, et la posologie est de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours. L'association au trastuzumab n'entraîne pas de réduction de posologie.

### 3.5 Contre-indications du docétaxel

Les contre-indications du docétaxel sont <sup>4</sup> :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (polysorbate 80, éthanol anhydre, acide citrique) ;
- un nombre initial de neutrophiles inférieur à 1 500/mm<sup>3</sup> ;
- une insuffisance hépatique sévère (absence de données disponibles).

### 3.6 Tolérance du docétaxel en traitement du cancer du sein

Une synthèse des toxicités survenues au cours d'un traitement d'un cancer du sein par docétaxel est présentée dans le tableau VII. Les premières évaluations du docétaxel en traitement du cancer du sein ont été faites en situation métastatique : Chevalier et *al.*, dans une étude de phase II, rapportent comme principales toxicités de grade 3 – 4 : la neutropénie (97%), la neutropénie fébrile (14%), l'alopecie (82%) et les nausées – vomissements (9%) <sup>36</sup>. Dans une autre étude rétrospective en situation métastatique, la neutropénie a représenté la majorité des effets toxiques avec 39% de grades 3 – 4 et 26% de neutropénies fébriles <sup>37</sup>.

En situation adjuvante, Martin et *al.* ont comparé l'association TAC versus l'association FAC. Seuls les effets indésirables survenus dans le groupe TAC avec une fréquence significativement supérieure au groupe de comparaison ont été retenus. La toxicité hématologique a été la plus fréquente avec 91% d'anémies, 71% de neutropénies dont 29% fébriles et 39% de thrombopénies. Toutefois, celle-ci a pu être potentialisée par l'association aux deux autres anticancéreux. Des fréquences importantes de toxicités cutanées (27% contre 18% dans le groupe comparateur) et unguéales (18,5%) ont été relevées dans cette étude <sup>38</sup>. L'étude de Joensuu et *al.* a comparé le docétaxel à la vinorelbine. Dans le bras monothérapie de docétaxel (n = 447), les effets indésirables de grade 3 – 4 les plus fréquents ont été les neutropénies (99%) dont 23% de neutropénies fébriles <sup>39</sup>. Dans l'étude de Roché et *al.*, les effets indésirables les plus fréquents ont été des neutropénies et des neutropénies fébriles, des onycholyses, des troubles digestifs, et rétentions hydrosodées <sup>25</sup>.



Les réactions allergiques sont décrites dans le RCP comme très fréquentes, soit une fréquence supérieure à 10% des patients traités, avec pour les grades 3 et 4 une fréquence de 5,3%. Ces réactions surviennent le plus souvent lors des deux premières perfusions et nécessitent une surveillance étroite des patients (voir plus loin) <sup>4</sup>.

**Tableau VII. Synthèse des toxicités survenues au cours du traitement du cancer du sein par docétaxel en situation adjuvante ou métastatique.**

Type de traitement	Adjuvant			Métastatique	
Type d'étude	Phase III * ‡ (n=744) <sup>38</sup>	Phase III * (n=447) <sup>39</sup>	Phase III § (n=1001) <sup>25</sup>	Phase II * (n=35) <sup>36</sup>	Rétrospective (n=870) <sup>37</sup>
Nombre de patients					
Source					
Posologie	75 mg/m <sup>2</sup> de docétaxel (associé à doxorubicine 50mg/m <sup>2</sup> et cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> )	100 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours suivis 3 cycles de FEC100	100 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours après 3 cycles de FEC100	100 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours	100 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours
Effet indésirable	Fréquence				
Anémie	91,5 (4,3)	66,5 (0,5)	0,7	0	3,6 (3,6)
Neutropénie	71,4 (65,5)	100 (98,5)	28,1	97 (97)	39 (39)
Neutropénie fébrile	28,8	23	11,2	14 (14)	26 (26)
Thrombopénie	39,4 (2)	3,7	-	0	3,4 (3,4)
Alopécie	-	98	82,6	82 (82)	-
Toxicité unguéale	18,5 (0,4)	55,9	10,3	-	6
Toxicité cutanée	26,5 (0,8)	55,6 (0,9)	-	9 (9)	6
Asthénie	80,8 (11,2)	91,2 (8,2)	-	-	-
Nausée	-	-	11,2	26 (9)	11
Stomatite	69,4	73,8 (2,7)	5,9	15	13 (5)
Vomissement	-	10,7 (0,5)	11	26 (9)	11
Diarrhée	35,2 (3,8)	-	-	9	10
Rétention hydrosodée	33,7	63,2 (1,6)	4,8	15	17
Myalgie	26,7	-	-	-	-
Neurotoxicité	25,5	49,7 (0,2)	-	18	13
Anorexie	21,6	-	-	-	-
Arthralgie	19,4	-	-	-	-
Phlébite	-	8,9	-	-	-
Allergie	13,4 (1,3)	11,7 (2)	-	-	-

\* Les nombres entre parenthèse rapportent les pourcentages des toxicité grades 3 et 4

‡ Sont rapportées seulement les fréquences significativement plus élevées dans le groupe traité par docétaxel (p < 0,05)

§ La cotation des effets toxiques n'était pas disponible.

Les profils de toxicité sont variables selon les études. Il est à noter que certaines ont été faites en situation adjuvante et d'autres en situation métastatique. Les patientes au stade métastatique sont plus susceptibles d'avoir des effets secondaires, ceci en raison de leur état général et des traitements antérieurs. D'autre part, le recrutement des patientes peut varier. Dans l'étude rétrospective de Chevallier et al. <sup>36</sup>, toutes les patientes ont été incluses quel que soit leur état général ou comorbidités alors que dans les études prospectives les patientes sélectionnées présentent le plus souvent un nombre limité de comorbidités et un "performance statut" entre 0 et 1.

Une prémédication par corticoïdes est indispensable dès la veille du traitement pour la tolérance digestive, immunologique, cutanée, et la rétention hydrosodée à laquelle s'ajoute le jour de l'administration des antiémétiques et éventuellement des antihistaminiques (anti H1 et anti H2) <sup>4</sup>. La toxicité unguéale peut être prévenue par l'utilisation de moufles réfrigérantes et l'utilisation d'un vernis au silicium opaque. L'administration en 1 heure permet l'utilisation de casque réfrigérant en vue de réduire l'alopécie. Enfin la toxicité cutanée peut être réduite par l'application d'émollients.

### **3.7 Précautions d'emploi du docétaxel**

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel : le nadir a été observé en médiane sept jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients pré-traités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté au-dessus de  $1\ 500/\text{mm}^3$ . En cas de neutropénie sévère ( $< 500/\text{mm}^3$  durant sept jours ou plus) après une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriées. Une prophylaxie primaire par facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) devrait être indiquée chez des patientes recevant le protocole TAC en traitement adjuvant du cancer du sein pour atténuer le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). En effet, ce protocole est associé à la survenue d'une neutropénie chez plus de 20% des patientes et a fait l'objet en 2006 d'une recommandation européenne (EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et américaine (ASCO (American Society of Clinical Oncology) en faveur d'une prophylaxie primaire par G-CSF <sup>4</sup>.

Des réactions d'hypersensibilité sont fréquemment observées. Les patients doivent être strictement surveillés, particulièrement pendant la première et la deuxième perfusion : ces réactions d'hypersensi-

bilité sévères peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docétaxel (hypotension, bronchospasme, etc.). Elles imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Des manifestations mineures (bouffées vasomotrices ou réactions cutanées localisées) sont également observées mais ne justifient pas l'interruption du traitement <sup>4</sup>.

Concernant les réactions cutanées, les cas d'érythèmes cutanés localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds) accompagnés d'œdème et suivis de desquamation nécessitent l'interruption temporaire ou définitive du traitement par docétaxel <sup>4</sup>.

Du fait d'une rétention hydrique possible, les patients présentant une pleurésie, une péricardite, une ascite ou encore une insuffisance cardiaque devront être particulièrement surveillés <sup>4</sup>.

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose voire la suspension du traitement <sup>4</sup>.

Des mesures contraceptives doivent être prises à la fois chez les hommes et les femmes en cours de traitement et poursuivies chez les hommes au moins 6 mois après la fin du traitement <sup>4</sup>.

### **3.8 Formulation galénique du docétaxel dans la spécialité Taxotere**

Les taxanes sont des composés très peu hydrosolubles, avec une solubilité dans l'eau inférieure à 0,01 mg/mL (entre 6 et 7 µg/mL), les rendant inutilisables en l'état pour une administration intraveineuse. Le docétaxel se présente sous forme d'une poudre blanche. Il se dissout dans des solvants apolaires comme le dichlorométhane (77 mg/mL), le polyéthylène-glycol 400 (41 mg/mL), l'éthanol (52 mg/mL) ou le Cremophor EL® (41 mg/mL) <sup>31</sup>. La formulation de ce médicament a donc fait l'objet de nombreuses études.

La formulation de la spécialité Taxotere® a été modifiée deux fois depuis le début de son utilisation. Dans les essais cliniques de phase I, le docétaxel était présenté sous forme d'une solution à diluer pour perfusion à la concentration de 15 mg/mL dans un mélange 50/50 (v/v) de polysorbate 80 et d'éthanol <sup>40</sup>. Cependant au cours des augmentations progressives des doses pendant les essais de phase I, certains effets indésirables dus à la présence de l'éthanol comme excipient ont nécessité un changement de formulation <sup>40</sup>.

### 3.8.1 Excipients commun aux deux présentations de Taxotere® commercialisées

#### 3.8.1.1 Polysorbate 80

Le polysorbate 80 ou Tween® 80 est un tensio-actif non ionique (Fig. 8) permettant une solubilisation du docétaxel <sup>41</sup>. Il se présente sous forme d'une solution de couleur légèrement ambrée et visqueuse, composée principalement de polyoxyéthylène-20-sorbitanomonoléate qui est structurellement proche d'un polyéthylenglycol (Fig. 8). En milieu aqueux, le polysorbate 80 est capable de former des micelles, avec une concentration seuil de 0,01% (m/v). Il est utilisé pour la formulation du docétaxel.

