

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année : 2022

N° 33

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S d'Oncologie Médicale

**PAR**

Fabien MOINARD-BUTOT

Né le 10 mars 1992 à Limoges (87)

---

**Efficacité du T-DM1 et du Lapatinib après double blocage  
anti-HER2 par Trastuzumab et Pertuzumab chez des  
patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif  
métastatique :**  
**Étude rétrospective de vie réelle française multicentrique**  
**- Analyse de la cohorte de la base ESME –**

---

Président de thèse : Professeur Xavier PIVOT

Directeur de thèse : Professeur Thierry PETIT



## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition JANVIER 2022  
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA 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. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



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

### 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	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre Inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-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 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; 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 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; 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 Héléne 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 <b>Hématologie</b> ; 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 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; 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 / Nouvel Hôpital Civil	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 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (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-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (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 <b>Anatomie</b>
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-vénérologie
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 <b>Cancérologie</b> ; 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 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; 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 <b>Hématologie</b> ; 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 - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	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 ; <b>Radiothérapie</b> 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 ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 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 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 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 Po207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation</li> <li>- Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP</li> <li>- Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU</li> </ul>	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie Po001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête et Cou</li> <li>- Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - 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"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- Service de Soins palliatifs / NHC</li> </ul>	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Hépatodigestif</li> <li>- Service de Gastro-Entérologie - NHC</li> </ul>	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC</li> </ul>	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête-Cou</li> <li>- Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP</li> </ul>	

## 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 ; <b>Radiothérapie</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; 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 <b>Cancérologie</b> ; 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
CLERE-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-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-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
DEVYS 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 : <b>Bactériologie-virologie</b> (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. GUNTHER 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)
PENCREAC'H 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 : <b>Bactériologie-virologie</b> (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 <b>Hématologie</b> ; 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 : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : <b>Bactériologie-Virologie</b>
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 : <b>Bactériologie-virologie</b> (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 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> 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 BONAHE 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 THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	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 Fiore	• 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	MANDEL Jean-Louis (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 (Cardiologue) / 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
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

### Légende des adresses :

**FA** : 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  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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

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

## SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>15</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>18</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>19</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>20</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
<b>Généralités sur le cancer du sein métastatique</b> .....	<b>22</b>
Épidémiologie et données de survie du cancer du sein métastatique.....	22
Les différents phénotypes de cancer du sein.....	24
<b>Présentation de la base ESME-cancer du sein métastatique</b> .....	<b>30</b>
Source des données .....	32
Processus de sélection des patients .....	33
Base et suivi des données .....	34
Gestion des données.....	35
Contrôle qualité.....	36
<b>Cancer du sein HER2 positif métastatique</b> .....	<b>37</b>
Épidémiologie et données de survie du cancer du sein HER2 positif métastatique.....	37
Biologie du récepteur HER2 et voies de signalisation.....	38
Détection de la surexpression ou de l'amplification du gène HER2 .....	40
Molécules actuellement utilisées en pratique clinique .....	42
Les anticorps monoclonaux.....	42
Les inhibiteurs de tyrosine kinase .....	52
Les anticorps-conjugués.....	60
Prise en charge thérapeutique actuelle du cancer du sein HER2+ métastatique .....	69
<b>ARTICLE (accepté pour publication)</b> .....	<b>71</b>
Résumé.....	72
Abstract .....	73
Introduction.....	74
Matériels et méthodes.....	76
Résultats.....	80
Discussion.....	91
Conclusion .....	96
Références.....	97
<b>Conclusion générale de la thèse</b> .....	<b>104</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>106</b>

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury

#### **A Monsieur le Professeur PIVOT (Président du jury)**

Je suis honoré que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse. C'est une chance pour moi de pouvoir faire ma formation à l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe que vous dirigez. Je vous remercie d'avoir accepté de critiquer mon travail, afin de l'améliorer et de pouvoir l'amener à publication.

#### **A Monsieur le Professeur PETIT (directeur de thèse)**

Je vous remercie infiniment de m'avoir accompagné dans ce travail intéressant. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre encadrement, tous les conseils que vous m'avez donné depuis le début du projet il y a 2ans, pour votre soutien car vous n'avez cessé de croire en l'aboutissement de ce travail. Je garde également un excellent souvenir de mon passage dans la filière sénologie à l'ICANS à vos côtés, 6mois bénéfiques sur le plan théorique et humain. Un grand merci à vous !

#### **A Monsieur le Professeur VELTEN**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour les premiers contacts de la base ESME que vous nous avez donné aux prémices de ce travail.

#### **A Docteur Carole PFLUMIO**

Merci Carole ! Merci pour ton soutien pendant ces années d'internat. Merci pour ta formation à la fois pratique et théorique de l'oncologie médicale pendant mon passage en hospitalisation. Merci pour ton engagement dans la formation des internes, tu es une pédagogue hors pair. Merci pour ton implication dans mon travail de thèse, tu étais là dès le début. Nous avons pu conclure cette aventure par une jolie publication. Et enfin Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

## **A Docteur Laura SOMME**

Quel plaisir de savoir que tu as accepté de faire partie de mon jury de thèse ! En tant qu'interne puis en tant que jeune cheffe, tu as été un exemple pour moi. Que de dynamisme ! Tu es sur tous les fronts ! Toujours disponible pour tes patients, pour tes collègues, à l'écoute. Dans les différents stages où je suis passé pendant mon internat, tout le monde gardait un excellent souvenir de ton passage dans leur service. Merci d'avoir accepté de critiquer mon travail et de faire partie de mon jury de thèse.

## **A ma famille**

**Mon petit Léonard** : Mon fils tu as illuminé ma vie il y a 15mois. Quel bonheur de voir ton sourire tous les jours, il me fait oublier les nuits difficiles que nous pouvons avoir. Tu es ma plus grande réussite sous aucun doute et j'espère pouvoir te donner le bonheur que tu mérites. Je t'aime mon fils.

**A Carolin** : La plus grande décision de ma vie a été de venir en Alsace pour te rejoindre. Nous avons fait 700km chacun pour s'installer dans cette belle région. Tu me rends meilleur chaque jour. Merci pour ton soutien au quotidien, pour ta joie de vivre et ton petit accent si charmant. Tu m'as donné il y a 15 mois le plus beau des cadeaux avec l'arrivée de notre loulou, et j'espère que nous allons continuer à vivre heureux tous les 3. Je t'aime ma chérie.

**A mes Parents** : Merci de m'avoir inculqué des valeurs essentielles telles que la famille, l'altruisme, le travail, le mérite. J'espère pouvoir vous rendre fiers en essayant de les respecter. Merci pour votre soutien depuis toutes ses années. J'apprécie la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés pour me guider dans mes choix. J'espère devenir le même exemple pour mon fils. Je vous aime.

**A mon Père** : J'ai une pensée émue pour toi en finalisant ce travail. Je pense que tu aurais été fier de mon parcours.

**A mon Frère Sylvain et ma Sœur Mélanie** : Merci d'être à mes côtés dans les moments importants. Je suis très fier d'être votre grand frère. Je vous souhaite de partager de nombreux moments en famille, de joie et de rire. Je vous aime.



## A mes Professeurs

**A Monsieur le Professeur NOEL :** Merci pour votre engagement auprès des internes de radiothérapie et d'oncologie médicale. Merci pour l'organisation d'une formation de grandes qualités, quelle chance d'avoir pu être un de vos élèves.

**A Monsieur le Professeur KURTZ :** Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils avisés tout au long de ma formation.

## A mes amis et collègues

**A mes premières cheffes d'oncologie médicale au 6931 :** Dr Laure Pierard, Dr Frédérique Schaff-Wendling, Dr Laure De Cock, Merci pour votre pertinence clinique, votre bienveillance, votre encadrement, votre humanité. Vous m'avez conforté dans ma décision de choisir la voie de l'oncologie médicale.

**A tous mes co-internes :** Vous êtes le secret d'un internat réussi, toujours présent dans les bons et les moments plus difficiles. J'ai eu beaucoup de chance de vous avoir rencontré. Ma toute première co-interne, Emilie F. qui a su me guider dans mon premier stage d'interne, ma première garde (où j'ai dû t'appeler pour avis), mes premiers doutes, Merci ! Mes premières co-internes d'oncologie médicale Véronique, Agathe, Sophie, heureusement que vous étiez toujours à l'écoute, toujours présente, Merci. Elodie, mon acolyte de plusieurs stages, toujours dans la bonne humeur (sauf le matin). Christian et Clara pour faire l'ouverture de l'ICANS, nous avons formé une équipe de choc, quel plaisir d'avoir bossé avec vous. Cécile, la co-interne parfaite toujours présente pour ses collègues et ses patients, un investissement sans faille ! Mes collègues de réanimation, Fanny, Eloïse, Elodie (de nouveau), Hugo, Valentin, Adrien, une super équipe pour ce stage difficile, content d'avoir partagé ça avec vous. Une pensée particulière pour mes co-internes d'oncologie médicale (Simon, Isaline, Philippe, Hervé, Marine, Amrita, Emilie S.), ça a été un plaisir de travailler avec vous.

**A mes amis :** Thomas mon ami d'enfance, mon voisin, mon frère, tu as été là dans les moments heureux et plus difficile. Malgré la distance quel bonheur de t'avoir comme ami !

Valentin mon compagnon de route (on en a fait des bornes), cycliste aguerrit tu as permis de rendre mon externat plus sportif. Mathieu et Maxime pour compléter la clique, beaucoup de bons moments ensembles et que de rires.

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Survie globale dans la cohorte de l'étude de Grinda *et al* en fonction de l'année de diagnostic du cancer du sein

**Figure 2** : Survie globale (A) et survie sans rechute (B) pour les 5 sous-types de tumeurs basé sur la classification d'expression génique

**Figure 3** : Survie globale dans la cohorte de l'étude de Grinda *et al.* en fonction de l'année de diagnostic du cancer du sein : pour les tumeurs RH positives (A), pour les tumeurs HER2 positives (B) et pour les tumeurs triples négatives (C)

**Figure 4** : Signalisation en aval de la formation de l'hétérodimère HER2-HER3

**Figure 5** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude pivotale H0468g comparant le Trastuzumab associé à la chimiothérapie à la chimiothérapie seule

**Figure 6** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude pivotale CLEOPATRA comparant le Pertuzumab associé au Trastuzumab et au Docétaxel contre Trastuzumab et Docétaxel

**Figure 7** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude HER2CLIMB évaluant l'efficacité du Tucatinib associé au Trastuzumab et Capécitabine

**Figure 8** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude HER2CLIMB évaluant l'efficacité du Tucatinib associé au Trastuzumab et Capécitabine : analyse exploratoire des patientes avec métastases cérébrales.

**Figure 9** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) dans l'étude EMILIA comparant le T-DM1 au Lapatinib associé à la Capécitabine en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique

**Figure 10** : Prise en charge actuelle des cancers du sein HER2+ métastatiques : selon les recommandations de l'ESMO 2021

**Figure 11** : Flow Chart: cohorte A and B

**Figure 12** : Cohorte A : Survie sans progression

**Figure 13** : Cohorte A : Survie globale en fonction de la présence de métastases cérébrales

**Figure 14** : Cohorte A : Survie sans progression en fonction de la durée de la première ligne

**Figure 15** : Cohorte A : Survie sans progression en fonction du statut HER2

**Figure 16** : Cohorte B : Survie sans progression

**Figure 17** : Cohorte B : Survie sans progression en fonction de la durée de la 2<sup>ème</sup> ligne

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 :** Recommandations pour évaluation de la coloration par immunohistochimie de l'expression du récepteur HER2

**Tableau 2 :** Études cliniques concernant le Trastuzumab seul et en association au stade métastatique (ajouter colonne avec statut HER2)

**Tableau 3 :** Caractéristiques des patients

**Tableau 4 :** Analyses univariée et multivariée des facteurs de risque de progression : cohorte A

**Tableau 5 :** Analyses univariée et multivariée des facteurs de risque de progression : cohorte B

## LISTE DES ABREVIATIONS

CS : Cancer du Sein

SG : Survie Globale

CSM : Cancer du Sein Métastatique

IHC : Immunohistochimie

RH : Récepteurs Hormonaux

RO : Récepteurs aux Oestrogènes

RP : Récepteurs à la Progestérone

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

SNC : Système Nerveux Central

SSP : Survie Sans Progression

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

FISH : Hybridation In Situ en Fluorescence

CISH : Hybridation In Situ Chromogénique

Ig : Immunoglobuline

ADCC : Cytotoxicité Dépendante des Anticorps

CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément

IV : Intraveineuse

SC : Sous-Cutanée

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

IMC : Indice de Masse Corporelle

DVG : Dysfonctions Ventriculaires Gauches

T-DM1 : Trastuzumab-emtansine

IC : Intervalle de Confiance

HR : Hazard Ratio

T-Dx : Trastuzumab Déruxtécan

FDA : Food and Drug Administration

EMA : European Medicines Agency

ESME : Epidémiologie Stratégie Médico-Économique

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CIM : Classification Internationale des Maladies

eCRF : Formulaire électronique de rapport de cas

CQ : Contrôle Qualité



## INTRODUCTION

### GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

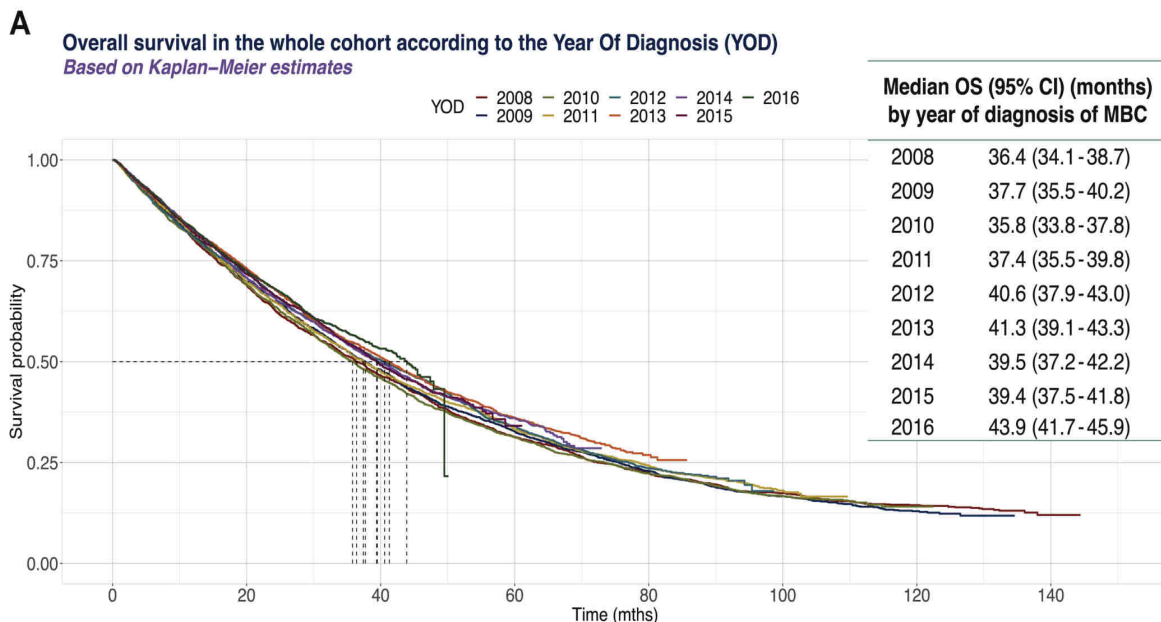
#### Épidémiologie et données de survie du cancer du sein métastatique

Le cancer du sein (CS) est le plus fréquent des cancers chez la femme dans le monde (1). Selon l'Institut National du Cancer, l'incidence du CS en France est en légère augmentation entre 2010 et 2018 (+1,1%/an en moyenne) (2). Elle est estimée à 58 500 nouveaux cas en 2018. Concernant la mortalité, il s'agit de la seconde cause de décès par cancer chez les femmes, avec 12 146 décès en France en 2018 (3). Elle est en diminution constante entre 1990 et 2018 (-1,3% par an). Cependant, cette lente diminution de la mortalité ne reflète pas les grands efforts de dépistage et de développement de thérapeutiques engagés pendant ces années (4).

La survie des patients est nettement moindre en cas de maladie métastatique. La survie globale (SG) à 5 ans est de 99% lorsque la maladie est localisée, de 86% pour une maladie avec extension régionale et de 27% lorsque la maladie est métastatique (5). Environ 20% des femmes diagnostiquées d'un CS à un stade locorégional développeront des métastases lors de l'évolution de leur maladie (6,7). Trois à 6% des patientes présentant un CS sont diagnostiquées au stade d'emblée métastatique (*de novo*). Malgré l'amélioration des tests de dépistage et de la prise en charge des stades localisés, la proportion de CS métastatique (CSM) *de novo* est restée relativement stable voire en augmentation(8).

Il est à noter que les patientes présentant une rechute métastatique après traitement adjuvant ont une réduction de la survie globale d'environ 30% par rapport à celles diagnostiquées *de novo*. Les principales explications avancées sont l'élimination des cellules tumorales chimiosensibles lors du traitement des stades localisés ou l'induction de résistance dans les micrométastases restantes (9).

Au stade métastatique, le CS est une maladie incurable. Seulement 5% des patientes auront un contrôle tumoral à long terme (> 5ans). La médiane de SG historique était comprise entre 20 et 28 mois dans les années 90 (10). Une comparaison des SG en fonction de l'année de diagnostic de la maladie métastatique a été réalisée en 2021, montrant une médiane de SG de 36,4 mois en 2008 et de 43,9 mois en 2016, tous phénotypes confondus (Figure 1).



**Figure 1** : Survie globale dans la cohorte de l'étude de Grinda *et al.* en fonction de l'année de diagnostic du cancer du sein (11)

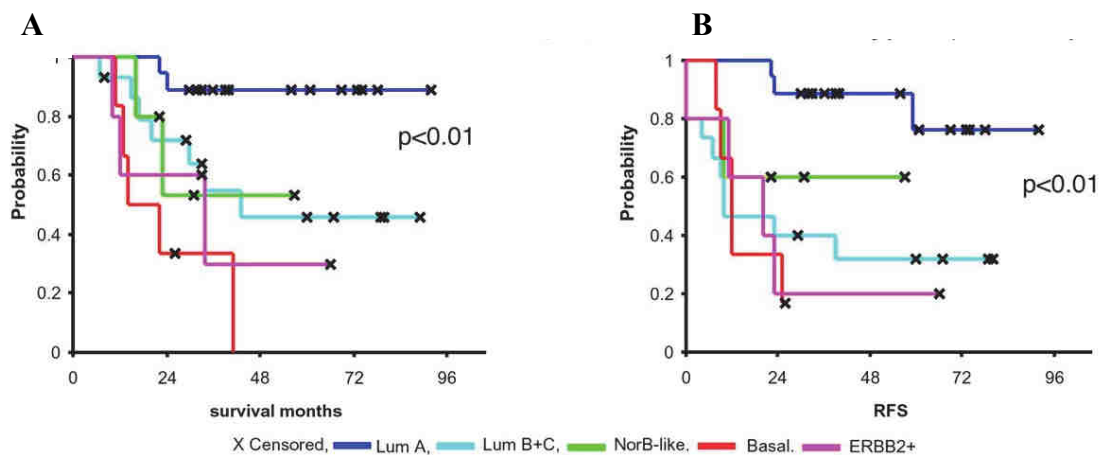
Les facteurs pronostiques influençant la SG sont le sous-type histologique/moléculaire, l'âge au diagnostic de la maladie métastatique, le nombre de sites métastatiques, la présence de métastases viscérales et l'intervalle sans métastases (11). Il est important de noter qu'au stade métastatique, les objectifs des traitements sont le contrôle tumoral et l'amélioration de la survie avec un minimum de toxicités pour optimiser la qualité de vie des patientes.

### Les différents phénotypes de cancer du sein

Le CS est une maladie hétérogène comprenant différentes entités biologiques avec des caractéristiques pathologiques et des implications cliniques distinctes (12,13). Au cours des années 2000, de nombreuses preuves ont suggéré que les CS présentaient des caractéristiques histopathologiques et biologiques distinctes, avec des comportements différents conduisant à des réponses aux traitements variées. Le regroupement précis des CS est donc important pour la prise en charge des patientes (14). Classiquement, le regroupement des CS utilisait l'immunohistochimie (IHC) avec l'évaluation des récepteurs hormonaux (RH) (récepteurs aux œstrogènes (RO), récepteurs à la progestérone (RP)) et le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) ainsi que des critères clinico-pathologiques tels que la taille, le grade et l'envahissement ganglionnaire, pour apprécier le pronostic et les traitements à mettre en place.



