

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

ANNÉE : 2024

N° : 76

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

**Diplôme d'État**  
**Mention Oncologie, option oncologie médicale**

PAR

**Émilie Nathalie SCHULTZ**

Née le 21 août 1996 à Colmar

---

**ANALYSE PRONOSTIQUE D'UNE POPULATION DE PATIENTS TRAITÉS POUR UN CANCER  
DU SEIN HORMONO-DÉPENDANT MÉTASTATIQUE CÉRÉBRAL**

---

Président de thèse : Professeur Thierry PETIT, PUPH

Directeur de thèse : Docteur Laura BENDER-SOMME, praticien de CLCC

- **Président de l'Université**
  - **Doyen de la Faculté**
  - **Première Vice Doyenne de la Faculté**
  - **Doyens honoraires :** (1983-1989)  
(1989-1994)  
(1994-2001)  
(2001-2011)
  - **Chargé de mission auprès du Doyen**
  - **Responsable Administratif**
- M. DENEKEN Michel  
M. SIBILIA Jean  
Mme CHARLOUX Anne  
M. MANTZ Jean-Marie  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LUCES Bertrand  
M. VICENTE Gilbert  
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général : N...**

### 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  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique

### 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	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô 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 Séiamak	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle Hépatogastro-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	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPô 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	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS <sup>a</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de HautePierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Héliène	NRPô NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de HautePierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de HautePierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Héliène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de HautePierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de HautePierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FAITOT François	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de HautePierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô 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	NRPô 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

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô 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
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc	RPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô 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

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépatologie-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô 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
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépatologie-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatologie-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBCM	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil + Biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil + Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDALHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

#### A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépto-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

## B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme BRU Valérie		• 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		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• 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		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFUFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• 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)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDCKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• 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		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

### B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	---

### B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Céilia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire  
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne  
Pr Ass. GUILLOU Philippe  
Pr Ass. HILD Philippe  
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

### C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette  
Dr LORENZO Mathieu

### C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé  
Dr GIACOMINI Antoine  
Dr HOLLANDER David  
Dre SANSELME Anne-Elisabeth  
Dr SCHMITT Yannick

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de 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'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
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 septembre 2020 au 31 août 2023)**  
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)  
MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- 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)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**  
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)  
GRUCKER Daniel (Physique biologique)  
HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
MOULIN Bruno (Néphrologie)  
PINGET Michel (Endocrinologie)  
ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)  
ROUL Gérard (Cardiologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameledine (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	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

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

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**ICANS** - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

**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 Graffenstaden 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

**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

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Thierry PETIT,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos conseils avisés et pour votre bienveillance.

### **Au Docteur Laura BENDER-SOMME,**

Merci d'avoir dirigé cette thèse avec autant de bienveillance et d'efficacité. Merci pour ta confiance et pour l'exemple que tu as été tout au long de cet internat.

### **A Monsieur le Professeur Michel VELTEN,**

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité.

### **Au Docteur Cécile BIGOT,**

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Merci pour ton soutien et ton aide si précieuse.

### **Au Docteur Clara LE FEVRE,**

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse pendant ce semestre partagé en radiothérapie.

### **Au Docteur Xavier COUBEZ,**

Merci pour votre disponibilité et l'aide inestimable pour les statistiques de cette thèse.

### **A tous les médecins qui m'ont formé durant ces années d'internat,**

A Valère, c'est toi qui m'as donné le goût de l'oncologie, merci d'avoir été un tel exemple. Merci également à toute l'équipe d'oncologie de Colmar pour votre accueil si chaleureux.

A Meher, Pascale et Christine pour ce premier stage en filière qui m'a tant appris.

A toute l'équipe d'uro et de séno, d'avance merci pour ce semestre qui promet d'être très enrichissant.

A toute l'équipe de réanimation d'Haute-pierre pour ce stage haut en couleur.

A toute l'équipe d'hématologie, merci pour votre bonne humeur à toute épreuve.

A toute l'équipe de radiothérapie, merci pour ce semestre riche en découvertes.

### **A toutes les infirmières et aides-soignantes que j'ai pu croiser pendant mon internat,**

Merci pour votre bienveillance.

### **A tous mes co-internes,**

Merci à Safa, Larysa et Céline pour votre présence pendant cet internat. Heureusement que les verres aux savons d'Hélène étaient là !

Merci à Simon, Hervé et Philippe pour ce premier semestre en filière, où est né le magnifique surnom de Dr Pompach. Merci pour votre aide précieuse avec mes 1<sup>res</sup> heures d'astreinte téléphonique.

A Colin, pour ton humour et ta bonne humeur à toute épreuve, ce stage à Colmar n'aurait pas été aussi bien sans toi.

Merci à Amrita et Émilie pour ce super semestre en onco B, la meilleure team !

A tous mes co-internes de réa pour les fous rires, les petits dej et HTP-Lanta.  
Merci à Isabelle, Jordan, Martin, Claire, Adrien et Eden pour ce semestre en radiothérapie avec ces parties mémorables d'Undercover

Et à tous les autres : Clara, Marine, Racha, Arthur, Laura, Pierre, Jean-Baptiste, Aurélien, Léopold, Thomas, Eva, Emmanuel, Yann, Pablo, Anne, et Solène.