Plusieurs études récentes suggèrent une activité pharmacologique de cet excipient responsable de la survenue d'effets indésirables. Dans une revue de la littérature, Ten Tije et *al.* rapportent des réactions aiguës d'hypersensibilité <sup>41</sup>. En effet, dans le cas de l'étoposide, des patients allergiques à la présentation intraveineuse ont bien toléré la forme orale exempte de cet excipient. Le Tween® 80 est composé majoritairement de polysorbate 80, mais des résidus d'acide oléique peuvent être présents. Cette molécule étant très fortement allergène, sa présence pourrait être une explication à ces réactions. Cela suggère donc un rôle possible de cet excipient dans les réactions d'hypersensibilité observées avec Taxotere®.

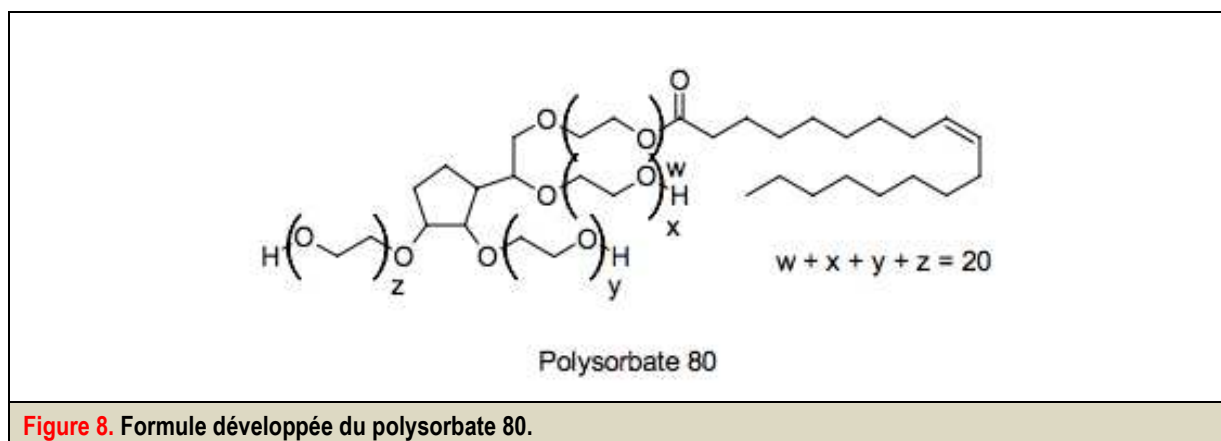
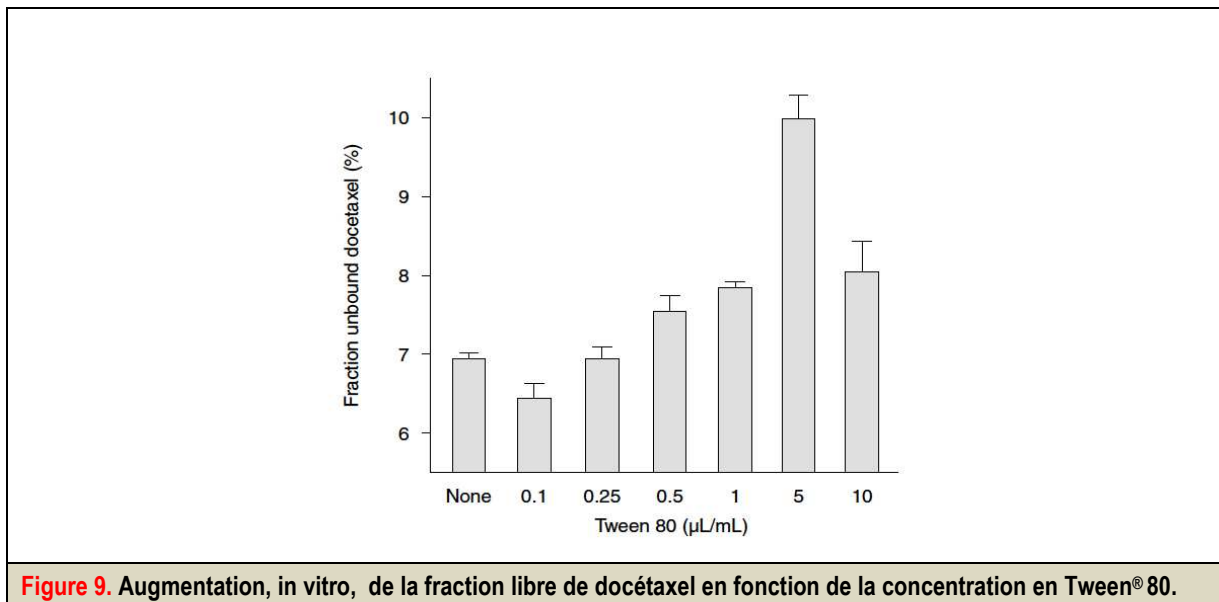


Figure 8. Formule développée du polysorbate 80.

D'autres travaux suggèrent des interactions d'ordre pharmacocinétique du polysorbate 80 avec le docétaxel conduisant à une augmentation de sa fraction libre plasmatique (Fig. 9). Le mécanisme à la base de cette augmentation pourrait être la formation de complexes avec l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide et l'albumine ce qui rendrait la liaison du docétaxel saturable. D'autres auteurs formulent l'hypothèse que le métabolisme du polysorbate 80 par les estérases sanguines occasionne un relargage d'acide oléi-

que susceptible de déplacer la liaison plasmatique du docétaxel. Des observations similaires ont été faites pour d'autres principes actifs fortement liés à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide tels que le disopyramide ou le propranolol <sup>42</sup>.



Le polysorbate 80 est également connu pour induire un relargage de di(2-éthyl-hexyl)phthalate (DEHP) à partir des dispositifs médicaux contenant du polychlorure de vinyle (PVC) dont les poches de solvant utilisées pour le diluer <sup>43</sup>. Aucune recommandation ne figure dans le résumé des caractéristiques produit de Taxotere® quant aux matériaux à utiliser ou à éviter pour le conditionnement de la solution pour perfusion <sup>4</sup>. Toutefois, M. Dalle et *al.* ont montré un relargage significatif de DEHP pendant la durée recommandée d'utilisation de la poche (fixée dans le RCP à 4 heures) <sup>43</sup>. L'extrapolation à partir de données animales suggère une toxicité du DEHP, avec un potentiel carcinogène sur le foie et le testicule. La présence de cet excipient nécessite de ne pas utiliser de poches contenant du PVC et de préférer un matériel ne contenant pas de DEHP.

### 3.8.1.2 Éthanol

L'éthanol ou alcool éthylique est un liquide volatil et incolore. Il est employé comme solvant ou comme conservateur dans les spécialités pharmaceutiques <sup>44</sup>. Sa présence dans la spécialité Taxotere® permet d'obtenir une émulsion dans une solution aqueuse des micelles de polysorbate 80 contenant le docétaxel. L'éthanol est un excipient à effet notoire notamment pour les personnes souffrant

d'alcoolisme, de trouble du métabolisme hépatique, d'épilepsie, chez la femme enceinte, allaitante et les enfants. Il peut également altérer la vigilance.

Au cours du changement de formulation de la spécialité Taxotere<sup>®</sup>, la quantité d'éthanol a été significativement augmentée (voir plus loin). Toutefois, les études précliniques et toxicologiques qui ont été conduites dans le cadre de la modification de l'AMM de Taxotere<sup>®</sup> n'ont pas montré d'impact de ce changement sur les données toxicologiques et pharmacologiques <sup>45</sup>.

### 3.8.2 Taxotere<sup>®</sup> 1 Flacon : présentation galénique initiale

Taxotere<sup>®</sup> était présenté initialement sous forme de deux flacons. Le premier contenait le docétaxel concentré (40 mg/mL) tamponné par de l'acide citrique dans une solution très visqueuse de polysorbate 80 de couleur brun-jaune (solution non aqueuse) <sup>4</sup>. Le second renfermait une solution aqueuse d'éthanol à 13% (v/v). Le transfert de cette solution dans la solution concentrée permettait la formation d'une émulsion relativement homogène après agitation manuelle par renversements répétés pendant au moins 45 secondes suivis de 5 minutes de repos à température ambiante. La solution obtenue (prémélange) était à une concentration adaptée pour prélever la dose nécessaire au patient (10 mg/mL). Le volume nécessaire à la dose du patient était prélevé et transféré dans une poche de chlorure de sodium 0,9% (m/v) ou de glucose 5% (m/v), sans dépasser la concentration maximale de 0,74 mg/mL.

Cette formulation présentait plusieurs limites. La présence d'un tensio-actif rendait la solution très moussante. L'étape intermédiaire de pré-mélange allongeait le temps de préparation. Dans l'étude RELIUS, la préparation des poches de perfusion de docétaxel a été évaluée. La médiane du temps de préparation était de 7,8 minutes [5,5 à 17,4 min] <sup>46</sup>. D'autre part, cette formulation de Taxotere<sup>®</sup> conduisait à la formation de micelles sursaturées en docétaxel et parfois une précipitation dans le prémélange ou dans la poche à perfuser <sup>46</sup>. Cette précipitation était également retrouvée par l'équipe Dalle *et al.* au cours de l'étude de la conservation du docétaxel dans des poches de chlorure de sodium à 90 mg/mL <sup>48</sup>. Cette instabilité physique justifiait une durée de stabilité limitée à 4 heures des poches pour perfusion lorsqu'elles étaient conservées à température ambiante <sup>4</sup>. Par ailleurs, plusieurs facteurs ont été identifiés dans la survenue de ces réactions de précipitation : mauvaise manipulation du prémélange ou des poches de perfusion, injections multiples dans la poche de perfusion, non-respect de la concentration maximale ou mauvaises conditions de conservation <sup>49</sup>. D'autres auteurs suggèrent également que les conditions de manipulation, en particulier l'agitation des poches (qui peut survenir notamment lors des étapes de transport) est impliquée dans la formation de précipités <sup>47</sup>.

