

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° 248

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Oncologie, option : oncologie médicale

PAR

Cécile BIGOT

Née le 04 janvier 1994 à Colmar (68)

PRONOSTIC DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DES CANCERS DU SEIN HER2+
Une étude rétrospective sur 10 ans

Président de thèse : Professeur Xavier PIVOT

Directrice de thèse : Docteur Laura BENDER

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBLIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANIHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital HautePierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de HautePierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HautePierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de HautePierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de HautePierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac.	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
CU : Chef d'unité fonctionnelle
Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur
(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERÉ-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HITA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DAL-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYSS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans** (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL) / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER



Faculté de **médecine**

maïeutique et **sciences de la santé**

Université de Strasbourg

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Xavier Pivot,

Vous me faites l'honneur d'être le Président de mon jury. Je vous suis infiniment reconnaissante du temps que vous m'avez accordé à l'enseignement de la sénologie mais également aux subtilités des statistiques. J'ai appris beaucoup à vos côtés. Vous êtes l'un des Maîtres de la sénologie et votre parcours vous honore. Recevez ici toute ma gratitude et l'expression de mon plus profond respect.

Au Docteur Laura Bender,

Je n'aurai pas assez de place sur ces quelques lignes pour t'exprimer ma reconnaissance. Merci pour ton aide et ton soutien indéfectible, merci pour ta patience et ta compréhension. Je ne t'ai pas facilité la tâche, mais tu as toujours répondu présente pour me soutenir et m'encourager. Cette thèse je te la dois. Bien plus qu'une directrice de thèse dévouée, tu es un médecin et une personne exceptionnelle. Je me réjouis de pouvoir travailler à tes côtés prochainement. Mille fois merci.

Au Docteur Philippe Trenz,

Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Tu es un exemple pour moi comme pour beaucoup d'entre nous. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta bienveillance tout au long de cet internat. Tu as toujours été là, dans les moments difficiles comme dans les meilleurs. Tu es une personne dévouée et les patients ont beaucoup de chance de t'avoir comme médecin.

Au Docteur Clara Le Fèvre,

J'ai eu la chance de partager mon tout premier stage de radiothérapie à tes côtés alors que je faisais mes premiers pas d'interne. Tu m'as épaulée et soutenue depuis le début. Je garde de toi le souvenir d'une personne pétillante et lumineuse. Je suis touchée de te savoir à mes côtés aujourd'hui en tant que membre du jury.

Au Docteur Martin Schmitt,

Je garde de très beaux souvenirs de tous les moments que l'on a pu partager ensemble. Je te remercie d'avoir pu te rendre disponible pour juger de ce travail et j'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble prochainement. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Thierry Petit,

Je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour la sénologie, hautement contagieuse. Je garde un très bon souvenir de mon semestre à vos côtés, où chaque jour était une nouvelle occasion d'apprendre. Je regrette que vous ne puissiez être présent en ce jour.

A Monsieur le Professeur Georges Noël,

J'ai eu la chance de pouvoir apprendre la radiothérapie à vos côtés. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de cet internat. Votre engagement sans faille pour l'enseignement vous honore.

A Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel Kurtz,

Je vous remercie pour votre engagement auprès des internes et pour vos conseils avisés. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble prochainement.

À tous les médecins qui m'ont formée le long de mon parcours.

À l'équipe de Colmar : Valère, Céline, Émilie, Hélène, Dr Limacher. « Tout ça c'est grâce à vous ». Pour m'avoir transmis votre passion de l'oncologie alors que j'étais externe... et pour m'avoir si bien accueillie à 2 reprises lorsque je suis revenue en tant qu'interne, merci ! Vous êtes FORMIDABLES.

À Philippe : C'est toi qui m'a initiée à la filière, quel plaisir d'apprendre l'urologie à tes côtés ! Merci pour ton enthousiasme permanent, pour les pauses cafés, pour les rires. J'ai adoré travailler avec toi.

À Meher : Mille merci pour votre disponibilité sans faille. J'ai tant appris à vos côtés, et ce n'est que le début ! Derrière votre moustache se cache un puits de savoir, j'ai beaucoup d'estime pour vous.

À Hélène, Mickaël, Dr Borel : Vous êtes une team de choc, la filière ORL a de beaux jours devant elle !

À Dr Demarchi : Merci énormément pour votre compréhension et votre détermination à me jeter hors de l'hôpital afin que je puisse travailler cette thèse... je vous en suis très reconnaissante.

À Lauriane et Justine : j'ai tant d'admiration pour vous, j'espère un jour un peu vous ressembler.

À tous les autres avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler : Pascale, Christine, Cathie, Michal, Carole, Laure, Sophie, Caroline. Une pensée toute particulière à Anna.

À toutes les équipes médicales et paramédicales d'ici et ailleurs.

À toute l'équipe de Réanimation : merci pour ce semestre riche en émotions. Baptiste, Claire, Dimitri, Antonin, Laura et Julie, pour avoir tenu la barque alors qu'on menaçait de chavirer à tout moment ! On a formé un bien bel équipage. À Guillaume, Thierry et Mathieu sans qui rien n'aurait été pareil.

À toute l'équipe d'Hématologie : vous savez déjà tout. Merci pour ce semestre inoubliable.

À mes co-internes Baptiste, Axel et Antoine, « mes anges gardiens » comme aimait si bien le dire Aline. À nous trois, on a formé le plus beau des trios. Anne, mi-cointerne mi-superwoman, redoutable d'efficacité, merci pour ton rire contagieux. À tous les chefs, pour les bons moments et les picon-bières dans le bureau pendant le confinement... Dans une autre vie, c'est sûr, je deviendrai hématologue !!

À toutes les infirmières et aides-soignantes, pour votre dévouement au quotidien. Mention spéciale à toute l'équipe d'hémato (encore), et bien sûr à toute l'équipe de Colmar, du 6-3 et de l'HDJ.

Un merci tout particulier à Aurélie et à Sonia ma « belle manager » !

Bien entendu, À TOUS MES CO-INTERNES D'AMOUR :

À la team « Onco Stras 2018 », les meilleurs. Je vous dois tout mon internat, merci d'avoir été là.

Ma Zaza, ma plus belle rencontre, je n'imaginais plus ma vie sans toi. Tu m'es devenue si importante.

Mon Coco, un vrai rayon de soleil au quotidien, je t'aime autant que tu me fais rire (ça veut dire

beaucoup). Mon Simono, le meilleur d'entre tous, notre amitié m'est aussi importante que l'étendue de tes connaissances (ça veut dire beaucoup). Mon Jojo, là carrément ne trouve pas les mots, je t'adore autant que ton humeur m'exaspère (ça veut dire beaucoup <3).

À tous mes co-internes de filière, qui sont devenus de vrais amis

Fabien, je ne pouvais pas rêver meilleur compagnon de route, toujours présent à chaque étape.
Elodie, pour ta joie et ta bonne humeur (je t'assure qu'avec moi t'es jamais ronchon !).
Marine, encore félicitations ! J'espère être la marraine. Promis, je lui offrirai des mille-feuilles.
Philippe, je te trouve objectivement zéro défaut (sauf peut-être le S quand tu prononces moinS).
Bogdan, pour ton obsession irrationnelle des troponines et des BNP.
Rita et Rawand, merci pour ce super semestre à vos côtés !

À Safa, tu avais bien le droit à un petit paragraphe pour toi toute seule ! À notre si belle amitié qui se renforce un peu plus tous les jours à coup de bigothérapie et de trajets en bigomobile...

À tous mes autres co-internes : « On est un peu comme une grande famille ! »

Clara, Hervé, Larysa, Claiiiiiire. MERCI pour tous ces beaux moments, votre amitié m'est précieuse.
Christian, Guillaume, Yoann, Charline, Emilie, Jean-Baptiste, Mathilde, Laura, Amrita, Pierre, Yann, Chloé... Le meilleur reste à venir !

À mes parents, je ne pourrai jamais suffisamment vous remercier pour votre soutien tout au long de ces années. Cette thèse, c'est un peu la vôtre... Vous avez toujours cru en moi et j'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui et je vous dois tout. Je vous aime.

À mes frères, Mathieu, Etienne et Simon. Je suis touchée de vous savoir à mes côtés en ce jour, votre amour m'est si précieux. Vous avez toujours été mes modèles et m'avez fait vivre la plus belle des enfances. Merci pour tout. **À ma Grazi**, j'ai tant de chance d'être ta sœur. Les années passent si vite, et te voilà déjà une belle jeune femme prête à découvrir le monde... Je voudrais parfois remonter le temps pour te garder encore près de moi. Je suis fière de la personne que tu es devenue. Je t'aime.

À mes grands-parents. À Mamie Christiane, l'invincible, une véritable guerrière des temps modernes. Tu es un modèle de courage et de persévérance. Tu m'as transmis la valeur du travail et du mérite. J'espère pouvoir profiter de ta soupe de légumes et de tes bouchées à la reine encore de longues années. À Mamie Hélène, tu fais briller les étoiles un peu plus fort... tu as été l'un des piliers de mon enfance et je n'oublie rien. À Papi René, tu étais tellement fier de savoir que ta petite-fille allait devenir médecin... cette thèse elle est pour toi. À Papi Paul, que j'aurai aimé connaître.

À toute ma famille, de près ou de loin.

Jeanne, Mathilde, Antoine, Hugo, Kévin et Maylis : loin des yeux, près du cœur. Vous avez rempli mon enfance de malice, de rires et d'aventures. Vivement les prochaines !
Véronique, Patrick, Anne et les deux Pierres : j'ai pris un peu de chacun de vous pour me construire.
Margaux et Elise : je suis heureuse que vous ayez rejoint notre belle famille et me réjouis de tous les jolis moments à venir en votre compagnie.

À mes Copinettes. Loren, Ophélie, Emma, Philippine et Anaëlle, à qui je dois toutes mes années de médecine. Vous êtes la preuve que dans les difficultés peut naître la plus belle des amitiés. Merci pour l'assistance téléphonique 24h/24, 7 jours/7. Vous êtes mes rayons de soleil au quotidien. Je suis fière des médecins que vous êtes devenues.

À mes Moulettes. Léa, ma sœur du cosmos, je ne te le dis pas souvent mais j'espère que tu sais à quel point tu es importante pour moi. Lise, merci pour ton soutien infailible, tu es un roc, j'ai tant de chance de t'avoir près de moi. Emma, ma Potine, ton amitié depuis toutes ces années est ce que j'ai de plus cher. Chiara, pour tout le chemin parcouru et celui à venir, avec toi à mes côtés je n'ai peur de rien. Sarah, ma Sarah, tu es l'une des plus belles personnes que je connaisse. Tara, tu as une place bien à part dans mon cœur, qui te sera toujours réservée. Margot, pour la danse, le rire et le Get 27, pour mettre tant de jolies couleurs dans ma vie. Pauline, tu es la définition même de la gentillesse, je te souhaite tout le bonheur du monde dans tes projets. Elise, toujours soucieuse des autres et pleine d'attention, merci pour tout. A vous toutes, qui êtes comme mes sœurs, je vous aime.

À Théo, mon meilleur ami depuis si longtemps. Merci pour toutes ces années de galère à tes côtés. J'attends toujours le tatouage sur ton petit orteil qui scellera enfin notre amitié pour la vie. **À Léa,** tu as réussi à t'imposer dans ma vie avec une facilité déconcertante. **À toute la bande « à l'ancienne »,** merci pour ces soirées toujours plus folles. **À Quentin,** les kilomètres ne changent rien.

À Baptiste, je n'arrive plus à imaginer ma vie sans toi. Merci pour les larmes, merci pour les rires. **À Claire,** le chat sauvage. Merci pour ta douceur. Un énorme merci à vous deux pour la dernière ligne droite... je ne sais comment vous remercier.

À Juliette, pour ton amitié depuis maintenant plus de 28 ans.

À Anne-Sophie, pour tous nos voyages, nos randonnées et nos nuits étoilées.

À Marion, merci pour tout (sauf de partir si loin !), j'espère choquer la grand-voile bientôt avec toi.

À Thomas, ma petite primevère, j'espère que notre amitié continuera de fleurir de la plus belle des manières.

Au Prince Albert, son Altesse Sérénissime, merci pour la principauté.