Avec l'avènement des plateformes à haut débit pour l'analyse de l'expression génique (puce à ADN), il a été montré que la réponse au traitement de la tumeur n'est pas déterminée par des facteurs pronostiques anatomiques mais plutôt par des caractéristiques moléculaires intrinsèques (12). Perou *et al.*, en 2000, ont identifié 4 sous-types moléculaires de CS sur la base de l'expression génique de 39 tumeurs mammaires invasives et de 3 échantillons de tissu mammaire sain. Un des sous-types avait une expression pour le gène des RO (luminal-like) et les 3 autres n'avaient pas cette expression (basal-like, HER2 positif et normal-like) (15). Une analyse ultérieure de Sorlie *et al.* dans 78 CS, 3 fibroadénomes et 4 tissus mammaires sains a suggéré que le sous-type luminal pouvait être séparé en 2 groupes distincts : luminal A et luminal B. En utilisant les données de 49 patientes avec une maladie localement avancée et sans métastases, ils ont pu montrer que la SG et la survie sans progression (SSP) étaient plus favorables pour les tumeurs lumineales A et moins favorables pour les tumeurs HER2 positives et basal-like (Figure 2) (16).



**Figure 2** : Survie globale (A) et survie sans rechute (B) pour les 5 sous-types de tumeurs basé sur la classification d'expression génique (16)

Les différents phénotypes présentent des différences en termes de réponse aux traitements locaux et systémiques, ainsi qu'en termes de risque d'évolution métastatique et de survie au stade métastatique (11). Les sites métastatiques diffèrent, avec une prédominance d'évolution au niveau osseux pour le phénotype luminal, au niveau du système nerveux central (SNC) pour le phénotype HER2 positif, et au niveau pulmonaire et SNC pour le phénotype basal-like (17). Une autre différence rapportée est le délai de survenue des rechutes après traitement. Pour le phénotype luminal, les rechutes apparaissent le plus souvent au-delà des 5 premières années, alors que pour les phénotypes HER2 positif et basal-like, les rechutes surviennent plutôt dans les 5 premières années (18).

Cependant, la classification selon le modèle d'expression génique, considérée comme une référence, n'est pas utilisée en pratique clinique.

Les explications suggérées sont le coût et la mise en place des techniques ainsi que le fait que les groupes aient été conçus sur des effectifs faibles.

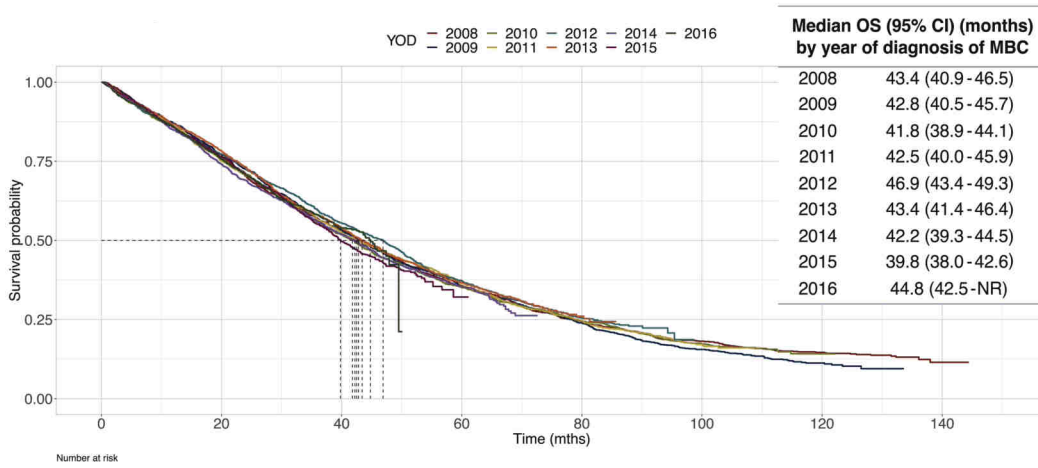
Il reste donc un intérêt à utiliser l'immunohistochimie (IHC) en substitution pour classer les tumeurs (19). Plusieurs auteurs ont utilisé une classification moléculaire hiérarchique, en définissant les cancers luminaux et non luminaux en fonction de l'expression des RO et RP. Les tumeurs lumineuses A sont définies par des gènes exprimant plus fortement les RO et une moindre expression des gènes de prolifération (Ki67, MYBL2, Survivin, STK6, CCNB2) par rapport aux tumeurs lumineuses B (20).

Les tumeurs non lumineales sont ensuite distinguées en fonction de l'expression HER2 et au moins un marqueur basal (cytokératine 5/6, EGFR, vimentine, l'actine musculaire lisse et c-kit) (21,22).

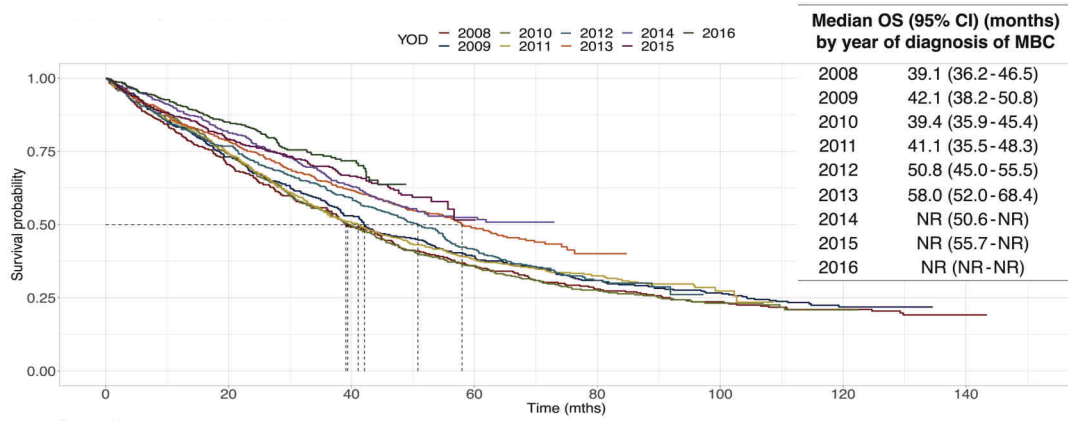
Cette classification des CS en différents phénotypes possède donc à la fois des valeurs pronostique et prédictive. En effet, en fonction du sous-type moléculaire, le pronostic peut varier ; il en est de même pour la décision thérapeutique, la réponse thérapeutique, la survie sans rechute et la survie globale (23,24).

En utilisant les données de la base nationale Epidémiologie-Stratégie Médico-Économique (ESME), Grinda *et al.* ont montré que la SG avait augmenté dans les CS HER2 positifs passant de 39,1mois en 2008 à 58mois en 2013, alors que pour les tumeurs lumineales et basal-like, la SG était restée stable (Figure 3) (11). Dans l'ensemble des CS, entre 2008 et 2018, seuls 4 traitements ont permis une amélioration de la SG dans le CSM. Trois de ces traitements sont des thérapies anti-HER2 : Lapatinib en association au Trastuzumab (25), Pertuzumab (26), T-DM1 (27) auxquels s'ajoute l'Eribuline (28).

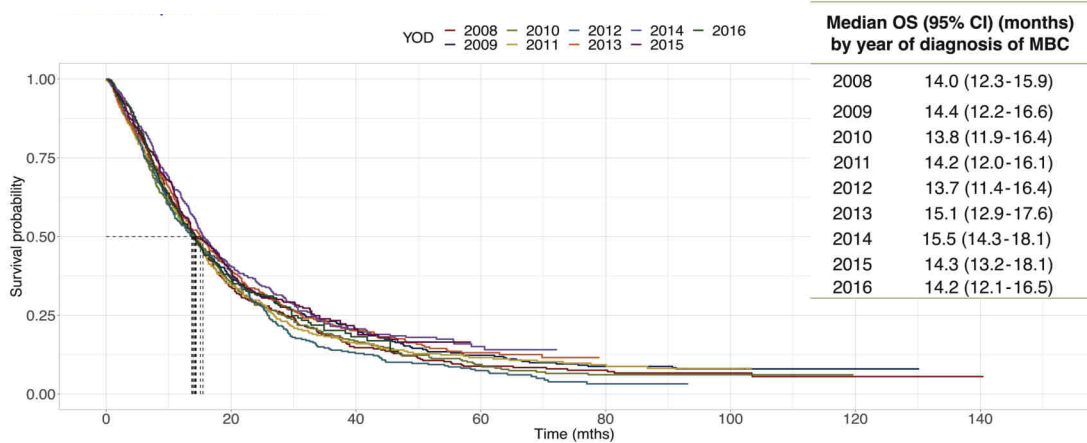
A



B



C



**Figure 3** : Survie globale dans la cohorte de l'étude de Grinda *et al.* en fonction de l'année de diagnostic du cancer du sein : pour les tumeurs RH positives (A), pour les tumeurs HER2 positives (B) et pour les tumeurs triples négatives (C) (11)

L'avènement de ses nouveaux traitements a bouleversé les séquences thérapeutiques dans le CSM HER2 positif. Dans ce contexte les études de vie réelles utilisant des bases tel que ESME avec une qualité de recueil et de gestion des données est essentielle pour avoir des informations fiables sur les survies en fonction des séquences thérapeutiques utilisées. Ces données sont de plus en plus utilisées par les praticiens et les autorités de santé pour décider des autorisations et des remboursements des médicaments.

Je vais commencer par vous présenter la base ESME qui m'a permis d'obtenir les données pour ce travail de thèse.

## **PRESENTATION DE LA BASE ESME-CANCER DU SEIN**

### **METASTATIQUE**

Les études de vraie vie et les études observationnelles utilisant des données de vie réelle jouent un rôle important dans la conduite de recherches comparatives sur l'efficacité des traitements et d'autres interventions de santé. Ils permettent de pallier les différences entre l'environnement hautement contrôlé des essais cliniques randomisés et la pratique clinique (29). Devant le nombre important de cas de CS au niveau national, il a été décidé de lancer en 2014 un programme dédié aux études de vie réelle en utilisant les bases de données en oncologie pour les CSM à travers le programme de recherche ESME.

Le programme est une initiative académique menée par Unicancer (réseau de centres de lutte contre le cancer (CLCC)). Il s'agit d'un registre populationnel contenant les données de 18 CLCC pour tous les patients atteints d'un cancer du sein métastatique diagnostiqué à partir de 2008. La mise à jour est annuelle pour les données concernant les nouveaux cas et le suivi des patients du registre. Les critères d'éligibilité sont : tous les patients homme ou femme à partir de 18ans avec un CSM dont la première métastase a été traitée à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2008 jusqu'au 31 décembre 2017 dans l'un des CLCC. Le traitement peut contenir de la radiothérapie, de la chimiothérapie, des thérapies ciblées, de l'immunothérapie ou de l'hormonothérapie.

Son objectif est de décrire l'évolution des prises en charge des patients et des thérapeutiques avec une approche médico-économique. Les données de la base sont anonymisées et transmises par des professionnels de santé. Elle est à la disposition des professionnels de santé pour permettre des études cliniques de vie réelle en France. Elle fournit également des informations aux autorités de santé française pour leurs missions d'évaluation des produits de santé.

Elle est encadrée par un comité scientifique constitué sur recommandation du comité stratégique de recherche d'Unicancer qui évalue les demandes d'analyses, un comité de déontologie qui veille sur les liens d'intérêt des membres du comité scientifique et des porteurs de projet, ainsi qu'un comité indépendant international qui veille à la politique de publication et au développement des partenariats.

Le financement est sur la base d'un partenariat public-privé (soutien de laboratoires pharmaceutiques).

## Source des données

Les données anonymisées des patientes sélectionnées de la base ESME sont centralisées dans chaque CLCC avant d'être envoyées à Unicancer. Trois sources de données principales sont utilisées : le dossier électronique du patient contenant des données non structurées comme les comptes rendus médicaux ; la base de données pharmaceutiques avec tous les traitements oncologiques délivrés dans chaque centre ; et une base systématique (programme français pour la médicalisation des systèmes d'informations) contenant des données sur les hospitalisations. Les éléments obtenus rétrospectivement de chaque dossier patient sont collectés dans un formulaire électronique spécifique. Suivant un plan de gestion des données, toutes les informations sont contrôlées et homogénéisées avant d'être importées dans la base finale.



## Processus de sélection des patients

Le processus de sélection des patients comporte deux étapes : un dépistage automatisé des cas puis une validation de la sélection pour chaque cas dépisté. Ce dépistage automatisé repose sur les informations extraites des dossiers administratifs (Système National d'Information Médicale Informatisé) au moyen des codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM) spécifiques au CSM associés aux séjours en hospitalisation. Les informations reposent également sur les dossiers de pharmacie, ainsi que sur les dossiers médicaux des patients (PMR), y compris les dossiers de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) et une recherche à l'aide de mots-clés pertinents. L'objectif de cette première phase était d'identifier l'ensemble des cas de CSM dans l'un des CLCC. Une fois que la liste de présélection est finalisée dans chaque centre, un numéro ESME anonyme est attribué à chaque patients. Les critères de tous les patients présélectionnés sont vérifiés par la suite et validés dans la seconde phase de sélection en utilisant les données du PMR afin de recouper les critères d'éligibilité pour tous les cas dépistés.

## Base et suivi des données

La cohorte ESME-CSM est composée de trois groupes de données. Les données relatives aux patients sont obtenues à partir d'un examen systématique des dossiers médicaux des patients (données non structurées) et fournissent des informations sur les caractéristiques démographiques des patients, les antécédents familiaux de cancer, les caractéristiques de la tumeur primitive, les rechutes, les récurrences métastatiques, les rapports pathologiques (taille de la tumeur, grade, type histologique), le statut des récepteurs hormonaux et le statut HER2, la prise en charge thérapeutique et contextes, les motifs d'arrêt du traitement et les événements cliniques. Les dossiers d'hospitalisation sont principalement utilisés pour la facturation de l'Assurance Maladie. Ils fournissent des informations sur l'entrée et la sortie du patient (date et code de destination à la sortie), les codes CIM associés à chaque séjour, les procédures diagnostiques, médicales et thérapeutiques. Les dossiers de traitements délivrés par les pharmacies comprennent toutes les données relatives aux traitements oncologiques obtenues à partir de la base de données pharmaceutiques de chaque centre : médicaments (dénomination commune internationale), date d'administration, nom du protocole, taille du patient et indice de masse corporelle, identifiant du cycle, forme pharmaceutique, ligne de traitement et l'administration dans un essai clinique.

## Gestion des données

Toutes les données intégrées dans le programme de recherche ESME suivent des processus de contrôle qualité (CQ). Les données relatives aux patients sont collectées dans chaque centre par des attachés de recherche clinique spécialement formés pour le projet. Pour la constitution de la base de données des patients, les données du fichier électronique patient sont saisies via un formulaire électronique de rapport de cas (eCRF). Un soutien médical est fourni pour la formation et l'assistance au personnel de collecte de données, et un groupe d'experts est disponible pour répondre à toutes les questions concernant les dossiers des patients. Conformément à un plan de gestion des données, les données importées dans la base finale sont contrôlées, recodées (prédéfinies par le gestionnaire) et harmonisées avant d'être importées. Il n'y a pas de transmission de données individuelles ; toutes les informations sont centralisées dans chaque centre en utilisant un format anonyme partagé. Toutes les données sont exclusivement obtenues rétrospectivement ; aucune tentative n'est faite pour récupérer les données manquantes du dossier médical du patient. Les données sont collectées et non interprétées. Le système de gestion des données de la base ESME est géré à l'aide du logiciel SAS (Statistical Analysis System). Pour chaque mise à jour annuelle, la base ESME est verrouillée, avec des verrous de base de données pour les projets de recherche, selon les besoins et les données supplémentaires sont examinées. L'accès sécurisé à la base globale est coordonné par R&D Unicancer.

## Contrôle qualité

Deux types principaux de CQ sont réalisés. Tout d'abord, le CQ du processus de sélection des patients est réalisé sur site. Il consiste à vérifier la validation des critères de sélection des patients dans chaque CLCC. Pour chaque patient sélectionné, les données des variables clés sont également vérifiées par rapport aux données de base. Pour toutes les procédures de CQ, les limites d'erreur acceptées sont de 10% pour les patients non sélectionnés et de 5% pour les patients sélectionnés. Deuxièmement, les audits menés comprennent un audit central du département d'assurance qualité d'Unicancer et un audit au niveau local, sur la saisie des données dans la base Patient et sur la liste des patients présélectionnés, ainsi qu'un audit d'un prestataire de services en statistiques.

Pour la suite de ce travail, je vais discuter du CSM HER2 positif, en présentant notamment les traitements qui ont permis une révolution dans la prise en charge de ce phénotype de tumeur et ont bouleversé les séquences de traitement au stade métastatique.

## CANCER DU SEIN HER2 POSITIF METASTATIQUE

### Épidémiologie et données de survie du cancer du sein HER2 positif métastatique

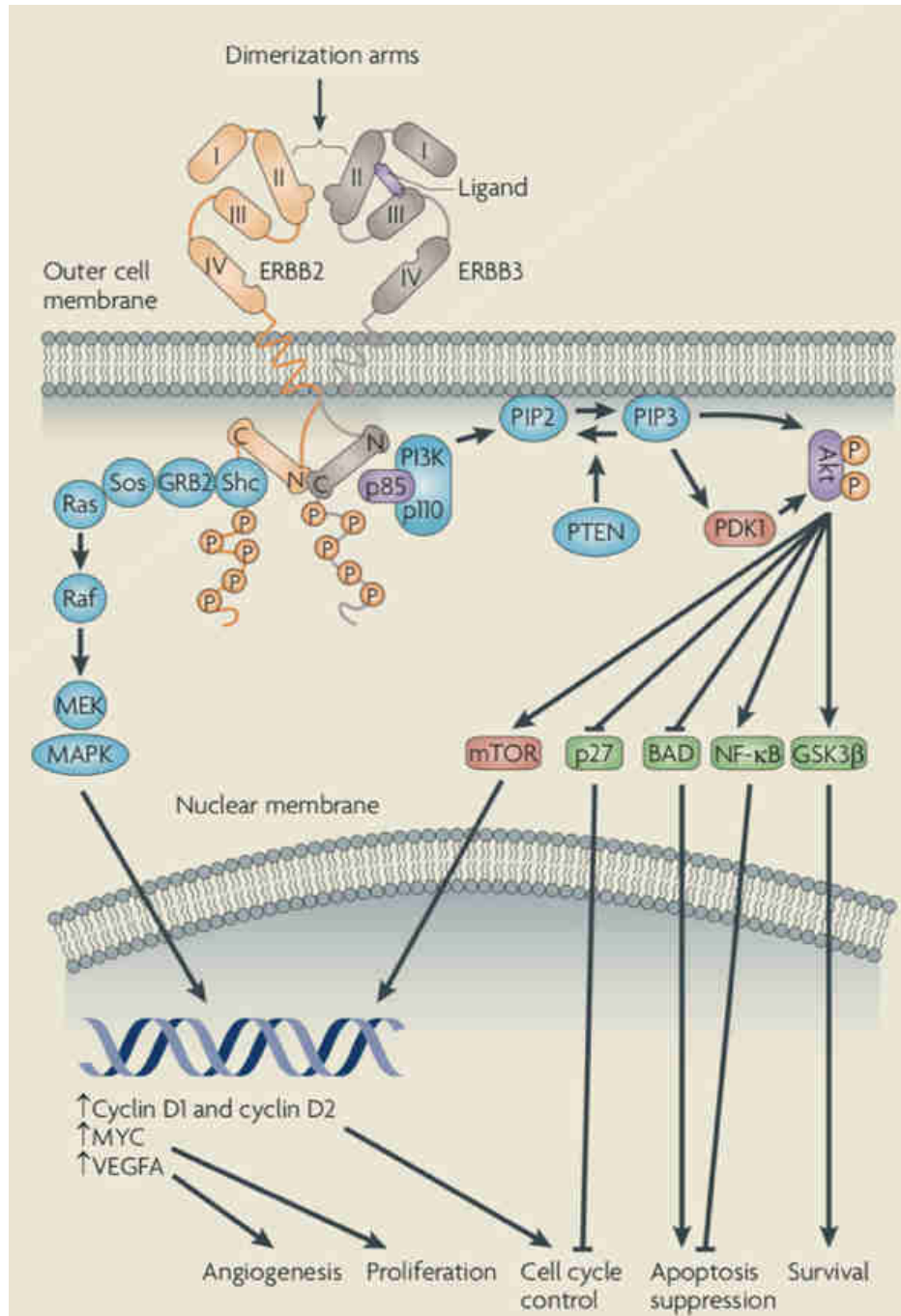
Les CS avec une surexpression du récepteur HER2 ou une amplification du gène HER2 représentent environ 15 à 20% de l'ensemble des CS (30). Historiquement, ce phénotype a été associé à une augmentation du risque d'évolution métastatique et à une SG moindre (5). Avant l'avènement des thérapies anti-HER2, le traitement reposé sur la chimiothérapie seule avec une SG médiane inférieure à 2ans (31,32). Avec l'arrivée du Trastuzumab, la SG médiane est passée au-delà de 2ans et a changé le paradigme pour les CS HER2 positifs au début des années 2000. Dans les années 2010, l'arrivée de plusieurs traitements anti-HER2 a permis une très importante amélioration de la SG permettant à ces patientes d'avoir une survie supérieure aux patientes avec une tumeur RH positive (11).