### 3.8.3 Taxotere® 2 flacons : nouvelle formule et préparation

Mi-2010, la présentation de Taxotere® a changé avec un seul flacon de solution de docétaxel à 20 mg/mL prête à diluer dans une poche de solvant pour perfusion. La préparation a été simplifiée grâce à la suppression de l'étape de pré-dilution, une réduction de la formation de mousse et un prélèvement de la dose facilité. La composition qualitative de cette nouvelle formulation n'a pas été modifiée : on retrouve le polysorbate 80, l'acide citrique et l'éthanol <sup>4</sup>. Le polysorbate 80 et l'éthanol sont aux concentrations respectives de 0,54 g/mL et 0,395 g/mL. Le rapport polysorbate 80 / docétaxel a été conservé. La concentration de la solution a été doublée par rapport à la concentration finale de l'ancien pré-mélange. Le volume à prélever pour une dose équivalente est donc diminué de moitié. Sur le plan quantitatif, la quantité d'éthanol est 2,2 fois plus élevée. La polarité de la solution a été diminuée, améliorant la dissolution du docétaxel, la stabilité de l'émulsion, et a permis d'obtenir une solution vraie <sup>4</sup>. Pour une femme de 1,7 m<sup>2</sup> de surface corporelle, à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup>, la quantité d'éthanol administrée est de 3,3 g alors qu'elle était de 1,6 g avec l'ancienne formule. Les modalités de dilution restent inchangées avec une concentration de 0,74 mg/mL à ne pas dépasser et une durée de conservation de 6 heures à température ambiante (inférieure à 25°C) <sup>4</sup>.

L'intérêt de cette nouvelle formule dans la préparation a été démontré <sup>46</sup>. La durée de préparation des poches de perfusion (n = 57) a significativement été baissée, avec une médiane à 2,3 minutes soit une réduction de temps de 6,86 minutes (p < 0,001). Le matériel nécessaire a été réduit puisqu'il n'y a plus d'étape intermédiaire. Enfin, les 298 poches préparées dans l'étude RELIUS avec Taxotere® nouvelle formule n'ont pas présenté de précipitation ni de changement de couleur <sup>46</sup>. Cette étude souffre toutefois d'un manque de sensibilité : la recherche à l'œil nu de cristaux ne permet pas une détection optimale face à des techniques comme la turbidimétrie.

### 3.8.4 Bioéquivalence des deux formulations de Taxotere®

La bioéquivalence des deux formulations a été démontrée et validée par la commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (CHMP) à partir d'une étude de la taille des micelles de docétaxel et de sa solubilité <sup>45</sup>. L'hypothèse présentée pour justifier ces études limitées était la relation entre la pharmacocinétique et les aspects des micelles formées avec le docétaxel, lesquels sont liées au rapport docétaxel/ polysorbate 80. En effet, lors des essais de phase I, un premier changement de formulation ne portant uniquement sur la teneur en éthanol est intervenu et les deux médicaments avaient été considérés comme bio-équivalents <sup>9</sup>. La nouvelle formulation a donc été mise au point avec des

concentrations équivalentes en docétaxel et polysorbate 80 pour obtenir des micelles identiques. Une étude comparative de la taille des micelles dans des solutions à perfuser préparées avec les deux présentations de Taxotere® n'a pas mis en évidence de différence sur la formation des micelles, ni leur solubilité, ni leur taille <sup>45</sup>.

Concernant l'augmentation de la teneur en éthanol, l'étude des micelles a démontré qu'elle n'a pas affecté la solubilité du docétaxel. Le laboratoire a également fourni des résultats qui ne mettent pas en évidence de relargage accru du docétaxel de ses micelles dans la forme 1 flacon par rapport à la forme 2 flacons initiale.

Le laboratoire a également fourni quatre études non-cliniques d'évaluation de l'équivalence : trois études toxicologiques et une étude pharmacologique. Une des études a été effectuée sur le lapin pour comparer le profil de toxicité. Les trois autres ont été effectuées *in vitro* : démonstration de la compatibilité avec le sang total humain, le plasma humain et maintien de l'activité anti-tumorale sur des cellules tumorales de mélanome chez la souris de la lignée B16. Ces quatre études ont confirmé l'équivalence des deux formes en termes de tolérance et d'activité anti-tumorale.

Les résultats de ces études physico-chimiques et biologiques ont suffi à la validation de la bioéquivalence des deux formes. Aucune étude clinique n'a été demandée au laboratoire dans la mesure où il était peu probable qu'avec une différence entre les deux formulations ne portant que sur la teneur en éthanol, les propriétés pharmacologiques du docétaxel soient modifiées <sup>45</sup>.

### **3.8.5 Pharmacovigilance et nouvelle formulation de Taxotere®**

Le changement de formulation de Taxotere® s'est accompagné d'une élévation inhabituelle des signaux de pharmacovigilance au niveau européen. Les autorités sanitaires françaises ont informé les professionnels de santé de l'augmentation des effets indésirables depuis ce changement. La lettre de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé, ex Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS)) datée de février 2012 rapporte une fréquence plus importante des effets indésirables, principalement dose-dépendants <sup>5</sup>.

Le système de pharmacovigilance est basé sur la notification spontanée et est affecté d'un taux élevé de sous-notification puisque seulement 6 à 10% des effets indésirables seraient déclarés <sup>49</sup>. L'ampleur de cette augmentation des effets indésirables pourrait donc être sous-estimée.



Suite à cette alerte, le laboratoire qui commercialise la spécialité Taxotere® a effectué une étude comparative *in vitro* de la concentration en docétaxel sur 120 poches après reconstitution de l'ancienne formulation (Taxotere® 2 flacons, 60 poches) ou nouvelle formulation (Taxotere® 1 flacon, 60 poches) <sup>5</sup>. La dose moyenne obtenue après reconstitution selon les recommandations a été plus élevée de 1,01% avec la forme 1 flacon qu'avec celle obtenue avec la forme 2 flacons. Cette variation est dans les normes admises pour la spécialité Taxotere® qui sont de +/- 5% de la concentration théorique pour les deux formes. Il ne peut être exclu que ceci puisse expliquer l'augmentation du taux de notification. Toutefois, cette détermination de la dose administrable ne semble pas avoir été réalisée en condition réelle d'utilisation du médicament. Or le strict respect du mode d'emploi de l'ancienne formulation de Taxotere® était indispensable pour obtenir la dose exacte. Les conditions de préparation des poches de docétaxel dans les établissements hospitaliers peuvent être variables et la reproductibilité de la dose administrable a pu en être affectée.

Cette information a été complétée par une nouvelle mise en garde concernant le doublement de la concentration en docétaxel de la solution à prélever. Le rapport bénéfice/risque de ce médicament est toujours considéré comme favorable.



**Partie 2**

**Étude Clinique**



## 1 Introduction

En pratique clinique quotidienne dans notre centre, il semblait que le docétaxel soit moins bien toléré depuis le passage à la forme 1 flacon. Les différentes toxicités observées amèneraient à des réductions de doses plus fréquentes qu'avec l'ancienne présentation. Afin d'étayer ces observations, le profil de toxicité des deux présentations de Taxotere<sup>®</sup> a été comparé à travers une étude observationnelle rétrospective. L'objectif principal était de comparer l'incidence des réductions de dose du docétaxel prescrit en situation adjuvante ou néo-adjuvante chez des patientes atteintes de cancer du sein selon la formulation Taxotere<sup>®</sup> 2 flacons ou Taxotere<sup>®</sup> 1 flacon. L'objectif secondaire est une étude descriptive de l'incidence et du grade de ces effets secondaires.

## 2 Patientes et méthode

### 2.1 Population étudiée

Toutes les patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante comportant du docétaxel pour un cancer du sein localisé traitées au GHDCSS entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 (mise en place du logiciel CHIMIO<sup>®</sup> et de l'informatisation du circuit des anticancéreux) et le 30 novembre 2011 (remplacement de Taxotere<sup>®</sup> par un médicament générique) ont été incluses dans l'étude. La liste des patientes a été établie à partir des inclusions effectuées dans logiciel CHIMIO<sup>®</sup> (Computer Engenering) au cours de cette période.

Deux groupes de patientes ont été individualisés selon leur date d'inclusion et la présentation de Taxotere<sup>®</sup> :

- Patientes traitées par Taxotere<sup>®</sup> 2 flacons (T2F) : inclusions du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 1<sup>er</sup> mars 2010, Taxotere<sup>®</sup> 2 flacons ayant été disponible dans l'établissement jusqu'en mai 2010 ;
- Patientes traitées par Taxotere<sup>®</sup> 1 flacon (T1F) : inclusions du 1<sup>er</sup> juin 2010 jusqu'au 30 novembre 2011, Taxotere<sup>®</sup> 1 flacon ayant été disponible de mai 2010 jusqu'à janvier 2012.

Les patientes ayant reçu les deux formes de Taxotere<sup>®</sup> (chevauchement des deux marchés pendant leur inclusion) ont été exclues de l'étude par une fenêtre de 3 mois dans les dates d'inclusion.

Les patientes HER2+++ ayant bénéficié d'un traitement par trastuzumab en association au docétaxel n'ont pas été incluses dans l'étude.

Pour chaque patiente, les caractéristiques tumorales (type histologique, stade SBR, stade T, stade N, expression des récepteurs hormonaux et du récepteur HER-2, caractère "triples négatives" (sous type "basal-like" n'exprimant ni les récepteurs hormonaux, ni HER-2)), les caractéristiques démographiques (âge, taille, poids, surface corporelle), les caractéristiques biologiques initiales (perturbation du bilan hépatique, clairance de la créatinine estimée par la formule MDRD, albuminémie) et la nature du traitement (adjuvant ou néo-adjuvant) ont été relevées à partir de leur dossier médical (comptes-rendus médicaux, opératoires, biologiques, anatomo-pathologiques, observations médicales, etc.).

## 2.2 Traitements reçus

### 2.2.1 Chimiothérapie

Les patientes incluses avaient comme projet thérapeutique en situation adjuvante ou néo-adjuvante une chimiothérapie séquentielle comprenant 3 ou 4 cures d'EC100 ou FEC 100 suivies de 3 à 4 cures de docétaxel. Les schémas EC100 (ou FEC 100) étaient administrés par voie veineuse tous les 21 jours avec 600 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide J1, 100 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine J1 (et 600 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracile J1). Le schéma docétaxel comprend une perfusion tous les 21 jours de 100 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel. Les doses de chimiothérapie ont été calculées par le logiciel CHIMIO® en fonction de la surface corporelle estimée selon la formule de Dubois :

$$\text{Surface Corporelle (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Taille (cm)}^{0,725} \times \text{Poids (kg)}^{0,425}$$

### 2.2.2 Traitements de support

Une prémédication standardisée par corticoïdes (prednisone orale, 50 mg matin et soir) était débutée la veille, suivie par une dose de 120 mg de méthylprednisolone intraveineuse le jour de l'administration et poursuivie par voie orale le lendemain (prednisone orale, 50 mg matin et soir). Les patientes recevaient également 8 mg d'ondansetron en perfusion intraveineuse de 30 minutes avant la chimiothérapie. Par ailleurs, les patientes portaient un casque et des moufles réfrigérants pendant la perfusion de docétaxel afin de réduire la sévérité de l'alopécie et de la toxicité unguéale. Un vernis opaque était systématiquement conseillé aux patientes en prévention de la toxicité unguéale.

