

# Traitement médicamenteux du cancer du sein Her2 positif

S. SAMI, A. LADJEROUD,  
N. MEHENNI, R. FEGHIR, K. BOUZID,  
Service d'Oncologie Médicale,  
Centre Pierre et Marie Curie, Alger.



## Résumé

Her2 est surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein. La surexpression de Her2 est un facteur histopronostique indépendant de tous les autres, qui s'accompagne d'une diminution de la survie globale. La prise en charge et le devenir de ces patientes atteintes d'un cancer du sein Her2 positif ont considérablement changé depuis l'avènement des thérapies ciblées. L'avenir est prometteur, puisque de nombreuses molécules sont actuellement en cours de développement.

### >>> Mots-clés :

Cancer du sein, Her 2 positif, thérapies ciblées, traitement.

## Introduction

Le récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) humain (HER2), de la classe des récepteurs tyrosines kinases transmembranaires, intervient dans la régulation de la prolifération cellulaire. Cette protéine est codée par le proto-oncogène HER2/neu situé au niveau du chromosome 17.

HER2 est surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein. Son amplification ou sa surexpression est associée à une maladie agressive, de pronostic sombre.

Les thérapies ciblées anti-HER2 ont permis une amélioration révolutionnaire du pronostic des cancers du sein HER2 positifs, faisant de ce traitement la colonne vertébrale de la prise en charge.

## Abstract

Her2 is overexpressed on the cell surface and/or there is gene amplification in approximately 20% of all breast cancers. Her2 status has prognostic significance: Her2-positive tumours are more aggressive and, without specific therapy, are associated with worse outcomes. The prognosis for breast cancer patients overexpressing Her2 has changed with anti-HER-2-targeted therapy. New strategies are evolving.

### >>> Key-words :

Breast cancer, positive Her2, targeted therapies, treatment.

## Situation métastatique

Le trastuzumab, est un anticorps monoclonal humain de type anti-HER2 qui se lie sélectivement au domaine extracellulaire de l'HER2. Cette fixation entraîne une inhibition du clivage du domaine extracellulaire, une activation de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), une inhibition du signal intracellulaire, une réduction de l'angiogenèse et une diminution de la réparation de l'ADN. Son introduction dans la pratique clinique quotidienne a permis une amélioration considérable du pronostic des cancers du sein surexprimant HER2.

Les résultats de deux principales études ont confirmé le bénéfice majeur de l'association taxanes-trastuzumab en première ligne métastatique. Le premier essai randomisé de phase III a évalué l'association trastuzumab et chimiothérapie standard (doxorubicine-epirubicine, cyclophosphamide ou paclitaxel) versus chimiothérapie seule, chez 469 patientes. Cette étude est positive avec un temps jusqu'à progression (TTP) de 7,4 mois dans le bras expérimental, versus 4,6 mois dans le bras témoin ( $p < 0,001$ ) et un gain en survie globale (SG) (OS) de 4,8 mois ( $p < 0,046$ ) avec une médiane de 25,1 mois dans le bras trastuzumab. Dans le sous-groupe de 145 patientes avec un score à l'immunohistochimie (IHC) 3+ paclitaxel, trastuzumab versus paclitaxel seul, l'essai montre un gain en termes de TTP (7,1 mois vs 3,0 mois,  $p = 0,0001$ ), sans différence en termes de qualité de vie entre les deux bras [1].

La deuxième étude randomisée de phase II, a évalué l'association trastuzumab et docetaxel versus docetaxel seul chez 186 patientes.

L'étude a objectivé un gain, en faveur du bras expérimental, en termes de TTP (11,7 mois vs 6,1 mois,  $p = 0,0001$ ) et de SG médiane (31,2 mois vs 22,7 mois,  $p = 0,0325$ ) [2].

L'association hormonothérapie-trastuzumab a été explorée par l'étude TANDEM, randomisée de phase III. Elle a comparé l'association trastuzumab-anastrozole versus anastrozole seule, en première ligne métastatique chez 208 patientes ménopausées. Les résultats montrent une survie sans progression (SSP) doublée dans le bras trastuzumab-anastrozole par rapport à l'anastrozole seul (4,8 mois vs 2,4 mois,  $p = 0,0016$ ) [3].

Le lapatinib est une petite molécule orale qui inhibe la tyrosine kinase des récepteurs HER2 et de l'EGFR de type 1. L'étude EGF 100 151 de phase III randomisée, a évalué l'association lapatinib et capécitabine versus capécitabine chez 324 patientes ayant reçu préalablement des anthracyclines, des taxanes et qui avaient progressé après traitement par trastuzumab.