Table des matières

Abréviations.....	19
Index des figures	20
Index des tableaux	21
INTRODUCTION : MÉTASTASES CÉRÉBRALES DANS LE CANCER DU SEIN HER2+ - ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE	22
I. GÉNÉRALITÉS	23
1. Épidémiologie.....	23
2. Changement de paradigme : la révolution des thérapies anti-HER2.....	24
3. Le cerveau sanctuaire : la barrière hémato-encéphalique	25
II. RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE	28
1. Traitements locaux.....	29
1.1. Prise en charge chirurgicale.....	29
1.2 Radiothérapie post-opératoire.....	30
1.3 Radiothérapie exclusive	31
2. Traitements systémiques	34
III. PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE VALIDÉS EN PRATIQUE CLINIQUE	37
1. Première ligne : Taxanes – Trastuzumab – Pertuzumab	37
2. Deuxième ligne : Tucatinib – Capécitabine – Trastuzumab (T-C-T).....	37
3. Troisième ligne : Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)	39
3.1. Efficacité dans la population sans métastase cérébrale :	39
3.2. Efficacité dans la population avec métastase cérébrale :	40
4. Quatrième ligne et plus.....	41
4.1. Trastuzumab-Emtansine (T-DM1)	41
4.2. Lapatinib – Capécitabine (LC) ou Nélatinib – Capécitabine (NC).....	42
Bibliographie de l'introduction	45
ARTICLE.....	50
Titre : Devenir des patients atteint d'un cancer du sein HER2+ métastatique cérébral : une étude rétrospective sur 10 ans	50
Introduction.....	51
Recueil de données	52
Analyses statistiques	53
Résultats.....	54
Données de survie	56
Discussion.....	57

Title: Outcome of patients with HER2-positive brain metastatic breast cancer: a 10-year retrospective study	62
Introduction.....	62
Methods	63
Study design and population.....	63
Study endpoints	63
Definitions	64
Statistical analysis	64
Results.....	65
Univariate analysis	66
Multivariate analysis	66
Survival data	67
Discussion.....	67
Bibliographie de l'article.....	76
CONCLUSION.....	79

Abréviations

ADC : anticorps anti-drogue conjugué
ANOCEF : Associations des neuro-oncologues d'expression française
ASCO : American Society of Clinical Oncology
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BSBM : Basic Score for Brain Metastases
EANO : European Association of Neuro-Oncology
ESMO : European Society for Medical Oncology
EIT : Encéphale in toto
GPA : Graded Prognostic Assessment
Gy : Gray
HER2 : Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
HTIC : Hypertension intra-crânienne
HR : Hazard ratio
IHC : Immunohistochimie
IK : Indice de Karnofsky
ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase
KPC : Karnofsky performance status
LC : Lapatinib – Capécitabine
LCR : Liquide céphalo-rachidien
MC : Métastases cérébrales
NC : Nélatinib – Capécitabine
PS : Performance status
RH : Récepteurs hormonaux
RO : Récepteurs aux œstrogènes
RP : Récepteurs à la progestérone
RPA : Recursive Partitioning Analysis
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
RTS : Radiothérapie stéréotaxique
SG : Survie globale
SIR : Score index for radiosurgery
SNC : Système nerveux central
SP : Score pronostique
SSP : Survie sans progression
T-C-T : Tucatinib-Capécitabine-Trastuzumab
T-DXd : Trastuzumab-deruxtecan
T-DM1 : Trastuzumab-emtansine
TRO : Taux de réponse objectif

Index des figures

Figure 1 Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) – Echelle logarithmique..... 23

Figure 2 Représentation schématique de la barrière hémato-encéphalique 26

Figure 3 Proposition d'arbre décisionnel des lignes de traitement dans le cancer du sein HER2-positif métastatique cérébral44

Index des tableaux

Table 1 Patient’s characteristics..... 73
Table 2 Univariate analysis of overall survival factors. 74
Table 3 Multivariable analysis of overall survival factors 74
Tableau 4 Survival data of each prognostic risk group 74

Introduction

MÉTASTASES CÉRÉBRALES DANS LE CANCER DU SEIN HER2+ - ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

I. GÉNÉRALITÉS

1. Épidémiologie

Le cancer du sein est le cancer de la femme le plus fréquent (58 500 nouveaux cas par an), touchant près d'une femme sur huit au cours de sa vie. Selon l'Institut National du Cancer, son incidence est en discrète augmentation depuis une dizaine d'années (+1,1% par an en moyenne), possiblement en lien avec les efforts importants relatifs aux dépistages organisés. Bien que le taux de mortalité lié à cette pathologie soit en constante diminution (-1,3% par an), le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer en France (12 100 décès) ¹.

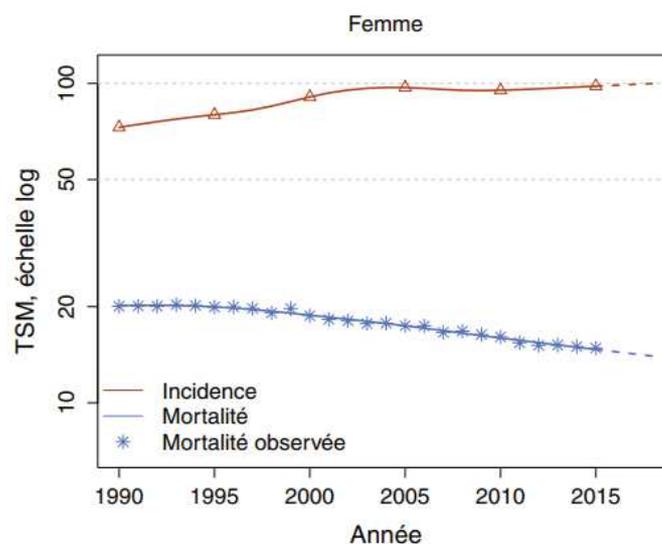


Figure 1 Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) – Echelle logarithmique ¹

Par ailleurs, le cancer du sein est, après le cancer du poumon, le cancer le plus pourvoyeur de métastases cérébrales (MC) ². Qui plus est, l'incidence de ses lésions secondaires est particulièrement élevée dans les sous-types dits HER2-positif (HER2+), lesquels représentent entre 15 et 20% de l'ensemble des cancers du sein ^{3,4}. On estime en effet que les patientes

atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ ont un risque deux fois plus élevé de développer des MC que celles atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-⁵. Pour ce qui est des cancers du sein HER2+, l'incidence de MC est faible pour les cancers du sein localisés (aux alentours de 2,7% à 10 ans), alors qu'elle atteint jusqu'à 50% des patientes au stade métastatique⁶⁻⁸. Dans l'étude prospective américaine RegistHER publiée en 2011, 37% des patientes métastatiques HER2+ ont présenté une progression cérébrale : 7% au moment même du diagnostic de lésions secondaires et 30% ultérieurement au cours de l'évolution. Chez ces premières, les MC étaient isolées (autrement dit, sans métastase viscérale) dans près de 30% des cas. En outre, le délai médian entre le diagnostic de cancer du sein métastatique et le diagnostic de MC était de 13,3 mois⁹. Le risque d'atteinte cérébrale est dès lors considérable ; pourtant il n'est actuellement pas recommandé de réaliser d'imagerie dédiée de manière systématique du fait de l'absence de bénéfice démontré en termes de SG. Néanmoins, l'apparition de MC grève le pronostic et représente un tournant évolutif majeur dans l'évolution de la maladie. Dans RegistHER, la médiane de survie globale (SG) au stade métastatique chutait drastiquement, passant de 45 mois à 26 mois en présence de MC⁹. Près de la moitié des patientes métastatiques cérébrales décèdent d'une progression intracrânienne, avec une médiane de SG et de survie sans progression (SSP) cérébrale de 15 et 8 mois respectivement^{3,10}.

2. Changement de paradigme : la révolution des thérapies anti-HER2

L'arrivée du Trastuzumab dans les années 2000 a profondément bouleversé la prise en charge des cancers du sein HER2+. Historiquement décrite comme étant un facteur de mauvais pronostic, l'amplification de HER2 est devenue un marqueur prédictif de réponse aux thérapies anti-HER2^{11,12}. Leur utilisation en situation adjuvante ou métastatique a permis un

meilleur contrôle de la maladie, permettant ainsi une nette amélioration de la SG ^{13,14}. Paradoxalement, une méta-analyse publiée en 2013 sur plus de 9000 patientes a démontré que l'utilisation du Trastuzumab en situation adjuvante était associée à une augmentation du taux d'incidence de MC comme premier site de rechute (2,5% *versus* 1,9% pour la population non traitée par thérapie anti-HER2) ¹⁵ Ces données suggèrent que si l'anticorps monoclonal est corrélé à une diminution ou à un retard des rechutes extra-crâniennes, il en est bien autrement des récurrences cérébrales. En effet, le risque de MC, dont la probabilité de survenue augmente avec le temps, est d'autant plus élevé chez les patientes traitées par Trastuzumab que l'évolution viscérale plus lente permise par ce traitement est associée à un gain de survie globale. Cette hypothèse est renforcée par les observations de Burstein *et al.* : les progressions cérébrales sont en général des événements plus tardifs, pouvant survenir alors même que la maladie systémique est contrôlée¹⁶.

3. Le cerveau sanctuaire : la barrière hémato-encéphalique

L'absence d'efficacité démontrée du Trastuzumab sur la survenue des lésions cérébrales peut notamment s'expliquer par sa faible diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE est constituée de cellules endothéliales étroitement reliées entre elles par des jonctions serrées. Ces cellules sont entourées d'une membrane basale, elle-même soutenue par des astrocytes et de nombreux péricytes (Figure 1). L'ensemble forme une barrière étanche qui sépare la circulation sanguine du micro-environnement cérébral, avec une perméabilité sélective pour les substances d'un diamètre inférieur à 20 nm ¹⁷.

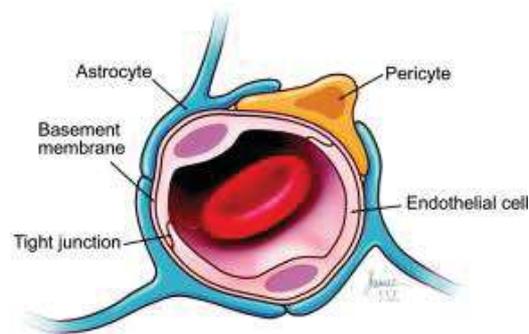


Figure 2. Représentation schématique de la barrière hémato-encéphalique ¹⁷

Par conséquent, la BHE ne peut être traversée que par de petites molécules liposolubles. Il existe également plusieurs systèmes d'efflux (comme la P-glycoprotéine), rejetant un certain nombre de molécules à l'extérieur de la barrière et empêchant ainsi leur efficacité sur le système nerveux central (SNC) ¹⁸. Les chimiothérapies classiques telles que les anthracyclines et les taxanes peinent donc à franchir le SNC. De même le Trastuzumab, anticorps monoclonal de 148 kDa, est trop large pour passer à travers cette barrière ¹⁹. Il a été démontré que la radiothérapie permettait de « rompre » la BHE en augmentant sa perméabilité, permettant ainsi la diffusion de molécules à travers le SNC ²⁰. Dans une étude rapportée par Stemmler *et al.*, le rapport entre la concentration de Trastuzumab dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) était de 420:1. Après rupture de la BHE, la concentration restait faible avec un ratio de 76:1 ²¹. Par conséquent, le SNC est considéré comme étant un site « sanctuaire », peu accessible aux thérapies anti-HER2 mais propice au développement de MC.

Les métastases cérébrales des cancers du sein HER2+ représentent donc un enjeu thérapeutique majeur. En raison de l'amélioration de l'espérance de vie en situation métastatique, l'incidence des localisations cérébrales est en constante augmentation. Or, ces situations sont responsables d'une morbi-mortalité importante et d'une altération majeure

de la qualité de vie chez des patientes parfois jeunes. Il apparaît donc essentiel de trouver des solutions efficaces pour prévenir et traiter l'apparition des MC.

Nous allons maintenant détailler ci-dessous les recommandations actuelles de prise en charge de ces patientes.

II. RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE

En cas de diagnostic de métastase cérébrale, il est toujours nécessaire de discuter :

- D'une inclusion dans une étude
- D'une chirurgie à visée curative ou symptomatique (palliative)
- D'une radiothérapie et de sa technique (irradiation en conditions stéréotaxiques ou encéphalique *in toto*)
- Du traitement systémique et de ses modalités
- D'un éventuel traitement purement palliatif.

Le choix du traitement doit toujours s'appuyer sur un certain nombre de facteurs :

- Liés à la patiente : âge, état général (*performans status*), symptômes neurologiques, comorbidités...
- Liés aux métastases cérébrales : nombre, topographie (zones dites fonctionnelles ou non, localisations superficielles ou profondes, fosse cérébrale postérieure), aspect à l'imagerie (lésion kystique, nécrose, œdème), taille (plus ou moins de 3 cm), diagnostic *de novo* ou éventuelle récurrence cérébrale...
- Liés à la maladie extra-cérébrale : métastases viscérales contrôlées ou évolutives, lignes de traitements préalablement reçues...
- Liés au souhait de la patiente.

Les patientes symptomatiques sur le plan neurologique justifient d'un traitement local rapidement efficace. Une chirurgie peut par exemple être discutée en cas de symptômes d'hypertension intracrânienne (HTIC) menaçante. Le bénéfice clinique de la radiothérapie en

cas d'irradiation encéphalique *in toto* est plus retardé, survenant à partir de la deuxième semaine de traitement. Il faudra de plus prendre en compte la possible aggravation des symptômes en cours d'irradiation, en lien avec la majoration de l'œdème. Les traitements systémiques ne sont pas indiqués en cas de symptômes neurologiques bruyants, leur efficacité étant bien plus tardive. L'ensemble de ces traitements (chirurgie, radiothérapie, thérapie systémique) peut se réaliser de manière exclusive ou combinée. Les modalités de prise en charge peuvent se discuter selon plusieurs facteurs détaillés ci-dessous.

1. Traitements locaux

1.1. Prise en charge chirurgicale

La chirurgie doit être systématiquement discutée lors de la survenue initiale de métastase cérébrale, notamment en cas de lésion unique. Elle représente un traitement local efficace, notamment pour les lésions symptomatiques et volumineuses. Le premier essai à s'être intéressé à cette question est celui de Patchell *et al*, publié en 1990²². Dans cette étude, 48 patients présentant une métastase cérébrale unique ont été randomisés entre une chirurgie suivie d'une radiothérapie encéphalique *in toto* (EIT) *versus* EIT seul sans geste opératoire. La chirurgie permettait un avantage en SG (40 vs. 15 semaines), moins de récurrence locale (20% vs. 52%) et une meilleure qualité de vie. Elle s'est donc rapidement imposée comme l'une des pierres angulaires de la prise en charge dans ce type de situation. Il faut cependant préciser qu'aucun essai prospectif n'a comparé directement radiothérapie stéréotaxique *versus* prise en charge chirurgicale. La résection des lésions permet un contrôle quasi immédiat des symptômes.

RECOMMANDATIONS POUR LA CHIRURGIE (ANOCEF 2018) :

La chirurgie doit être tout particulièrement discutée en cas de lésion volumineuse ($\geq 3-4$ cm de diamètre), avec effet de masse ou œdème ou symptomatique sur le plan neurologique chez des patientes avec un état général préservé (KPS ≥ 70). Ceci est également le cas pour les lésions de la fosse postérieure (risque d'obstruction hydrocéphalique), ou en cas de métastase cérébrale kystique ou nécrotique, ces lésions répondant moins bien à la radiothérapie que les métastases dites « solides ». Une prise en charge chirurgicale peut être considérée même en cas de prise en charge palliative et/ou de métastases multiples à visée symptomatique (chirurgie subtotale).