En accord avec les recommandations de l'EORTC publiées en 2006 et reprises dans le RCP de Taxotere®<sup>4</sup>, aucun facteur de croissance granulocytaire (GCSF) ni érythropoïétine n'était prescrit en prophy-

laxie primaire. Les GCSF étaient prescrits en prophylaxie secondaire pour toute patiente avec un antécédent de neutropénie fébrile au cours du traitement par anthracycline ou docétaxel.

### **2.3 Critère principal : étude de la dose-intensité**

Les données liées aux modifications de la dose de docétaxel reçue ont été recueillies à partir des prescriptions dans le logiciel CHIMIO®. Ont été relevées les diminutions de dose, les cycles décalés, les modifications du schéma de chimiothérapie et les arrêts prématurés de traitement. Le critère principal de l'étude est le calcul du rapport (Dose Totale reçue) / (Dose Totale prévue) pour chacune des patientes au sein des deux cohortes. Les arrêts de traitements prématurés ont été comptés comme des réductions de posologies de 100%.

### **2.4 Critère secondaire : comparaison des toxicités**

L'objectif secondaire de l'étude est la description des effets indésirables imputables au docétaxel. Le recueil des toxicités a été effectué de manière rétrospective, à partir des dossiers patients (observations, comptes-rendus médicaux, résultats biologiques). Pour chaque intercure, les informations concernant les effets indésirables ont été relevées et gradées selon l'échelle de cotation des effets toxiques aigus et subaigus des anticancéreux "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.0"<sup>50</sup>. Les toxicités hématologiques étaient relevées sur les numérations formules sanguines (NFS) effectuées la veille de la chimiothérapie ou en cas de fièvre (pas de NFS systématique en intercure). Les effets indésirables qui sont survenus plusieurs fois avec le même grade chez une patiente n'ont été comptés qu'une seule fois. Dans le cas où le grade s'est aggravé, une seconde occurrence a été comptée.

### **2.5 Analyse statistique**

Le logiciel utilisé pour la collecte et le traitement des données était le logiciel Excel® (Microsoft, 2003). La comparaison des variables continues a été effectuée par le test de Student après vérification des hypothèses de normalité et d'égalité des variances. Pour les variables ne répondant pas à ces deux conditions, le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé.

Les comparaisons de fréquences et de proportions ont été effectuées selon le test du Chi-2 lorsque les effectifs étaient supérieurs à 5, avec la correction de Yates pour les effectifs entre 3 et 5 et par le test Exact de Fisher pour les effectifs inférieurs à 3. Pour tous les tests, le risque  $\alpha$  était de 5% et les résul-

tats ont été considérés comme significatifs pour une valeur de  $p \leq 0,05$ . Le logiciel utilisé pour ces statistiques était le logiciel XLSTAT (Addnisoft, 2011).

### 3 Résultats

#### 3.1 Description de la population

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 30 novembre 2011, 107 patientes ont reçu du docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en traitement d'un cancer du sein localisé en situation adjuvante ou néo-adjuvante. Parmi elles, 43 ont été traitées par T2F et 64 par T1F. Dix patientes ont été exclues de l'étude : 4 dans la cohorte T2F (9,3%) et 6 dans la cohorte T1F (9,4%) (Tab. VIII). En effet :

- 5 patientes étaient décédées et leur dossier n'était plus disponible aux archives de l'établissement ;
- 4 patientes étaient traitées en situation métastatique par docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alors que l'inclusion informatique avait été faite dans le protocole docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> monothérapie (avec une réduction de posologie de 25%) ;
- 1 patiente sur-exprimant HER-2 avait été traitée par docétaxel-trastuzumab (deux inclusions distinctes au lieu du protocole d'association docétaxel-trastuzumab prévu dans le logiciel).

**Tableau VIII. Patientes exclues de l'étude et motifs d'exclusions.**

	T2F	T1F	p
	<i>Nb. Patientes (pourcentage des patientes)</i>		
Nombre de patientes initial	43	64	
Nombre de patientes exclues	4 (9,3 %)	6 (9,4 %)	0,99
Décédées	3 (7,0 %)	2 (3,1 %)	
Stade métastatique	1	3	
Co-prescription trastuzumab		1	
Nombre final de patientes	39	58	

Les patientes étudiées se répartissaient ainsi : 39 dans le groupe T2F et 58 dans le groupe T1F, soit un rapport de 2 : 3 (Fig. 10).

Les caractéristiques physiques des patientes (âge moyen, poids, taille et surface corporelle) ne différaient pas entre les deux groupes (Tab. IX).

Certaines caractéristiques biologiques différaient :

- La proportion de patientes présentant une baisse de la clairance de la créatinine était plus importante dans le groupe T2F ;



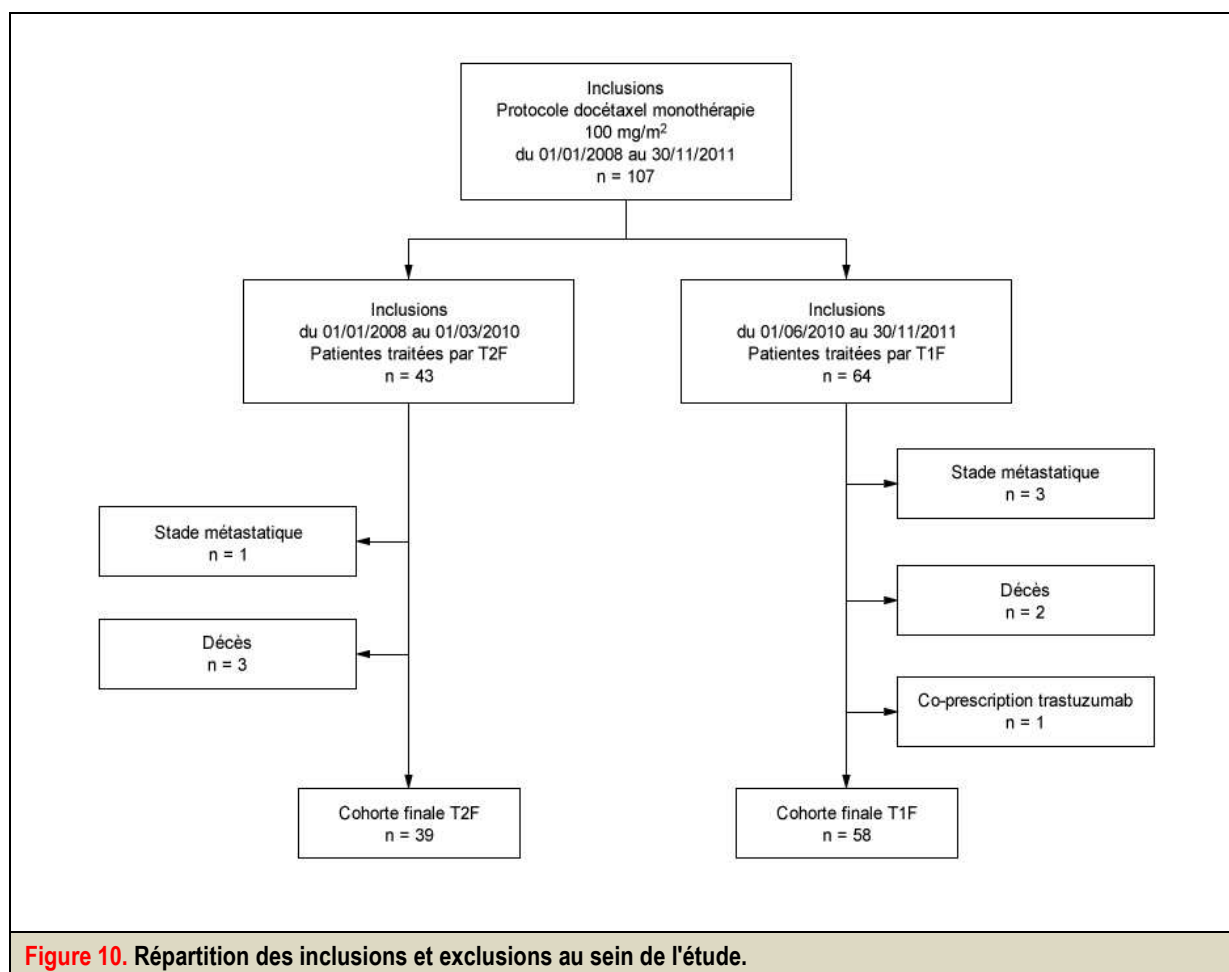


Figure 10. Répartition des inclusions et exclusions au sein de l'étude.

Tableau IX. Caractéristiques cliniques des patientes.

Caractéristiques cliniques	T2F (n = 39)	T1F (n = 58)	p
<b>Caractéristiques physiques</b>			
Age moyen (ans)	57,8	55,3	0,44
Poids moyen (kg)	64,0	66,2	0,87
Taille moyenne (cm)	161,6	162,9	0,85
Surface corporelle moyenne (m <sup>2</sup> )	1,66	1,70	0,89
<b>Caractéristiques biologiques</b>			
<i>Nb. Patientes (pourcentage des patientes)</i>			
Clairance de la créatinine < 60 ml/min	5 (13)	2 (3)	0,08
Albuminémie < 35 g/L	3 (7)	4 (7)	0,103
Albuminémie manquante	9 (23)	28 (48)	-
Bilan hépatique normal	31 (80)	49 (84)	0,52
Cholestase hépatique	7 (18)	4 (7)	-
Cytolyse hépatique	1 (2)	4 (7)	-
Atteinte hépatique mixte*	0	1 (2)	-

\* définie par l'association d'une cytolysse et d'une cholestase

<b>Tableau X. Caractéristiques tumorales.</b>					
<b>Caractéristiques tumorales</b>	<b>T2F (n = 39)</b>		<b>T1F (n = 58)</b>		<b>p</b>
	<i>Nb. Patientes (pourcentage des patientes)</i>				
<b>Type histologique</b>					0,85
Carcinome Canalaire infiltrant (CCI)	33	(85)	49	(84)	
Carcinome Lobulaire infiltrant (CLI)	6	(15)	8	(14)	
Carcinome Mixte infiltrant (CMI)	0		1	(2)	
<b>Grade SBR</b>					0,43
I	7	(18)	10	(17)	
II	25	(64)	31	(53)	
III	7	(18)	17	(30)	
<b>Taille Tumorale</b>					0,64
Stade T1	13	(33)	27	(47)	
Stade ≥ T2	26	(67)	31	(53)	
<b>Envahissement ganglionnaire</b>					0,39
Stade N0	5	(13)	11	(19)	
Stade N1	24	(62)	41	(71)	
Stade ≥ N2	10	(25)	6	(10)	
<b>Expression des récepteurs hormonaux</b>					0,30
RH +	33	(85)	53	(91)	
RH -	6	(15)	5	(9)	
<b>Expression d'HER-2</b>					
HER-2 négative	38	(97)	58	(100)	
HER-2 positive	1		0		
<b>Tumeurs triples négatives</b>	4	(10)	5	(9)	

- La proportion de patientes pour lesquelles la valeur de l'albuminémie était manquante était plus importante dans le groupe T1F. Toutefois, la comparaison de la proportion de patientes présentant une albuminémie inférieure à 35 g/L au sein des patientes pour lesquelles ce paramètre a été dosé n'a pas mis en évidence de différence significative.