Les résultats de l'analyse intermédiaire ont montré une amélioration du TTP dans le bras expérimental (8,4 mois) par rapport au bras témoin (4,4 mois) (Hasard Ratio (HR) : 0,49) (95% IC, 0,34-0,71,  $p < 0,001$ ) [4].

L'association lapatinib-hormonothérapie a été évaluée dans l'essai de phase III randomisé EGF 30008, qui a montré dans une analyse de sous-groupe (219 patientes), que la SSP était doublée quand on associait le lapatinib au letrozole comparativement au letrozole seul (8,2 mois vs 3 mois,  $p = 0,019$ ) [5].

L'association des deux molécules trastuzumab et lapatinib, dans une stratégie de double blocage HER2, a

été validée à partir d'un essai randomisé de phase III, démontrant le bénéfice en SSP (HR = 0,73 ; 95% IC, 0,57-0,93 ;  $p = 0,008$ ) et une tendance vers une meilleure SG (HR = 0,75 ; 95% IC, 0,53-1,07 ;  $p = 0,106$ ) en faveur de l'association, notamment chez les patientes avec des récepteurs hormonaux négatifs [6].

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal, en se liant à HER2, il inhibe la dimérisation de la protéine HER2 avec d'autres récepteurs HER, ce qui contribue à ralentir la croissance tumorale.

L'efficacité anti tumorale du pertuzumab associé au trastuzumab et à une chimiothérapie a été démontrée dans l'étude de phase III randomisée, en double aveugle contre placebo CLEOPATRA. Cette étude comparait, chez 808 patientes, les combinaisons docetaxel-trastuzumab-pertuzumab et docetaxel-trastuzumab-placebo en première ligne dans le cancer du sein métastatique HER2+.

Après un suivi médian de 50 mois, la survie médiane globale est de 56,5 mois chez les patients recevant le pertuzumab en ajout à l'association trastuzumab/docetaxel et de 40,8 mois chez ceux recevant l'association trastuzumab/docetaxel, pour un RRI (rapport des risques instantanés) de 0,68 (IC95% : 0,56 à 0,84);  $p < 0,001$ .

La survie médiane sans progression est de 18,7 mois chez les patients recevant le pertuzumab en ajout à l'association trastuzumab/docetaxel et de 12,4 mois chez ceux recevant l'association trastuzumab/docetaxel, pour un RRI de 0,68 (IC95% : 0,58 à 0,80);  $p < 0,001$ . L'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel n'est pas associée à une augmentation des effets indésirables [7].

Le trastuzumab emtansine (T-DM1) est un anticorps monoclonal conjugué (trastuzumab+emtansine). Tout comme trastuzumab, il inhibe la voie de signalisation de HER2, mais il est également capable de délivrer l'agent chimiothérapique DM1 directement à l'intérieur des cellules cancéreuses.

TDM1 a été évalué dans l'étude internationale ouverte et randomisée de phase III, EMILIA, comparant le trastuzumab emtansine utilisé seul à un traitement par l'association lapatinib plus capécitabine chez 991 patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif localement avancé ou métastatique, prétraitées par trastuzumab et une chimiothérapie par un taxane. Les critères primaires d'efficacité de l'étude sont la PFS et la survie globale. La PFS médiane était respectivement de 9,6 mois et de 6,4 mois [8].

Dans l'analyse finale, la survie globale médiane était plus longue avec le TDM-1 comparée au bras contrôle (29,9 mois [IC 95% 26-3-34,1] versus 25,9) [IC 95% 22,7-28,3.];

Hazard ratio = 0,75 [IC à 95%: 0,64-0,88] <sup>[9]</sup>.

L'étude THERESA est une étude qui s'adresse à une population de patientes en phase plus avancée : au moins 2 lignes de traitement, en phase métastatique et prétraitées par taxane, anthracycline et lapatinib. Au total, 602 patientes ont été randomisées (2:1) entre T-DM1 (3,6 mg/kg toutes les 3 sem.) et traitement au choix du médecin. Les objectifs principaux étaient la SSP et la SG. La SSP et le taux de réponse objective sont améliorés de façon significative avec le T-DM1. L'analyse intermédiaire de la SG montre la même tendance <sup>[10]</sup>.

### Situation adjuvante

L'essai HERA, de phase III randomisé, a évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par trastuzumab débuté après la chimiothérapie chez des patientes avec un cancer du sein HER2+ avec atteinte ganglionnaire, ou à haut risque évolutif. Les patientes étaient randomisées en trois bras ; bras observation, bras trastuzumab pendant un an, bras trastuzumab pendant deux ans. Après un suivi médian de 23,5 mois, un bénéfice en SG a été observé dans le bras trastuzumab un an (HR = 0,66 ; 95 IC 0,47-0,91 ; p=0,0115) <sup>[11]</sup>.