1.2 Radiothérapie post-opératoire

Malgré l'efficacité démontrée de la chirurgie, 50 à 60% des patients rechutent localement sur le site opéré dans les 6 à 12 mois, soulevant la question de l'intérêt d'une radiothérapie post-opératoire ^{23,24}. Les premiers essais réalisés ont cherché à comparer l'efficacité d'une irradiation EIT *versus* observation après chirurgie. Dans le cas de l'EIT post chirurgie, il était montré une augmentation du taux de contrôle intracrânien (local et régional) ainsi qu'une diminution du taux de décès liés à la progression cérébrale, sans bénéfice en termes de SG ^{23,24}. En raison de l'impact de l'EIT sur les fonctions neurocognitives à long terme, deux études se sont secondairement intéressées à la place de la radiothérapie post-opératoire en conditions stéréotaxiques (RTS) ^{25,26}. En comparaison avec l'EIT, la RTS ne montrait aucun avantage en SG mais diminuait significativement la toxicité cognitive. A noter que dans l'étude de Brown *et al.*, le contrôle local était meilleur dans le bras EIT en comparaison au bras RTS

(81% versus 61% à 12 mois) ²⁶. La RTS post-opératoire est donc maintenant devenue le standard thérapeutique.

RECOMMANDATIONS POUR LA RADIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE (ANOCEF 2018) :

Après chirurgie, une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire améliore le contrôle local, sans impacter sur les fonctions neurocognitives mais ne modifie pas la survie. Cette radiothérapie doit être proposée pour toutes les lésions métastatiques cérébrales opérées.

1.3 Radiothérapie exclusive

a) Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La RTS est une technique d'irradiation de précision millimétrique. Le but est de délivrer de fortes doses de radiothérapie au niveau de la cible thérapeutique en multipliant les faisceaux incidents, tout en limitant l'irradiation des tissus sains adjacents. On distingue la radiothérapie monofractionnée (aussi appelée radiochirurgie, réalisée en une fraction unique comprise entre 18 et 24 Gy) et la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (fractions multiples de 3 x 11 Gy ou 5 x 7 Gy). Le choix de la dose et du fractionnement dépend du respect des contraintes de doses aux organes à risque, de la taille des lésions et de leurs emplacements. Plus le risque de complications est important, plus il sera nécessaire de fractionner l'irradiation et de diminuer la dose par fraction.

En association avec l'irradiation EIT, la RTS permet une augmentation de la SG en cas de MC unique (6,5 mois versus 4.0 mois, $p = 0,0393$). Il est cependant important de noter qu'en cas de MC multiples (comprises entre 2 et 4), ce bénéfice en survie n'est pas retrouvé (6,5 versus

5,7 mois, $p = 0.1356$)²⁷. L'association des deux traitements permet également une amélioration du contrôle local (en comparaison à chacune des modalités réalisées isolément), ainsi qu'une amélioration du contrôle régional (*versus* RTS seule)^{27,28}. Néanmoins la RTS est actuellement réalisée de manière exclusive, en raison de l'absence démonstration de bénéfice en survie et en raison des effets secondaires cognitifs à long terme induits par l'irradiation EIT²⁹. Dans une méta-analyse récente, Sahgal *et al.* a confirmé l'efficacité de la RTS seule, présentant des résultats encourageants en terme de contrôle local à un an de l'ordre de 70%³⁰. Il est par ailleurs important de souligner que les principaux essais ayant validé l'indication de la RTS incluait un nombre de lésions cérébrales ≤ 4 , expliquant les recommandations actuelles de la plupart des sociétés savantes (à savoir l'indication d'une RTS pour un nombre de MC compris entre 1 et 5). Néanmoins, ces indications tendent actuellement à s'élargir en raison de publications plus récentes. Yamamoto *et al.* a pu ainsi démontrer la non-infériorité de la réalisation d'une RTS pour un nombre de MC compris entre 5 et 10, relativement à l'EIT. Il s'agit donc d'une alternative possible en cas d'état général préservé, sous réserve de contraintes volumétriques (classiquement volume ≤ 30 cc)³¹. La principale toxicité tardive de la RTS est la radionécrose, correspondant à une atteinte vasculaire secondaire à l'irradiation. Elle survient dans 5 à 20% des cas, classiquement 6 à 12 mois après la radiothérapie, et dépend directement du volume irradié. La radionécrose pose le problème de son diagnostic différentiel, à savoir la récurrence tumorale.

RECOMMANDATIONS POUR LA RADIOTHÉRAPIE STEREOTAXIQUE (ANOCEF 2018) :

La RTS est envisagée pour un nombre de MC compris entre 1 et 5 (voir jusqu'à 10 si le volume total est ≤ 30 cc), de préférence de taille < 3 cm, en région profonde ou à proximité d'une zone

fonctionnelle rendant la chirurgie délicate, pour des patients avec un indice de Karnofsky (IK) ≥ 70 , avec une maladie extra-cérébrale contrôlée.

Il est important de souligner ici la divergence des différentes recommandations :

- Selon les recommandations ANOCEF, la RTS peut être réalisée si le nombre de MC est compris entre 5 et 10 si le volume total de ces lésions est ≤ 30 cc.
- Selon les recommandations EANO-ESMO, la RTS peut également être réalisée si le nombre de lésions est compris entre 5 et 10, néanmoins le volume total doit être ≤ 15 cc.
- Enfin, les recommandations de l'ASCO sont plus strictes, en ne conseillant la RTS seulement en cas de nombre de lésions compris entre 1 et 4.

b) Radiothérapie encéphalique in toto

L'irradiation EIT constitue l'un des traitements historiques des MC. Elle est essentiellement réalisée à visée symptomatique, afin de diminuer les symptômes neurologiques induits par la présence de multiples lésions cérébrales. Comme cité précédemment, cette technique a fait ses preuves en terme de SG, de contrôle local et de contrôle régional. Actuellement, trois schémas d'irradiation sont validés par le RTOG :

- 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy (schéma le plus couramment utilisé)
- 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy (schéma à visée palliative)
- 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy (schéma optimisé afin de limiter les complications tardives).

Il n'a pas été démontré de différence en termes de survie pour ces différents schémas ³².

L'effet secondaire le plus redouté de l'EIT reste la toxicité neurocognitive à long terme.

Cependant, les techniques modernes d'irradiation avec modulation d'intensité (RCMI) et épargne hippocampique permettent d'atténuer les troubles cognitifs qui en découlent et sont donc actuellement recommandées ³³. Dans l'étude de Brown *et al.*, l'utilisation de la Mémantine (de manière radio-concomitante puis poursuivie pour une durée de 6 mois) a également montré son efficacité en prévenant le déclin cognitif ³⁴.

RECOMMANDATIONS POUR LA RADIOTHÉRAPIE ENCEPHALIQUE *IN TOTO* (ANOCEF 2018) :

L'EIT est indiquée en cas de nombre de MC > 10 (ou > 5 si volume > 30 cc), en cas de lésions rapidement évolutives en nombre et en taille, non accessibles à une chirurgie ou une RTS. Elle est indiquée en cas d'état général altéré (KPS < 70), pour un patient dont la maladie extra-cérébrale n'est pas contrôlée (espérance de vie < 3 mois). L'EIT avec épargne hippocampique est une option.

À noter que dans les recommandations de l'ASCO, l'EIT doit systématiquement être accompagnée d'une épargne hippocampique (en l'absence de MC dans un rayon de 5 mm autour de l'hippocampe) et d'un traitement par Mémantine. Ce médicament n'est, pour le moment, pas disponible en France dans cette indication.

2. Traitements systémiques

En cas d'apparition de métastases cérébrales, les traitements locaux (chirurgie et/ou radiothérapie) restent actuellement le traitement de choix afin d'assurer un contrôle local optimal. Les indications et modalités du traitement systémique dépendent notamment de l'évolution extra-cérébrale de la maladie.

- En cas d'apparition de métastases cérébrales *de novo* isolées, sans lésion viscérale associée, il est suggéré d'initier un traitement par Trastuzumab en monothérapie ou un double blocage par Trastuzumab – Pertuzumab, bien qu'aucun essai prospectif ne permette de valider cette approche. Il n'existe pas non plus de donnée sur la durée optimale de poursuite du blocage anti-HER2. En pratique, ce traitement est souvent maintenu jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité.
- En cas de progression ou de récurrence cérébrale isolée sans progression viscérale, il est recommandé de privilégier les traitements locaux tout en poursuivant le même traitement systémique. En effet, au vu de la faible pénétration cérébrale des chimiothérapies et thérapies anti-HER2, une évolution intracrânienne isolée ne préjuge pas de son inefficacité. Néanmoins, un traitement par Tucatinib – Capécitabine – Trastuzumab peut se discuter au vu de son efficacité sur les lésions intracrâniennes (voir paragraphe III) 2. ci-dessous).
- En cas de progression viscérale et cérébrale simultanée, ou en l'absence de traitement local réalisable, il est nécessaire de proposer une nouvelle ligne de traitement systémique (après contrôle des MC par radiothérapie).

Cependant, au vu des nouvelles thérapies disponibles dans la population HER2+ et de leur efficacité sur les MC, ce dogme pourrait à l'avenir être remis en cause. Il est à noter qu'aucun essai clinique n'a comparé directement radiothérapie *versus* traitement systémique en cas de progression cérébrale. Ainsi, le choix d'une thérapie anti-HER2 seule peut se discuter chez certaines patientes sélectionnées, sous réserve d'un suivi rapproché : patientes asymptomatiques, avec peu de lésions cérébrales, de découverte fortuite (imagerie réalisée pour une autre indication ou lors du screening), chez qui l'on préfère retarder la radiothérapie

et qui ont eu peu de traitements antérieurs avec une forte probabilité de réponse à la thérapie sélectionnée (ASCO). Les traitements locaux peuvent alors être différés.

Il est important de préciser également que dans la plupart des essais cliniques ayant permis l'enregistrement des traitements actuellement utilisés dans le cancer du sein métastatique HER2+, la présence de lésion cérébrale était un critère d'exclusion. Dans les quelques essais où les MC étaient acceptées, elles devaient être asymptomatiques ou contrôlées par un traitement local et les patientes ne devaient pas (ou peu) prendre de corticothérapie. Il existe donc un réel manque de données concernant l'efficacité des traitements actuels dans cette population, habituellement exclue des études cliniques.

III. PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE VALIDÉS EN PRATIQUE CLINIQUE

1. Première ligne : Taxanes – Trastuzumab – Pertuzumab

Qu'il y ait présence de MC ou non, le traitement standard de première ligne du cancer du sein HER2+ métastatique reste l'association d'une chimiothérapie par Docétaxel et d'un double blocage par Trastuzumab – Pertuzumab. Les résultats finaux de l'étude CLEOPATRA, avec un suivi médian de plus de 8 ans, confirment le bénéfice en SG de l'ajout du Pertuzumab (passant de 40,8 à 57,1 mois, HR = 0,69). La SSP est également augmentée de plus de 6 mois (18,5 *versus* 12,4 mois, HR = 0,62) ³⁵. L'essai PERUSE, étude de phase IIIb, a permis de valider le Paclitaxel comme alternative au Docétaxel avec une efficacité similaire ³⁶.

Il est important de préciser ici encore que la présence de MC était un facteur d'exclusion dans l'étude CLEOPATRA, ne permettant pas de préjuger de son efficacité dans cette indication. Néanmoins, une analyse subsidiaire de l'étude princeps s'est intéressée à la survenue de MC comme premier site de progression. Alors que l'incidence était similaire dans les groupes (13,7% dans le groupe Pertuzumab et 12,6% dans le groupe placebo), la médiane de temps jusqu'à apparition de MC était significativement plus longue dans le bras Pertuzumab (15,0 *versus* 11,9 mois, HR = 0,58). Il existait également une tendance à l'amélioration de la SG dans le groupe traité par Pertuzumab, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative (HR = 0,66 ; 95% IC 0,39 – 1,11) ³⁷.

2. Deuxième ligne : Tucatinib – Capécitabine – Trastuzumab (T-C-T)

Les recommandations actuelles en deuxième ligne des cancers du sein métastatiques HER2+ diffèrent selon la présence ou non de MC. En effet, l'actualité récente a été marquée par les

résultats de l'étude HER2CLIMB, évaluant l'ajout du Tucatinib (un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-HER2 de nouvelle génération) au Trastuzumab et à la Capécitabine après progression sous double blocage anti-HER2 et sous Trastuzumab-Emtansine (T-DM1, voir plus bas).

HER2CLIMB est le premier essai randomisé incluant des patientes métastatiques cérébrales, et ce même si celles-ci étaient « actives » (en progression et/ou non traitées). Sur les 612 patientes incluses, 48% présentaient des MC (soit n = 291). Dans les premières données publiées par Lin *et al.* en 2020, l'utilisation du Tucatinib doublait le taux de réponse objectif (TRO) intracrânien (47% *versus* 20%), diminuait le risque de progression intracérébrale de 68% (HR = 0,32) et diminuait presque de moitié (42%) le risque de décès des patientes atteintes de métastases cérébrales. En particulier, la SSP intracérébrale à 1 an était de 35% pour les métastases dites « actives » et de 53% pour les métastases « stables » lors de l'inclusion, contre 0% pour le bras placebo. Parmi les patientes avec progression cérébrale isolée, le temps médian avant 2^e progression intracrânienne était de 16 mois dans le bras Tucatinib *versus* 10 mois dans le bras placebo³⁸. Les derniers résultats publiés après un suivi médian de presque 30 mois confirment le bénéfice statistiquement significatif en SSP (7,6 *versus* 4,9 mois, HR = 0,57) mais également en SG (24,7 *versus* 19,2 mois, HR = 0,73). Il s'agit là du premier traitement ayant montré un avantage en SG dans la population de patientes avec métastases cérébrales³⁹.