Comme évoqué précédemment, le profil métastatique diffère en fonction des phénotypes histologiques. Pour les HER2 positifs, 35 à 50% des patientes présentent une évolution métastatique cérébrale (33,34).

## Biologie du récepteur HER2 et voies de signalisation

L'histoire d'HER2 commence en 1982, à Boston, où a été isolé un oncogène d'un neuroblastome de rat qu'ils nomment *neu* (35). Deux ans plus tard, 3 équipes découvrent l'homologue humain du gène *neu*, nommé HER2.

D'un point de vue moléculaire, le récepteur HER2 fait partie de la famille ErbB des récepteurs tyrosine kinase. Il n'a pas de ligand connu à ce jour. C'est grâce à son homo ou hétérodimérisation avec ses partenaires de la famille ErbB que le signal est transduit. Il s'agit du partenaire de dimérisation privilégié parmi les membres de cette famille et il possède une capacité d'amplification du signal. HER2 et HER3 activent puissamment la voie PI3K-AkT grâce à la phosphorylation d'HER3 par HER2. HER3 recrute ensuite la sous-unité p85 de PI3K pour activer la voie Pi3K-AkT-mTOR (36). La seconde voie activée est la voie mitogen-activated protein kinase (MAPK). Cette signalisation aboutit à des signaux d'angiogénèse, de contrôle du cycle cellulaire, de prolifération, de suppression d'apoptose et de signaux de survie (Figure 4).



**Figure 4** : signalisation en aval de la formation de l'hétérodimère HER2-HER3 (36)

## Détection de la surexpression ou de l'amplification du gène HER2

Pour l'étude de la surexpression d'HER2, la méthode de référence utilisée est l'IHC sur des fragments de tumeurs fixées. Les résultats sont donnés sous forme de nombre de croix (+), la valeur seuil pour un résultat positif étant 3+ (Tableau 1) (37).

Score	Coloration	Évaluation HER-2
<b>0</b>	Aucune coloration observée ou coloration faible ou modérée complète ou incomplète observée dans moins de 10% des cellules tumorales	Négative
<b>1+</b>	Coloration faible dans plus de 10% des cellules tumorales ou coloration modérée incomplète dans > 10% des cellules tumorales	Négative
<b>2+</b>	Coloration modérée complète de toute la membrane observée dans > 10% des cellules tumorales ou coloration forte complète ≤ 10% ou coloration forte incomplète dans > 10% des cellules tumorales	Équivoque
<b>3+</b>	Coloration forte de toute la membrane observée dans > 10% des cellules tumorales	Positive

**Tableau 1** : Recommandations pour l'évaluation de la coloration par immunohistochimie de l'expression du récepteur HER2

En cas de résultat équivoque, celui-ci doit être contrôlé par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) ou Hybridation In Situ Chromogénique (CISH) sur des fragments de tumeurs fixées (38). La FISH est considérée comme positive si le rapport du nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale sur le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 2 ou s'il y a plus de 4 copies du gène HER2 par cellule tumorale si le contrôle du chromosome 17 n'est pas utilisé. Une CISH positive retrouve plus de 5 copies du gène HER2 par noyau dans plus de 50% des cellules tumorales.



Récemment des résultats prometteurs en termes de réponse et de survie ont été rapporté sur des tumeurs HER2-faibles (39), ce qui a amené à modifier la classification proposée par le GEPFICS (40).

Pour évaluer le statut HER2 la nouvelle classification propose :

- un score 0 sera nommé statut HER2 négatif (score 0).
- un score 1+ sera nommé statut HER2 négatif (score 1+), appartenant à la catégorie HER2 faible.
- un score 2+ négatif en hybridation in situ sera nommé statut HER2 négatif (score 2+ non amplifié), appartenant à la catégorie HER2 faible.
- un score 2+ positif en hybridation in situ sera nommé statut HER2 positif (score 2+ amplifié).
- un score 3+ sera nommé statut HER2 positif (score 3+).

La nouvelle nomenclature pourrait s'avérer utile dans les mois et les années à venir avec l'avènement du Trastuzumab-Déruxtécan et d'autres molécules.

## Molécules actuellement utilisées en pratique clinique

Plusieurs thérapies ciblées ont été développées contre le récepteur HER2 avec des mécanismes d'action variés. Je vais détailler les différentes thérapeutiques actuellement utilisées en pratique clinique pour cibler HER2.

### Les anticorps monoclonaux

#### *Trastuzumab (Herceptin®)*

A la fin des années 1990, le Trastuzumab (Herceptin) associé à la chimiothérapie a permis une amélioration de la SSP et de la SG chez les patientes atteintes d'un CSM HER2 positif. Il s'agit d'un anticorps (IgG1) anti-HER2 monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le sous domaine IV du domaine extracellulaire du récepteur HER2 (41).

#### *Mode d'action*

Il permet l'internalisation du récepteur HER2 et sa dégradation (42), empêche la formation d'homodimère (HER2-HER2) et d'hétérodimère (HER2-HER3) (43), inhibe l'excrétion de l'ectodomaine d'HER2 conduisant à l'expression de l'isoforme p95-HER2 (44). Enfin, sa fraction Fcγ est reconnue par les cellules de l'immunité innée (notamment les lymphocytes Natural Killer) entraînant une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), mais également par la fraction C1q du complément, aboutissant à une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) (45).

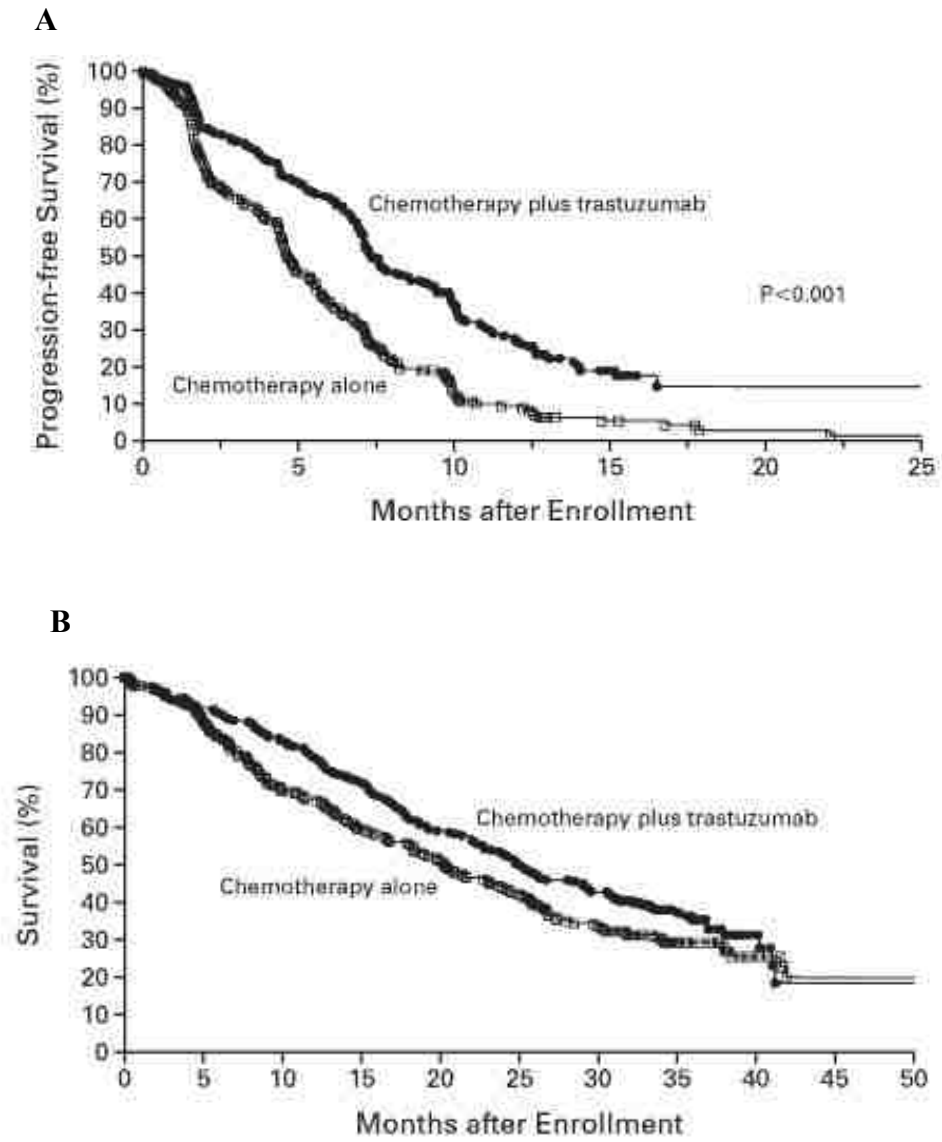
### *Posologie et mode d'administration*

Le Trastuzumab est administré toutes les 3 semaines avec une dose de charge de 8mg/kg de poids corporel puis une dose d'entretien de 6mg/kg en injection intraveineuse (IV). La dose recommandée de la formulation sous-cutanée (SC) est de 600mg quel que soit le poids corporel du patient, sans dose de charge.

La bioéquivalence entre la forme IV et SC a été montrée dans l'étude CP3 (46). L'étude de phase 3 HannaH a montré une non-infériorité ainsi qu'un profil de tolérance semblable entre les deux voies d'administration (47). L'étude PrefHer a évalué la préférence des patients entre la forme IV et SC. Un peu plus de 91% des patients ont préféré la voie SC et le profil de tolérance était semblable entre les deux groupes. Cela suggère que le Trastuzumab SC toutes les 3 semaines est une option de traitement valide et bien tolérée (48).

### *Efficacité en phase métastatique*

Au début des années 2000, le Trastuzumab a été approuvé en association avec la chimiothérapie. Dans l'étude pivotale H0468g, les patientes atteintes d'un CSM HER2 positif étaient traitées par chimiothérapie seule (anthracycline associée au Cyclophosphamide ou Paclitaxel seul) ou en association au Trastuzumab. Les résultats ont montré une amélioration de la SSP (7,4 mois contre 4,6 mois ;  $P < 0,001$ ) dans le groupe Trastuzumab, une amélioration du taux de réponse objective (50 % contre 32 % ;  $P < 0,001$ ) et une amélioration de la SG (25,1 contre 20 mois ;  $P = 0,046$ ) (Figure 5) (31).



**Figure 5** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude pivotale H0468g comparant le Trastuzumab associé à la chimiothérapie à la chimiothérapie seule (31)

Les résultats de cette étude ont été contrebalancés par l'incidence importante (27%) de dysfonction cardiaque ventriculaire gauche (DVG) (31). Plusieurs études ont ensuite évalué l'association du trastuzumab avec des chimiothérapies moins cardiotoxiques ou en monothérapie (Tableau 2) (32,49,50).

Paramètres	Monothérapie	Associations			
Traitements	Trastuzumab	Trastuzumab et paclitaxel	Paclitaxel	Trastuzumab et docétaxel	Docétaxel
Nombre de patients par groupe	N = 222	N = 92	N = 96	N = 92	N = 94
Statut HER2	3+ ou 2+	3+ ou 2+		3+ ou FISH +	
Taux de réponse (%) (IC 95%)	15	42	16	61	34
Durée médiane de réponse en mois (IC 95%)	9,1	11	4,4	11,7	6,1
Durée médiane de survie en mois (IC 95%)	13	22,1	18,4	31,2	22,7

**Tableau 2** : Études cliniques concernant le Trastuzumab seul et en association à la chimiothérapie au stade métastatique

#### *Principaux effets secondaires*

Avec le traitement par trastuzumab en monothérapie en phase métastatique, 1 à 6% des patientes présentent une DVG contre 9 à 12% en association avec un taxane (51). L'incidence est plus élevée lorsque son association se fait avec une anthracycline ou du Cyclophosphamide (27%) (31). Dans les différentes études, la DVG est réversible chez 79% des patients après l'arrêt du traitement (52). Les principaux facteurs de risque de dysfonction cardiaque retrouvés sont : une hypertension artérielle, une utilisation antérieure ou concomitante de médicaments antihypertenseurs, une maladie coronarienne documentée, une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 55% avant le début du traitement, un âge > 50ans, un indice de masse corporelle > 25kg/m<sup>2</sup> (53).

Il a été décrit des réactions d'hypersensibilité survenant pendant la perfusion ou dans les 2h30 après le début de la perfusion. Dans 40% des cas il s'agissait de réactions de grade I à II.

Dans les différentes études, plusieurs événements pulmonaires ont été rapportés incluant : des pneumopathies interstitielles, des syndromes de détresse respiratoire aiguë, des épanchements pleuraux, des détresses respiratoires, des œdèmes aigus du poumon et des insuffisances respiratoires (54).

Le trastuzumab a révolutionné l'histoire du CS HER2 positif. Les patientes ont obtenu des taux de survie comparables à celles présentant des tumeurs sans surexpression HER2 (55). Il a reçu une autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) en 1998.

Malgré cela, au stade métastatique, la progression tumorale est fréquemment observée dans les mois ou années suivant l'introduction du traitement (56). C'est dans ce contexte que de nouveaux médicaments ont été développés et ont modifié les séquences thérapeutiques.

### *Pertuzumab (Perjeta®)*

Le Pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 qui cible le sous-domaine II du domaine de dimérisation extracellulaire de la protéine HER2. Il a eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 04/03/2013.

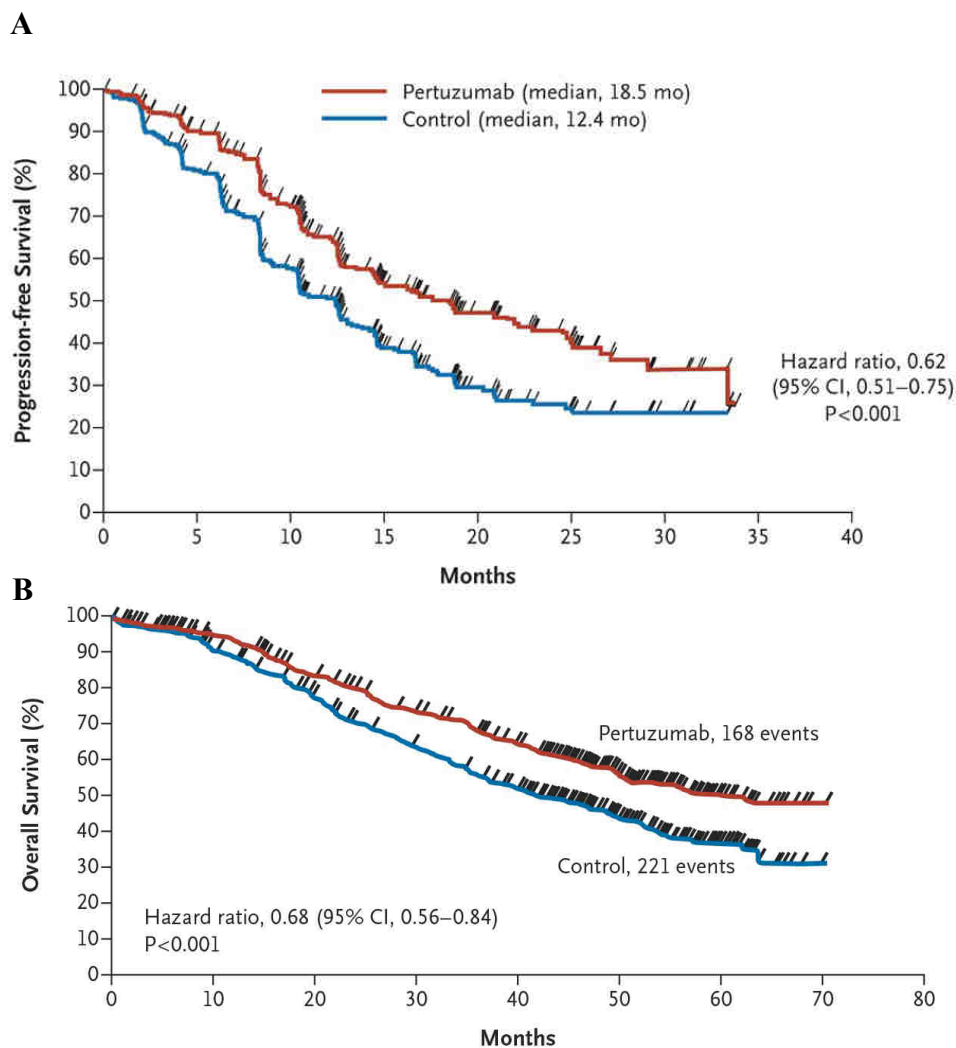
### *Modes d'action*

Le pertuzumab empêche l'hétérodimérisation dépendante d'HER2 avec les autres récepteurs de la famille des HER (EGFR, HER3, HER4). Il inhibe donc les voies de signalisation MAPK et PI3K-AkT-mTOR(57) entraînant un arrêt de la prolifération et de la survie cellulaire. Comme le trastuzumab, il entraîne aussi une cytotoxicité par ADCC et CDC (58).

### *Efficacité en phase métastatique*

L'étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, CLEOPATRA, a été menée sur 808 patientes atteintes d'un CSM ou localement avancé non opérable. Le critère de jugement principal de l'étude était la SSP. Il est à noter qu'environ la moitié des patientes de chaque groupe étaient RH+.

Cette étude a montré que l'association du Pertuzumab à la combinaison Docétaxel et Trastuzumab augmentait de manière significative la SSP (18,5 mois versus 12,4 mois, Hazard Ratio (HR) = 0,62 ; Intervalle de confiance (IC95% [0,51–0,75] ;  $p < 0,001$ ) et la SG (57,1 mois versus 40,8 mois, HR = 0.68, IC95% [0,58–0,80] ;  $p < 0,001$ ) après un suivi médian de 99,9mois (Figure 6) (26,59,60).



**Figure 6** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude pivotale CLEOPATRA comparant le Pertuzumab associé au Trastuzumab et au Docétaxel contre Trastuzumab et Docétaxel (59,60)



L'étude PERUSE, une phase IIIb, multicentrique, en ouvert, a inclus des patientes avec un CSM HER2 positif ou localement avancé inopérable pour recevoir un traitement par Docétaxel, Paclitaxel ou Nab-Paclitaxel associé à un double blocage Trastuzumab et Pertuzumab. Le critère de jugement principal était la sécurité et la tolérance. L'étude a inclus 1436 patients. Le groupe recevant du paclitaxel a eu plus de neuropathie périphérique (31% vs 16%) mais moins de neutropénie fébrile (1% vs 11%) et de mucite (14% vs 25%). La médiane de SSP était de 19,6 mois dans le groupe Docétaxel contre 23mois dans le groupe Paclitaxel sans différence significative (61). Sous réserve que la SSP ait été un critère de jugement secondaire, le Paclitaxel en association au double blocage anti-HER2 est donc une alternative pertinente selon les auteurs.