Parallèlement, deux études de phase III, randomisées, NCCTG N9831 et NSABP B31, ont étudié l'efficacité et la tolérance en situation adjuvante d'un traitement par trastuzumab en association au paclitaxel, puis poursuivi jusqu'à un an après une chimiothérapie associant doxorubicine et cyclophosphamide chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ opérable à haut risque de récurrence. Ces deux essais ont été combinés dans une analyse conjointe, du fait de leurs similitudes. Le critère de jugement principal était la SSM. Les résultats montrent un gain de SSM (HR = 0,52 ; 95 IC 0,45-0,60 ; p<0,001), un gain en SG (HR = 0,61 ; 95 IC 0,50-0,75 ; p<0,001) ; et en temps jusqu'à métastase (HR = 0,47 ; 95 IC 0,37-0,61 ; p<0,0001) dans le bras trastuzumab par rapport au bras observation <sup>[12-13]</sup>.

Une autre étude de phase III randomisée, BCIRG 006, a confirmé ces résultats. Cet essai randomisé à trois bras, proposait deux bras expérimentaux, avec et sans anthracyclines. Les taux de survie sans maladie (SSM) à cinq ans étaient de 81% (sans anthracyclines) versus 84% (avec anthracyclines), pour un bras témoin à 75% <sup>[14]</sup>. L'étude FinHer, sur un nombre de patients moins important, confirme l'intérêt du trastuzumab en situation adjuvante pendant 9 semaines <sup>[15]</sup>.

Sur la base des résultats de ces études, trastuzumab pour une durée d'une année est devenu le standard, dans le

traitement adjuvant des cancers du sein au stade précoce.

D'autres molécules ont été évaluées, soit en séquentiel au trastuzumab, comme le neratinib, ou en concomitant comme le pertuzumab.

ExteNET est un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé, qui a inclus 2.840 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I-III HER2-positif, après un an de traitement adjuvant au trastuzumab [16]. Les patients éligibles ont été randomisés à 12 mois de traitement, avec le neratinib oral (240 mg / jour), ou placebo. Après un suivi médian de 2 ans, la DFS était de 93,9% dans le bras neratinib et de 91,6% dans le bras placebo (HR 0,67, IC 95% 0,5-0,91, p=0,0091). L'analyse des sous-groupes d'iDFS, selon le statut des récepteurs hormonaux, a montré que le neratinib était plus bénéfique, pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (HR 0,51, IC 95% 0,33-0,77, p=0,0013), par rapport à celles avec des récepteurs hormonaux négatifs (HR 0,93, IC 95% 0,6-1,43, P=0,74).

APHINITY (*Adjuvant Pertuzumab and Herceptin In Initial Therapy in Breast Cancer*, NCT01358877/ BO25126/ BIG 4-11), est une étude internationale de phase III à deux groupes, randomisée, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'association pertuzumab à Herceptin et à la chimiothérapie, par comparaison au traitement associant Herceptin et la chimiothérapie, en situation adjuvante chez 4.804 personnes atteintes de cancer du sein HER2-positif au stade précoce <sup>[17]</sup>. Le principal critère d'évaluation est la survie sans maladie invasive (SSMI). Après un suivi médian de 45,4 mois, une réduction du risque de récurrence ou de décès de 19% a été démontrée chez les patients randomisés pour recevoir pertuzumab, comparativement aux sujets ayant reçu le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,81; IC à 95% : 0,66 ; 1,00). Le bénéfice de Pertuzumab a été plus important chez les patients atteints d'un cancer avec atteinte des ganglions ou non hormonodépendant.

Neratinib et pertuzumab ont été approuvés en traitement adjuvant, étendu dans le cancer du sein Her2 positif, après 1 an de trastuzumab pour le premier, et en concomitant au trastuzumab pendant 1 an pour le second ; chez les patientes à haut risque de rechute.

Un an de traitement par trastuzumab en adjuvant reste le standard, malgré des essais qui ont évalué des durées plus longues ou plus courtes. L'essai HERA a comparé le traitement par le trastuzumab pendant 1 et 2 ans. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie. Cette étude a montré que Le trastuzumab adjuvant

administré pendant 2 ans n'est pas plus efficace que 1 an de traitement (HR= 0,76 (95% CI 0,67-0,86,  $p < 0,0001$ ) [18]. Plusieurs études ont comparé un an à 6 mois de traitement par trastuzumab. 1.691 patientes ont été randomisées dans l'étude PHARE [19]. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie, avec une marge de non-infériorité pré-spécifiée de 1,15. Les analyses ont été effectuées dans la population en intention de traiter. Après 3 à 5 ans de suivi, l'étude n'a pas démontré que le traitement par le trastuzumab pendant 6 mois n'était pas inférieur à celui de 12 mois (hazard ratio 1,28, 95% CI 1,05-1,56;  $p=0,29$ ). Les autres études ont montré des résultats similaires, à l'exception de l'essai de non-infériorité Persephone [20]. La survie sans progression du cancer à 4 ans était de 89,4% chez les femmes traitées 6 mois, versus 89,8% chez les femmes traitées 12 mois (RR=1,07,  $p$  non inf =0,01).