Au vu de son efficacité indiscutable, il est donc maintenant recommandé d'utiliser l'association Tucatinib – Capécitabine – Trastuzumab en deuxième ligne thérapeutique dans la population HER2+ avec métastases cérébrales. En cas de lésions asymptomatiques,

l'utilisation des traitements locaux peut alors être différée après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

3. Troisième ligne : Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)

3.1. Efficacité dans la population sans métastase cérébrale

Jusqu'à récemment, le traitement standard de deuxième ligne des cancers du sein métastatiques HER2+ était le Trastuzumab-Emtansine (T-DM1). L'essai EMILIA avait montré son bénéfice en survie en comparaison à un traitement par Lapatinib – Capécitabine, que ce soit en SSP (9,6 *versus* 6,4 mois, HR = 0,65) ou en SG (bénéfice de 4 mois, 29,9 *versus* 25,9 mois, HR = 0,75) ⁴⁰. Depuis peu, l'arrivée du T-DXd, nouvel anticorps anti-drogue conjugué (ADC), a bouleversé les pratiques en montrant des résultats notables dans l'étude DESTINY-Breast03 (comparant T-DXd *versus* T-DM1 en deuxième ligne métastatique). Cet ADC a démontré un bénéfice impressionnant en SSP (avec une SSP à 12 mois de 75,8% *versus* 34,1%, HR = 0,28, $p = 7,8 \times 10^{-22}$), avec un TRO multiplié par 2 (79,2% *versus* 34,2%) et un taux de réponse complète de 16,1%. La survie globale à 12 mois est de 94,1% pour le T-DXd et 85,9% pour le T-DM1 (HR = 0,56, 95% IC 0,36-0,86 ; $p = 0,00717$). Malgré un avantage numérique, la limite de significativité fixée dans le protocole n'est pas atteinte, vraisemblablement du fait d'un suivi médian encore insuffisant ⁴¹. Il est dès lors très probable que ce bénéfice sera confirmé ultérieurement. Au vu de ces données, ce traitement est disponible en France dans le cadre de l'accès précoce depuis mai 2022 dans l'indication suivante : « en monothérapie, dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti- HER2. Les patientes doivent avoir reçu un traitement au stade métastatique ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les 6 mois avant sa fin ».

3.2. Efficacité dans la population avec métastase cérébrale

Dans l'essai DESTINY-Breast03, les patientes présentant des métastases cérébrales pouvaient être incluses, si celles-ci étaient asymptomatiques, stables et traitées ⁴¹. Sur les 524 patientes de l'étude, 20% présentaient des MC. Les données présentées par Hurvitz *et al.* quant à l'efficacité du T-DXd dans cette population sont rassurantes : le bénéfice est similaire selon la présence ou non de MC, avec un HR respectivement de 0,25 [0,13-0,45] et de 0,30 [0,22-0,40]. Le TRO sur la maladie intracrânienne est de 63,9% contre 33,4%, avec un taux de réponse complète élevé avoisinant les 30% dans le bras T-DXd. La survie sans progression est quant à elle allongée de 12 mois (15 *versus* 3 mois, HR = 0,25) ⁴².

Au vu de ces résultats encourageants, l'essai de phase II TUXEDO-1 s'est intéressé à l'efficacité du T-DXd dans la population présentant des MC dites « actives » (c'est-à-dire avec apparition de nouvelles MC non traitées ou en progression après traitement local). Sur les 15 patientes incluses, on observe un taux de contrôle intracrânien de plus de 93% : réponse complète intracrânienne dans 13,3% (n=2), réponse partielle dans 60% (n=9) et stabilité dans 20% des cas (n=3). La médiane de SSP est de 14 mois tandis que la médiane de SG n'est pas atteinte. Après un suivi médian de 12 mois, 3 patientes sont décédées (dont 2 suite à une progression de la maladie) ⁴³. Malgré un faible effectif, ces résultats sont prometteurs et démontrent l'efficacité du T-DXd dans la population métastatique cérébrale.

Au total, après progression sous taxanes et double blocage anti-HER2, le traitement de choix reste la combinaison Tucatinib – Capécitabine – Trastuzumab au vu de son bénéfice en survie globale, notamment en cas de MC actives. Le T-DXd doit alors être utilisé en troisième ligne. Cependant, son utilisation plus précoce peut être discutée en cas de MC stables ou déjà

traitées et surtout si le pronostic est lié à la progression extra-cérébrale (métastases pulmonaires ou hépatiques).

4. Quatrième ligne et plus

4.1. Trastuzumab-Emtansine (T-DM1)

Comme cité précédemment, le T-DM1 était, jusqu'il y a peu, le traitement recommandé en deuxième ligne métastatique des cancers du sein HER2+. Même s'il a depuis été suppléé par l'association T-C-T et le T-DXd, cet ADC garde toute sa place dans la prise en charge thérapeutique. Rappelons qu'il avait démontré un avantage en SG en comparaison à un traitement par Lapatinib – Capécitabine dans l'essai EMILIA. Dans cette étude, la présence de MC symptomatiques et non traitées était un facteur d'exclusion ⁴⁰. Se pose ainsi la question de l'efficacité attendue du T-DM1 dans la population métastatique cérébrale. L'essai KAMILLA, étude de phase IIIb, permet d'y répondre. Parmi les 2002 patientes incluses dans cette étude, 398 présentaient des MC à l'inclusion avec une SSP médiane de 5,5 mois et une SG de 18,9 mois. Parmi elles, 126 avaient des lésions mesurables : le taux de contrôle de la maladie rapporté était de 42,8% (avec une stabilité de la maladie dans 21,4% et un TRO dans 21,4% des cas également, dont 3 réponses complètes et 24 réponses partielles). Une réduction de \geq 30% de la somme des diamètres était observée dans 42,9% des patients ⁴⁴. Le T-DM1 représente donc une alternative efficace dans cette population. Néanmoins, aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'efficacité du T-DM1 après T-DXd. Leur mode d'action étant similaire (anticorps anti-drogue conjugué), il se peut que les taux de réponse du T-DM1 après T-DXd soient inférieurs à ceux publiés jusqu'à présent.

4.2. Lapatinib – Capécitabine (LC) ou Nératinib – Capécitabine (NC)

Ces différentes combinaisons représentent d'autres alternatives possibles dans ce vaste arsenal thérapeutique. Cependant, il est là encore difficile de préjuger de leur efficacité après progression sous T-C-T en l'absence de données disponibles. Il n'existe actuellement aucune donnée validant le rechallenge d'un ITK après un autre ITK.

La combinaison LC a été étudiée dans de nombreux essais. Dans l'étude de phase II mono-bras LANDSCAPE s'intéressant à la population avec MC non traitée, on observait 65,9% de réponse objective intracrânienne, avec une SSP cérébrale de 5,5 mois⁴⁵. Dans un autre essai de phase II, l'association LC dans une population avec MC réfractaire (en progression après RT) montrait un TRO intracrânienne de 20%⁴⁶. Enfin, une revue de la littérature (regroupant 12 études) avec analyse poolée de 799 patientes s'est intéressée à l'efficacité du Lapatinib, seul ou en association à la Capécitabine, dans la population avec MC. Toutes les patientes avaient bénéficié d'un traitement local sur les MC, antérieurement ou lors de leur entrée dans l'étude. La médiane de SSP était de 4,1 mois avec une SG de 11,2 mois. Dans la population traitée par LC, le TRO était de 29%⁴⁷.

Dans l'étude de Blackwell *et al.*, le Lapatinib a été testé en combinaison avec le Trastuzumab. L'ajout de ce dernier permettait une augmentation de la SSP (HR = 0,73, $p = 0,008$) avec une tendance numérique à l'augmentation de la SG (HR = 0,75, $p = 0,106$) en comparaison avec un traitement par Lapatinib seul⁴⁸.

L'essai CEREBEL a été l'un des premiers essais de phase III à s'intéresser spécifiquement à la population métastatique cérébrale. Cette étude s'est attachée à comparer l'incidence des MC comme premier site de progression dans une population traitée par Lapatinib – Capécitabine

versus Trastuzumab – Capécitabine. Cette étude était négative sur son critère de jugement principal, ne mettant pas en évidence de différence entre les deux traitements (3% *versus* 5% respectivement). La SSP était significativement inférieure dans le bras Lapatinib – Capécitabine (6,6 *versus* 8,1 mois, HR = 1,04) ; aucun bénéfice en SG n'a été démontré ⁴⁹.

Freedman *et al.* s'est quant à lui intéressé à l'association Nératinib – Capécitabine dans un essai de phase II incluant 49 patientes avec MC en progression après RT ou chirurgie. Dans la population ayant déjà bénéficié d'un traitement par Lapatinib (n=12), le TRO était de 33% avec une SSP de 3,1 mois. Dans la population Lapatinib-naïve (n=37), le TRO passait à 49% avec une SSP plus prolongée de 5,5 mois. La SG est de 15,1 mois *versus* 13,3 mois respectivement ⁵⁰.

Enfin, l'étude NALA a cherché à comparer l'efficacité de l'association du Nératinib (ITK irréversible) à celle du Lapatinib (inhibiteur réversible) en association avec la Capécitabine. Les patients avec MC étaient inclus si les lésions étaient stables et asymptomatiques. Cet essai a montré un bénéfice en SSP pour le bras NC (8,8 *versus* 6,6 mois, HR = 0,76, $p = 0,0059$.) ainsi qu'un avantage numérique en SG, sans que ce dernier ne soit statistiquement significatif. Le délai avant toute nécessité d'intervention due à la survenue de métastases cérébrales était plus long avec le Nératinib (22,8% *versus* 29,2% à 24 mois) ⁵¹. Néanmoins, le Nératinib n'est actuellement pas autorisé par l'Agence Européenne des Médicaments dans cette indication.

En conclusion, à partir de la quatrième ligne, la Capécitabine peut être proposée en association soit au Lapatinib soit au Nératinib, selon les thérapies préalablement administrées. Il n'y a aucune recommandation permettant de favoriser l'une ou l'autre de ces combinaisons. Dans tous les cas, il est recommandé de poursuivre le blocage anti-HER2 lors de chacune des lignes. Si les thérapies citées ci-dessus ne sont pas disponibles ou ont déjà été utilisées, il

convient de poursuivre un traitement par Trastuzumab en association à différentes chimiothérapies.

L'arbre décisionnel ci-dessous permet de synthétiser l'ensemble de ces recommandations.

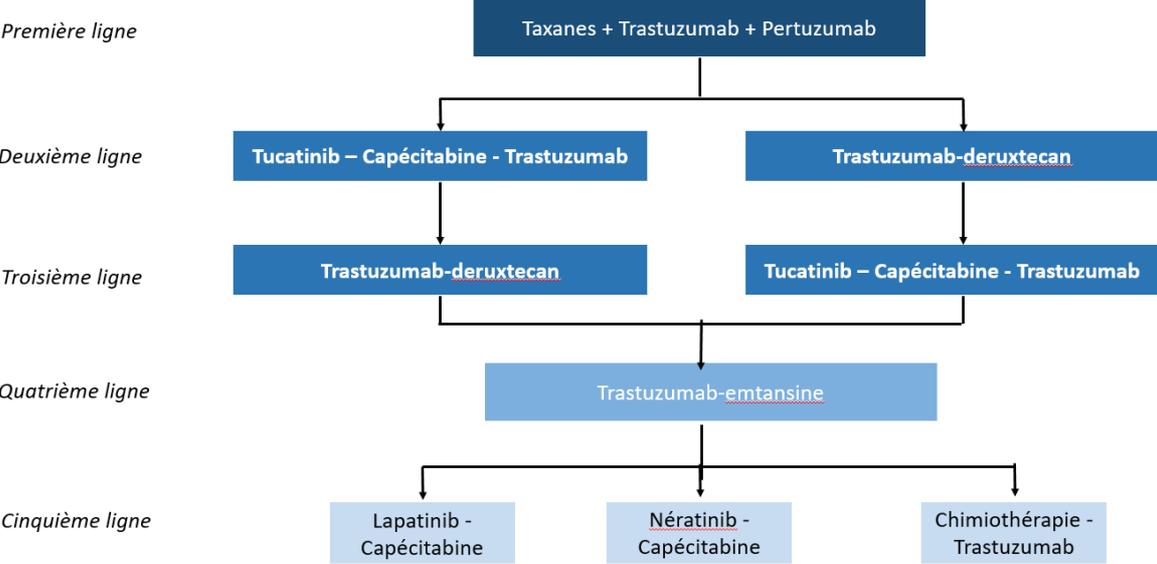


Figure 3. Proposition d'arbre décisionnel des lignes de traitement dans le cancer du sein HER2-positif métastatique cérébral

Bibliographie de l'introduction

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, résultats préliminaires synthèse. Santé publique France; 2019.
2. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 149. Elsevier; 2018:27-42. doi:10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5
3. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. Br J Cancer. 2019;121(12):991-1000. doi:10.1038/s41416-019-0619-y
4. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323
5. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. J Clin Oncol. 2010;28(20):3271-3277. doi:10.1200/JCO.2009.25.9820
6. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol. 2006;17(6):935-944. doi:10.1093/annonc/mdl064
7. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). Lancet Oncol. 2013;14(3):244-248. doi:10.1016/S1470-2045(13)70017-2
8. Olson EM, Najita JS, Sohl J, et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. The Breast. 2013;22(4):525-531. doi:10.1016/j.breast.2012.12.006
9. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER. Clin Cancer Res. 2011;17(14):4834-4843. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2962
10. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer. 2003;97(12):2972-2977. doi:10.1002/cncr.11436
11. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235(4785):177-182. doi:10.1126/science.3798106

12. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/ neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *STEM CELLS*. 1998;16(6):413-428. doi:10.1002/stem.160413
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672. doi:10.1056/NEJMoa052306
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
15. Olson EM, Abdel-Rasoul M, Maly J, Wu CS, Lin NU, Shapiro CL. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(6):1526-1533. doi:10.1093/annonc/mdt036
16. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ, Winer EP, Klein P. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol*. 2005;16(11):1772-1777. doi:10.1093/annonc/mdi371
17. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System. *Am J Pathol*. 2005;167(4):913-920. doi:10.1016/S0002-9440(10)61180-7
18. Stemmler HJ, Heinemann V. Central Nervous System Metastases in HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: A Treatment Challenge. *The Oncologist*. 2008;13(7):739-750. doi:10.1634/theoncologist.2008-0052
19. Altundag K, Altundag O, Atik MA, Morandi P, Gunduz M. Rationale for the use of trastuzumab in patients with cerebral metastases who previously receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast cancer. *The Breast*. 2005;14(5):425. doi:10.1016/j.breast.2004.08.016
20. van Vulpen M, Kal HB, Taphoorn MJB, El-Sharouni SY. Changes in blood-brain barrier permeability induced by radiotherapy: implications for timing of chemotherapy? (Review). *Oncol Rep*. 2002;9(4):683-688.
21. Stemmler J, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Brain metastases in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Comparative analysis of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol*. 2006;24(18_suppl):1525-1525. doi:10.1200/jco.2006.24.18_suppl.1525
22. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802

23. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(2):134-141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655
24. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain: A Randomized Trial. *JAMA*. 1998;280(17). doi:10.1001/jama.280.17.1485
25. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1040-1048. doi:10.1016/S1470-2045(17)30414-X
26. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2
27. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9422):1665-1672. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8
28. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483. doi:10.1001/jama.295.21.2483
29. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(4):401. doi:10.1001/jama.2016.9839
30. Sahgal A, Ruschin M, Ma L, Verbakel W, Larson D, Brown PD. Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues. *Neuro-Oncol*. 2017;19(suppl_2):ii2-ii15. doi:10.1093/neuonc/nox001
31. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387-395. doi:10.1016/S1470-2045(14)70061-0
32. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol*. 1980;6(1):1-9. doi:10.1016/0360-3016(80)90195-9
33. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1019-1029. doi:10.1200/JCO.19.02767

34. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncol.* 2013;15(10):1429-1437. doi:10.1093/neuonc/not114
35. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0
36. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1245-1255. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.024
37. Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014;25(6):1116-1121. doi:10.1093/annonc/mdu133
38. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-2619. doi:10.1200/JCO.20.00775
39. Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022;33(3):321-329. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.005
40. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. 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;18(6):732-742. doi:10.1016/S1470-2045(17)30312-1
41. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
42. Hurvitz S, Kim SB, Chung WP, et al. Abstract GS3-01: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. *Cancer Res.* 2022;82(4_Supplement):GS3-01-GS3-01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS3-01
43. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* Published online August 8, 2022. doi:10.1038/s41591-022-01935-8

44. Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial☆. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350-1358. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.020
45. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):64-71. doi:10.1016/S1470-2045(12)70432-1
46. Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(4):1452-1459. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1080
47. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2017;84:141-148. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.024
48. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(7):1124-1130. doi:10.1200/JCO.2008.21.4437
49. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(14):1564-1573. doi:10.1200/JCO.2014.57.1794
50. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(13):1081-1089. doi:10.1200/JCO.18.01511
51. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138-3149. doi:10.1200/JCO.20.00147

ARTICLE

Titre : Devenir des patients atteint d'un cancer du sein HER2+ métastatique cérébral : une étude rétrospective sur 10 ans

Introduction

Vingt pourcent des cancers du sein sur-expriment le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Le développement de thérapies ciblées anti-HER2 a permis une avancée thérapeutique considérable dans la population des cancers du sein métastatique HER2-positif en améliorant leur survie. Les patientes vivant plus longtemps, l'incidence des métastases cérébrales (MC) augmente avec un taux de survenue entre 25 et 55%¹⁻³. Trente-sept pourcent des patientes métastatiques développeront des MC : 7% au moment du diagnostic métastatique et 30% ultérieurement au cours de leur évolution⁴. Le délai médian entre le diagnostic métastatique initial et la survenue de MC est de 13.3 mois⁴. Cette complication est l'une des principales causes de décès, près de la moitié des patientes atteintes de MC décédant d'une progression intracrânienne⁵. Cependant, cette population est profondément hétérogène en termes de présentation clinique et de pronostic, avec des survies allant de quelques mois à plusieurs années⁶⁻⁸. La médiane de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) cérébrale est de 15 et 8 mois respectivement⁹. Cette prédilection pour les localisations cérébrales peut être expliquée par un neurotropisme intrinsèque des cellules HER2 pour le système nerveux central (SNC), une pénétration limitée des thérapies anti-HER2 à travers la barrière hémato-encéphalique ainsi qu'une amélioration du contrôle systémique¹⁰. La survie prolongée qui en découle permet le développement progressif de MC. Selon les recommandations actuelles, le traitement des MC repose sur la chirurgie et/ou la radiothérapie (en conditions stéréotaxiques ou encéphalique *in toto*)¹¹. Un traitement systémique par la combinaison Tucatinib – Capécitabine – Trastuzumab est une alternative acceptable en cas de MC asymptomatiques¹². Les traitements locaux peuvent alors être différés jusqu'à progression cérébrale dans cette population. Au vu des potentiels effets

secondaires à long terme des traitements locaux (et notamment de la toxicité neurocognitive de la radiothérapie encéphalique *in toto*), il existe un besoin urgent de nouvelles thérapies anti-HER2. Une meilleure connaissance du pronostic de ces patientes permettrait d'adapter la stratégie thérapeutique et de favoriser leur inclusion dans des essais prospectifs. Plusieurs études ont tenté d'établir des scores pronostiques susceptibles de prédire la survie après survenue de MC dans le cancer du sein métastatique, mais à notre connaissance, aucun ne s'est intéressé spécifiquement à la population HER2^{7,13-18}. Cette étude de vie réelle cherche à mettre en évidence les facteurs liés à la survie afin de définir des catégories de risque pronostiques.

Méthodes

Design et population de l'étude

Tous les patients suivis pour un cancer du sein métastatique cérébral HER2-positif dans 3 centres français (Centre Paul Strauss, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et Institut de Cancérologie Strasbourg Europe) ont été inclus rétrospectivement entre janvier 2009 et décembre 2020. Pour être éligibles, les patients devaient être des femmes âgées de ≥ 18 ans avec un diagnostic de cancer du sein HER2-positif confirmé histologiquement et ayant développé des lésions cérébrales.

Recueil de données

Les patientes ont été identifiées à partir de la base de données des trois centres français. Les données cliniques, histologiques et radiologiques ont été extraites des dossiers médicaux électroniques.

Critères de jugements

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), définie comme le délai écoulé entre le diagnostic de MC et le décès ou la date des dernières nouvelles. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression cérébrale (SSP1), définie comme le temps écoulé entre le diagnostic de MC et la progression intracérébrale. La SSP2 était définie comme le temps écoulé entre le diagnostic de MC et la progression extra-cérébrale.

Définition

Les tumeurs ont été définies comme hormonosensibles si l'expression des récepteurs d'œstrogènes (RE) ou des récepteurs de progestérone (RP) en immunohistochimie (IHC) était > 10% selon les recommandations françaises¹⁹. Un score en IHC 3+, un score IHC 2+ avec une hybridation in situ en fluorescence ou une hybridation in situ chromogénique positive permettaient de classer la tumeur comme HER-2 positive.

Analyses statistiques

Les données de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Une régression de Cox univariée et multivariée a été utilisée pour identifier les facteurs associés à la survie : âge (< *versus* ≥ 50 ans), statut hormonal (RE+ et/ou RP+ *versus* RE- et RP-), indice de performance (< *versus* ≥ 2), présence ou non de signes d'hypertension intracrânienne (oui *versus* non), présence ou non d'œdème cérébral à l'IRM présence ou non d'une méningite carcinomateuse), nombre de métastases cérébrales (< *versus* ≥ 5), taille de la plus grande métastase cérébrale (< *versus* ≥ 20 mm), localisation sous-tentorielle exclusive (oui *versus* non), progression extra-cérébrale concomitante (oui *versus* non), nombre de lignes thérapeutiques administrées avant

le diagnostic de MC (< versus ≥ 2), délai entre le diagnostic initial de cancer du sein et le diagnostic de MC (< versus ≥ 2 ans). Les variables présentant un $p < 0,2$ en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. Des valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives en test bilatéral. La première étape a consisté à évaluer l'indépendance entre les variables énumérées précédemment, la deuxième étape de tester la relation entre chaque variable indépendante et la durée de survie. La troisième étape a consisté en des analyses multivariées utilisant les variables indépendantes liées à la survie globale avec une valeur $p < 0,2$. La quatrième étape a permis de définir un score pronostique afin d'identifier les catégories de patients présentant des résultats de survie similaires.

Résultats

Statistiques descriptives

Quatre-vingt-quatorze patientes suivies pour un cancer du sein HER2-positif métastatique cérébral ont été incluses. La durée de suivi médian était de 3.7 ans. Les caractéristiques des patientes sont présentées dans le Tableau 1. L'âge médian était de 54 ans (30 – 96 ans) et 61 patients (65%) avaient un *indice de performance* ≤ 1 . Soixante-huit patients (62%) avaient une tumeur RH (récepteurs hormonaux) positive. Le délai médian entre le diagnostic initial de cancer du sein et l'apparition de MC était de 3.6 ans (0 – 23.3 ans). Trente-trois patients (35%) avaient reçu ≥ 2 lignes de traitement avant le diagnostic de MC. Vingt-neuf patients (31%) présentaient des métastases cérébrales exclusives. Quarante-et-un patients (43%) avaient ≥ 5 lésions et vingt-quatre (26%) en avaient seulement une. La taille médiane de la plus grande MC était de 18.5 mm (4 – 60 mm). Une progression extra-cérébrale concomitante était observée chez 42 patients (45%). Quatre-vingt-huit patientes (94%) ont été traitées par

radiothérapie : trente-quatre (36%) par radiothérapie encéphalique *in toto* (EIT) et quarante-trois (46%) par radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS). Deux patientes ont bénéficié des deux techniques simultanément. Parmi les patientes traitées par EIT, vingt-et-un (81%) avaient ≥ 5 lésions cérébrales. Les patientes traitées par RTS avaient un nombre médian de 2 lésions : quinze (35%) d'entre eux en avaient une seule et neuf (21%) en avaient ≥ 5 . Onze patientes (12%) ont été opérées de leur MC : la résection était totale chez 8 patients et subtotale chez 3 patients. Chez toutes les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie totale, la MC était unique. Lorsque la résection était subtotale, les patients avaient 2, 4 et 6 lésions. L'indication était posée en raison de troubles neurologiques. Parmi les patientes opérées, une radiothérapie post-opératoire a été réalisée chez 7 patients. Une décision de soins de support exclusifs a été posée chez 4 patients. A la fin du suivi, 62 patientes (66%) étaient décédées.

Analyse univariée

Douze variables ont été évaluées dans l'analyse univariée (Tableau 2). Six d'entre elles sont ressorties statistiquement significatives : l'âge, l'*indice de performance*, la progression extra-cérébrale concomitante, le nombre de lignes thérapeutiques administrées avant le diagnostic de MC, le délai entre le diagnostic initial de cancer du sein et l'apparition de MC et le nombre de MC. Un âge jeune (< 50 ans) et un *indice de performance* ≤ 1 étaient associés à un pronostic favorable avec une SG prolongée. Au contraire, une progression extra-cérébrale concomitante, un nombre de lignes thérapeutiques administrées avant le diagnostic de MC ≥ 2 , un délai entre diagnostic initial de cancer du sein et apparition de MC ≥ 2 ans et un grand nombre de MC (≥ 5) étaient des facteurs de mauvais pronostic, associés à une moins bonne SG.

Analyse multivariée

Après analyse multivariée, cinq variables étaient statistiquement significatives (Tableau 3) : l'âge (HR 0.42, IC 95% 0.19 – 0.89), l'*indice de performance* (HR 0.35, IC 95% 0.17 – 0.70), le nombre de MC (HR 2.22, IC 95% 1.20 – 4.12), la progression extra-cérébrale concomitante (HR 2.31, IC 95% 1.09 – 4.93) et le nombre de lignes thérapeutiques administrées avant le diagnostic de MC (HR 2.09, IC 95% 1.00 – 4.35). Un âge < 50 ans et un *indice de performance* ≤ 1 ont été identifiés comme facteurs de bon pronostic. Inversement, la présence d'une progression extra-cérébrale concomitante, ≥ 5 lésions cérébrales et ≥ 2 lignes thérapeutiques administrées avant le diagnostic de MC ont été associés à une SG inférieure. Le statut hormonal et la présence d'une méningite carcinomateuse n'ont pas été statistiquement associés au pronostic. Les critères radiologiques comme la présence d'un œdème cérébral sur l'IRM, la localisation de la MC et la taille de la plus grande lésion n'ont pas non plus été statistiquement significatifs.

Données de survie

La médiane de SG était de 18.4 mois (IC 95%, 12.8 – 24.0). Les médianes de SSP1 et de SSP2 étaient respectivement de 8.3 mois (IC 95%, 4.4 – 12.1) et de 9.3 mois (IC 95%, 4.6 – 13.9) (Tableau 4).

Trois catégories de risque associées à la survie globale ont été identifiées (Figure 1) : faible risque, risque intermédiaire et haut risque, avec une médiane de SG de 41.9 (IC 95%, 30.5 – 53.3), 17.1 (IC 95%, 11.5 – 22.7) et 3.2 (IC 95%, 0.4 – 6.1) mois respectivement.