Dans une étude de phase II, non randomisée, à un seul bras avec des patientes atteintes d'un CSM HER2 positif ayant progressé durant un traitement par trastuzumab, l'association du Pertuzumab avec le Trastuzumab a montré un taux de réponse de 24,2 %, auquel s'ajoute 25,8 % de patientes présentant une stabilisation tumorale pendant au moins 6 mois, montrant que le Pertuzumab est actif après progression sous Trastuzumab (62).

### *Principaux effets secondaires*

Dans l'étude CLEOPATRA, l'incidence des DVG était plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe traité avec pertuzumab (8,6% contre 6,6%), de même que le nombre de DVG symptomatique (1,8% contre 1,5%)(59). Le contraire avait été retrouvé dans les études pivotales adjuvantes et néoadjuvantes. Une explication serait l'utilisation antérieure d'anthracyclines dans les études en phase adjuvante et néoadjuvante. Dans l'essai APHINITY évaluant l'association trastuzumab et pertuzumab en situation adjuvante, des données ont été rapportées sur les événements indésirables stratifiées en fonction de l'utilisation d'anthracyclines. Il y avait 13 des 15 patients (87 %) qui avaient une DVG dans le bras pertuzumab et 5 des 6 patients (83 %) dans le bras placebo qui avaient reçu des anthracyclines (63). Dans l'étude NEOSPHERE évaluant l'association trastuzumab et pertuzumab en phase néoadjuvante, la part de participants ayant reçu des anthracyclines dans le bras pertuzumab s'élevait à 96,3% contre 95,3% dans le bras placebo (64). Dans l'étude CLEOPATRA, seuls 37,3 % des patientes du groupe pertuzumab contre 40,4 % du groupe placebo avaient reçu des anthracyclines (59).

Dans l'étude CLEOPATRA, la dose initiale de pertuzumab avait été administrée le jour précédant l'administration du trastuzumab et du docétaxel. Au cours de ce premier jour, les réactions d'hypersensibilité étaient de 9,8% dans le groupe placebo contre 13,2% dans le groupe pertuzumab. L'incidence plus élevée de neutropénie fébrile (13,7% contre 7,6% sans pertuzumab) était associée à une incidence plus élevée de mucites (27,2% contre 19,9%) et de diarrhées. Les diarrhées, tous grades confondus, représentaient 68,4% des patientes traitées par pertuzumab contre 48,7% dans le bras placebo.

## Les inhibiteurs de tyrosine kinase

### Lapatinib (Tyverb®)

Le Lapatinib a reçu l'AMM en France le 10/06/2008.

#### *Mode d'action*

Le Lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui se lie de manière réversible sur le site de liaison à l'ATP du récepteur HER2 et EGFR (65).

#### *Efficacité en phase métastatique*

L'étude clinique de phase III (EGF100 151) a évalué le Lapatinib en association à la Capécitabine en comparaison à la Capécitabine seule. Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à progression tumorale. Dans le groupe Lapatinib associé à la Capécitabine, le délai jusqu'à progression était de 8,4 mois contre 4,4 mois (HR = 0,72 ; IC95% [0,56–0,92], p=0,008) (66). La SG était augmentée mais non significativement avec 75 mois dans le bras Lapatinib et 64,7 mois dans le bras Capécitabine seule (HR = 0,90 ; [0,71–1,12], p=0,3) (67). L'étude CEREBEL, une étude de phase III sur 540 patients, a évalué l'effet de 2 schémas thérapeutiques sur l'incidence des récurrences au niveau du SNC. Un groupe recevait du Lapatinib associé à la Capécitabine et l'autre du Trastuzumab associé à la Capécitabine. L'étude a été interrompue lors de l'analyse intermédiaire (N = 475) devant une faible incidence d'événements au niveau du SNC et une efficacité supérieure en termes de SSP et SG dans le groupe avec le Trastuzumab.

La récurrence au niveau du SNC comme premier site de récurrence a été retrouvée chez 8 patientes (3,2%) avec le Lapatinib contre 12 (4,8%) avec le Trastuzumab. Le Lapatinib a montré une activité modeste en termes de réponse objective sur les métastases du SNC. Il semble que l'efficacité du Lapatinib associé à la Capécitabine soit impacté par un traitement antérieur par Trastuzumab (68).

L'étude randomisée EGF 104900, a évalué l'efficacité du Lapatinib en association au Trastuzumab chez des patientes atteintes d'un CSM HER2 positif qui avaient été traité préalablement par anthracycline, taxane et Trastuzumab. L'association Lapatinib et Trastuzumab a montré une amélioration de la SSP par rapport au Lapatinib seul (12 mois vs 8,1 mois, HR = 0,74, [0,58–0,94], p = 0,011) et de la SG (14 mois vs 9,5 mois, HR = 0,74 [0,57–0,97] p = 0,026). Concernant les tumeurs avec RH négatifs, la SSP et la SG étaient également améliorées de façon significative (25).

L'étude EGF30008, randomisée, en double aveugle versus placebo a évalué l'association Lapatinib et Létrozole chez des patientes ménopausées présentant un CSM HER2 positif surexprimant les RH et n'ayant pas reçu de traitement en phase métastatique.

La médiane de SSP était significativement augmentée pour les tumeurs surexprimant HER2 avec l'association Lapatinib et Létrozole versus Létrozole seul (35,4 semaines contre 13 semaines (HR = 0,71, [0,53–0,96] p = 0,019). Il n'y a cependant pas eu d'amélioration de la SG (69).

Malgré les bénéfices en survie montrés par le Lapatinib, il a été observé une acquisition de résistance environ 6 mois après le début du traitement (70).

### *Principaux effets secondaires*

Dans une méta-analyse reprenant 45 articles utilisant du Lapatinib, les évènements cardiaques représentaient environ 2,70% des cas et l'incidence de la DVG était de 1,60% (71). Il a aussi été noté une augmentation de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme qui est concentration dépendante. Cela a été montré dans une étude dédiée, contrôlée versus placebo chez des patientes avec des tumeurs solides avancées (72). Il faut donc penser à corriger l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie avant l'introduction du traitement.

Ensuite, il a été décrit une hépatotoxicité avec le Lapatinib. Elle peut apparaître quelques jours voire plusieurs mois après l'initiation du traitement. Les patientes porteuses des allèles HLA DQA1\*02:01 et DRB1\*07:01 ont un risque accru d'hépatotoxicité associée au traitement par Lapatinib. Une importante étude clinique randomisée évaluant le Lapatinib en monothérapie (n = 1 194) a montré, une fréquence cumulée de 2,8% de lésions hépatiques sévères (ALAT > 5, grade 3 NCI-CTCAE) après 1 an de traitement. La fréquence cumulée était de 10,3 % chez les patientes porteuses des allèles HLA DQA1\*02:01 et DRB1\*07:01 et de 0,5 % chez les non-porteurs (73). Le portage des allèles HLA à risque est fréquent au sein des populations caucasiennes, asiatiques, africaines et hispaniques (15 à 25%), mais plus faible dans les populations japonaises (1%).

Cependant, aucune recherche biologique n'est actuellement recommandée avant l'instauration d'un traitement par Lapatinib.

Un des effets secondaires les plus fréquents est la diarrhée. Le premier épisode apparaît le plus souvent dans les 6 premiers jours et dure environ 4 à 5 jours. Elle est retrouvée chez environ 65% des patientes quelle que soit l'association (Capécitabine, Trastuzumab, Létrozole) avec environ 20% de grade 3 ou plus (25,66,69).

Il est également décrit des réactions cutanées graves  $\geq$  grade 3 chez 28% des patients en association à la Capécitabine, 45% avec le Létrozole et 23% avec le Trastuzumab (25,66,69).

### Tucatinib (Tukysa®)

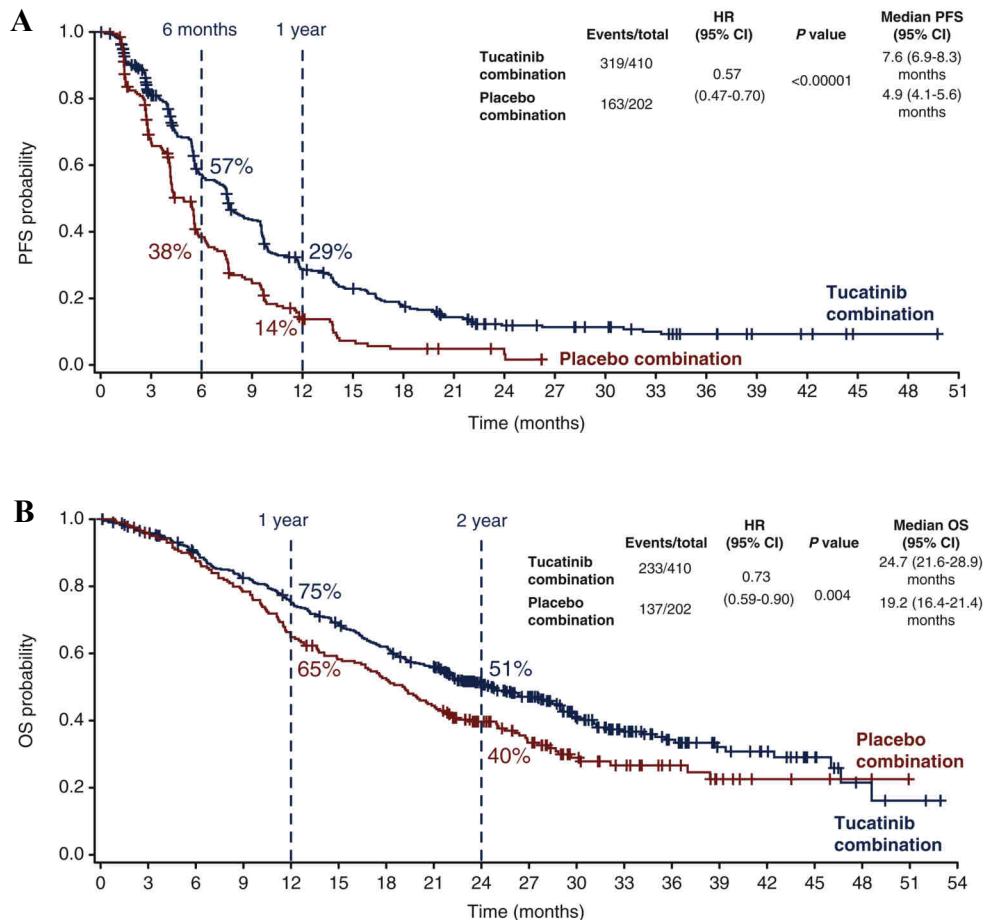
#### *Mécanisme d'action*

Le Tucatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase réversible, puissant et sélectif d'HER2. In vitro, le Tucatinib est 500 fois plus sélectif pour HER2 que pour EGFR (74). Il inhibe la phosphorylation d'HER2 et HER3, aboutissant à l'inhibition des voies de prolifération en aval (75). Dans des modèles tumoraux cérébraux murins, le Tucatinib a montré une bonne distribution tumorale.

### *Efficacité en phase métastatique*

L'étude de phase 2 HER2CLIMB, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo incluant 612 patientes présentant un CS HER2 positif localement avancé non opérable ou métastatique, avec notamment des métastases cérébrales (neurologiquement stable). A noter que 48% des patients avaient des métastases cérébrales. Le critère de jugement principal était la SSP. La SSP à 1 an était de 33,1% dans le groupe Tucatinib associé au Trastuzumab et à la Capécitabine et de 12,3% dans le groupe Trastuzumab associé à la Capécitabine et placebo. La médiane de SSP était de 7,8mois contre 5,6mois (HR = 0,54, IC95% [0,42 ; 0,71],  $p < 0,00001$ ). La médiane de survie SG était de 24,7mois contre 19,2mois (HR = 0,73, IC95% [0,59 ; 0,90],  $p = 0,004$ ) (Figure 7) (76,77).

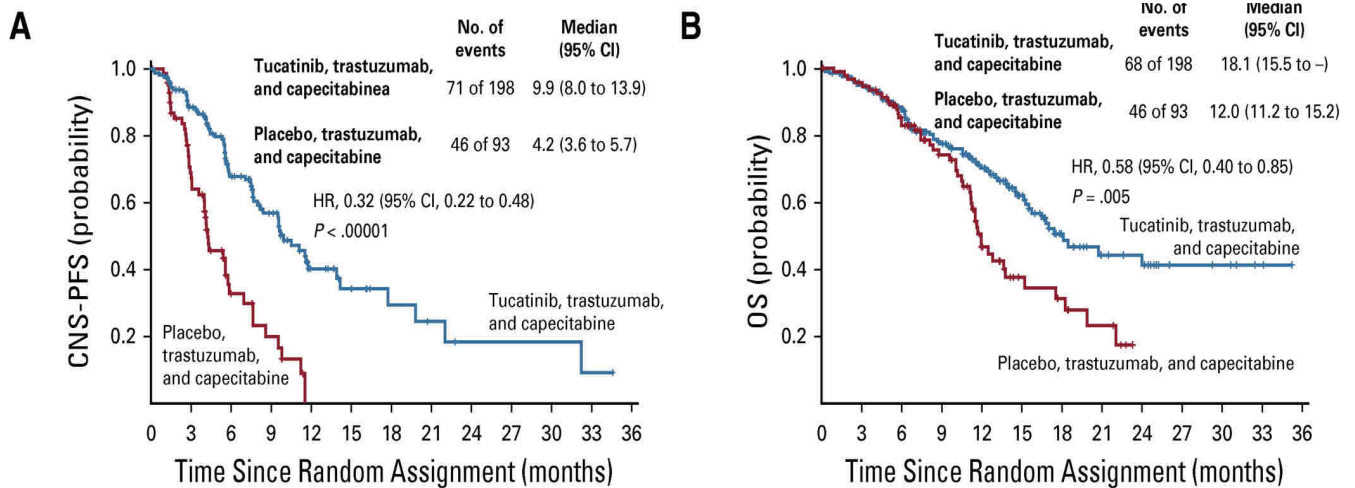




**Figure 7** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude HER2CLIMB évaluant l'efficacité du Tucatinib associé au Trastuzumab et Capécitabine (76)

Une analyse exploratoire de l'étude HER2CLIMB concernant l'efficacité au du Tucatinib au niveau cérébral. Il a été retrouvé une diminution du risque de progression cérébrale de 68% dans le groupe Tucatinib (HR = 0,32, IC95% [0,22 ; 0,48],  $p < 0,0001$ ). La SSP et la SG globale étaient augmentées dans le groupe Tucatinib (respectivement 9,9mois vs 4,2mois et 18,1mois vs 12mois) (Figure 8). De plus, le risque de décès était diminué de 42% (HR 0,58, IC95% [0,40 ; 0,85],  $p = 0,005$ ) (78).

Ces résultats ont permis l'obtention d'une ATU de cohorte le 09/12/2020.



**Figure 8** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) de l'étude HER2CLIMB évaluant l'efficacité du Tucatinib associé au Trastuzumab et Capécitabine : analyse exploratoire des patientes avec métastases cérébrales (78)

### *Effets secondaires*

Les données combinées de 2 études (HER2CLIMB et ONT-380-005)(77,79), ont rapporté des effets secondaires grade 3 et 4 du Tucatinib : diarrhées (13%), augmentation des transaminases (5%), vomissements (2%).

Dans l'étude HER2CLIMB, 81% des patients ont eu des diarrhées avec l'association Tucatinib, Capécitabine et Trastuzumab. Les diarrhées grade 3 représentaient 13% des cas et 2 patientes sont décédées (77). A noter qu'il a été rapporté une augmentation d'environ 30% de la créatininémie sans altération de la fonction rénale chez les patientes traitées par Tucatinib.

### Nélatinib (NERLYNX®)

Un autre inhibiteur de tyrosine kinase pan-HER irréversible a été développé avec des données intéressantes, le Nélatinib. Il se lie de façon covalente avec une forte affinité au site de liaison de l'ATP de l'EGFR, d'HER2 et HER4 (80).

L'étude NALA, randomisée, multicentrique, en ouvert a inclus 621 patientes atteintes d'un CSM HER2 positif ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement anti-HER2. La randomisation se faisait entre Nélatinib associé à la Capécitabine ou Lapatinib associé à la Capécitabine. Le critère principal était la SSP. La médiane de SSP était de 5,6mois dans le groupe Nélatinib contre 5,5mois dans le groupe Lapatinib (HR 0,76 ; p = 0,0059). La médiane de SG était de 21mois dans le groupe Nélatinib contre 18,7mois (HR 0,88, p = 0,2086) (81). Il n'y a actuellement aucune indication du Nélatinib en phase métastatique. Il a reçu une approbation de la Food Drug Administration (FDA) mais pas de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

## Les anticorps-conjugués

### *T-DM1 (Kadcyla®)*

Le Trastuzumab-emtansine (T-DM1) est un anticorps conjugué associant le Trastuzumab avec des molécules de chimiothérapie de DM1, puissant inhibiteur de microtubules. Les deux traitements sont liés par un linker, une liaison thioester stable MCC (4-[N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate) (82). En moyenne, 3,6 molécules de DM1 sont fixées sur l'anticorps (83). La conjugaison du DM1 au trastuzumab confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant le récepteur HER2. Elle augmente ainsi la libération de DM1 directement dans les cellules tumorales. Le T-DM1 a eu l'AMM en France le 15/11/2013.

### *Mode d'action*

Concernant son mode d'action, l'anticorps se lie au récepteur HER2. L'anticorps et les molécules de chimiothérapie sont internalisées via endocytose puis le DM1 est relargué dans le lysosome suite à la dégradation de l'anticorps. Il peut ainsi exercer son action en inhibant le cycle cellulaire par dépolymérisation des microtubules (70,84). Le DM1 se fixe à la tubuline et entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M conduisant à la mort cellulaire par apoptose. Dans les études précliniques in vitro, le DM1 est 20 à 200 fois plus cytotoxique que les taxanes. Le trastuzumab a une cytotoxicité par ADCC et CDC (85).

### *Efficacité en phase métastatique*

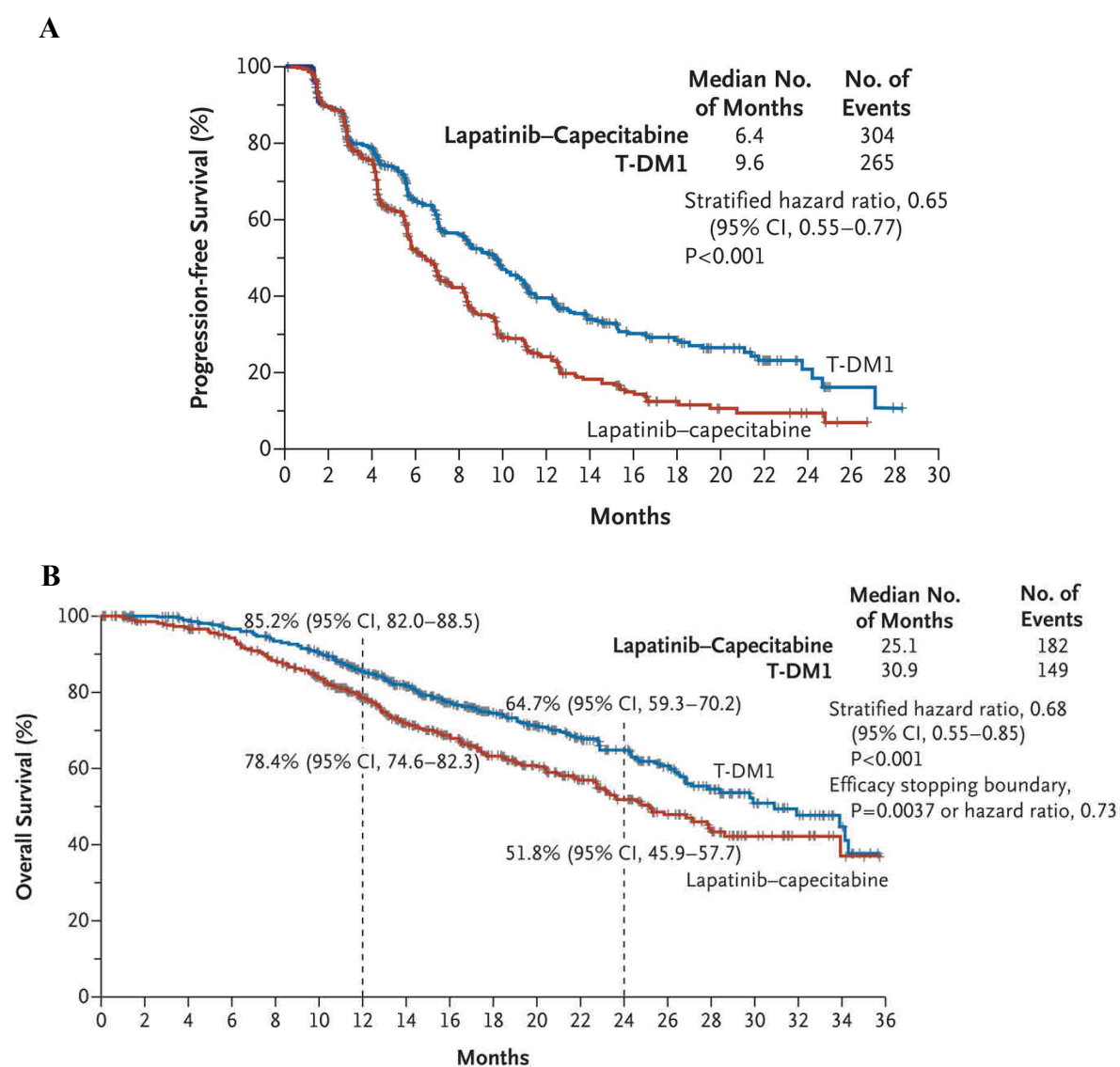
L'efficacité du T-DM1 a été démontrée dans des essais de phase 2 chez des patientes précédemment traitées présentant un CSM HER2 positif.