L'étude des bilans hépatiques n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

Les caractéristiques tumorales de chaque groupe (type histologique, grade histo-pronostique SBR, stade TN, expression des récepteurs hormonaux, expression d'HER-2 ou caractère triple négatif) sont présentées dans le tableau X. Elles n'ont présenté aucune différence significative.

### 3.2 Modalités des chimiothérapies reçues

Les modalités des chimiothérapies reçues sont présentées dans le tableau XI. La répartition des traitements adjuvants et néo-adjuvants dans les deux groupes ne présente pas de différence significative. Avant de recevoir le traitement par docétaxel, toutes les patientes avaient reçu un protocole incluant une anthracycline : l'épirubicine, selon les protocoles EC 100, FEC 100 ou EC 75. Toutes les inclusions avaient été faites pour un nombre de cycles prévus de trois ou quatre, avec une moyenne pour le groupe T2F de 3,7 cycles et de 3,6 cycles dans le groupe T1F (différence non significative).

<b>Tableau XI. Modalités des chimiothérapies reçues.</b>					
<b>Modalités des chimiothérapies reçues</b>	<b>T2F (n = 39)</b>		<b>T1F (n = 58)</b>		<b>p</b>
	<i>Nb. Patientes (pourcentage des patientes)</i>				
<b>Traitements adjuvants/néo-adjuvants</b>					
Adjuvants	27	(69)	43	(74)	0,6
Néo-adjuvants	12	(31)	15	(26)	
<b>Protocole précédent</b>					
EC 100	38	(97)	52	(90)	
FEC 100			5	(8)	
EC 75	1	(3)	1	(2)	
<b>Nombre moyen de cycles prévus</b>	3,6		3,7		0,8

### 3.3 Toxicité de la chimiothérapie

#### 3.3.1 Etude de la dose-intensité

Les résultats des paramètres caractérisant la dose-intensité sont présentés dans le tableau XII. La moyenne des rapports Dose Totale reçue / Dose Totale prévue dans le groupe T1F est significativement inférieure à celle du groupe T2F (0,95 vs. 0,83,  $p = 0,028$ ).

La proportion de cycles annulés a été significativement plus élevée dans le groupe T1F par rapport au groupe T2F (2,1 % vs. 11,9%,  $p < 0,028$ ), tout comme le nombre de patientes n'ayant pas reçu la totalité de la dose de docétaxel prévue (8 % vs. 28% ( $p = 0,015$ )).

<b>Tableau XII. Etude de la dose-intensité.</b>					
Paramètres de la dose intensité	T2F (n = 39)		T1F (n = 58)		p
	<i>Nb. Patientes (pourcentage des patientes)</i>				
<b>Rapport Dose Totale reçue / Dose Totale prévue</b>	0,95		0,83		<b>0,028</b>
<b>Annulations de cycles</b>					
Nombre de cycles prévus	142		210		
Nombre de cycles annulés	3	(2)	25	(12)	<b>0,0017</b>
Nombre de cycles administrés	139		185		
Nombre de patientes n'ayant pas reçu le nombre de cycles prévus	3	(8)	16	(28)	<b>0,03</b>
<b>Réductions de posologie</b>	16	(12)	34	(18)	0,09
<b>Intercures</b>					
Durée moyenne	21,6		21,4		0,26
Nombre de reculs de cycles	15	(11)	24	(13)	0,55

Dans le groupe T2F, toutes les patientes ont reçu au moins 3 cycles de docétaxel et aucune chimiothérapie de remplacement n'a été prescrite.

Dans le groupe T1F, l'étude chronologique des annulations de cycles a montré :

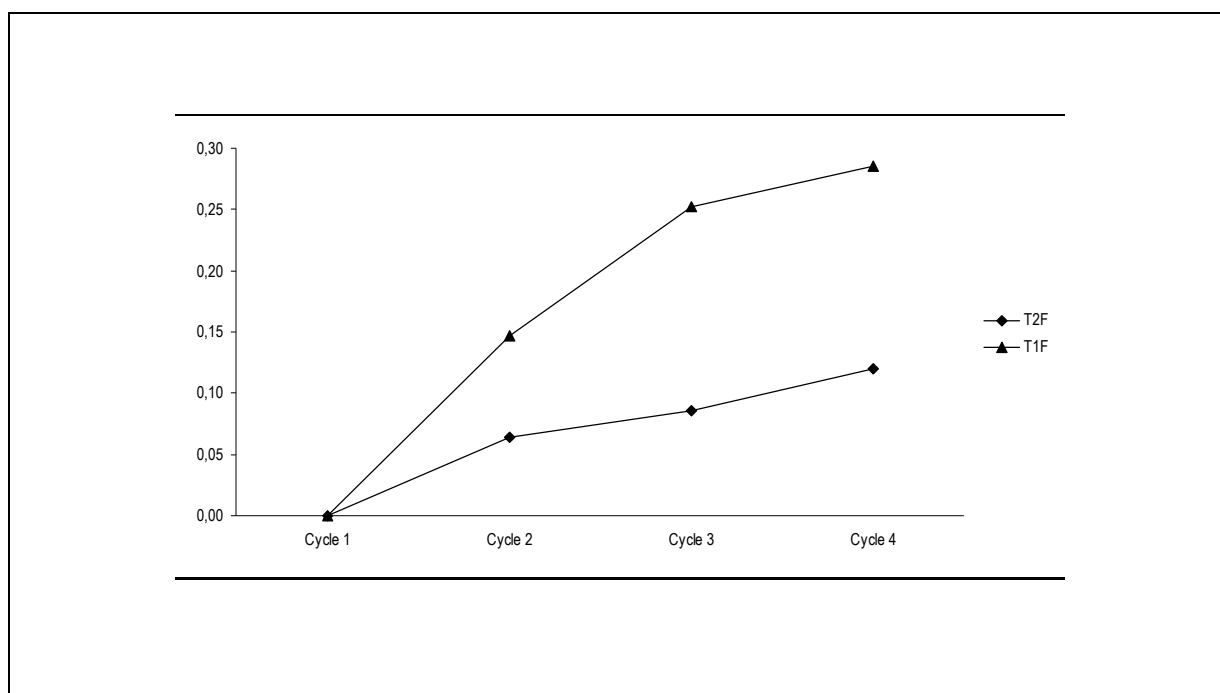
- - 7 arrêts avant le second cycle ;
- - 4 avant le troisième cycle ;
- - 7 avant le quatrième cycle.

Au total, 11 patientes ont reçu moins de 3 cycles de docétaxel et 7 d'entre elles ont reçu une chimiothérapie en remplacement :

- administrations de cycles supplémentaires d'EC 100 pour 6 patientes ;
- remplacement par 3 cycles de paclitaxel hebdomadaire à la posologie de 90 mg/m<sup>2</sup> pour une patiente.

Les réductions de posologies (hors arrêt de traitement) ont été plus fréquentes dans le groupe T1F, mais cette différence est à la limite de la significativité. L'incidence cumulée des réductions de posologies en fonction du nombre de cycles a été significativement augmentée avec T1F (Fig. 11).

Les reculs de cycle (administrations de docétaxel séparées de plus de 21 jours), n'ont pas été plus fréquents dans l'un des deux groupes. La durée moyenne des intercures est identique dans les deux groupes.



**Figure 11. Incidence cumulée des réductions de posologies \* §.**

\* Nombre de réductions de posologies rapportées au nombre d'administrations prévues pour chaque cycle.

§ Les traitements arrêtés pour toxicité ont été comptés comme une réduction de posologie de 100%.

### 3.3.2 Étude des toxicités

Les résultats de l'étude des toxicités sont présentés dans le tableau XIII. Dans le groupe T2F, 127 effets indésirables ont été relevés contre 260 dans le groupe T1F. Au moins un effet indésirable est survenu chez 93% des patientes dans le groupe T2F et chez 92% des patientes dans le groupe T1F ( $p = 0,61$ ). L'étude a montré une augmentation significative des toxicités cutanées et neurologiques (respectivement 15,4 % vs. 50,0 %,  $p = 0,0005$  et 12,8 vs. 31,0%,  $p=0,03$ ). Les différences observées pour les autres toxicités n'étaient pas significatives. Concernant les grades des toxicités, 10 patientes du groupe T2F ont présenté des toxicités de grade 3 contre 29 dans le groupe T1F (7,7% vs. 50%,  $p = 0,016$ ). Deux patientes du groupe T2F ont présenté une toxicité de grade 4, et 9 patientes dans le groupe T1F (5,1% vs. 15,5%,  $p = 0,11$ ).