Discussion

Cette étude rétrospective de vie réelle a permis de mettre en évidence des facteurs pronostiques significativement reliés à la survie dans une population de patients suivis pour un cancer du sein HER2+ métastatique cérébral. Après revue de la littérature, plusieurs études ont tenté d'établir des scores pronostiques (SP) afin d'identifier une tendance de survie et d'adapter ainsi la stratégie thérapeutique²⁰⁻²⁷. Cependant, la majorité de ces études incluaient les patients métastatiques au niveau cérébral et ce quel que soit le primitif. A notre connaissance, aucune d'entre elles ne s'est intéressée spécifiquement à la population HER2- positive. Cette étude a mis en évidence plusieurs facteurs pronostiques : l'âge, l'indice de performance, le nombre de MC, la progression extra-cérébrale concomitante et le nombre de lignes thérapeutiques administrées avant le diagnostic de MC.

L'âge jeune, reconnu comme facteur de bon pronostic dans la littérature, est une donnée prise en compte dans la majorité des SP^{17,21,24,25,28}. Il est à noter que le SIR (« Score Index for Radiosurgery »), score basé sur 65 patients métastatiques cérébral traités par RTS, utilisait l'âge comme variable, bien que celui-ci ne soit pas statistiquement prédictif de la survie dans cette étude ($p = 0.11$)²⁶. Le « Basic Score for Brain Metastases » (BSBM) est le seul score n'incluant pas l'âge, car non statistiquement significatif dans l'étude de Lorenzoni *et al.* ($p=0.1129$)²³. Différents seuils étaient choisis selon les SP. Dans cette étude nous avons choisi un seuil de 50 ans, correspondant à l'âge médian des patients inclus. L'indice de Karnofsky (IK) apparait comme le facteur le plus prédictif de la survie dans l'ensemble des études, avec un $IK \geq 70$ corrélé à une survie prolongée^{17,21,23-26,28}. Nous avons préféré utiliser l'indice de performance en raison du manque d'information concernant l'IK dans les dossiers médicaux.

Un seuil de PS ≥ 1 a été choisi, correspondant à un IK ≥ 70 . Cependant, l'appréciation de l'état général des patients selon ces deux échelles reste subjective, peut être difficile à estimer (variabilité inter-individuelle) et peut fluctuer au cours du temps. Dans notre étude, un nombre de MC ≥ 5 doublait le risque de décès. Dans la littérature, même si cette variable était parfois statistiquement significative dans les analyses univariées, ce n'était pas le cas dans les analyses multivariées. Cette variable n'a donc pas été incluse dans la plupart des scores, à l'exception du score GPA (Graded Prognostic Assessment)^{17,21,23-26,28}. Cette différence pourrait s'expliquer là encore par le seuil choisi. Pour le score GPA et pour notre étude, le seuil était relativement élevé (respectivement ≥ 3 ou ≥ 5 métastases cérébrales). Comme attendu, la progression extra-cérébrale était dans notre étude associée à une survie faible, retrouvée dans d'autres études^{21,23-26} PI. Enfin, nous avons montré le mauvais pronostic des patients ayant bénéficié de ≥ 2 lignes de traitements systémiques avant le diagnostic de métastases cérébrales.

A notre connaissance, il s'agit du seul score prenant en compte cette donnée. Dans cette population, les métastases cérébrales étaient de survenue tardive chez des patientes lourdement prétraitées ce qui explique le mauvais pronostic. Étonnement, la présence d'une méningite carcinomateuse n'était pas associée à un facteur pronostic défavorable, alors que le contraire avait été constaté précédemment^{29,30}. Ceci pourrait s'expliquer par la difficulté de recueillir rétrospectivement le diagnostic de méningite carcinomateuse lors de l'analyse des dossiers. L'absence d'expression des RH est associée à une augmentation du risque de survenue de métastases cérébrales. Néanmoins, le statut RH reste fortement corrélé à l'expression de HER2, si bien que ce sur-risque n'est pas retrouvé dans la population HER2-positif². Dans le breast-GPA score, l'expression des RH est de bon pronostic dans la

population HER négative, mais cela n'est pas retrouvé pour les patients HER2 positif, ce que nous avons également retrouvé ($p=0,999$)

En considérant les données de survie, 3 catégories de risques se dégagent nettement en termes de pronostic avec une survie globale de 3.2, 17.1 and 41.9 mois, respectivement ($p < 0.0001$). Il est important de noter que la plupart des scores pronostiques, y compris celui de Sperduto et de Le Scodan, ont été décrits il y a plus de 10 ans (avec des périodes d'inclusion allant de 1993 à 2010). La prise en charge thérapeutique a depuis considérablement évolué, avec l'utilisation de nouvelles techniques de radiothérapie et de nouvelles thérapies anti-HER2. Notre étude est de ce fait intéressante, car elle permet une actualisation plus récente du devenir de ces patients, se concentrant sur la population HER2-positif uniquement. Ceci peut expliquer les survies importantes dans la population à faible risque (proche de 42 mois), plus élevées que celles décrites dans la littérature.

La classification Recursive Partitioning Analysis (RPA) décrite par Gaspar *et al.* en 1997 est l'un des plus vieux scores pronostiques et reste largement utilisé. A partir de 1200 patientes présentant des métastases cérébrales de tout cancer primitif, il définit 3 groupes pronostiques en fonction de l'âge, de l'index de Karnofsky, du contrôle de la lésion primitive et de la présence ou non de seules métastases cérébrales. La survie médiane était respectivement de 2.3, 4.2 et 7.1 mois pour les groupes 3,2 et 1²¹.

La classification GPA (Graded Prognostic Assessment) incluant 1960 patients présentant des métastases cérébrales de tout cancer primitif, a décrit quatre groupes pronostiques basés sur l'âge (> 60 , $50-59$ et < 50 ans), le KPS (< 70 , $70-80$, ≥ 90), le nombre de métastases cérébrales (> 3 , $2-3$, 1) et l'existence de lésions extra-crâniennes. La survie globale était de 2,6, 3,8, 6,9 et 11 mois pour les scores GPA de 0 à 1, 1,5 à 2,5, 3 et 3,5 à 4, respectivement²⁵. Cependant, ces

études rétrospectives ne tenaient pas compte du type de cancer primitif, alors que les pronostics sont très différents selon la tumeur primitive. Scodan *et al.* ont proposé un score spécifique pour le cancer du sein métastatique au niveau cérébral, intégrant sept facteurs. Les auteurs ont particulièrement souligné l'importance du sous-type de cancer du sein ; les tumeurs surexprimant HER2 traitées par trastuzumab constituaient le groupe de meilleur pronostic avec une SG médiane de 19,5 mois¹⁷. Sperduto *et al.* ont adapté le score GPA et ont développé un score spécifique (Breast-GPA) basé sur les données rétrospectives de 400 patients atteints de cancer du sein métastatique au niveau cérébral. Les facteurs pronostiques indépendants étaient l'IK, le statut positif de HER-2, la présence de HR et l'interaction entre le statut de HER2 et de RE. La survie médiane était de 3,4 (n= 23), 7,7 (n= 104), 15,1 (n= 140) et 25,3 (n= 133) mois pour des scores GPA de 0 à 1, 1,5 à 2, 2,5 à 3 et 3,5 à 4 respectivement ($p < 0,0001$)²⁸. Les patientes qui sont susceptibles de vivre plusieurs années pourraient bénéficier d'un traitement intensif. Au contraire, les patients ayant un mauvais pronostic devraient être protégés d'un traitement par excès entraînant des effets secondaires et une altération de la qualité de vie.

Dans plusieurs scores comme la classification RPA) la répartition des patients est hétérogène, avec des sous-groupes déséquilibrés en termes d'effectifs, rendant ces scores peu discriminants pour une grande partie de la population. Une force de notre étude est la répartition homogène des patients, avec une population équilibrée dans chacun des groupes. Néanmoins, notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective, basée sur une petite population de patients. Pour confirmer la pertinence de ce score, celui-ci devrait être validé sur une cohorte prospective. Par ailleurs, nous avons décidé de ne pas inclure de paramètres biologiques, alors que certaines de ces données ont

démontré leur valeur pronostique dans certains scores. Enfin, nous avons utilisé des variables binaires (et non continues), moins discriminantes. Nous avons également décidé de ne pas pondérer chacune des variables en fonction de leur valeur pronostique en raison de la petite cohorte avec de larges intervalles de confiance, afin de ne pas fausser les résultats. Ce choix peut être sujet à discussion.

Pour conclure, cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence un score pronostique classant la population des cancers du sein métastatique cérébral HER2+ en trois catégories de risque, permettant d'adapter la stratégie thérapeutique. Les courbes de survie défavorables des catégories de risque intermédiaire et élevé soulignent le besoin urgent de traitements plus efficaces. En revanche, dans la catégorie à faible risque, la prise en charge thérapeutique optimale doit être réfléchi, compte-tenu des toxicités neurocognitives à long terme de la radiothérapie. Le paysage thérapeutique a récemment été modifié par l'arrivée de nouveaux traitements anti-HER-2 à diffusion cérébrale comme l'association tucatinib-capécitabine-trastuzumab ou encore le trastuzumab-deruxtecan³¹⁻³². Ces nouvelles thérapies vont probablement modifier le pronostic et la prise en charge future du cancer du sein métastatique cérébral HER2+.

Title: Outcome of patients with HER2-positive brain metastatic breast cancer: a 10-year retrospective study

Introduction

Twenty percent of breast cancer overexpressed Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2). HER2-targeted therapies development lead a major therapeutic and prognostic advance in HER2 metastatic breast cancer (MBC) population. As survival outcomes have improved, incidence of central nervous system (CNS) metastases increase with a rate of 25 to 55%¹⁻³. Thirty-seven percent of patients with HER2 + MBC develop CNS metastases ; 7% at the time of MBC diagnosis and 30% as a subsequent site of disease progression⁴. Median time between MBC diagnosis and first CNS event is 13.3 months⁴. This complication is a main cause of death, with nearly half of patients with CNS metastases dying from cerebral progression⁵. However, this population is deeply heterogeneous in terms of clinical presentation and prognosis, with survivals ranging from a few months to several years⁶⁻⁸. Median overall survival (OS) and cerebral progression free survival (PFS) is about 15 and 8 months, respectively⁹. The predilection for CNS progression could be explained by the inherent neurotropism of the HER2-positive cancer, a limited blood-brain barrier penetration of systemic anti-HER2 therapies and an improvement of extra-cerebral metastases control ¹⁰. According to guidelines, CNS metastases treatment is based on surgery and/or radiotherapy (whole-brain or stereotaxic irradiation)¹¹. Combination trastuzumab-capecitabine plus tucatinib is a systemic therapy option in case of asymptomatic brain metastases¹². Local therapy may be delayed until cerebral progression in this population. Considering potential long-term effects of local treatment, systemic HER2 therapies effective against CNS metastases are needed. A better knowledge of the survival outcomes in HER-2 positive brain

metastatic breast cancer will help to provide an adapted therapeutic strategy and might support the design of prospective studies. Several studies tried to establish prognostic models that could predict survival after CNS metastases ongoing in MBC^{7,13-18}, but to our knowledge, none specifically focuses in HER-2 positive brain MBC. This real-life study aims to highlight factors related to survival outcome in this population to define prognostic risk categories.

Methods

Study design and population

Patients treated for a HER-2 positive brain metastatic breast cancer at three French centers (Centre Paul Strauss, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe) were retrospectively included between January 2009 and December 2020. Eligible patients were women aged ≥ 18 years with a histological confirmed HER-2 positive MBC who developed SNC metastatic lesion.

Data collection

Patients were identified using system database from the three French centers. Clinical, histological and radiological data were extracted from the electronic medical records.

Study endpoints

Primary endpoint was overall survival (OS), defined as the time from the brain metastatic diagnosis until death from any causes or last report. Secondary endpoints were cerebral progression-free survival (PFS1), defined as the time from the brain metastatic diagnosis until

CNS progression. PFS2 was defined as the time from the brain metastatic diagnosis until extra-cerebral progression.

Definitions

Tumors were defined as hormone receptor (HR)-positive if estrogen receptor (ER) or progesterone receptor (PR) expression by immunohistochemistry (IHC) was > 10% according to French guidelines¹⁹. An IHC score 3+, IHC score 2+ with a positive fluorescence in situ hybridization, or chromogenic in situ hybridization classified the cancer as HER-2 positive.

Statistical analysis

Kaplan–Meier method was used to estimate survival data. Univariate and multivariate Cox logistic regression were used to identify survival-associated factors: age (< *versus* ≥ 50 years), HR status (ER+ and/or PR+ *versus* ER- and PR-), *performans status* (< *versus* ≥ 2), signs of cranial hypertension (yes *versus* no), cerebral edema at brain MRI (yes *versus* no), leptomeningeal carcinomatosis (yes *versus* no), number of brain metastasis (< *versus* ≥ 5), size of the largest SNC metastasis (< *versus* ≥ 20 mm), only sub-tentorial lesion (yes *versus* no), concomitant extra-CNS progression (yes *versus* no), number of systemic therapies before CNS metastatic diagnosis (< *versus* ≥ 2), delay from initial breast cancer diagnosis and brain metastasis diagnosis (< *versus* ≥ 2 years). Variables with $p < 0.2$ in univariate analysis were included in multivariate analysis. Two-tailed p -values < 0.05 were considered statistically significant. The first step assessed the independence between the previous listed variables. The second step tested the relationship between each independent variable and the survival length. The third step included multivariate analyses using the independent variables related to overall survival

with a p-value < 0.2. The fourth step defined a prognostic score to provide identification of patient categories with similar survival outcomes

Results

Ninety-four patients with brain metastatic HER-2 positive breast cancer were included. Median follow-up was 3.7 years. Characteristics of the patients are listed in Table 1. Median age was 54 years (range 30 – 96) and sixty-one patients (65%) had a *performans status* ≤ 1. Positive HR was present in fifty-eight (62%) cases. Median time between initial breast cancer and CNS metastases was 3.6 years (range 0 – 23.3 years). Thirty-three patients (35%) received ≥ 2 systemic therapies before CNS metastatic diagnosis. Twenty-nine (31%) patients had exclusively brain metastasis. Forty-one patients (43%) had ≥ 5 lesions and twenty-four (26%) had only one. Median largest BM size was 18.5 mm (range 4 – 60). Concomitant extra-CNS progression was observed in forty-two patients (45%). Eighty-eight patients (94%) were treated with radiotherapy: thirty-four (36%) received whole brain radiation therapy (WBRT), forty-three (46%) had stereotaxic radiotherapy and two patients had both. Among patients who had WBRT, twenty-one (81%) had ≥ 5 CNS metastases. Patients treated with stereotaxic radiotherapy had a median of two lesions: fifteen (35%) and nine (21%) had one and ≥ five CNS metastases, respectively. Eleven (12%) patients were treated by surgery; eight and three patients had a total and a subtotal resection, respectively. Patients who underwent a subtotal resection had respectively two, four and six CNS metastases and were operated because of neurological symptoms. Patients who underwent a total surgery had only one lesion. Among operated patients, seven had post-surgery radiotherapy. Four patients had exclusive best supportive care. At the last follow-up, 62 patients (66%) had died.