L'étude TDM4450g (86), randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluait l'efficacité du T-DM1 chez des patientes atteintes d'un CSM HER2 positif qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique.

Les patientes ont été randomisées entre T-DM1 (n = 67) et trastuzumab associé au docétaxel (n = 70). Le critère de jugement principal était la SSP. La médiane de SSP était de 9,2 mois dans le bras trastuzumab plus docétaxel et de 14,2 mois dans le bras T-DM1 (HR = 0,59 ; IC95% [0,36–0,97] ; p = 0,035), avec un suivi médian d'environ 14 mois dans les deux bras. Le taux de réponse objective était de 58,0% avec le trastuzumab plus docétaxel et de 64,2 % avec le T-DM1.

L'étude pivotale EMILIA de phase III, randomisée, multicentrique, internationale, en ouvert a été conduite chez des patientes atteintes d'un CSM HER2 positif, localement avancé non opérable ou métastatique, préalablement traitées par Trastuzumab et Taxanes (en métastatique ou en adjuvant avec une rechute dans les 6mois après la fin du traitement adjuvant). Les co-critères de jugement principaux étaient la SSP et la SG. Par rapport au traitement de référence associant Capécitabine et Lapatinib, le T-DM1 offrait une amélioration significative de la SSP (9,6 mois versus 6,4 mois, HR = 0,65, IC95%[0,55–0,77], p < 0,001).

La SG était également améliorée (29,9 mois versus 25,9 mois, HR = 0,75, IC95% [0,64–0,88],  $p < 0,001$ ) (Figure 9) (27,70). A noter que le sous-groupe de patients présentant une progression tumorale dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant et qui n’avaient pas reçu de traitement systémique en situation métastatique ont également eu une amélioration de la SSP (HR = 0,51, IC95% [0,30 - 0,85]) et de la SG (HR = 0,61, IC95 % [0,32 - 1,16]).



**Figure 9** : Survie sans progression (A) et survie globale (B) dans l’étude EMILIA comparant le T-DM1 au Lapatinib associé à la Capécitabine en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique du cancer du sein HER2 positif (70)

L'étude TH3RESA comparait le T-DM1 au traitement au choix du médecin, en troisième ligne métastatique. La médiane de SSP était de 6,2 mois dans le groupe T-DM1 versus 3,3 mois dans le bras standard (HR = 0,528, IC95% [0,422–0,661] ( $p < 0,0001$ ))(84). L'analyse retrouvait également une amélioration de la SG qui était de 22,7 mois dans le groupe T-DM1 contre 15,8 mois dans l'autre groupe (HR = 0,68, IC95% [0,54–0,85],  $p = 0,0007$ ) (87).

Dans des analyses exploratoires de biomarqueurs des études EMILIA et TH3RESA, le T-DM1 était associé à une meilleure SSP dans le sous-groupe de patientes présentant un niveau d'ARN messenger HER2 plus élevé (88,89).

L'étude MARIANNE (90) n'a pas réussi à positionner le T-DM1 chez les patientes naïves de traitement. Dans cette étude, les patientes recevaient du Trastuzumab associé à un Taxane (bras 1), du T-DM1 plus un placebo (bras 2) ou du T-DM1 plus du Pertuzumab (bras 3). Aucune différence statistiquement significative de PFS n'avait été observée entre les différents bras, avec respectivement des valeurs médianes de PFS de 13,7, 14,1 et 15,2 mois dans les bras 1, 2 et 3. De même, aucune différence n'avait été observée entre les sous-groupes de RH.

La distribution des agents à base d'anticorps semble limitée au niveau du SNC. Il existe quelques données récentes sur le T-DM1 qui a montré une activité dans les métastases cérébrales. Krop *et al.* ont réalisé une analyse exploratoire de l'étude EMILIA.

L'incidence de nouvelles métastases cérébrales chez les patientes sans antécédent de maladie du SNC était plus élevée chez celles ayant reçu du T-DM1 par rapport à celles ayant reçu l'association Lapatinib plus Capécitabine (2,0% contre 0,7%). Parmi les 95 patientes présentant des métastases cérébrales à l'inclusion, 22,2% dans le bras Lapatinib ont eu une progression locale contre 16,0% dans le groupe T-DM1. La SG était supérieure chez les patientes ayant reçu du T-DM1 (HR, 0,38; IC95% [0,18-0,80];  $p = 0,008$ )(91). Dans une autre analyse exploratoire de l'essai KAMILLA, une étude de phase 3b évaluant l'innocuité et l'efficacité du T-DM1 chez les patientes atteintes de métastases cérébrales HER2 positives, il a observé un taux de réponse intracrânienne global de 42% (92).

### *Principaux effets secondaires*

Dans les différentes études cliniques ayant étudié le T-DM1, les effets secondaires les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) étaient les nausées, l'asthénie, les douleurs musculo-squelettiques, les hémorragies, les céphalées, l'augmentation des transaminases, la thrombopénie et les neuropathies périphériques.

Dans le groupe T-DM1 de l'étude EMILIA, la thrombopénie tous grades confondus représentait 28% des patientes dont 12,9% de grade 3 ou plus (70). Le nadir était à J8. Il a été décrit des syndromes hémorragiques chez 29,8% des patientes et l'incidence des événements supérieurs au grade 3 était de 1,4%. 1 événement de grade 4 (hémorragie digestive) dans le groupe T-DM1 a été rapporté.



Une augmentation des transaminases tous grades confondus était notée chez 22% des patientes avec notamment 4% de grade  $\geq 3$ . Cette toxicité a un effet cumulatif et est généralement réversible après l'arrêt du traitement.

Enfin, une DVG de grade 3 a été retrouvée chez 1 des patients du groupe T-DM1 (70).

### *Trastuzumab-Deruxtécan (Enhertu®)*

Le Trastuzumab-Deruxtécan (T-DXd) est un nouvel anticorps-médicament composé d'un anticorps type IgG1 anti-HER2 humanisé ayant la même séquence d'acide aminé que le trastuzumab associé à un nouvel inhibiteur de la topoisomérase I (un dérivé d'exatécan) reliés par un linker térapeptidique utilisant un groupement aminométhylène. Ce linker a des propriétés intéressantes : il est stable dans le plasma et est clivé sélectivement par les cathepsines qui sont en plus grande concentration dans les cellules tumorales (93). Environ 8 molécules de déruxtécan sont liées à chaque molécule d'anticorps (94).

### *Mode d'action*

L'anticorps se lie au récepteur HER2 surexprimé sur les cellules tumorales. Le complexe anticorps-Deruxtécan est internalisé et l'agent de liaison est clivé par des enzymes lysosomales. Il y a libération du Déruxtecan qui diffuse dans le noyau pour créer des lésions de l'ADN et la mort cellulaire par apoptose. Le déruxtécan est environ 10 fois plus puissant que le SN-38 qui est le métabolite actif de l'irinotécan. Il peut également entraîner la mort cellulaire par ADCC et CDC.

Il a montré dans les études précliniques, une activité antitumorale puissante, avec une efficacité sur des tumeurs résistantes au T-DM1 (95). De plus, le T-DXd avait une activité sur les cellules surexprimant HER2 mais également sur des cellules ne le surexprimant pas, on parle d'effet « bystander » (96). Cela permet au T-DXd d'avoir une efficacité sur des tumeurs avec une expression hétérogène d'HER2.

### *Efficacité en phase métastatique*

Une étude de phase I sur 111 patientes avec un CSM HER2 positif avancé a montré un taux de réponse de 59,5% et une médiane de durée de réponse de 20,7mois. Parmi les patients, 43 avaient une faible expression d'HER2 (1+ ou 2+ avec FISH négative) et 19 soit 44% ont eu une réponse (97).

L'étude DESTINY-Breast01 est une étude de phase II, multicentrique, en ouvert, un seul bras, qui a inclus 184 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable au moins 2 lignes de traitement anti-HER2. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective selon les critères RECIST v1.1. Les résultats ont montré un taux de réponse objective de 60,9% (6% de réponse complète et 54,9% de réponse partielle). La durée médiane de réponse était de 14,8 mois (98). Ces résultats ont permis l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte à partir du 30/09/2020 (ANSM).

L'étude DESTINY-Breast 03, est une étude de phase III, comparant le T-DXd au standard de 2<sup>ème</sup> ligne le T-DM1, chez des patientes ayant été prétraitées par Taxanes et Trastuzumab pour un CSM HER2 positif. Au total 524 patientes ont été incluses. Le critère de jugement principal était la SSP mesurée par un groupe central indépendant. La SSP était non atteinte dans le groupe T-DXd et de 6,8mois dans le groupe T-DM1 (HR = 0,2840, p = 7,8.10<sup>-22</sup>).

La SSP mesurée par l'investigateur était de 25,1mois pour le T-DXd et 7,2mois pour le T-DM1 (HR = 0,2649,  $p = 7,8.10^{-24}$ ). Le taux de réponse confirmé était de 79,1% pour le T-Xd contre 34,2% pour le T-DM1 ( $p < 0,0001$ ) (99).

### *Effets secondaires*

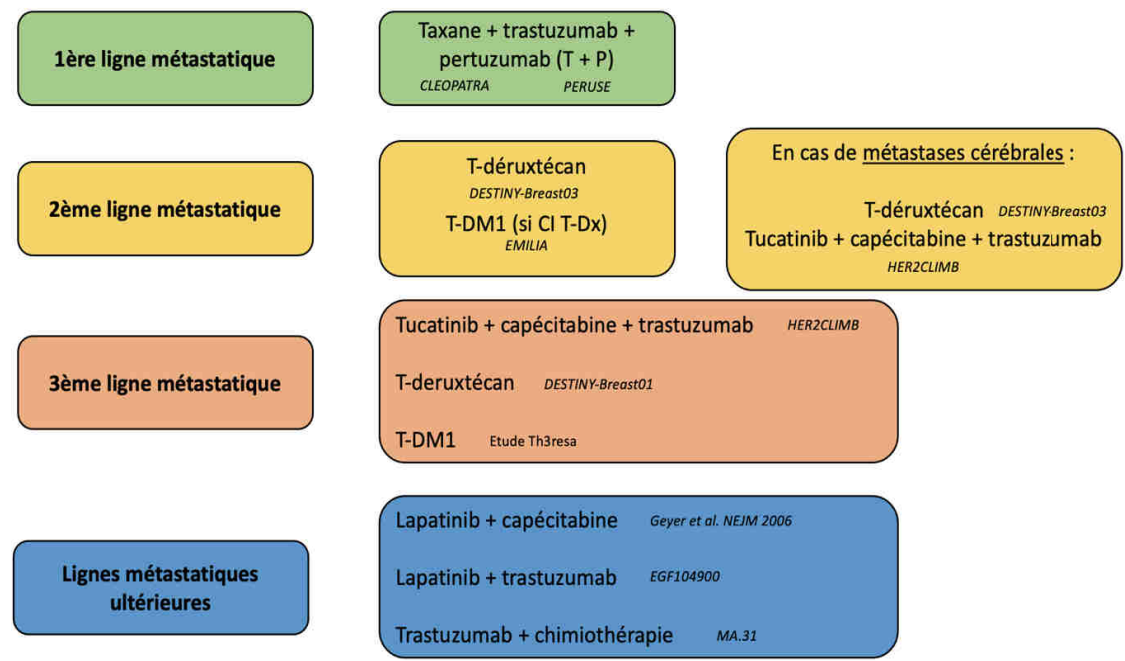
Plusieurs cas de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) ont été décrits dans les études dont certaines ont été létales. Dans les différentes études, 15% des patients ont développé une PID avec 3% de grade I, 8,5% de grade II, 0,4% de grade 3 et 3% de grade 5. Le délai médian de survenue était de 5,5mois.

Une neutropénie a été rapportée chez 32,5% des patientes avec notamment 18,8% de grade 3 ou 4. La neutropénie fébrile ne concernait que 1,7% des patientes.

A noter que 27% des patients ont eu une interruption de traitement en raison des effets secondaires.

## Prise en charge thérapeutique actuelle du cancer du sein HER2+ métastatique

De nombreux traitements anti-HER2 sont arrivés récemment sur le marché ou sont en cours de développement, ce qui pose la question de la séquence thérapeutique à réaliser en phase métastatique. Von Minckwitz *et al.* ont montré que les patientes recevant un traitement anti-HER2 en 3<sup>ème</sup> ligne métastatique avaient un meilleur pronostic que celles n'en recevant pas (100). Il est actuellement recommandé de poursuivre une thérapie ciblée anti-HER2 même après la deuxième ligne métastatique. Suite aux résultats des différentes études précédemment décrites, des recommandations ont été publiées par l'ESMO en 2021 (Figure 10) (101).



**Figure 10** : Prise en charge actuelle du cancer du sein HER2 positif métastatique selon les recommandations de l'ESMO 2021 (101).

Il y a actuellement peu de données sur l'efficacité des traitements anti-HER2 après une première ligne de traitement avec un double blocage par Trastuzumab et Pertuzumab. L'arrivée sur le marché de nombreuses molécules efficaces en même temps est une chance pour les patientes mais également un défi pour les praticiens afin d'optimiser les séquences de traitements. Les bras contrôles des études cliniques pivotales ne sont pas toujours en accord avec la prise en charge en vraie vie ce qui aboutit à des difficultés à rendre des recommandations concernant la séquence thérapeutique. Dans ce contexte, les études de vie réelle ont leur place pour aider les praticiens et les autorités à prendre des décisions. C'est ce qui a motivé mon travail thèse dont je vais maintenant vous présenter les résultats.

**ARTICLE (ACCEPTÉ POUR PUBLICATION)**

**EFFICACITE DU TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1) ET DU LAPATINIB APRES DOUBLE BLOCAGE ANTI-HER2 AVEC TRASTUZUMAB ET PERTUZUMAB CHEZ DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN HER2 POSITIF METASTATIQUE : DONNEES RETROSPECTIVES FRANÇAISES MULTICENTRIQUES DE VIE REELLE**

**EFFICACY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) AND LAPATINIB AFTER DUAL HER2 INHIBITION WITH TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB IN PATIENT WITH METASTATIC BREAST CANCER : RETROSPECTIVE DATA FROM A FRENCH MULTICENTER REAL-LIFE COHORT**

## Résumé

**Introduction** : Le Trastuzumab emtansine (T-DM1) et le Lapatinib plus Capécitabine ont prouvé leur efficacité dans deux études de phase III, après une première ligne par Trastuzumab plus un Taxane. L'introduction du double blocage anti-HER2 par Trastuzumab et Pertuzumab en première ligne a positionné le T-DM1 en deuxième ligne et le Lapatinib plus Capécitabine après la deuxième ligne, sans formel évaluation de l'efficacité de cette stratégie.

**Méthodes** : Nous avons utilisé la plateforme de données nationale de vie réelle ESME, pour recueillir les données individuelles de l'ensemble des patients  $\geq$  18ans, ayant été traité en première ligne pour un CSM entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 31 décembre 2016 dans l'un des 18 CLCC en France. Le but était d'évaluer l'efficacité du T-DM1 et de la combinaison Lapatinib plus Capécitabine après double blocage associant Trastuzumab et Pertuzumab. Les critères d'éligibilité étaient : femme, CSM, tumeur du sein HER2 positive, traitée en première ligne par Taxanes associé à un double blocage anti-HER2 par Trastuzumab et Pertuzumab. La cohorte A recevait du T-DM1 en deuxième ligne. La cohorte B qui était inclus dans la cohorte A, recevait du T-DM1 en deuxième ligne puis Lapatinib plus Capécitabine en troisième ou quatrième ligne.

**Résultats** : La cohorte A comprenait 233 patients et 47 patients dans la cohorte B. La SSP médiane était de 7,1 mois dans la cohorte A et 4,6 mois dans la cohorte B. La médiane de SG était respectivement de 36,7 mois et 12,9 mois. La SSP était significativement dépendante de la durée de réponse à la première ligne de traitement. Dans la cohorte A, l'expression d'HER2 était un facteur prédictif de SSP.

**Conclusion** : La première ligne de traitement par Trastuzumab et Pertuzumab ne parait pas diminuer significativement l'efficacité du T-DM1 en deuxième ligne. De façon similaire, la séquence de traitement par Trastuzumab et Pertuzumab suivi de T-DM1 ne semble pas diminuer l'efficacité de l'association Lapatinib plus Capécitabine.



## Abstract

**Purpose:** Trastuzumab emtansine (T-DM1), as well as lapatinib plus capecitabine were proven effective in two Phase III studies, following first-line trastuzumab plus a taxane. The introduction of dual HER2 blockage by trastuzumab and pertuzumab as first-line has positioned T-DM1 into second-line, and lapatinib plus capecitabine after second-line, without formal evaluation of these strategies' efficacy.

**Methods:** We employed the national real-life database ESME Data Platform (NCT03275311), including individual data from all patients aged  $\geq 18$  years, in whom first-line treatment for metastatic breast cancer (MBC) was initiated between January 1, 2008 and December 31, 2016 in one of the 18 French Comprehensive Cancer Centers, with the aim to assess the efficacy of T-DM1, and lapatinib plus capecitabine combination, following double blockage associating trastuzumab and pertuzumab. Eligibility criteria were: female, MBC, HER2+ tumor, first-line taxane-based chemotherapy and dual HER2-blockage by trastuzumab plus pertuzumab. Cohort A received second-line T-DM1, and Cohort B second-line T-DM1 and third or fourth-line lapatinib plus capecitabine.

**Results:** Cohort A comprised 233 patients, and Cohort B 47 patients. Median progression-free survival (PFS) was 7.1 months in Cohort A and 4.6 months in Cohort B. Median overall survival was 36.7 months and 12.9 months, respectively. PFS was significantly dependent on the preceding treatment line's duration. In cohort A, HER2 expression status was a significant predictive factor of PFS.

**Conclusion:** First-line trastuzumab plus pertuzumab do not markedly diminish T-DM1's efficacy in second-line. Similarly, sequential treatment with trastuzumab plus pertuzumab then T-DM1 does not noticeably modify the efficacy of lapatinib plus capecitabine.

## Mots-clés

Cancer du sein métastatique • double blocage anti-HER2 • Lapatinib • Survie globale • Survie sans progression • T-DM1

## Introduction

La cohorte ESME-CSM a démontré une amélioration majeure de la SG entre 2008 et 2017 dans le CSM HER2 positif grâce à de nouvelles options thérapeutiques [1]. La meilleure séquence de thérapies anti-HER2 est un domaine encore ouvert, car de nouveaux agents sont régulièrement approuvés.