<b>Tableau XIII. Synthèse des toxicités survenues au cours du traitement par docétaxel dans les groupes T1F et T2F</b>							
Effets indésirables imputables au docétaxel	Total		T2F		T1F		p*
	Nb. Patientes (pourcentage des patientes)						
	Tous grades	Grades 3 – 4	Tous grades	Grades 3 – 4	Tous grades	Grades 3 – 4	
<b>Toxicité hématologique</b>							
Anémie	32 (33)	1 (1)	9 (23)	-	23 (40)	1 (2)	0,09
Leucopénie	34 (35)	11 (11)	15 (38)	2 (5)	19 (33)	9 (16)	0,6
Neutropénie	29 (30)	16 (16)	14 (36)	6 (15)	15 (26)	10 (17)	0,1
Neutropénie fébrile	18 (19)	-	5 (13)	-	13 (22)	-	0,2
Infections	6 (6)	-	2 (5)	-	4 (7)	-	
Thrombopénie	2 (2)	1 (1)	-	-	2 (3)	1 (2)	-
<b>Toxicité digestive</b>							
Diarrhées	17 (18)	2 (2)	6 (15)	-	11 (19)	2 (3)	0,7
Constipation	2 (2)	-	-	-	2 (3)	-	-
Mucites	23 (24)	4 (4)	9 (23)	2 (5)	14 (24)	2 (3)	0,9
Nausées	8 (8)	-	3 (8)	-	5 (9)	-	0,9
Colite	3 (3)	-	-	-	3 (5)	-	-
<b>Toxicités système cutané</b>							
Toxicité cutanée	35 (36)	8 (8)	6 (15)	1 (3)	29 (50)	7 (12)	<b>&lt;0,001</b>
Alopécies	6 (6)	-	3 (8)	-	3 (5)	-	0,6
Toxicité unguéale	18 (19)	2 (2)	7 (18)	1 (3)	11 (19)	1 (2)	0,6
<b>Autres toxicités</b>							
Neurotoxicité	24 (25)	4 (4)	6 (15)	-	18 (31)	4 (7)	<b>0,03</b>
Myalgies	41 (42)	4 (4)	14 (36)	-	27 (47)	4 (7)	0,3
Asthénie	36 (37)	3 (1)	12 (31)	2 (5)	24 (41)	1 (2)	0,3
Myosite	2 (2)	-	-	-	2 (3)	-	-
Arthralgie	16 (16)	-	5 (13)	-	11 (19)	-	0,4
Atteinte hépatique	10 (10)	-	4 (10)	-	6 (10)	-	0,3
Œdèmes des membres inférieurs	16 (17)	-	5 (13)	-	11 (19)	-	0,4
Dysgueusies	1 (1)	-	-	-	1 (2)	-	-
Complications oculaires	3 (3)	-	1 (3)	-	2 (3)	-	0,8
Hypersensibilité immédiate	1 (1)	-	-	-	1 (2)	-	-
Hypersensibilité retardée	2 (2)	-	-	-	2 (3)	-	-
Aménorrhées	2 (2)	-	1 (3)	-	1 (2)	-	0,8
<b>Totaux</b>							
Nb. Patientes	97		39		58		
Nb. EI	387	56	127	14	260	42	

\* Comparaison de la fréquence de l'EI entre T2F et T1F, tous grades confondus

## 4 Discussion

Notre étude a porté sur une série rétrospective de 97 patientes traitées en situation adjuvante ou néo-adjuvante d'un cancer du sein localisé. Elles ont toutes reçu du docétaxel en mono-chimiothérapie, à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup>, en traitement séquentiel après un protocole comportant une anthracycline. Les patientes traitées par l'association docétaxel – trastuzumab ont été exclues car cette association est connue pour augmenter certains effets indésirables attribuables au docétaxel <sup>51</sup>.

Malgré le caractère rétrospectif de l'étude, les deux groupes de patientes étaient bien équilibrés sur le plan des caractéristiques cliniques, biologiques, tumorales et des modalités de chimiothérapie. Les caractéristiques histologiques sont conformes à celles retrouvées dans les études concernant les protocoles séquentiels en traitement adjuvant d'un cancer du sein <sup>25, 26</sup>.

La dose-intensité a été diminuée depuis le changement de formulation de la spécialité Taxotere<sup>®</sup>, avec un rapport Dose Totale reçue / Dose Totale prévue significativement inférieur dans le groupe traité par T1F. Dans ce groupe, plus d'effets indésirables ont été observés, avec des augmentations significatives pour les toxicités cutanées et neurologiques. Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont également été plus fréquents (différence non significative). La fréquence des toxicités dose-dépendantes a donc été augmentée alors que celle des toxicités non dose-dépendantes (atteintes hépatiques, hypersensibilités...) n'a pas été modifiée.

L'augmentation de la fréquence des effets indésirables, notamment dose-dépendants, et de leur sévérité chez les patientes traitées par T1F concorde avec la lettre d'information de l'ANSM qui rapportait une fréquence plus importante des effets indésirables principalement dose-dépendants depuis le changement de formulation <sup>5</sup>. L'ampleur de cette augmentation ne pouvait pas être réellement évaluée puisque cette information était basée sur la notification spontanée dans le cadre du système de pharmacovigilance affecté du biais de sous-notification <sup>49</sup>.

Plusieurs hypothèses concernant la formulation de Taxotere<sup>®</sup> ont été envisagées pour expliquer cette augmentation de la fréquence et de la sévérité d'effets indésirables dose-dépendants.

La première hypothèse est une augmentation de la dose délivrée aux patientes.

En effet, l'ancienne présentation nécessitait une étape intermédiaire de pré-dilution difficile à mettre en œuvre et les conditions idéales de préparation n'étaient certainement pas respectées au quotidien. Les

doses de docétaxel prélevées lors de la préparation étaient probablement inférieures à celles obtenues avec T1F. Par ailleurs, T1F, avec une plus grande quantité d'éthanol, a permis d'obtenir une solution vraie<sup>4</sup>. La dissolution du docétaxel et la stabilité de l'émulsion ont été améliorées et la formation fréquente de précipités avec la forme T2F a été significativement réduite : l'étude RELIUS n'a montré aucune formation de précipité dans les 24 heures qui ont suivi la fabrication des poches à partir de T1F, alors qu'Aragnones et *al.* avaient rapporté la formation de micro-précipités dans les poches fabriquées avec T2F dans le même laps de temps<sup>46, 47</sup>.

Les équipes pharmaceutiques qui dosaient le docétaxel dans leurs préparations ont d'ailleurs constaté une amélioration des résultats depuis le changement de formulation : si des résultats inférieurs aux vaeurs attendues étaient fréquents avec la forme T2F, le changement de formulation a amélioré la fiabilité et la reproductibilité de la préparation des poches de docétaxel (*résultats non publiés*).

L'utilisation dans notre centre du docétaxel à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> n'a pas paru être associée à une augmentation des effets indésirables depuis le changement de formulation. L'augmentation des toxicités limitées à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup> pourrait être en faveur d'une dose toxique limite dépassée depuis l'utilisation de T1F. La prescription du docétaxel à des posologies supérieures à 100 mg/m<sup>2</sup> (jusqu'à 145 mg/m<sup>2</sup>) dans les essais cliniques de phase I a été associée à des effets indésirables sévères dose-limitants et la posologie maximale retenue a été 100 mg/m<sup>2</sup><sup>34</sup>. Une augmentation de la dose administrée suite à la nouvelle formule reviendrait finalement à dépasser ce seuil.

La seconde hypothèse est une modification de la pharmacocinétique du docétaxel lors du changement de formulation de Taxotere® et donc une remise en question de la bio-équivalence entre les deux médicaments.

Tous deux ont été formulés avec le docétaxel tamponné, un tensio-actif (polysorbate 80) et de l'éthanol. La composition qualitative de T1F est identique à T2F, la seule différence portant sur la teneur en éthanol<sup>4</sup>. L'évaluation de T1F par le CHMP a été effectuée sur la base d'études montrant que le système micellaire formé avec T1F était équivalent à celui qui était obtenu avec T2F : ni la formation des micelles, ni leur taille ou leur solubilité n'ont été modifiées<sup>45</sup>. Ainsi, la pharmacocinétique du docétaxel présentée comme dépendante du système micellaire dans lequel il est dissout ne devait pas être modifiée. Ce lien "activité pharmacologique du docétaxel – système micellaire" a été confirmé par des études cliniques de phase I du docétaxel administré par d'autres vecteurs que des micelles de polysorbate 80 : un profil de toxicité différent a été obtenu pour des quantités de docétaxel administrées équivalentes<sup>52</sup>. Ainsi en l'absence de modification du système micellaire formé avec T1F, la nouvelle formulation n'a pas fait l'objet d'étude clinique de bio-équivalence.



Toutefois, la pharmacocinétique du docétaxel ne dépend pas seulement du système micellaire dans lequel il est administré, mais aussi de la composition qualitative et quantitative en excipients.

Le polysorbate 80 est un des excipients présents dans la formulation de Taxotere®. Plusieurs études *in vitro* sont en faveur d'une activité pharmacologique du tensio-actif. Le docétaxel étant fortement lié aux protéines plasmatiques (liaison de l'ordre de 93% <sup>4</sup>), dont l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide, l'albumine et les lipoprotéines, la fraction libre et la clairance *in vivo* du docétaxel sont dépendantes des taux d' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide <sup>53</sup>. Le polysorbate 80 est responsable de la formation de complexes avec l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide et l'albumine, il rendrait la liaison du docétaxel saturable. L'étude *in vitro* de l'augmentation de la fraction libre du docétaxel par des concentrations croissantes en polysorbate 80 a montré une augmentation moyenne de la fraction libre de 6,95 à 7,84% <sup>41</sup>. En outre, les concentrations plasmatiques de polysorbate 80 atteintes *in vivo* après la perfusion de docétaxel à des doses entre 75 et 85 mg/m<sup>2</sup> sont suffisantes pour produire un déplacement de liaison du docétaxel <sup>54</sup>.

L'éthanol est le second excipient de Taxotere®. La comparaison des données obtenues lors d'essais cliniques de phase I du docétaxel administré soit avec une formule composée de polysorbate 80 / éthanol soit avec une formule sans éthanol a démontré une exposition relativement similaire au docétaxel <sup>40</sup>. Dans la nouvelle formule T1F, la quantité administrée a été multipliée par 2,2, ce qui correspond à l'administration de 3,3 g d'éthanol pour une femme d'une surface corporelle de 1,7 m<sup>2</sup>. L'estimation de l'alcoolémie selon la formule de Widmark chez une femme de même corpulence a donné une valeur de 0,1 g/L, peu susceptible d'entraîner des effets pharmacologiques <sup>55</sup>.