Univariate analysis

Twelve variables were tested in univariable analysis (Table 2). Six of them were statistically significant: age, *performans status*, concomitant extra-CNS progression, number of systemic therapies before CNS metastatic diagnosis, delay from initial BC diagnosis and BM diagnosis and number of brain metastasis. Young age (< 50 years) and a preserved *performans status* (≤ 1) were associated with a favorable prognosis and a longer OS. On the contrary, concomitant extra-CNS progression, ≥ 2 systemic therapies before CNS metastatic diagnosis, ≥ 2 years from initial BC diagnosis and BM diagnosis and a large number of brain metastasis (≥ 5) were associated with a lower OS.

Multivariate analysis

According to multivariate analysis, five variables were statistically significant (Table 3): age (HR 0.42, 95% CI 0.19 – 0.89), *performans status* (HR 0.35, 95% CI 0.17 – 0.70), number of brain metastasis (HR 2.22, 95% CI 1.20 – 4.12), concomitant extra-CNS progression (HR 2.31, 95% CI 1.09 – 4.93) and number of systemic therapies before CNS metastatic diagnosis (HR 2.09, 95% CI 1.00 – 4.35). An age < 50 years and a *performans status* ≤ 1 were identified as good prognosis factors. Conversely, presence of concomitant extra-CNS progression, ≥ 5 CNS metastasis and ≥ 2 systemic therapies before CNS metastatic diagnosis were associated with lower OS. Hormone-receptor status and presence of leptomeningeal carcinomatosis were not statistically associated with survival outcomes. Radiological criteria's such as cerebral edema at brain MRI, localization of BM and size of the largest SNC metastasis were also not statistically significant.

Survival data

Median OS was 18.4 months (95% CI, 12.8 – 24.0). Median PFS1 and PFS2 were 8.3 months (95% CI, 4.4 – 12.1) and 9.3 months (95% CI, 4.6 – 13.9), respectively (Table 4).

Three risk categories associated with overall survival were identified (Figure 1): low, intermediate and high risk, with a 41.9- (95% CI 30.5 – 53.3), 17.1- (95% CI 11.5 – 22.7) and 3.2- (95% CI 0.4 – 6.1) month median OS, respectively.

Discussion

This study highlighted prognosis factors on survival in HER2+ brain metastatic breast cancer population. Literature data reported several prognostic indices (PI) who attempted to identify patient's prognosis and therefore the best therapeutic strategy²⁰⁻²⁷. However, study populations included metastatic brain patients, regardless to primitive lesion. To our knowledge, none specifically focused in HER-2 positive brain MBC. This study reported age, *performans status*, number of brain metastasis, concomitant extra-CNS progression and number of systemic therapies before CNS metastatic diagnosis as prognosis factors on survival.

Young age was associated with a good prognosis, taken into account in the majority of scores^{17,21,24,25,28}. Of note, the score index for radiosurgery (SIR), based on 65 brain metastases patients treated with radiosurgery used age as a variable although it wasn't statistically predictive of survival ($p = 0.11$)²⁶. Basic Score for Brain Metastases (BSBM) didn't include age, as it appeared to be non-statistically significant ($p = 0.1129$)²³. Different cut-off have been chosen depending on PI. In this reported study, the cut-off of 50 years was decided, based on the median age of the included population. Karnofsky performans status scale (KPS) appeared

to be the most predictive factor on survival in all studies, with a KPS ≥ 70 being correlated with favorable survival outcomes^{17,21,23–26,28}. We used *performans status* (PS) because of the lack of information regarding KPS in the medical records. We decided to take a cut-off of PS ≥ 1 , which roughly corresponds to KPS ≥ 70 . However, KPS and PS may be difficult to assess and fluctuate over time. Moreover, in this reported study ≥ 5 brain metastases doubled the risk of death. Literature data observed that number of CNS metastases, even if sometimes statistically significant in univariate analysis, did not remain significant in multivariable analysis and this variable was not included in PI^{17,21,23,24,26,28}, except of GPA score²⁵. This difference could be explained by the chosen cut-off. In the GPA and our study the selected cut-off was high (respectively ≥ 3 or ≥ 5 CNS metastases), whereas in other PI variable included single *versus* multiple lesions. As expected, presence of concomitant extra CNS progression was statistically associated in our study with poor survival, which is consistent to most of other PI^{21,23–26}. Finally, we found that ≥ 2 systemic therapies before CNS metastatic diagnosis was correlated with worse outcomes. To our knowledge, this is the only score using this data. In this population, brain metastases occurred late in heavily pre-treated patients, explaining the poor prognosis. Surprisingly, presence of leptomeningeal carcinomatosis (LMC) was not associated with lower survival outcome, although it is a known risk factor^{29,30}. This could be explained by the heterogeneous definition of LMC in medical records. Although it is yet established that absence of expression of HR is correlated with a higher risk of CNS metastases occurrence, HR status remains strongly correlated to HER-2 expression². In the breast-GPA score, HR is associated with good prognosis in HER-2 negative population but is not significant for HER2-positive patients. This is consistent with our finding ($p = 0.999$).

Considering survival data, three risk categories stand out clearly in terms of prognosis, with OS of 3.2, 17.1 and 41.9 months, respectively ($p < 0.0001$). First, it is important to note that most PI, including Sperduto and Le Scodan scores, were performed more than 10 years ago (including patients between 1993 and 2010). Therapeutic management has since evolved considerably, with the use of new radiotherapy techniques and new anti-HER2 therapies. Our study is therefore interesting, as it allows a more recent update of the outcome of these patients, focusing on the HER2-positive population only. This may explain the significant survival in the low-risk population (close to 42 months), which is higher than those described in the literature.

The Recursive Partitioning Analysis (RPA) classification, described by *Gaspar et al.* in 1997, is the oldest prognostic score and remains the most widely used. Including 1200 patients with brain metastases of any primary tumor, it described three-prognosis group based on age, Karnofsky Performans Status (KPS), control of primary lesion and brain as the only site of metastases. Median survival time was 2.3, 4.2 and 7.1 months for group 3, 2 and 1 respectively²¹. Graded Prognostic Assessment (GPA) classification including 1960 patients with brain metastasis of any primitive cancer, described four prognosis group based on age (> 60, 50-59 and < 50), KPS (< 70, 70-80, ≥ 90), number of CNS metastases (> 3, 2-3, 1) and extra-cranial lesions. Overall survival was 2.6, 3.8, 6.9 and 11 months for GPA scores of 0 to 1, 1.5 to 2.5, 3 and 3.5 to 4, respectively²⁵. However, these retrospective studies did not take into account the type of primitive cancer, although prognoses are widely different depending of primary tumor. *Le Scodan et al.* proposed a specific score for brain metastatic breast cancer, integrating seven factors. The authors especially underlined the importance of breast cancer subtype; HER2-overexpressing tumors treated with trastuzumab was the best prognosis group

with a 19.5-month median OS¹⁷. *Sperduto et al.* adapted GPA score and developed a specific score (Breast-GPA) based on retrospective data from 400 patients with brain metastatic BC. Independent prognostic factors were KPS, HER-2 positive status, presence of HR and interaction between HER2 and HR status. Median survival was 3.4 (n= 23), 7.7 (n= 104), 15.1 (n= 140) and 25.3 (n= 133) months for GPA scores of 0 to 1, 1.5 to 2, 2.5 to 3 and 3.5 to 4 respectively ($p < 0.0001$)²⁸. Patients who are likely to live several years might benefit from intensive treatment. On the contrary, patients with a poor prognosis should be protected from overtreatment causing side effects and alteration of quality of life.

In many scores (such as the RPA classification) distribution of the patients is heterogeneous, with unbalanced subgroups in terms of number, making the PI not so discriminating for a large part of the population. A strength of our study is the homogeneous distribution of the patients, with a balanced population in each group. Nevertheless, our study has several limitations. First, this is a retrospective study, based on a small population of patients. The validity of the PI should be investigated further in a prospective setting. Unlike several scores, ours does not consider biological parameters. Furthermore, we used binary variables (instead of continuous) and decided not to weight each of the variables because of the small cohort with wide confidence intervals.

To conclude, although based on retrospective data, a prognostic risk score in HER2+ brain metastatic BC was identified which could help to choose the best therapeutic strategy. The intermediate and high risks categories strongly support the need for a more efficient treatment. On the other hand, in the low category, the optimal therapeutic management needs to be debated considering the risk of neurological deterioration of local treatment. The therapeutic landscape has recently been modified by the arrival of new anti-HER-2 therapies

with cerebral diffusion like combination trastuzumab-capecitabine plus tucatinib and Trastuzumab-Deruxtecan³¹⁽³²⁾. These therapies could again change the prognosis and subsequent management of brain metastatic breast cancer.

Variables	Alive (n=32)	Dead (n=62)
Age (years)		
≤ 50 n (%)	14 (44)	20 (32)
> 50 n (%)	18 (56)	42 (68)
Median age (95% CI)	52 (49-56)	55 (52-58)
Hormonal receptor status (n,%)		
ER+ and/or PR+	22 (69)	36 (58)
ER- and PR-	10 (31)	26 (42)
Performans status (n,%)		
≤ 1	25 (78)	37 (60)
≥ 2	6 (19)	24 (39)
NA	1 (3)	1 (2)
Time between initial diagnosis and BM* diagnosis (n,%)		
< 2 years	11 (34)	22 (35)
≥ 2 years	21 (66)	40 (65)
Systemic metastasis at BM diagnosis (n,%)		
Liver	10 (31)	24 (39)
Bone	15 (47)	29 (47)
Lung	11 (34)	19 (31)
Other	11 (34)	28 (45)
None	12 (38)	17 (27)
Concomitant extra-CNS** progression (n,%)		
Yes	15 (47)	28 (45)
No	17 (53)	32 (52)
Number of BM (n,%)		
LC [§] only	0 (0)	4 (6)
1	10 (31)	14 (23)
2-4	10 (31)	15 (24)
≥ 5	12 (38)	29 (47)
Size of the largest brain metastasis (mm) (n,%)		
< 20	19 (59)	25 (40)
≥ 20	12 (38)	30 (49)
NA	1 (3)	7 (11)
Median size (IC 95%)	17 (13-21)	20 (17-23)
Brain metastasis localization (n,%)		
Sub-tentorial	6 (19)	7 (11)
Sus-tentorial	9 (28)	13 (21)
Both	17 (53)	38 (61)
Cerebral edema at brain MRI^{EE} (n,%)		
Yes	14 (44)	39 (63)
No	17 (53)	17 (27)
NA	1 (3)	6 (10)
Neurological symptoms (n,%)		

<i>Headache</i>	9 (28)	24 (39)
<i>Vertigo</i>	10 (31)	19 (31)
<i>Sensory-motor deficit</i>	7 (22)	10 (16)
<i>Intracranial hypertension</i>	4 (12)	10 (16)
<i>Visual disturbance</i>	4 (13)	7 (11)
<i>Epilepsia</i>	3 (9)	5 (8)
<i>Confusion, personality changes</i>	0 (0)	6 (10)
<i>None</i>	10 (31)	16 (26)
Radiologic leptomeningeal carcinomatosis (n,%)		
<i>Yes</i>	8 (25)	17 (27)
<i>No</i>	24 (75)	45 (73)
Number of systemic lines before BM diagnosis (n,%)		
<i>< 2</i>	27 (84)	34 (55)
<i>≥ 2</i>	5 (16)	28 (45)
Number of systemic lines after BM diagnosis (n,%)		
<i>0-1</i>	18 (56)	21 (34)
<i>2-4</i>	11 (35)	31 (50)
<i>≥ 5</i>	3 (9)	8 (13)
First-line at BM diagnosis (n,%)		
<i>Trastuzumab + chemotherapy</i>	9 (28)	20 (32)
<i>Trastuzumab alone</i>	13 (41)	9 (14,5)
<i>TDM-1</i>	6 (19)	9 (14,5)
<i>Trastuzumab + Lapatinib</i>	2 (6)	10 (16)
<i>Supportive care</i>	0 (0)	7 (11)
<i>Other</i>	2 (6)	6 (10)
Radiotherapy at BM diagnosis (n,%)		
<i>Stereotaxic</i>	19 (61)	24 (39)
<i>Whole brain</i>	8 (25)	25 (40)
<i>Stereotaxic and whole brain</i>	1 (3)	1 (2)
<i>Post-surgery stereotaxic radiotherapy</i>	3 (10)	4 (6)
<i>No radiotherapy</i>	0 (0)	7 (11)
<i>Radiotherapy without precision (stereotaxic or whole brain)</i>	1 (3)	1 (2)
Surgery at BM diagnosis (n,%)		
<i>Total resection</i>	3 (9)	5 (8)
<i>Subtotal resection</i>	0 (0)	3 (5)
<i>No resection</i>	29 (91)	54 (87)

Table 1

Variable	p value
Age (< versus ≥ 50 years)	p = 0.00231
Performans status (< versus ≥ 2)	p < 0.0001
Concomitant extra-CNS progression (yes versus no)	p = 0.00206
Number of therapeutic lines before CNS metastatic diagnosis (≥ 2 versus < 2)	p < 0.0001
Delay from initial BC diagnosis and BM diagnosis (≥ 2 versus < 2 years)	p = 0.0372
Number of brain metastasis (≥ 5 versus < 5)	p = 0.0218
Only sub-tentorial lesion (yes versus no)	p = 0.272
Signs of cranial hypertension (yes versus no)	p = 0.494
Size of the largest SNC metastasis (< versus ≥ 20 mm)	p = 0.140
Cerebral edema at brain MRI (yes versus no)	p = 0.228
Radiological leptomeningeal carcinomatosis (yes versus no)	p = 0.889
Hormone-receptor status (ER+ and/or PR+ versus ER- and PR-)	p = 0.999

Table 2. Univariate analysis of overall survival factors.