Le Lapatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, en association avec la Capécitabine a été approuvé en 2008 pour la prise en charge du CSM. Cette autorisation s'appuie sur les résultats de l'étude de phase III EGF 100 151 qui a évalué l'efficacité de cette association après échec d'un traitement de première ligne associant le Trastuzumab à un Taxane [2]. L'association Capécitabine plus Lapatinib a montré une amélioration significative de la SSP par rapport à la Capécitabine seule (6,2 mois versus 4,3 mois, HR = 0,51 [0,35–0,74],  $p < 0,001$ ).

La position en deuxième ligne de l'association Lapatinib plus Capécitabine pour le CSM a ensuite été prise par le Trastuzumab emtansine (T-DM1), le Lapatinib étant repoussé au-delà de la deuxième ligne.

L'anticorps-conjugué (ADC), Trastuzumab-emtansine (T-DM1) a été approuvé pour la prise en charge du CSM en 2013, suite aux résultats positifs de l'étude de phase III EMILIA, qui a évalué son efficacité après échec d'un traitement de première intention associant le Trastuzumab à un Taxane [3].

En effet, l'étude EMILIA a démontré que le T-DM1 était associé à une amélioration significative de la SSP en seconde ligne, par rapport au traitement de référence associant Capécitabine plus Lapatinib (9,6 mois versus 6,4 mois, HR= 0,65 [0,55–0,77],  $p < 0,001$ ).

Le traitement du CSM HER2 positif a encore été révolutionné avec l'avènement du Pertuzumab associé au Trastuzumab et les résultats de l'étude de phase III CLEOPATRA menée en première ligne du CSM [4, 5]. Par rapport au traitement de référence comprenant le Trastuzumab en association avec un Taxane, le double blocage anti-HER2 par Trastuzumab et Pertuzumab avec un Taxane a entraîné à la fois une SSP significativement plus élevée (18,5 mois versus 12,4 mois, HR 0,62 [0,51–0,75],  $p < 0,001$ ) et une amélioration significative de la SG (56,5 mois versus 40,8 mois, HR 0,68 [0,58–0,80],  $p < 0,001$ ).

Malgré l'évaluation du T-DM1 sans double blocage anti-HER2 en 1<sup>ère</sup> ligne, il est resté le traitement de référence en 2<sup>ème</sup> ligne. Le Lapatinib a été repoussé au-delà du T-DM1.

Néanmoins, les données d'efficacité concernant ces nouvelles séquences de traitement sont encore rares, et nous avons utilisé la cohorte ESME pour évaluer l'efficacité du T-DM1 et du Lapatinib après l'échec du traitement de première ligne utilisant le Trastuzumab plus le Pertuzumab combiné à un Taxane.

## Matériels et méthodes

### Schéma de l'étude

En 2014, le groupe UNICANCER (composé de 18 centres français de lutte contre le cancer, gérant ensemble plus d'un tiers de tous les cas de CS à l'échelle nationale) a lancé l'initiative académique ESME, afin d'étudier les données du monde réel dans les tumeurs solides. 22 463 patientes ont été inclus entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2016 [6].

Le programme de recherche ESME est géré par R&D Unicancer conformément aux directives et règles de bonnes pratiques en vigueur [7, 8]. Le programme est supervisé par un comité de pilotage scientifique indépendant, qui a validé les travaux en cours. De plus, l'étude a été autorisée par l'autorité française de protection des données ([Enregistrement ID 1704113 et autorisation N\_DE-2013.-117], NCT03275311). Toutes les données ont été obtenues exclusivement de manière rétrospective, sans qu'aucune procédure ne soit entreprise pour récupérer les données indisponibles en contactant les prestataires de soins ou les patientes.

Pour la présente étude, les patientes éligibles de la première cohorte devaient répondre aux critères suivants : sexe féminin, CSM, tumeur du sein HER2+, traitement de première ligne par chimiothérapie à base de Taxanes et double blocage HER2 (Trastuzumab + Pertuzumab), et traitement de deuxième ligne avec T-DM1 (Cohorte A). Parmi la cohorte A, les patientes avec troisième ou quatrième lignes par Lapatinib plus Capécitabine étaient dans la deuxième cohorte (cohorte B).

### Objectifs et critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient l'évaluation de la SSP et de la SG dans ces deux cohortes. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation du statut des récepteurs hormonaux (RH) du CSM, du statut d'expression de HER2, de la présence de métastases hépatiques et de la durée de la ligne de traitement précédente en tant que facteurs prédictifs des résultats de survie.

### Définitions

Les statuts HER2 et RH ont été dérivés des résultats existants impliquant un échantillonnage de tissus métastatiques, le cas échéant, ou, s'ils ne sont pas disponibles, du dernier échantillonnage sur la maladie précoce. Les tumeurs étaient définies comme RH positives si l'expression du récepteur des œstrogènes (RO) ou du récepteur de la progestérone par immunohistochimie (IHC) était > 10% selon les recommandations françaises [9].

Un score IHC 3+, un score IHC 2+ avec une hybridation in situ en fluorescence (FISH) positive ou une hybridation in situ chromogénique classait le cancer comme HER2 positif.

La SSP a été définie comme le temps écoulé entre le début du traitement de deuxième ligne (cohorte A) ou de troisième/quatrième ligne (cohorte B) et le premier événement entre la progression ou le décès. Les patientes sans aucun événement ont été censurés à la date de leur dernière nouvelle. La SG a été définie comme le temps entre le début du traitement de deuxième ligne (cohorte A) ou de troisième/quatrième ligne (cohorte B) et le décès des patientes décédés. Les patientes encore en vie ont été censurés à la date de leur dernière nouvelle.

Les techniques utilisées pour définir la positivité HER2 étaient cohérentes avec les différentes éditions des critères de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists en vigueur au moment de l'analyse des échantillons [9–11].

La maladie métastatique de novo a été définie comme les patientes qui avaient des métastases au moment du diagnostic de la tumeur primaire ou dans les 180 jours.

### Analyse statistique

Toutes les analyses d'efficacité étaient basées sur des patients qui répondaient aux critères d'inclusion et avaient reçu au moins un traitement par T-DM1 ou Lapatinib plus Capécitabine. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données démographiques des patients, les caractéristiques cliniques et les schémas de traitement. Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquence et en pourcentage, et les variables continues en moyenne et écart-type ou médiane et étendue.

La SG et la SSP ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel R, version R 3.6.3. Les résultats du délai jusqu'à l'événement ont été analysés à l'aide des tests du log-rank et des méthodes de régression univariée et multivariée de Cox avec  $P < 0,05$  considéré comme statistiquement significatif.

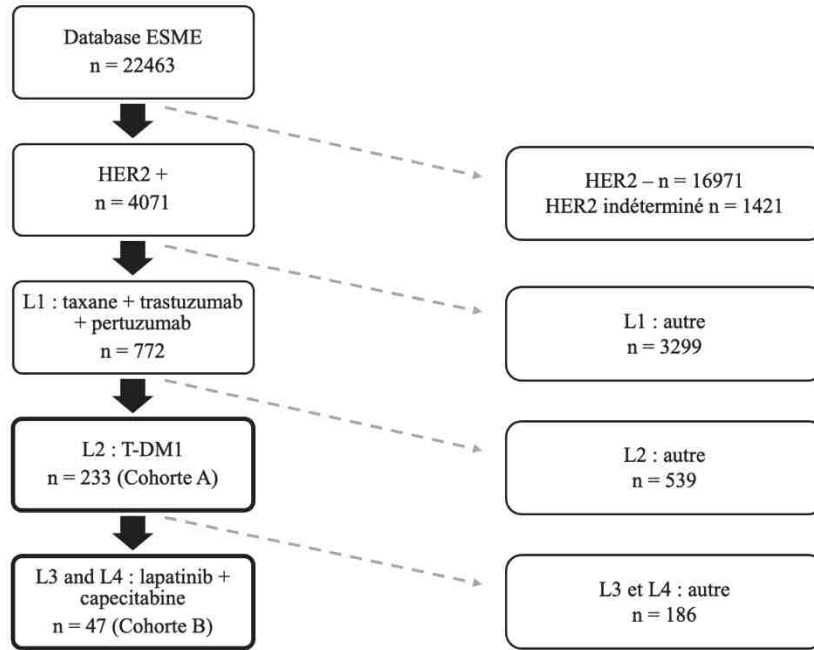
## Résultats

### Caractéristiques des patients

La cohorte A traitée par T-DM1 comprenait 233 patientes (Figure 11), avec un suivi médian de 20,8 mois (0-61). L'âge médian au moment du diagnostic de métastase était de 52 ans. Au total, 106 patientes (45,5 %) présentaient une maladie métastatique de novo et 125 (53,6 %) une maladie récurrente (2 données manquantes). Le statut des RO positifs chez 133 patientes (57,6%). La distribution des sites métastatiques est fournie dans le Tableau 3. Des métastases hépatiques ont été observées chez 114 patientes (48,9%) et des métastases cérébrales chez 17 patientes (7,3%) à l'initiation du T-DM1. La durée médiane du traitement de première ligne (Trastuzumab plus Pertuzumab avec Taxane) était de 11,3 mois (IC95% [9,9 ; 12,1]). L'expression de HER2 avait un score de 3+ chez 213 patientes (91,4%) et un score de 2+ (amplification FISH) chez 20 patients (8,6%).

La cohorte B traitée par l'association Lapatinib plus Capécitabine comprenait 47 patientes (Figure 11), avec un suivi médian de 13,8 mois (4,8-31,4). L'âge médian était de 48 ans. Dans l'ensemble, 17 patientes (36,2 %) présentaient une maladie métastatique de novo et 30 (63,8 %) une maladie récurrente. L'association Lapatinib plus Capécitabine a été administrée en troisième ligne pour 40 patientes, et en quatrième ligne pour 7 patientes. La tumeur était RH+ chez 23 patientes (50%). La répartition des sites métastatiques est présentée dans le Tableau 3.





**Figure 11** : Flow Chart: cohorte A and B

	<b>Cohorte A</b>	<b>Cohorte B</b>
<b>Nombre de patientes</b>	233	47
<b>Age médian (années)</b>	52	48
<b>Suivi médian (mois)</b>	20.8	13.8
<b>Récepteurs hormonaux positifs</b>		
RO and/or RP positif	133 (57.6%)	23 (50,0%)
RO and RP négatif	98 (42.4%)	23 (50,0%)
Inconnu	2	1
<b>Sites métastatiques au diagnostic de CSM</b>		
Os	121 (51.9%)	24 (51.1%)
Cérébral	18 (7.7%)	4 (8.5%)
Foie	114 (48.9%)	20 (42.5%)
Poumon	94 (40.3%)	23 (48,9%)
Tissu mou <sup>a</sup>	106 (45.5%)	21 (44.7%)
Autre	20 (8.6%)	5 (10.6%)
<b>Statut HER2</b>		
HER2 3+	213 (91.8%)	47 (100%)
HER2 2+ (FISH amplifiée)	19 (8.2%)	0 (-)

RO récepteur oestrogène, RP récepteur progestérone

<sup>a</sup>Tissu mou inclut les ganglions lymphatiques, peau, plèvre et péritoine

**Tableau 3** : Caractéristiques des patients

Des métastases hépatiques ont été observées chez 20 patients (42,5 %) et des métastases cérébrales chez 4 patients (8,5 %). La durée médiane du traitement de première ligne (Trastuzumab plus Pertuzumab avec Taxane) était de 9,9 mois (IC95% [7,5 ; 11,4]). La durée médiane de deuxième ligne (T-DM1) était de 4,1 mois (IC95% [3,5 ; 5,6]).

### Survie sans progression et Survie globale

Dans la cohorte A, la SSP médiane était de 7,1 mois (IC à 95 % [5,72 ; 8,98]) et la SG médiane était de 36,7 mois (IC à 95 % [28,3 ; NA]) (Figure 12). Aucune différence statistiquement significative de la SSP n'a été observée en fonction du statut RH de la tumeur (HR = 1,03 ; IC 95 % [0,76–1,4],  $p = 0,71$ ). De même, la SSP n'a pas été impactée par la présence de métastases hépatiques, par le statut métastatique *de novo* et par un traitement préalable par Trastuzumab en situation adjuvante ou néoadjuvante (Tableau 4). La SG médiane était de 19,1 mois (IC à 95 % [10,9 – NA]) pour les patientes présentant des métastases cérébrales au moment du diagnostic de maladie métastatique, contre 36,7 mois (IC à 95 % [28,3 – NA]) pour les patientes sans métastases cérébrales ( $p = 0,014$ ) (Figure 13).

Facteurs	n	Univarié			Multivarié	
		HR	IC95%(HR)	pvalue	HR IC95%(HR)	P multi
Age au diagnostic de maladie métastatique	233	1	[0,99; 1,02]	0,723	1,00 [0,99; 1,01]	0,942
Statut récepteurs hormonaux						
1 - Négatif	98	1		0,09	1	0,800
2 - Positif	133	1,03	[0,76 ; 1,40]		1,08 [0,76 ; 1,48]	
3 - Inconnu	2	1,92	[0,47 ; 7,86]		1,48 [0,36 ; 6,18]	
Métastases hépatiques						
0 - Non	119	1		0,371	1	0,093
1 - Oui	114	1,15	[0,85 ; 1,55]		1,32 [0,95; 1,83]	
Durée première ligne						
< 12 mois	129	1		0,003	1	0,017
≥ 12 mois	104	0,63	[0,46 ; 0,86]		0,66 [0,49 ; 0,91]	
Statut HER2						
HER2 3+	212	1		0,004	1	0,001
HER2 2+ (FISH amplifiée)	20	2,29	[1,38 ; 3,88]		2,28 [1,36 ; 3,84]	
De novo/recurrent						
De novo	106	1		0,285	1	0,1027
Recurrent	125	1,18	[0,87 ; 1,60]		1,44 [0,94 ; 2,22]	
Trastuzumab dans CS stades précoces						
Non	152	1		0,745	1	0,582
Oui	81	1,05	[0,77 ; 1,45]		0,88 [0,57 ; 1,37]	

**Tableau 4 :** Analyses univariée et multivariée des facteurs de risque de progression : cohorte

A

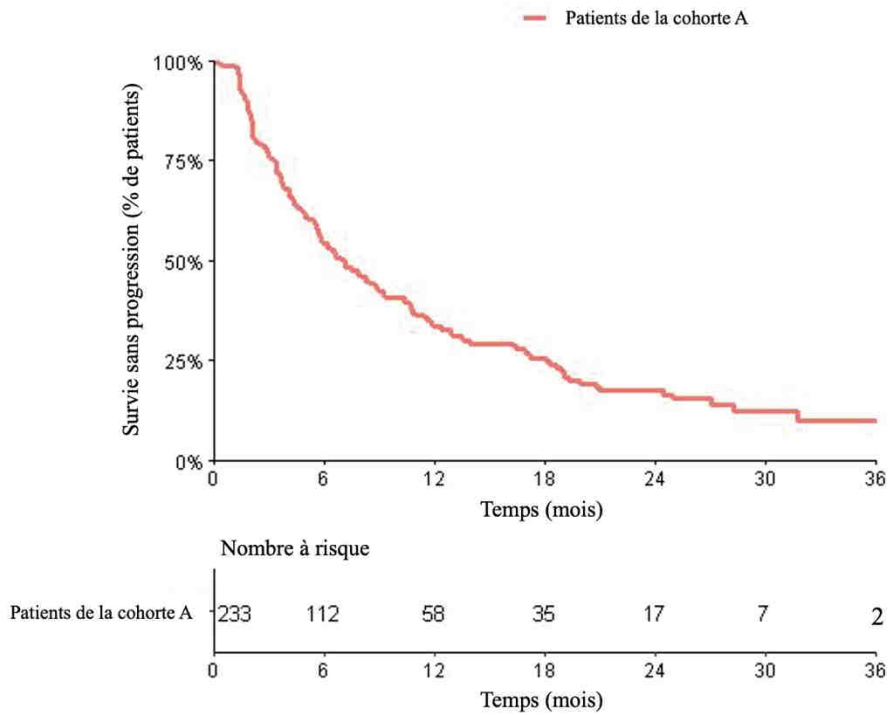


Figure 12 : Cohorte A : Survie sans progression

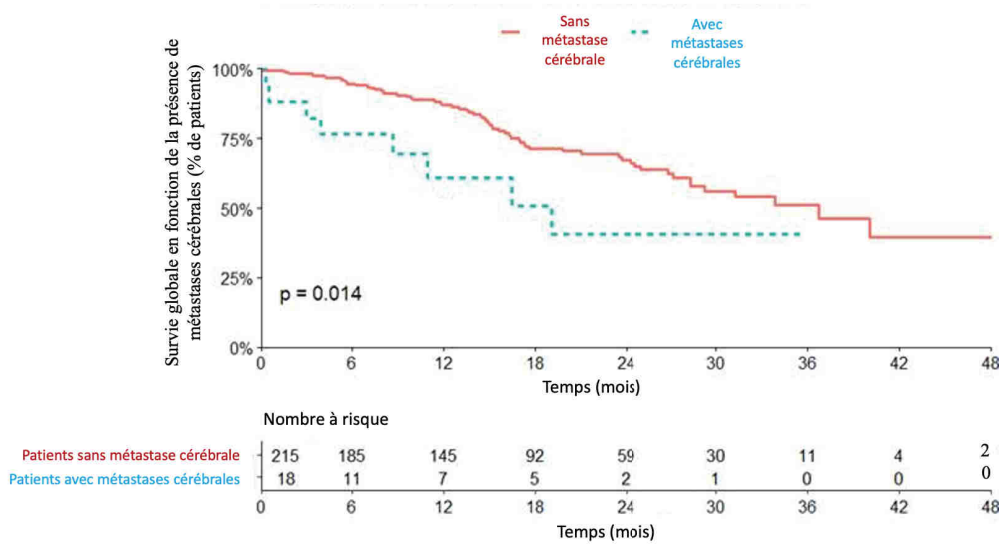
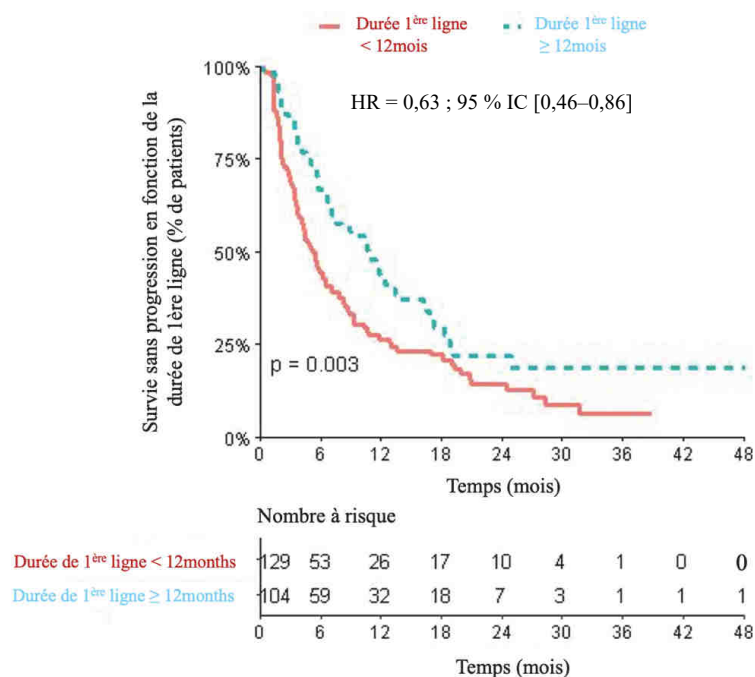


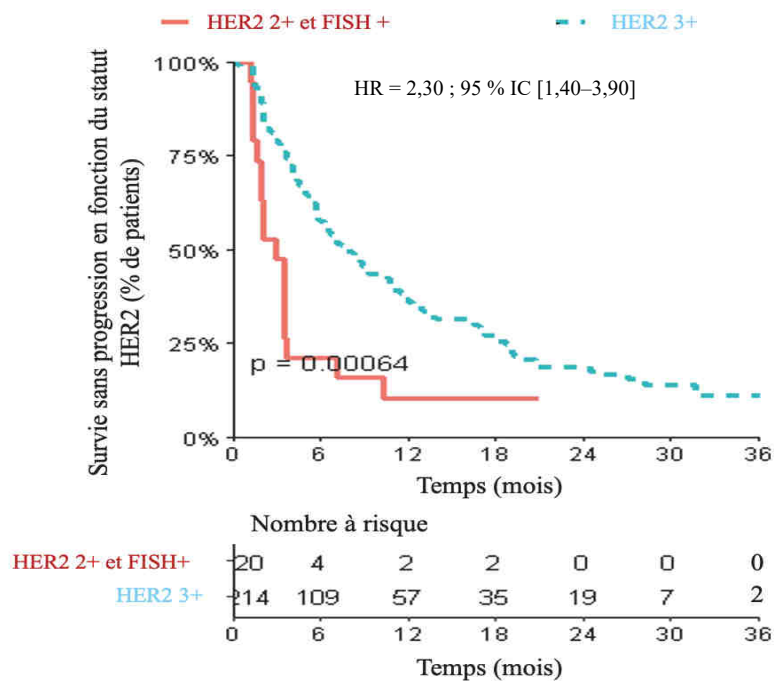
Figure 13 : Cohorte A : Survie globale en fonction de la présence de métastases cérébrales

La durée du traitement de première ligne (Trastuzumab plus Pertuzumab associé au Taxane) a eu un impact significatif sur la SSP sous T-DM1 (Figure 14). Pour les patientes qui affichaient une durée en première ligne < 12 mois, la SSP médiane sous T-DM1 était de 5,4 mois (IC95 % [4,08 ; 7,07]). Pour les patientes présentant une durée de traitement de première ligne  $\geq$  12 mois, la SSP était de 10,8 mois (IC95% [7,47 ; 13,91]). Cette différence intergroupe s'est avérée statistiquement significative (HR=0,63 ; IC95% [0,46–0,86], p=0,003) (Fig. 14).