### Situation néoadjuvante

En stratégie néoadjuvante chez les patientes dont les tumeurs surexpriment HER2, l'étude de phase III randomisée NOAH, confirme l'impact du trastuzumab en préopératoire avec un taux de réponse complète histologique qui passe de 22% sans trastuzumab à 43% avec l'anticorps ( $p=0,0007$ ). Ces résultats se traduisent en meilleure survie sans événements à trois ans avec un HR à 0,59 (95% IC, 0,38-0,90 ;  $p=0,013$ ) [21].

L'efficacité du pertuzumab associé au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de taxanes, le docetaxel, a été évaluée en situation néoadjuvante dans une étude de phase II NeoSphere. Cette étude multicentrique, randomisée, en ouvert, comportait 4 bras : docetaxel-trastuzumab (bras de référence), docetaxel-trastuzumab-pertuzumab, trastuzumab-pertuzumab et docetaxel-pertuzumab. Elle a été menée chez 417 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ opérable, soit de plus de 2 cm, soit localement avancé ou inflammatoire, sans traitement préalable. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse pathologique complète (pCR) après 12 semaines de traitement. L'ajout du pertuzumab à l'association docetaxel-trastuzumab a permis d'obtenir le taux de réponse histologique complète le plus élevé (45,8%) [22].

Plusieurs études ont montré que les patientes en réponse histologique complète ont un meilleur pronostic que celles qui ont une maladie résiduelle. L'étude KATHERINE a évalué le TDM-1 dans cette situation. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance

du trastuzumab emtansine vs trastuzumab en situation adjuvante chez les patients atteints d'un cancer primitif HER2+ présentant une maladie résiduelle histologique au niveau du sein ou des ganglions axillaires après un traitement néoadjuvant. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie invasive [23].

Lors de l'analyse intermédiaire, la survie sans maladie invasive était significativement plus élevée dans le groupe T-DM1 que dans le groupe trastuzumab (RR de maladie invasive ou de décès, 0,50; intervalle de confiance à 95%, 0,39 à 0,64;  $p < 0,001$ ). Le risque de rechute ou de décès était 50% plus faible avec T-DM1 adjuvant qu'avec le trastuzumab. Les données sur l'innocuité concordent avec le profil d'innocuité connu du T-DM1, avec plus d'événements indésirables associés au T-DM1.

### Conclusion

Le cancer du sein HER2-positif est considéré comme l'un des plus agressifs, mais a été l'objet de nombreux progrès thérapeutiques ces dernières années, à l'origine d'une nette amélioration du pronostic de cette maladie. Des situations de résistance aux traitements disponibles persistent, d'où le développement de nouvelles molécules et de nouvelles stratégies thérapeutiques, dans le but d'améliorer le devenir des patientes.

### Date de soumission

29 Juin 2019.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-92.
- Marty M, Cognetti F, Maranchini D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
- Kauffman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of post-menopausal women with Human epidermal growth factor receptor 2- positive, hormone receptor positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529-37.
- Geyer CE, Martin A, Newstat B, Casey MA, Berger MS, Oliva CR, et al. lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl.):40s [Abstract 1035].
- Jonhston S, Pippen Jr J, Pivot X, et al. lapatinib combined with

letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5538-46.

6. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30.

7. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et coll. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734.

8. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. trastuzumab emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-91.

9. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.

10. Krop IE & al. trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pre-treated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):689-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.

11. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her-2 positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29-36.

12. Perez EA, romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer Jr CE, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3366-73.

13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.

14. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.

15. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Asola R, et al. FinXX Study Investigators. Adju-

vant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(12):1145-51.

16. Martin M & al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1688-1700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.

17. Gunter von Minckwitz & al. Adjuvant Pertuzumab and trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122-131

18. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, & al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Sep 21;382(9897):1021-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61094-6. Epub 2013 Jul 18.

19. Pivot X, Romieu G & al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):741-8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70225-0.

20. Helena Margaret Earl et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results - *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 506.

21. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712):377-84.

22. Gianni L & al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

23. Von Minckwitz G & al. trastuzumab emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.

Prochain dossier

Syndromes coronaires aigus

Novembre 2019