Notre travail a présenté plusieurs limites. Les deux groupes de patientes n'étaient pas équivalents puisqu'on a observé un rapport de 2/3 respectivement pour T2F/T1F. Toutes les patientes traitées par docétaxel monothérapie sur la période de l'étude ont été incluses pour éviter le biais d'inclusion. Ce rapport s'explique par une augmentation du recrutement de patientes avec une élévation de l'activité de sénologie depuis 2010. Toutes les patientes n'ont pas été incluses pour le même nombre de cures (de 4 à 3), suite à une modification des pratiques cliniques, mais l'utilisation du rapport Dose Totale reçue / Dose Totale prévue a permis de s'affranchir de cette différence.

L'étude rétrospective de la survenue d'effets indésirables suite à l'administration d'un médicament présente des limites concernant l'objectivité, l'exhaustivité et l'imputabilité. Le rapport Dose Totale reçue / Dose Totale prévue, critère principal de notre étude, est une évaluation indirecte de la toxicité de la chimiothérapie et a permis de limiter le biais d'interprétation. Toutefois, l'équipe médicale ayant noté cette augmentation des effets indésirables, cette sensibilisation a pu être à l'origine d'une recherche

accrue des effets indésirables et donc des réductions de posologies plus fréquentes dans le groupe T1F.

L'objectif secondaire était une description des effets indésirables imputables au docétaxel. L'étude a montré une augmentation significative pour seulement deux d'entre eux. D'autres effets indésirables ont été augmentés avec T1F sans que ce soit significatif par manque de puissance liée au faible effectif de l'étude. Concernant les effets indésirables hématologiques, ils ont pu être sous-estimés puisqu'il n'y avait pas de bilan systématique en intercures. La mise en place d'une étude multicentrique sur un grand nombre de patientes, de façon prospective, contrôlée et en aveugle permettrait de limiter la subjectivité par une standardisation des observations.

Parmi les limites de ce travail, le risque d'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique n'a pas été pris en compte, faute d'exhaustivité des données. Or le docétaxel présente un métabolisme hépatique important impliquant le cytochrome P450 3A4 responsable de nombreuses interactions médicamenteuses<sup>4</sup>. Par ailleurs, cette étude n'a pris en compte qu'un nombre limité de comorbidités : fonction rénale, altération du bilan hépatique et albuminémie. Concernant la fonction rénale, la proportion de patientes avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min a été plus importante dans le groupe T1F. Toutefois, l'élimination urinaire du docétaxel est très faible (inférieure à 10%) : une adaptation posologique n'est recommandée qu'à partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et aucune patiente n'a présenté une clairance inférieure à cette limite. La proportion de patientes sans altération du bilan hépatique était équivalente dans les deux groupes. L'altération du bilan hépatique à l'initiation de traitement est un paramètre important puisque la clairance corporelle totale du docétaxel a été diminuée de 27% chez des sujets qui ont présenté une élévation modérée des taux d'ALAT et ASAT ( $\geq 1,5$  fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines ( $\geq 2,5$  fois la LSN)<sup>4</sup>.

L'augmentation de la toxicité du docétaxel avec la nouvelle formulation de Taxotere<sup>®</sup> nous a conduit à reconsidérer les alternatives thérapeutiques disponibles.

Depuis 2010, des médicaments génériques de Taxotere<sup>®</sup> ont été commercialisés. Une analyse comparée de la qualité des médicaments génériques du docétaxel avec Taxotere<sup>®</sup> pour référence a montré que 90% des médicaments testés présentaient une concentration en docétaxel insuffisante ou des impuretés<sup>56</sup>. Cette étude a été effectuée avant que le docétaxel puisse être génériqué en Europe et a donc porté sur des médicaments commercialisés hors de l'Union européenne. Si les modalités d'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments génériques peuvent différer de celles de l'EMA, cette étude ne permet pas *a priori* de considérer les médicaments génériques comme une solution à l'augmentation de toxicité liée à T1F puisqu'ils exposent à des baisses d'efficacité voire des toxicités

inattendues liées aux impuretés. Les génériques actuellement disponibles sur le marché français présentent par ailleurs, des compositions en excipients différentes de Taxotere®. Un laboratoire propose également du docétaxel sous forme deux flacons comme la présentation initiale T2F, mais avec une composition qualitative en excipients différente. Compte-tenu de l'impact des excipients sur la pharmacocinétique il peut paraître hasardeux d'utiliser un médicament générique en vue d'améliorer la tolérance du schéma docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, et la réflexion s'est orientée au GHDCSS sur une modification de la stratégie thérapeutique.

Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2011 privilégient le traitement séquentiel anthracycline-alkylant suivi d'un taxane chez les patientes souffrant d'un cancer du sein localisé avec atteinte ganglionnaire et l'association 3 FEC100 puis 3 Taxotere® 100 et Herceptin® suivis d'Herceptin® pendant 1 an pour les tumeurs sur-exprimant HER-2<sup>3</sup>. Si le standard français actuel est le docétaxel, le paclitaxel est également recommandé selon un schéma hebdomadaire pour un total de 3 cycles. En l'absence de données sur la survie et le risque de rechute des patientes sous docétaxel à une posologie inférieure à 100 mg/m<sup>2</sup> en situation adjuvante ou néo-adjuvante, le paclitaxel est une alternative à envisager, de manière à n'utiliser le docétaxel que pour des indications où il est utilisé à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup>. Ce schéma avec le paclitaxel est actuellement utilisé dans notre service en situation adjuvante, en traitement de substitution au docétaxel lorsqu'un effet indésirable sévère contre-indique sa réintroduction.

Une étude approfondie de l'impact clinique et de la nouvelle formulation apparaît donc nécessaire, dont la première étape serait la mise en place d'une étude rétrospective avec des équipes pharmaceutiques qui effectuaient le dosage du docétaxel dans les poches préparées. Une étude comparative de la dose administrable avec chacune des deux formes de Taxotere® a été menée par le laboratoire Sanofi sur un échantillon de 120 poches et a mis en évidence une augmentation de 1,01% avec T1F. Toutefois, cette étude présente un biais d'exécution puisqu'elle a été menée en interne par le laboratoire, et une étude complémentaire en condition réelle d'utilisation permettrait de savoir si la dose a été modifiée par le changement de formulation. En l'absence de résultats permettant d'expliquer cette augmentation des effets indésirables, une étude pharmacocinétique chez les patientes traitées par T1F permettra de comparer les concentrations obtenues à celles des essais cliniques et de déterminer si les deux formulations sont réellement bio-équivalentes.

## 5 Conclusion

L'AMM de la nouvelle spécialité Taxotere® a été octroyée sur la base d'études démontrant l'absence de modification du système micellaire formé, une solubilité identique du docétaxel, l'absence d'incompatibilité avec le sang et le plasma humains et la même activité cytotoxique <sup>45</sup>. Malgré toutes ses limites, notre travail a apporté une évaluation clinique de l'impact du changement de la formulation de Taxotere® et a montré une diminution de la dose-intensité chez les femmes traitées par docétaxel nouvelle formulation en mono-chimiothérapie à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup>. L'augmentation de l'incidence des réductions de posologie a été associée à une augmentation des effets indésirables notamment dose-dépendants.

Les taxanes, dont le docétaxel, tiennent une place prépondérante dans le traitement médical du cancer du sein localisé. L'efficacité du docétaxel est bien établie dans les formes avec atteinte ganglionnaire et/ou sur-exprimant HER-2, et certaines études tendent à montrer un bénéfice également dans les formes sans atteinte ganglionnaire <sup>57</sup>. Il a été montré que la réduction de l'exposition aux anticancéreux au cours du traitement adjuvant du cancer du sein localisé est associée à une diminution des taux de réponse et une réduction du bénéfice attendu sur la mortalité et la survie sans récurrence <sup>58</sup>. Il est donc important d'optimiser la tolérance du docétaxel afin de conserver une dose-intensité maximale. L'augmentation des effets indésirables ayant porté principalement sur des effets dose-dépendants, une étude pharmacocinétique prospective permettrait de confirmer si les patientes sont plus exposées au docétaxel avec la forme T1F qu'elles ne l'étaient avec l'ancienne forme T2F. Ce type d'étude permettrait de déterminer une posologie optimale, d'améliorer la balance bénéfice/risque de taxane et de conserver une dose-intensité maximale.

## Bibliographie



1. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane database system review 2010; 10.
2. Araque Arroyo P, Ubago Pérez R, Cancela Díez B, Fernández Feijóo MA, Magdalena JH, Calleja Hernández MH. Controversies in the management of adjuvant breast cancer with taxanes: Review of the current literature. Cancer treatments review 2011; 37(358): 105-110.
3. Gligorov J, Namer M, Héry M, Krakowski I, Luporsi E, Penault-Llorca F, Roché H, Spielmann H. Etat des lieux et mise à jour des traitements systémiques adjuvants, recommandations pour la pratique clinique Nice Saint-Paul de Vence 2011. « Cancers du sein » et « Soins de support ». Oncologie 2011; 13 (10-11) : 603-777.
4. EMEA – CHMP « RCP-Taxotere » 1er juillet 2010 : 203 pages. [En ligne] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human\\_med\\_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human_med_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (Page consultée le 12 février 2013).
5. AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé : Augmentation du taux d'effets indésirables rapportés avec Taxotere® (docetaxel) forme 1-flacon. Février 2012 : 1 page. [En ligne] [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/dc97f050bbbca540dd23e004aa46d81b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dc97f050bbbca540dd23e004aa46d81b.pdf) (Page consultée le 21 février 2013).
6. Tortora G, Derrickson B (2007). Principes d'anatomie et de physiologie, 4ème édition. Edition du renouveau pédagogique : 1246 pages.
7. Institut National du Cancer. Epidémiologie du cancer du sein en France métropolitaine - Incidence et mortalité (mise à jour le 18/09/2012). [En ligne] <http://lesdonnees.ecancer.fr/lesfichesdesynthese/29incidenceetmortalite/84cancersein/1epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-incidence-etmortalite.html> (Page consultée le 10 avril 2013).
8. Institut de veille sanitaire (INVS). Dépistage organisé du cancer du sein. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, numéro thématique 2012 ; 35/36/37 : 26 pages.
9. Institut de veille sanitaire (INVS). Dossier thématique projections / estimations de la mortalité par cancer en 2011. [En ligne] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-lamortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011> (Page consultée le 10 avril 2013).
10. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Guide affection de longue durée "cancer du sein" : 52 pages. Juin 2010.
11. Bloom HJG, Richardson WW, Harries EJ. Natural History of untreated breast cancer (1805-1933). Br Med J. 1962; 2: 213-21.
12. Tavassoli F A, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press 2003 : 432 pages.
13. Edge S B, Compton C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Annals of Surgical Oncology. 2010 17(6): 1471-1474.
14. Bloom H J, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957; 11 (3): 359-77.
15. Namer M. « Hormonothérapie adjuvante des cancers du sein : la cinquième méta-analyse d'Oxford, 2000 » Rev Presse Oncol Clin 2001 ; 10 (3) : 14-20.

16. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007;7:153.
17. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ; Vol 23 (28) : 7212-7220.
18. Breast Conserving Surgery Project "Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality". *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 (2) : 115-121.
19. Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H, Redmond C, Zelen M, Band P, Katrych DL, et al. 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. *N Engl J Med*. 1975 ; 292(3) : 117-122.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*, 1992 ; 339 (8785) : 71-85.
21. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, Tancini G, Brambilla C, Marchini S, Veronesi U. Multimodal therapy with CMF in resectable breast cancer with positive axillary nodes : the Milan Institute experience. *Recent Results Cancer Res*. 1982 ; 80: 145-156.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomized trials. *Lancet*. 2012 February 4; 379(9814): 432-444.
23. Bonneterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, Goudier MJ, Schraub S, Fargeot P, Chapelle-Marcillac I. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer : 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2686-2693.
24. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML, Ravdin PM. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005 ; 23 : 5542-5551.
25. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulié P, Eichler F, Viens P, Monnier A, Vindevoghel A, Campone M, Goudier MJ, Bonneterre J, Ferrero JM, Martin AL, Genève J, Asselain B. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol*. 2006 ; 24 (36) : 5664-5671.
26. Fraser J, Steele N, Al Zaman A, Yule A. Are patients in clinical trials representative of the general population? Dose intensity and toxicities associated with FE100C-D chemotherapy in a non-trial population of node positive breast cancer patients compared with PACS-01 trial group. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 215-220.
27. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008 ; 358 : 1663-71.
28. Key T J, Verkasalo P K, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*, 2001 ; 2 : 133-40.
29. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. Effect of preoperative



- chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-18. *J Clin Oncol.* 1997; 15(7): 2483-93.
30. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N.. Sequential preoperative or post-operative docétaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-27. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24(13) : 2019-27.
  31. Bruneton J. *Pharmacognosie : phytochimie et plantes médicinales*, 3<sup>ème</sup> édition (2003) ; 1120 pages. Editions Lavoisier.
  32. Bissery MC. Preclinical pharmacology of docetaxel. *Eur J Cancer.* 1995 ; 31A supplement 4 : S1-6.
  33. Subbaramaiah K, Marmo TP, Dixon DA, Dannenberg AJ. Regulation of cyclooxygenase-2 mRNA stability by taxanes : evidence for involvement of p38, MAPKAPK-2, and HuR. *J Biol Chem.* 2003 ; 278(39) : 37637-47.
  34. Clarke SJ, Rivory LP. Clinical Pharmacokinetics of Docetaxel. *Clin Pharmacokinet.* 1999 ; 36 (2) : 99-114.
  35. Michael M, Cullinane C, Hatzimihalis A, O'Kane C, Milner A, Booth R, Schlicht S, Clarke SJ, Francis P. Docetaxel pharmacokinetics and its correlation with two in vivo probes for cytochrome P450 enzymes : the C(14)-erythromycin breath test and the antipyrine clearance test. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 ; 69(1) : 125-135.
  36. Chevallier B, Fumoleau P, Kerbrat P, Dieras V, Roche H, Krakowski I, Azli N, Bayssas M, Lentz MA, Van Glabbeke M. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer : a phase II trial of the clinical screening cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13(2): 314-322.
  37. Bonneterre J, Spielman M, Guastalla JP, Marty M, Viens P, Chollet P, Roché H, Fumoleau P, Mauriac L, Bourgeois H, Namer M, Bergerat JP, Misset JL, Trandafir L, Mahjoubi M. Efficacy and safety of docetaxel (Taxotere) in heavily pretreated advanced breast cancer patients : the French compassionate use program experience. *Eur J Cancer.* 1999; 35(10) : 1431-1439.
  38. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 ; 355(22) : 2302-2313.
  39. FinHer Study Investigators.. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 ; 354(8) : 809-820.
  40. Aapro M, Bruno R, Docetaxel Investigators Group. Early clinical studies with docetaxel. *Eur J Cancer* 1995; 4: S7-10.
  41. Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles, implication for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2003 ; 42(7) : 665-685.
  42. Guentert TW, Oie S, Paalzow L, Frey BM, Brandt R, Aarons LJ, Rowland M. Interaction of mixed micelles formed from glycocholic acid and lecithin with the protein binding of various drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 569-77.
  43. M Dalle, V Sautou-Miranda, D Balayssac, S Bourlon, S Bagel, J Chopineau. Can solutions of docetaxel be conditioned in PVC bags? *J Pharm Clin* 2006 ; 25 (3) : 147-52.
  44. Zuccotti G V, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011 ; 10(4) : 499 – 502.

45. EMEA – CHMP « EPAR-Taxotere (rev.23) – Assesment report for Taxotere® n°EMEA/H/C/000073/X/0086 » 24 septembre 2009 : 9 pages. [En ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000073/WC500070420.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000073/WC500070420.pdf) (Page consultée le 12 février 2013).
46. Pinguet F, Jose Augustin M, Brown P, Dip PTQA, Soefje S, Needleman R, et al. New formulation Taxotere® reduces preparation time and supports the physical stability of the product in infusion bags: data from the RELIUS international observational study. *EJHP Practice*. 2010 Mar; 16:1-4.
47. Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefin containers. *Pharm World Sci*. 1999; 21: 137-41.
48. Aragonés Eroles A, Bafalluy IM, Arnaiz JA. Stability of docetaxel diluted to 0,3 or 0,9 mg/mL with 0,9% sodium chloride injection and stored in polyolefin or glass containers. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Sep 1; 66(17): 1565-8.
49. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug. Reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2009, 32:19-31.
50. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0. 2009. [EN ligne] [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.02-2009-09-15\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.02-2009-09-15_QuickReference_8.5x11.pdf) (Page consultée le 14 avril 2013).
51. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patient with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer administered as first line treatment : the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (19): 4265 – 4274.
52. Fumoleau P, Tubiana-Hulin M, Soulie P, Delecroix V, Sistac F, Mefti F et al. A dose finding and pharmacokinetic phase I study of a new formulation of docetaxel in advanced solid tumor [abstract]. *Ann Oncol*. 1998 ; 9 (suppl 2) : 101.
53. Loos WJ, Baker SD, Verweij J, Boonstra JG, Sparreboom A. Clinical pharmacokinetic of unbound docetaxel : role of polysorbate 80 and serum protein. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2003 ; 74 (4) : 364-71.
54. Sparreboom A, Zhao M, Brahmer JR, Verweij J, Baker SD. Determination of the docetaxel vehicle, polysorbate 80, in patients samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatography B*. 2002 ; 773 : 183-90.
55. Widmark EMP, Principles and applications of medicolegal alcohol determination, 1932. Biomedical publications, Davis CA. 1987: 107-8.
56. Vial J, Cohen M, Sassiati P, Thiebaut D. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. *Current medical research and opinion*. 2008 ; 24 (7) 2019–33.
57. Lagha A, Chraiet N, Labidi S, Krimi S, Ayadi M, Gligorov J, Boussen H. Place des taxanes en adjuvant dans le traitement des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire. *Bull Cancer*. 2013 ; 100(5) : 465-71.
58. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, Moore A, Ellerton JA, Norton L, Ferree CR et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1994 ; 330(18) : 1253-9.



## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION** : Le docétaxel, un anticancéreux de la famille des taxanes est commercialisé pour le traitement de certains cancers (cancer du sein, du poumon non à petites cellules, de la prostate et des voies aérodigestives supérieures) sous le nom princeps de Taxotere®. Mi-2010, la présentation de Taxotere® a changé d'une forme nécessitant une pré-dilution (T2F) pour une forme prête à l'emploi (T1F). L'objectif de ce travail est de comparer le profil de toxicité des deux présentations chez les patientes traitées en situation adjuvante ou néo-adjuvante d'un cancer du sein localisé.

**PATIENTS ET MÉTHODE** : Cette étude rétrospective observationnelle et monocentrique a inclus toutes les patientes ayant bénéficié d'une mono-chimiothérapie par docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en situation adjuvante ou néo-adjuvante d'un cancer du sein localisé. Le critère principal était le rapport R = Dose docétaxel reçue / Dose docétaxel prévue. Le critère secondaire était une étude descriptive des toxicités.

**RÉSULTATS** : L'étude a porté sur 97 patientes : 39 dans le groupe T2F et 58 dans le groupe T1F. Les deux groupes étaient bien équilibrés sur le plan des caractéristiques cliniques, biologiques, tumorales et des modalités de chimiothérapie reçues. Le rapport R dans le groupe T2F a été significativement inférieur à celui du groupe T1F (0,95 vs. 0,83, p=0,028). Le nombre de patientes n'ayant pas reçu la totalité de la dose prévue a été plus élevé avec T1F (28 % vs. 8%, p=0,03). L'étude a montré une augmentation significative des toxicités cutanées et neurologiques (respectivement 15,4 vs. 50,0%, p=0,0005 et 12,8 vs. 32,0%, p=0,03). Concernant les grades des toxicités, la fréquence des toxicités de grade 3 a été plus élevée dans le groupe T1F (7,7% vs. 50%, p = 0,016).

**DISCUSSION** : Ce travail a montré une baisse plus fréquente des posologies chez les femmes traitées en mono-chimiothérapie par du docétaxel à 100 mg/m<sup>2</sup>. Les toxicités cutanées et neurologiques ont été les principales causes de réduction de posologies. La baisse de la dose-intensité du docétaxel a suggéré une augmentation de l'exposition des patientes au docétaxel responsable de la survenue d'effets indésirables dose-dépendants. Il est donc important d'optimiser la tolérance du docétaxel pour conserver une dose-intensité maximale pour maintenir le bénéfice attendu de la chimiothérapie.

## DISCIPLINE

Pharmacie Clinique.  
Pharmacotechnie.

## MOTS CLÉS

docétaxel – cancer du sein localisé – dose-intensité – effets indésirables – formulation galénique.

## ADRESSE DE L'AUTEUR

Cédric CHANAT  
63, rue de Picpus  
75012 PARIS  
cedric.chanat@gmail.com