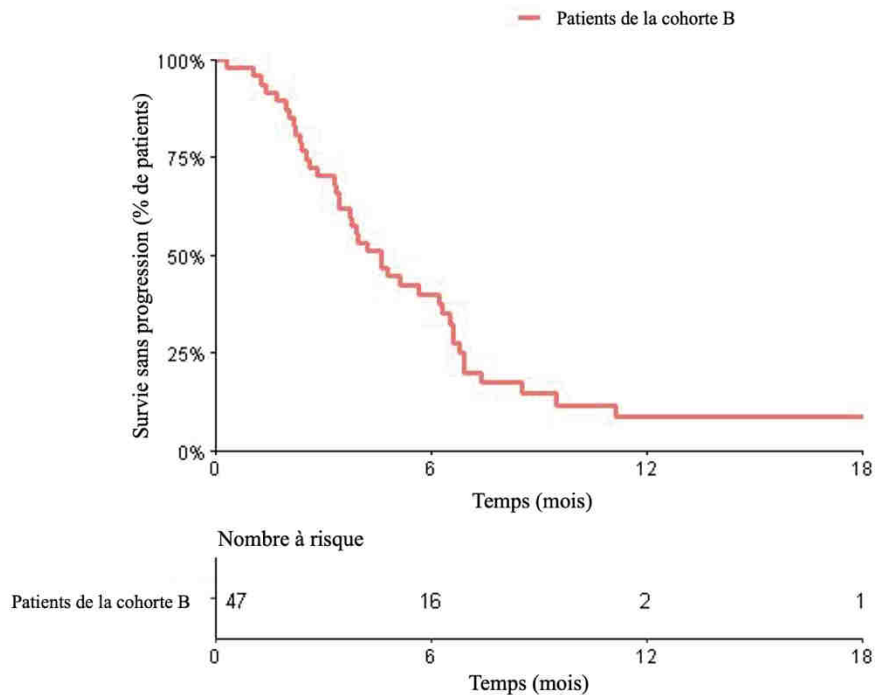
**Figure 14** : Cohorte A : Survie sans progression en fonction de la durée de la première ligne

Le statut HER2 était un biomarqueur pronostique statistiquement significatif, avec respectivement une SSP à 6 mois de 57,4 % et 21,1 % pour les patientes de statut HER2 3+ et HER2 2+ (FISH+) (HR=2,3, IC95 % [1,4-3,9], p = 0,0013). La SSP médiane était de 2,8 mois (IC à 95 % [1,1-7,1]) pour HER2 2+ et de 7,9 mois (IC à 95 % [6,4-10,7]) pour HER2 3+ (HR = 2,3 IC à 95 % [1,4-3,9] p = 0,0013) (Figure 15) (Tableau 4).



**Figure 15** : Cohorte A : Survie sans progression en fonction du statut HER2

Dans la cohorte B, la SSP médiane était de 4,6 mois (IC à 95 % [3,45 ; 6,55]) et la SG médiane était de 12,9 mois (IC à 95 % [6,94 ; NA]) (Figure 16).

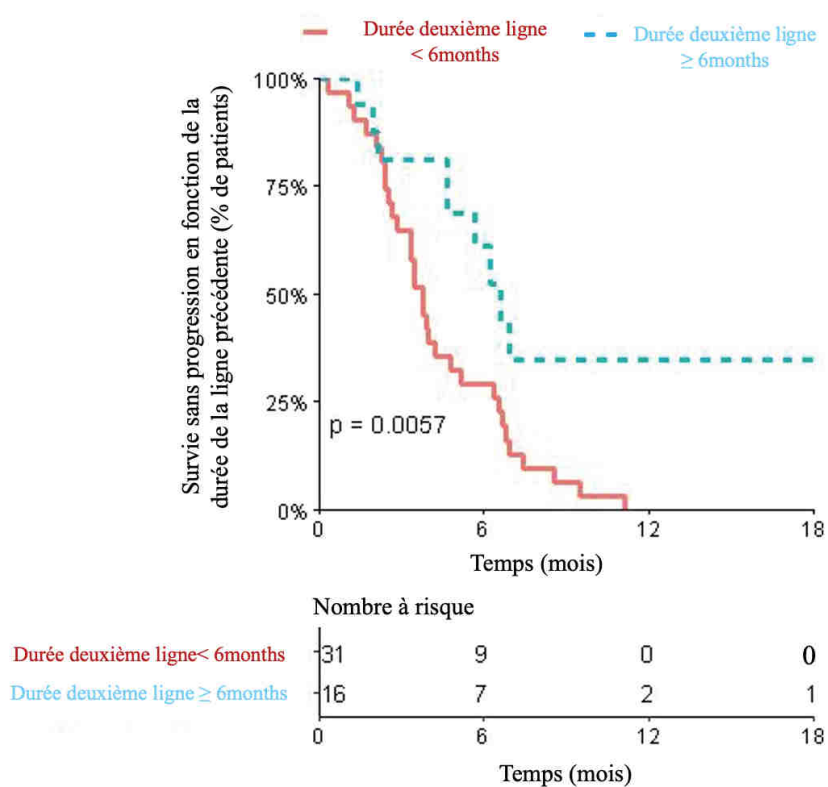


**Figure 16 :** Cohorte B : Survie sans progression

Pour les 40 patientes traitées par Lapatinib plus Capécitabine en troisième ligne, la SSP médiane était de 4,7 mois (IC à 95 % [3,75-6,61]). La SSP n'était significativement impactée ni par le statut RH (HR = 1,21, IC 95 % [0,65 ; 2,26],  $p = 0,83$ ) ni par la présence/absence de métastases hépatiques (HR = 0,91, IC 95 % [0,49 ; 1,7],  $p = 0,77$ ).



La SSP avec Lapatinib plus Capécitabine était significativement plus élevée chez les patients dont la durée de traitement par T-DM1 était supérieure à 6 mois (HR = 0,04, [0,01-0,14],  $p = 0,0057$ ). La SSP médiane était de 3,8 mois (IC à 95 % [2,83 ; 6,32]) si T-DM1 < 6 mois versus 6,2 mois (IC à 95 % [4,64 ; NA]) si la durée de la T-DM1 était  $\geq 6$  mois (Figure 17) (Tableau 5).



**Figure 17 :** Cohorte B : Survie sans progression en fonction de la durée de la 2<sup>ème</sup> ligne

Facteurs	n	Univariée			Multivariée	
		HR	IC95%(HR)	pvalue	HR IC95%	pvalue
Statut récepteurs hormonaux						
1 - Négatifs	23	1		0.828		0.85
2 - Positifs	23	1.21	[0.65 ; 2.26]		0.83 [0.43 ; 1.61]	
3 - inconnu	1	0.99	[0.13 ; 7.49]		1.1 [0.14 ; 8.88]	
Métastase hépatique						
0 - non	27	1		0.774		0.95
1 - oui	20	0.91	[0.49 ; 1.7]		1.02[0.5 ; 2.08]	
Durée 1 <sup>ère</sup> ligne						
< 12 mois	33	1		0.244		0.212
≥ 12 mois	14	0.67	[0.33 ; 1.34]		0.64 [0.31 ; 1.31]	
Durée T-DM1						
< 6 mois	28	1		0.0057		0.035
≥ 6 mois	19	0.04	[0.01 ; 0.14]		0.47 [0.23 ; 0.98]	

**Tableau 5 :** Analyses univariée et multivariée des facteurs de risque de progression : cohorte B

## Discussion

Dans cette cohorte de vie réelle de patientes atteintes d'un CSM HER2 positif, nous avons trouvé des données de survie qui étaient globalement cohérentes avec les données précédemment rapportées dans les deux études pivotales, malgré l'absence d'utilisation du Pertuzumab en première intention. Dans la cohorte A, la SSP médiane était de 7,1 mois chez les patientes traitées par T-DM1, après progression avec un double blocage anti-HER2 par Trastuzumab et Pertuzumab combinés à une chimiothérapie à base de Taxane (Figure 12). En revanche, l'étude EMILIA a révélé une SSP médiane de 9,6 mois après une chimiothérapie antérieure à base de Taxane plus Trastuzumab [3]. La SG médiane était de 36,7 mois dans notre étude contre 29,9 mois obtenus dans l'étude EMILIA pour les patients traités par T-DM1 [13].

Notre analyse n'a révélé aucune différence dans le résultat de la SSP en fonction du statut HR de la tumeur. Dans l'étude EMILIA, la supériorité du T-DM1 par rapport au traitement de référence a été observée de manière similaire dans les tumeurs RH-positives (HR = 0,72 [0,58–0,91]) et RH-négatives (HR = 0,56 [0,44–0,72]) [3]. De même, la présence ou l'absence de métastases hépatiques n'a eu aucun impact sur la SSP dans notre série.

Dans la cohorte A, la SSP de deuxième ligne (T-DM1) était significativement plus élevée lorsque le traitement de première ligne par Trastuzumab plus Pertuzumab était  $\geq 12$  mois par rapport à celui de première intention  $< 12$  mois (10,8 mois contre 5,4 mois,  $p = 0,003$ ) (Figure 14).

Trois études rétrospectives ont évalué l'efficacité du T-DM1 après un double blocage anti-HER2 par le Trastuzumab et le Pertuzumab. L'étude américaine rétrospective a porté sur 78 patients, dont 32 % recevaient le T-DM1 en première et deuxième ligne et 48 % en quatrième ligne ou plus [13]. La durée médiane du traitement était de 4 mois (95%CI [0.46–0.86]) [12]. Dans une étude italienne portant sur 77 patients, la SSP médiane était de 6,3 mois (95%CI [4.80-7.70]) [14]. Chez les patients avec une durée de traitement antérieure à base de Pertuzumab  $\geq 1$  an, la SSP médiane avec T-DM1 était de 8 mois par rapport à une SSP médiane de 6 mois avec un traitement antérieur à base de Pertuzumab  $< 1$  an. Cette différence entre les groupes n'était pas significative.

Dans une étude japonaise portant sur 42 patients, la SSP médiane était de 2,8 mois (95%CI [1.70-4.80]) dans le groupe ayant reçu Pertuzumab plus Trastuzumab ( $n = 18$ ) versus 7,8 mois (95%CI [(5.50-11.90)]) dans le groupe ayant reçu seul Trastuzumab en première ligne ( $n = 24$ ) [15].

Dans les analyses exploratoires des biomarqueurs des études EMILIA et de TH3RESA, qui ont recruté des patientes atteintes d'un CSM HER2 positif précédemment traitées, le T-DM1 en monothérapie était associé à une SSP plus longue dans le sous-groupe de patientes présentant un niveau d'ARNm HER2 plus élevé par rapport à un niveau plus faible [16, 17]. Des études antérieures ont démontré qu'une plus grande hétérogénéité HER2 était rapportée dans les tumeurs IHC 2+ par rapport aux tumeurs IHC 3+ [18, 19]. Dans la présente étude, l'expression d'HER2 est un facteur pronostique fort avec une SSP significativement plus courte pour les patientes atteintes de tumeurs HER2 2+ (2,8 mois) versus les patientes atteintes de tumeurs HER2 3+ (7,9 mois) (Figure 15).

La cohorte B comprenait 47 patients traités par Capécitabine plus Lapatinib, la SSP médiane était de 4,6 mois (Figure 16). Pour les 40 patients ayant reçu l'association Capécitabine plus Lapatinib en troisième ligne après T-DM1, la SSP médiane était de 4,7 mois. Dans l'étude EMILIA, la SSP médiane des patients traités par Capécitabine plus Lapatinib en deuxième ligne était de 6,4 mois [3].

La durée de contrôle de la maladie relative à la ligne de traitement précédente (T-DM1 en deuxième ligne) a exercé un impact significatif sur l'efficacité du traitement de troisième ligne (Figure 17).

Plusieurs études ont déjà étudié l'efficacité de l'association Capécitabine plus Lapatinib chez des patients préalablement traités par Trastuzumab. Dans l'étude randomisée de phase III EGF 100 151 ayant comparé la Capécitabine et la Capécitabine plus Lapatinib, la SSP médiane était de 6,2 mois chez les patients traités par Capécitabine et Lapatinib [2]. Deux études de phase II randomisées ont révélé des données de SSP de 6,8 et 7 mois, respectivement [20, 21]. L'étude randomisée de Phase III NALA a été conçue pour comparer le bras standard Capécitabine plus Lapatinib à un bras expérimental Capécitabine plus Nélatinib [22]. Dans cette étude, 35 % des patients avaient été préalablement traités par Trastuzumab plus Pertuzumab, puis par T-DM1. La SSP médiane dans le bras standard était de 5,5 mois.

Les données en évolution rapide modifient encore les normes de soins [24]. Dans l'essai de phase III DESTINY-Breast03, le nouvel ADC T-DXd, comparé au T-DM1, a conduit à une augmentation très significative de la SSP en deuxième ligne (HR = 0,28,  $p = 7,8 \times 10^{-22}$ ) [25].

Ce bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes pré-spécifiés, y compris les patients présentant des métastases cérébrales (HR = 0,37). Dans le bras T-DM1, la SSP médiane était de 6,8 mois, avec 60 % des patients précédemment traités par l'association Trastuzumab et Pertuzumab.

Le Tucatinib, un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase, a été évalué en association avec la Capécitabine et le Trastuzumab dans l'essai de phase III HER2CLIMB [26]. Il y a eu une amélioration significative de la SSP (HR = 0,57,  $p < 0,00001$ ) et de la SG (HR = 0,73,  $p = 0,004$ ) en faveur du Tucatinib par rapport au placebo. La SSP médiane du traitement standard (Capécitabine et Trastuzumab) était de 4,9 mois, avec près de 100 % des patients précédemment traités à la fois par le T-DM1 et le Pertuzumab. Pour les patientes avec des métastases cérébrales, la SG médiane était plus longue dans le bras Tucatinib (18,1 contre 12 mois) (78).

Les points forts de notre étude sont les niveaux de qualité élevés de la collecte et de la validation des données, avec une méthodologie de contrôle qualité robuste [8]. La nature académique et indépendante de ce travail dans un pays où l'accès aux nouveaux médicaments est garanti pour tous les patients et entièrement couverte par le système national d'assurance [23]. La limite de cette étude est la sélection des patients des CLCC français, qui peut ne pas refléter entièrement tous les patients français, ni tous les patients des autres pays. Une autre limite de l'étude est la conception rétrospective et observationnelle employée.

## Conclusion

Il semble que l'administration de Pertuzumab plus Trastuzumab en première ligne n'altère pas notablement l'activité du T-DM1 en deuxième ligne. De même, l'administration du double blocage HER2 à base de Trastuzumab + Pertuzumab en première ligne, suivi de T-DM1 en deuxième ligne, ne modifie pas significativement l'activité de l'association Capécitabine plus Lapatinib. La durée de contrôle de la maladie relative à la ligne de traitement précédente semble exercer une valeur prédictive sur l'efficacité du traitement suivant. Nos données confirment les analyses de biomarqueurs d'EMILIA et TH3RESA avec une activité T-DM1 réduite dans les tumeurs HER2 2+ par rapport aux tumeurs HER2 3+. Ces observations dérivées de nos données seront probablement utiles pour de futures études randomisées axées sur de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase et de nouveaux anticorps conjugués. Ces observations dérivées de notre ensemble de données sont utiles pour la pratique clinique car la meilleure séquence d'agents anti-HER2 dans le continuum de soins des patientes atteintes d'un CSM HER2 positif fait toujours l'objet de débats.



## Références

1. Grinda, T.; Antoine, A.; Jacot, W.; Blaye, C.; Cottu, P.-H.; Diéras, V.; Dalenc, F.; Gonçalves, A.; Debled, M.; Patsouris, A.; et al. Evolution of Overall Survival and Receipt of New Therapies by Subtype among 20 446 Metastatic Breast Cancer Patients in the 2008-2017 ESME Cohort. *ESMO Open* **2021**, *6*, 100114, doi:10.1016/j.esmoop.2021.100114.
2. Cameron, D.; Casey, M.; Oliva, C.; Newstat, B.; Imwalle, B.; Geyer, C.E. Lapatinib plus Capecitabine in Women with HER-2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *Oncologist* **2010**, *15*, 924–934, doi:10.1634/theoncologist.2009-0181.
3. Verma, S.; Miles, D.; Gianni, L.; Krop, I.E.; Welslau, M.; Baselga, J.; Pegram, M.; Oh, D.-Y.; Diéras, V.; Guardino, E.; et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* **2012**, *367*, 1783–1791, doi:10.1056/NEJMoa1209124.
4. Swain, S.M.; Baselga, J.; Kim, S.-B.; Ro, J.; Semiglazov, V.; Campone, M.; Ciruelos, E.; Ferrero, J.-M.; Schneeweiss, A.; Heeson, S.; et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* **2015**, *372*, 724–734, doi:10.1056/NEJMoa1413513.
5. Swain, S.M.; Miles, D.; Kim, S.-B.; Im, Y.-H.; Im, S.-A.; Semiglazov, V.; Ciruelos, E.; Schneeweiss, A.; Loi, S.; Monturus, E.; 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*, 519–530, doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0.

6. Pérol, D.; Robain, M.; Arveux, P.; Mathoulin-Pélissier, S.; Chamorey, E.; Asselain, B.; Berchery, D.; Gourgou, S.; Breton, M.; Delaine-Clisant, S.; et al. The Ongoing French Metastatic Breast Cancer (MBC) Cohort: The Example-Based Methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open* **2019**, *9*, e023568, doi:10.1136/bmjopen-2018-023568.
7. Goldberg, (m ); GOLDBERG (M.); CHEVALIER (A.); LECLERC (A.); LESIEUR (S.) Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie. - Résultats de votre recherche - Banque de données en santé publique.; 2007.
8. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) - International Society for Pharmacoepidemiology Available online: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/> (accessed on 23 February 2022).
9. [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*, 336–343.
10. Wolff, A.C.; Hammond, M.E.H.; Schwartz, J.N.; Hagerty, K.L.; Allred, D.C.; Cote, R.J.; Dowsett, M.; Fitzgibbons, P.L.; Hanna, W.M.; Langer, A.; et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* **2007**, *131*, 18–43, doi:10.5858/2007-131-18-ASOCCO.

11. Wolff, A.C.; Hammond, M.E.H.; Hicks, D.G.; Dowsett, M.; McShane, L.M.; Allison, K.H.; Allred, D.C.; Bartlett, J.M.S.; Bilous, M.; Fitzgibbons, P.; et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* **2013**, *31*, 3997–4013, doi:10.1200/JCO.2013.50.9984.
12. Wolff, A.C.; Hammond, M.E.H.; Allison, K.H.; Harvey, B.E.; Mangu, P.B.; Bartlett, J.M.S.; Bilous, M.; Ellis, I.O.; Fitzgibbons, P.; Hanna, W.; et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med* **2018**, *142*, 1364–1382, doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA.
13. Diéras, V.; Miles, D.; Verma, S.; Pegram, M.; Welslau, M.; Baselga, J.; Krop, I.E.; Blackwell, K.; Hoersch, S.; Xu, J.; 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*, 732–742, doi:10.1016/S1473-2045(17)30312-1.
14. Dzimitrowicz, H.; Berger, M.; Vargo, C.; Hood, A.; Abdelghany, O.; Raghavendra, A.S.; Tripathy, D.; Valero, V.; Hatzis, C.; Pusztai, L.; et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* **8**.