Variable	HR (95% CI)
Age (< versus ≥ 50 years)	0.42 (0.19 – 0.89)
Performans status (< versus ≥ 2)	0.35 (0.17 – 0.70)
Number of brain metastasis (≥ 5 versus < 5)	2.22 (1.20 – 4.12)
Concomitant extra-CNS* progression (yes versus no)	2.31 (1.09 – 4.93)
Number of lines before CNS metastatic diagnosis (≥ 2 versus < 2)	2.09 (1.00 – 4.35)

Table 3. Multivariable analysis of overall survival factors

	Low risk (95% CI)	Medium risk (95% CI)	High risk (95% CI)
OS	41.9 m (30.5-53.3)	17.1 m (11.5-22.7)	3.2 m (0.4-6.1)
Visceral PFS	22.0 m (11.5-32.5)	8.6 m (4.0-13.2)	2.2 m (0-4.5)
Cerebral PFS	13.5 m (4.1-22.9)	8.6 m (6.4-10.7)	2.9 m (0.8-5.0)

Table 4. Survival data of each prognostic risk group

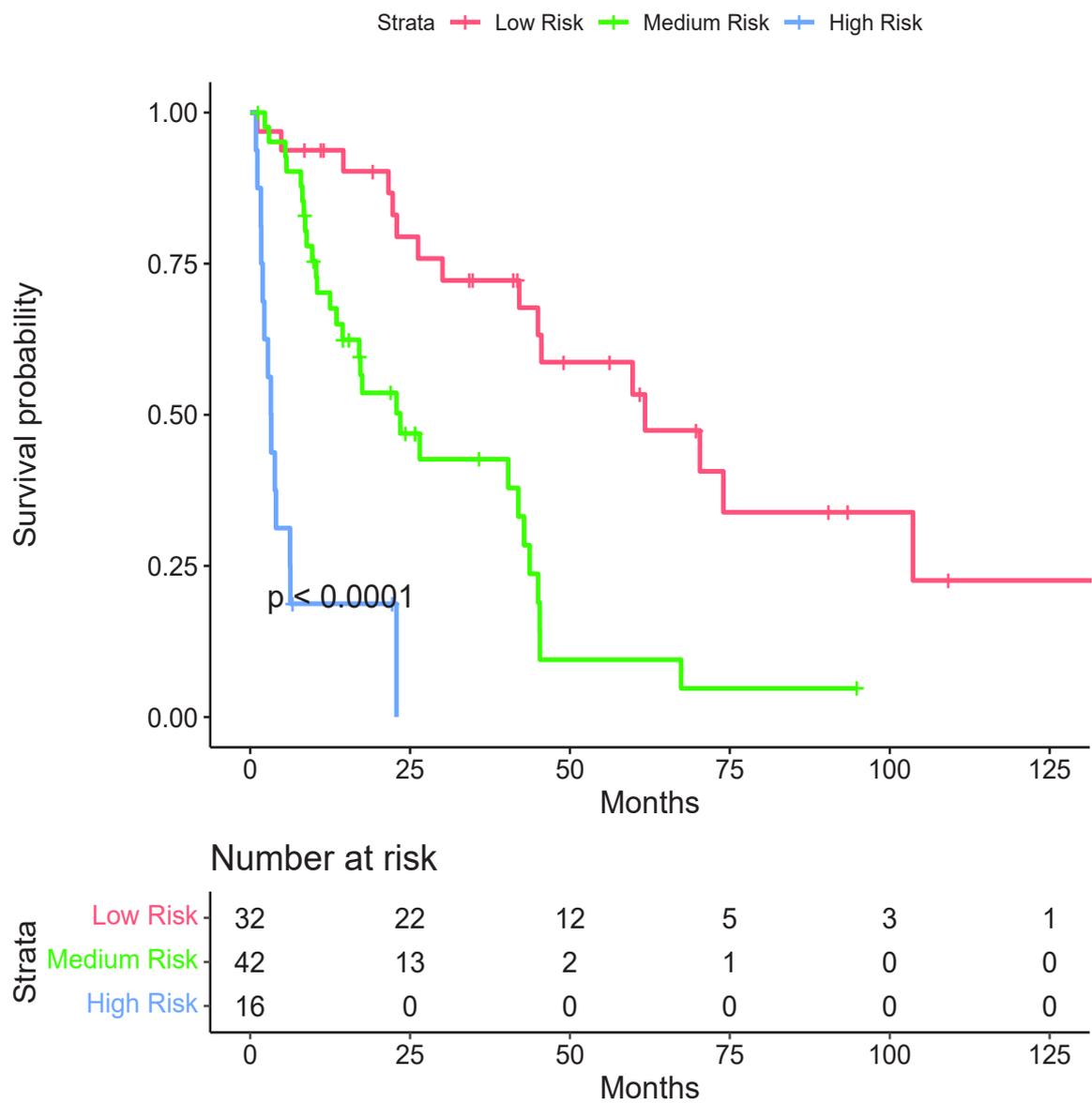


Figure 1. Survival probability depending of prognostic risk categories

Bibliographie de l'article

1. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *The Breast*. 2011;20(6):562-567. doi:10.1016/j.breast.2011.07.017
2. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271-3277. doi:10.1200/JCO.2009.25.9820
3. Heitz F, Harter P, Lueck HJ, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2792-2798. doi:10.1016/j.ejca.2009.06.027
4. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4834-4843. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2962
5. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972-2977. doi:10.1002/cncr.11436
6. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1069. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0001
7. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-425. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527
8. Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, et al. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2239-2245. doi:10.1200/JCO.2014.58.8517
9. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer*. 2019;121(12):991-1000. doi:10.1038/s41416-019-0619-y
10. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007;13(6):1648-1655. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2478
11. Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, et al. Management of Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2636-2655. doi:10.1200/JCO.22.00520
12. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2610-2619. doi:10.1200/JCO.20.00775
13. Claude L, Perol D, Ray-Coquard I, et al. Lymphopenia: A new independent prognostic factor for survival in patients treated with whole brain radiotherapy for brain metastases from

breast carcinoma. *Radiother Oncol.* 2005;76(3):334-339. doi:10.1016/j.radonc.2005.06.004

14. Park BB, Uhm JE, Cho EY, et al. Prognostic factor analysis in patients with brain metastases from breast cancer: how can we improve the treatment outcomes? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(4):627-633. doi:10.1007/s00280-008-0779-6

15. Nieder C, Marienhagen K, Astner ST, Molls M. Prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *BMC Cancer.* 2009;9(1):105. doi:10.1186/1471-2407-9-105

16. Niwińska A, Murawska M. New Breast Cancer Recursive Partitioning Analysis Prognostic Index in Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2012;82(5):2065-2071. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.077

17. Le Scodan R, Massard C, Jouanneau L, et al. Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. *J Neurooncol.* 2012;106(1):169-176. doi:10.1007/s11060-011-0654-x

18. Antoni D, Clavier JB, Pop M, Benoît C, Lefebvre F, Noël G. An Institutional Retrospective Analysis of 93 Patients with Brain Metastases from Breast Cancer: Treatment Outcomes, Diagnosis-Specific Prognostic Factors. *Int J Mol Sci.* 2012;13(12):16489-16499. doi:10.3390/ijms131216489

19. [Recommendations for the immunohistochemistry of the hormonal receptors on paraffin sections in breast cancer. Update 1999. Group for Evaluation of Prognostic Factors using Immunohistochemistry in Breast Cancer (GEFPICS-FNCLCC)]. *Ann Pathol.* 1999;19(4):336-343.

20. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(4):419-425. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527

21. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol.* 1997;37(4):745-751. doi:10.1016/S0360-3016(96)00619-0

22. Lagerwaard F, Levendag P, Nowak PeterJCM, Eijkenboom WilhelminaMH, Hanssens PatrickeJ, Schmitz PaulIM. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol.* 1999;43(4):795-803. doi:10.1016/S0360-3016(98)00442-8

23. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol.* 2004;60(1):218-224. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.017

24. Rades D, Dunst J, Schild SE. A New Scoring System to Predicting the Survival of Patients Treated with Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(5):251-255. doi:10.1007/s00066-008-1831-5

25. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *Int J Radiat Oncol.* 2008;70(2):510-514.

doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074

26. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol.* 2000;46(5):1155-1161. doi:10.1016/S0360-3016(99)00549-0
27. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *Int J Radiat Oncol.* 2010;77(3):655-661. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
28. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of Tumor Subtype on Survival and the Graded Prognostic Assessment for Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2012;82(5):2111-2117. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.027
29. Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R20. doi:10.1186/bcr1870
30. Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 1997;80(9):1746-1754. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19971101)80:9<1746::AID-CNCR8>3.0.CO;2-C
31. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* Published online August 8, 2022. doi:10.1038/s41591-022-01935-8
32. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-2619. doi:10.1200/JCO.20.00775

CONCLUSION

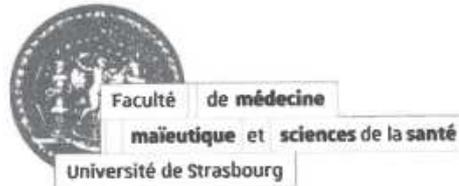
Basé sur une étude prospective, un score pronostique a pu être établi dans la population des cancers du sein HER2-positif métastatique cérébral. Cinq variables, facilement utilisables en pratique clinique, ont pu être identifiées comme étant statistiquement reliées à la survie : l'âge, le performans status, le nombre de métastases cérébrales, la progression extra-cérébrale concomitante et le nombre de lignes thérapeutiques administrées avant le diagnostic de métastases cérébrales. Ces facteurs pronostiques permettent de séparer la population en trois catégories de risque afin de guider la stratégie thérapeutique. Les patientes susceptibles de vivre plusieurs années doivent bénéficier d'un traitement intensif tout en les préservant des toxicités neurocognitives à long terme potentiellement induites par les traitements locaux. Au contraire, en cas de mauvais pronostic, il est primordial de privilégier la qualité de vie des patients en évitant des traitements trop agressifs. Enfin, il paraît essentiel de développer de nouvelles thérapies systémiques à diffuse intracérébrale afin d'améliorer le pronostic de ces patientes.

VU
Strasbourg, le 24 Sept 2022
Le président du jury de thèse
Professeur Xavier PIVOT



VU et approuvé
Strasbourg, le 26 SEP. 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BIGOT Prénom : Léale

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

"J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète".

Signature originale :

À Strasbourg, le 19/09/2022

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Léale Bigot'.

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Résumé

Introduction : Les métastases cérébrales des cancers du sein HER2+ représentent un enjeu clinique majeur, restant responsables d'une morbi-mortalité importante malgré l'obtention d'un contrôle extra-cérébral par les thérapies systémiques.

Méthode : Les données de patientes suivies pour un cancer du sein HER2+ métastatique cérébral ont été recueillies de manière rétrospective. Le critère de jugement principal était la survie globale (SG). Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression (SSP) cérébrale et viscérale. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence d'éventuels facteurs pronostiques de survie afin de dégager des catégories de risque différent et ainsi de guider la stratégie thérapeutique.

Résultat : Quarante-deux patientes ont été incluses entre janvier 2009 et décembre 2020, avec une durée médiane de suivi de 3.7 ans. La médiane de SG était de 18.4 mois (IC 95% 12.8 – 24.0), avec une SSP cérébrale et viscérale de 8.3 et de 9.3 mois respectivement. Il a été mis en évidence qu'un âge < 50 ans ainsi qu'un *performans status* ≤ 1 étaient corrélés à une survie prolongée. Au contraire, une progression extra-cérébrale concomitante, la présence de ≥ 5 métastases cérébrales et le fait d'avoir reçu ≥ 2 lignes de traitement avant le diagnostic métastatique cérébral ont été identifiés comme des facteurs statistiquement significatifs de mauvais pronostic. Selon la présence ou non de ces variables, la population a pu être divisée en 3 catégories : faible risque, risque intermédiaire et haut risque, avec une survie médiane globale de 41.9, de 17.1 et de 3.2 mois respectivement ($p < 0.0001$).

Conclusion : Un score pronostique a pu être établi dans la population des cancers du sein HER2+ métastatique cérébral, permettant de guider la prise en charge thérapeutique. Les données de survie varient considérablement selon la présence ou non de 5 variables facilement identifiables en pratique clinique. Les patientes susceptibles de vivre plusieurs années doivent bénéficier d'un traitement optimal. Au contraire, en cas de mauvais pronostic, il est primordial de privilégier la qualité de vie en évitant des traitements trop intensifs.

Rubrique de classement : Oncologie médicale

Mots clés : Métastases cérébrales, cancer du sein, statut HER2+, score pronostic, données de survie, thérapie systémique, radiothérapie, chirurgie

Président : Professeur Xavier PIVOT

Assesseurs : Docteur Laura BENDER, Docteur Clara LE FEVRE, Docteur Philippe TRENZS,
Docteur Martin SCHMITT

Adresse de l'auteur : Cécile BIGOT, 33b avenue Jean Jaurès, 67100 Strasbourg