15. Conte, B.; Fabi, A.; Poggio, F.; Blondeaux, E.; Dellepiane, C.; D'Alonzo, A.; Buono, G.; Arpino, G.; Magri, V.; Naso, G.; et al. T-DM1 Efficacy in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Progressing After a Taxane Plus Pertuzumab and Trastuzumab: An Italian Multicenter Observational Study. *Clin. Breast Cancer* **2019**, doi:10.1016/j.clbc.2019.09.001.
16. Noda-Narita, S.; Shimomura, A.; Kawachi, A.; Sumiyoshi-Okuma, H.; Sudo, K.; Shimoi, T.; Noguchi, E.; Yonemori, K.; Shimizu, C.; Fujiwara, Y.; et al. Comparison of the Efficacy of Trastuzumab Emtansine between Patients with Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers Previously Treated with Combination Trastuzumab and Pertuzumab and with Trastuzumab Only in Japanese Population. *Breast Cancer* **2019**, *26*, 492–498, doi:10.1007/s12282-019-00949-4.
17. Baselga, J.; Lewis Phillips, G.D.; Verma, S.; Ro, J.; Huober, J.; Guardino, A.E.; Samant, M.K.; Olsen, S.; de Haas, S.L.; Pegram, M.D. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* **2016**, *22*, 3755–3763, doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2499.
18. Kim, S.-B.; Wildiers, H.; Krop, I.E.; Smitt, M.; Yu, R.; Lysbet de Haas, S.; Gonzalez-Martin, A. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in TH3RESA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs. Treatment of Physician's Choice in Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *Int J Cancer* **2016**, *139*, 2336–2342, doi:10.1002/ijc.30276.
19. Seol, H.; Lee, H.J.; Choi, Y.; Lee, H.E.; Kim, Y.J.; Kim, J.H.; Kang, E.; Kim, S.-W.; Park, S.Y. Intratumoral Heterogeneity of HER2 Gene Amplification in Breast Cancer: Its Clinicopathological Significance. *Mod Pathol* **2012**, *25*, 938–948, doi:10.1038/modpathol.2012.36.

20. Brunelli, M.; Manfrin, E.; Martignoni, G.; Miller, K.; Remo, A.; Reghellin, D.; Bersani, S.; Gobbo, S.; Eccher, A.; Chilosi, M.; et al. Genotypic Intratumoral Heterogeneity in Breast Carcinoma with HER2/Neu Amplification: Evaluation According to ASCO/CAP Criteria. *Am J Clin Pathol* **2009**, *131*, 678–682, doi:10.1309/AJCP09VUTZWZXB MJ.
21. Martin, M.; Bonnetterre, J.; Geyer, C.E.; Ito, Y.; Ro, J.; Lang, I.; Kim, S.-B.; Germa, C.; Vermette, J.; Wang, K.; et al. A Phase Two Randomised Trial of Neratinib Monotherapy versus Lapatinib plus Capecitabine Combination Therapy in Patients with HER2+ Advanced Breast Cancer. *Eur J Cancer* **2013**, *49*, 3763–3772, doi:10.1016/j.ejca.2013.07.142.
22. Takano, T.; Tsurutani, J.; Takahashi, M.; Yamanaka, T.; Sakai, K.; Ito, Y.; Fukuoka, J.; Kimura, H.; Kawabata, H.; Tamura, K.; et al. A Randomized Phase II Trial of Trastuzumab plus Capecitabine versus Lapatinib plus Capecitabine in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab and Taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast* **2018**, *40*, 67–75, doi:10.1016/j.breast.2018.04.010.
23. Saura, C.; Oliveira, M.; Feng, Y.-H.; Dai, M.-S.; Chen, S.-W.; Hurvitz, S.A.; Kim, S.-B.; Moy, B.; Delaloge, S.; Gradishar, W.; et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With  $\geq$  2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of Clinical Oncology* *38*, 23.
24. Tarantino, P.; Prat, A.; Cortes, J.; Cardoso, F.; Curigliano, G. Third-Line Treatment of HER2-Positive Advanced Breast Cancer: From No Standard to a Pandora's Box. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* **2021**, *1875*, 188487, doi:10.1016/j.bbcan.2020.188487.

25. DESTINY Breast03 Second-Line Trastuzumab Deruxtecan for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer - The ASCO Post Available online: <https://ascopost.com/news/september-2021/destiny-breast03-second-line-trastuzumab-deruxtecan-for-metastatic-her2-positive-breast-cancer/>
26. Curigliano, G.; Mueller, V.; Borges, V.; Hamilton, E.; Hurvitz, S.; Loi, S.; Murthy, R.; Okines, A.; Paplomata, E.; Cameron, D.; 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*, 321–329, doi:10.1016/j.annonc.2021.12.005.
27. Lin, N.U.; Borges, V.; Anders, C.; Murthy, R.K.; Paplomata, E.; Hamilton, E.; Hurvitz, S.; Loi, S.; Okines, A.; Abramson, V.; 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*, 2610–2619, doi:10.1200/JCO.20.00775.
28. Le Parcours Du Médicament En France n.d. [https://www.Hassante.fr/Upload/Docs/Application/Pdf/201903/Le\\_parcours\\_du\\_medicaments\\_en\\_france.Pdf](https://www.Hassante.fr/Upload/Docs/Application/Pdf/201903/Le_parcours_du_medicaments_en_france.Pdf)



## CONCLUSION GENERALE DE LA THESE

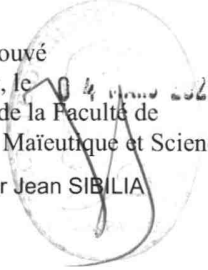
**THESE SOUTENUE PAR :** Moinard-Butot Fabien

**TITRE :** Efficacité du T-DM1 et du Lapatinib après double blocage anti-HER2 par trastuzumab et pertuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique : Étude rétrospective de vie réelle française multicentrique - Analyse de la cohorte de la base ESME-

Le CS HER2 positif a connu une révolution au début du XXI<sup>ème</sup> siècle avec l'avènement du Trastuzumab puis des autres thérapies ciblées anti-HER2, avec une nette amélioration de la survie globale. De nouveaux traitements arrivent sur le marché, modifiant la chronologie des lignes thérapeutiques et les stratégies de prise en charge. Dans ce contexte, les études de vie réelle sont importantes pour évaluer l'efficacité des traitements administrés de manière séquentielle et pour définir la meilleure stratégie. Dans cette étude rétrospective multicentrique française, comportant 233 patientes atteintes d'un CSM HER2 positif, issue des données de la base ESME, nous montrons qu'après une 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique avec double blocage anti-HER2, le T-DM1 en 2<sup>ème</sup> ligne offre une SSP de 7.1mois (95%IC [5.72; 8.98]) et une SG de 36.7mois (95%IC [28.3; NA]), et que l'association Lapatinib et Capécitabine offre une SSP de 4.6mois (95%IC [3.45; 6.55]) et une SG de 12.9mois (95%IC [6.94; NA]). Ces résultats sont à mettre en perspective avec ceux de l'étude EMILIA ayant montré la supériorité du T-DM1 en 2<sup>ème</sup> ligne après simple blocage anti-HER2 avec une SSP de 9.6mois (HR = 0.65; 95%IC, 0.55 to 0.77; P<0.001), et une SG de 30.9mois (HR = 0.68; 95%IC, 0.55 to 0.85; P<0.001).



Vu et approuvé  
Strasbourg, le 10 février 2022  
Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la santé  
Professeur Jean SIBILIA



Vu  
Strasbourg, le 11 Février 2022  
Le président du jury de thèse  
Professeur Pivot

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'U' followed by the name 'Pivot'.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* nov 2018;103:356-87.
4. Harding C, Pompei F, Burmistrov D, Welch HG, Abebe R, Wilson R. Breast Cancer Screening, Incidence, and Mortality Across US Counties. *JAMA Internal Medicine.* 1 sept 2015;175(9):1483-9.
5. Noone AMHN, Krapcho M, Miller D. SEER Cancer statistics review, 1975–2015: National Cancer Institute. 2018;
6. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* nov 2009;20(11):1771-85.
7. Diaby V, Tawk R, Sanogo V, Xiao H, Montero AJ. A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2015;151(1):27-40.
8. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* août 2021;21(4):302-8.
9. Kleeberg UR, Fink M, Tessen H-W, Nennecke A, Hentschel S, Bartels S. Adjuvant therapy reduces the benefit of palliative treatment in disseminated breast cancer - own findings and review of the literature. *Onkologie.* 2013;36(6):348-56.
10. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* août 1996;14(8):2197-205.
11. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu P-H, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open.* juin 2021;6(3):100114.
12. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0801289>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0801289>
13. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* avr 2009;20(4):628-35.
14. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 25 mai 2010;7(5):e1000279.
15. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* août 2000;406(6797):747-52.
16. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS.* 11 sept 2001;98(19):10869-74.

17. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 12 nov 2019;19(1):1091.
18. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 10 juill 2010;28(20):3271-7.
19. Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, Happerfield L, Bobrow LG, Pharoah PDP, et al. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol*. 1 mars 2003;12(1):27-34.
20. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol*. 10 avr 2006;24(11):1656-64.
21. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 août 2004;10(16):5367-74.
22. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. févr 2006;19(2):264-71.
23. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 sept 2003;100(18):10393-8.
24. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. sept 2013;24(9):2206-23.
25. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 2012;8.
26. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. mai 2013;14(6):461-71.
27. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, 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*. juin 2017;18(6):732-42.
28. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 12 mars 2011;377(9769):914-23.
29. Chavez-MacGregor M, Giordano SH. Randomized Clinical Trials and Observational Studies: Is There a Battle? *J Clin Oncol*. 10 mars 2016;34(8):772-3.
30. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 22 janv 2019;321(3):288-300.
31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 15 mars 2001;344(11):783-92.

32. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 1 juill 2005;23(19):4265-74.
33. Olson EM, Najita JS, Sohl J, Arnaout A, Burstein HJ, Winer EP, et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. *Breast*. août 2013;22(4):525-31.
34. Lin NU. Breast cancer brain metastases: new directions in systemic therapy. *Ecancermedalscience* [Internet]. 18 avr 2013 [cité 15 févr 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646423/>
35. Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A, Ventura I, Slamon DJ, Fendly BM, et al. Expression of the p185 encoded by HER2 oncogene in normal and transformed human tissues. *Int J Cancer*. 15 mars 1990;45(3):457-61.
36. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer*. juill 2009;9(7):463-75.
37. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. [2014 update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol*. oct 2014;34(5):352-65.
38. Nouvelles recommandations pour l'évaluation du statut de HER2 dans... [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-cancerologue/nouvelles-recommandations-evaluation-statut-her2-cancers-sein>
39. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 10 juin 2020;38(17):1887-96.
40. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. [2021 update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France]. *Ann Pathol*. nov 2021;41(6):507-20.
41. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mai 1992;89(10):4285-9.
42. Cuello M, Ettenberg SA, Clark AS, Keane MM, Posner RH, Nau MM, et al. Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res*. 15 juin 2001;61(12):4892-900.
43. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, Fields C, Lewis Phillips GD, Friedman LS, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*. 5 mai 2009;15(5):429-40.
44. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res*. 15 juin 2001;61(12):4744-9.
45. Petricevic B, Laengle J, Singer J, Sachet M, Fazekas J, Steger G, et al. Trastuzumab mediates antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and phagocytosis to the same extent in both adjuvant and metastatic HER2/neu breast cancer patients. *J Transl Med*. 12 déc 2013;11:307.
46. Wynne CJ, Ellis-Pegler RB, Waaka DS, Schwabe C, Lehle M, Heinzmann D, et al. Comparative pharmacokinetics of subcutaneous trastuzumab administered via handheld syringe or proprietary single-use injection device in healthy males. *Cancer Chemother Pharmacol*. nov 2013;72(5):1079-87.

47. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* sept 2012;13(9):869-78.
48. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* sept 2013;14(10):962-70.
49. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* sept 1999;17(9):2639-48.
50. Eiermann W, International Herceptin Study Group. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S57-62.
51. Gianni L. Tolerability in patients receiving trastuzumab with or without chemotherapy. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S63-68.
52. Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):1215-21.
53. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults | *Circulation* [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064>
54. EMA. Herceptin [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
55. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 1 janv 2010;28(1):92-8.
56. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol.* 1 avr 2005;23(10):2162-71.
57. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell.* août 2002;2(2):127-37.
58. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* 15 déc 2009;69(24):9330-6.
59. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 12 janv 2012;366(2):109-19.
60. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 19 févr 2015;372(8):724-34.
61. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol.* 1 mai 2019;30(5):766-73.

62. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1138-44.
63. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 13 juill 2017;377(2):122-31.
64. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 1 janv 2012;13(1):25-32.
65. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther.* déc 2001;1(2):85-94.
66. Geyer CE, Chan S, Jagiello-Gruszfeld A, Kaufman B, Davidson N, Rubin SD. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2006;11.
67. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010;15(9):924-34.
68. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, 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.* 10 mai 2015;33(14):1564-73.
69. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 20 nov 2009;27(33):5538-46.
70. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 8 nov 2012;367(19):1783-91.
71. Choi HD, Chang MJ. Cardiac toxicities of lapatinib in patients with breast cancer and other HER2-positive cancers: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2017;166(3):927-36.
72. Coker SA, Hurwitz HI, Sharma S, Wang D, Jordaan P, Zarate JP, et al. The effects of lapatinib on cardiac repolarization: results from a placebo controlled, single sequence, crossover study in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* août 2019;84(2):383-92.
73. Schaid DJ, Spraggs CF, McDonnell SK, Parham LR, Cox CJ, Ejlertsen B, et al. Prospective validation of HLA-DRB1\*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J Clin Oncol.* 1 août 2014;32(22):2296-303.
74. Pheneger T, Bouhana K, Anderson D, Garrus J, Ahrendt K, Allen S, et al. Abstract #1795: In Vitro and in vivo activity of ARRY-380: A potent, small molecule inhibitor of ErbB2. *Cancer Res.* 1 mai 2009;69(9 Supplement):1795-1795.
75. Lee P, Anderson D, Bouhana K, Garrus J, Napier C, Avrustkaya A, et al. In Vivo Activity of ARRY-380, a Potent, Small Molecule Inhibitor of ErbB2 in Combination with Trastuzumab, Docetaxel or Bevacizumab. *Cancer Res.* 15 déc 2009;69(24 Supplement):5104-5104.

76. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, 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.* mars 2022;33(3):321-9.
77. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 13 févr 2020;382(7):597-609.
78. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, 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.* 10 août 2020;38(23):2610-9.
79. Moulder SL, Borges VF, Baetz T, Mespadden T, Fernetich G, Murthy RK, et al. Phase I Study of ONT-380, a HER2 Inhibitor, in Patients with HER2 $\beta$ -Advanced Solid Tumors, with an Expansion Cohort in HER2 $\beta$  Metastatic Breast Cancer (MBC). *Clinical Cancer Research.* :9.
80. Wong K-K, Fracasso PM, Bukowski RM, Lynch TJ, Munster PN, Shapiro GI, et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1 avr 2009;15(7):2552-8.
81. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen S-W, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With  $\geq 2$  HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 38(27):23.
82. Beeram M, Krop IE, Burris HA, Girish SR, Yu W, Lu MW, et al. A phase 1 study of weekly dosing of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with advanced human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. *Cancer.* 1 déc 2012;118(23):5733-40.
83. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 15 nov 2008;68(22):9280-90.
84. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2014;15(7):689-99.
85. Cassidy JM, Chan KK, Floss HG, Leistner E. Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* janv 2004;52(1):1-26.
86. Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, Mundt KE, Ng V, Guardino E, et al. Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: a randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 23 mai 2014;16(3):R50.
87. Krop IE, Kim S-B, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero J-M, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2017;18(6):743-54.
88. Baselga J, Lewis Phillips GD, Verma S, Ro J, Huober J, Guardino AE, et al. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 août 2016;22(15):3755-63.

89. Kim S-B, Wildiers H, Krop IE, Smitt M, Yu R, Lysbet de Haas S, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in TH3RESA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. treatment of physician's choice in previously treated HER2-positive advanced breast cancer. *Int J Cancer*. 15 nov 2016;139(10):2336-42.
90. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y-H, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol*. 10 janv 2017;35(2):141-8.
91. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. janv 2015;26(1):113-9.
92. Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, 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*. oct 2020;31(10):1350-8.
93. Aggarwal N, Sloane BF. Cathepsin B: multiple roles in cancer. *Proteomics Clin Appl*. juin 2014;8(5-6):427-37.
94. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. nov 2017;18(11):1512-22.
95. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 15 oct 2016;22(20):5097-108.
96. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. juill 2016;107(7):1039-46.
97. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. juin 2019;20(6):816-26.
98. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 13 févr 2020;382(7):610-21.
99. DESTINY Breast03 Second-Line Trastuzumab Deruxtecan for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer - The ASCO Post [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://ascopost.com/news/september-2021/destiny-breast03-second-line-trastuzumab-deruxtecan-for-metastatic-her2-positive-breast-cancer/>
100. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. oct 2011;47(15):2273-81.
101. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. déc 2021;32(12):1475-95.



---

**RÉSUMÉ :**

**Introduction :** Le trastuzumab emtansine (T-DM1) et le lapatinib plus capécitabine ont prouvé leur efficacité dans deux études de phase III, après une première ligne par trastuzumab plus un taxane. L'introduction du double blocage anti-HER2 par trastuzumab et pertuzumab en première ligne a positionné le T-DM1 en deuxième ligne et le lapatinib plus capécitabine après la deuxième ligne, sans formel évaluation de l'efficacité de cette stratégie.

**Méthodes :** Nous avons utilisé la plateforme de base de données nationale ESME, pour recueillir les données individuelles de l'ensemble des patients  $\geq 18$ ans, ayant été traité en première ligne pour un cancer du sein métastatique entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 31 Décembre 2016 dans un des 18 CLCC en France. Le but était d'évaluer l'efficacité du T-DM1 et de la combinaison lapatinib plus capécitabine après double blocage associant trastuzumab et pertuzumab. Les critères d'éligibilité étaient : femme, cancer du sein métastatique, tumeur HER2+, traitée en première ligne par taxanes associé à un double blocage anti-HER2 par trastuzumab et pertuzumab. La cohorte A recevait du T-DM1 en deuxième ligne et la cohorte B du T-DM1 en deuxième ligne et lapatinib plus capécitabine en troisième ou quatrième ligne.

**Résultats :** La cohorte A comprenait 233 patients et 47 patients dans la cohorte B. La survie sans progression médiane était de 7,1 mois dans la cohorte A et 4,6mois dans la cohorte B. La médiane de survie globale était de 36,7 mois et 12,9 mois, respectivement. La PFS était significativement dépendante de la durée de réponse à la première ligne de traitement. Dans la cohorte A, l'expression d'HER2 était un facteur prédictif de PFS.

**Conclusion :** La première ligne de traitement par trastuzumab et pertuzumab ne paraît pas diminuer significativement l'activité du T-DM1 en deuxième ligne. De façon similaire, la séquence de traitement par trastuzumab et pertuzumab suivi de T-DM1 ne semble pas diminuer l'activité de l'association lapatinib plus capécitabine.

---

Rubrique de classement : Oncologie médicale

---

Mots-clés : Cancer du sein métastatique • double blocage anti-HER2 • Lapatinib • Survie globale • Survie sans progression • T-DM1

---

Président : Professeur Xavier Pivot

Assesseurs :

Professeur Thierry Petit (directeur de thèse)  
Professeur Michel Velten  
Docteur Laura Somme (Chef de clinique)  
Docteur Carole Pflumio (Docteur en médecine)

---

Adresse de l'auteur : 50 rue d'Altkirch 67100 Strasbourg