Mention spéciale à Mathilde qui est bien plus qu'une co-interne pour moi ♥

**A la team Chacalot,**

A vous qui êtes là depuis le début. On aura traversé les plus beaux (et les pires) moments de ces années de fac ensemble. Votre présence à mes côtés est si importante pour moi. Merci pour ces souvenirs incroyables. Que les légendaires week-ends Chacalot durent encore de nombreuses années !!

**A la team Normandie,**

Merci pour les rires, la beauferie et la bonne bouffe qui auront égayé cet internat. Ne changez surtout pas. Longue vie à nos escapes gourmandes aux quatre coins de la France !

**A Joséphine et Marie,** vous méritiez bien un paragraphe à part. Merci pour tout ♥

**A Olivier,** pour ton amitié si précieuse.

**A Jean,** pour les karaokés in-cre-di-bi-le.

**A ma famille,**

Merci pour votre soutien pendant toutes ces années.

Et merci particulièrement à mes parents et à Chloé pour m'avoir poussé à croire en moi depuis le début de ce long parcours. Quelle fierté de présenter cette thèse devant vous aujourd'hui !

**A Thomas,**

Les mots me manquent pour exprimer à quel point je suis reconnaissante de t'avoir dans ma vie. Merci pour ton soutien inconditionnel. Je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>17</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>17</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>18</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
I.    ÉPIDEMIOLOGIE .....	19
II.   TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN HORMONO-DEPENDANTS METASTATIQUES.....	23
1. <i>Traitement de 1<sup>re</sup> ligne</i> .....	23
2. <i>Traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus</i> .....	28
III.  LES METASTASES CEREBRALES .....	36
1. <i>Physiopathologie</i> .....	36
2. <i>Traitement des métastases cérébrales</i> .....	38
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>41</b>
I.    DESIGN ET POPULATION DE L'ÉTUDE .....	41
II.   RECUEIL DE DONNEES.....	42
III.  CRITERES DE JUGEMENT.....	42
IV.   ANALYSES STATISTIQUES .....	42
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>45</b>
I.    STATISTIQUES DESCRIPTIVES .....	45
1. <i>Caractéristiques au diagnostic des métastases cérébrales</i> .....	45
2. <i>Traitements au diagnostic des métastases cérébrales</i> .....	47
3. <i>Évolution</i> .....	48
II.   DONNEES DE SURVIE .....	49
1. <i>Estimation de la survie</i> .....	49
2. <i>Analyse univariée</i> .....	51
3. <i>Analyse multivariée</i> .....	53
4. <i>Score de risque</i> .....	55
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>57</b>
I.    COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE.....	57
II.   SCORE PRONOSTIQUE ET GROUPES DE RISQUE.....	59
III.  PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	61
IV.   DEPISTAGE DES METASTASES CEREBRALES .....	64
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>67</b>

## TABLE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité des cancers du sein chez les femmes en France métropolitaine entre 1990 et 2018, Santé Publique France (1).....	19
<u>Figure 2</u> : Stade des cancers du sein au diagnostic d'après le programme SEER (2) .....	20
<u>Figure 3</u> : Incidence des cancers du sein selon le statut hormonal et la surexpression de HER2 d'après le programme SEER (5) HR : récepteurs hormonaux, HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2 .....	21
<u>Figure 4</u> : Répartition des sites métastatiques selon le statut hormonal et la surexpression de HER2 des cancers du sein (3) HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2, TN : triple négatif, SNC : système nerveux central .....	23
<u>Figure 5</u> : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4/6 (6) .....	24
<u>Figure 6</u> : Physiopathologie de la dissémination métastatique cérébrale des cancers du sein (55) BBB : barrière hémato-encéphalique, BTB : barrière tumoro-cérébrale.....	37
<u>Figure 7</u> : Survie globale de l'ensemble de la population (N=92) .....	49
<u>Figure 8</u> : Survie sans progression cérébrale de l'ensemble de la population (N=92) .....	50
<u>Figure 9</u> : Survie sans progression extra-cérébrale de l'ensemble de la population (N=92)...	51
<u>Figure 10</u> : Forest plot de l'analyse multivariée incluant 6 variables pronostiques associées à la survie globale .....	54
<u>Figure 11</u> : Répartition du nombre de patients dans les 3 groupes à risque .....	55
<u>Figure 12</u> : Survie globale des patients selon les 3 groupes de risque.....	56

## TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Résumé des essais cliniques de phase 3 ayant évalué les inhibiteurs de CDK4/6 en 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> ligne dans le cancer du sein RH+/HER2- au stade métastatique.....	27
<u>Tableau 2</u> : Caractéristique de la population au diagnostic des métastases cérébrales.....	47
<u>Tableau 3</u> : Traitement au diagnostic des métastases cérébrales .....	47
<u>Tableau 4</u> : Traitement par inhibiteurs de CDK 4/6 .....	48
<u>Tableau 5</u> : Analyse univariée de 15 variables pronostiques associées à la survie globale ....	52
<u>Tableau 6</u> : Analyse multivariée de 6 variables pronostiques associées à la survie globale ...	53

## ABRÉVIATIONS

AKT : protéine kinase B  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ASCO : American Society of Clinical Oncology  
CDK 4/6 : cycline dépendante des kinases 4 et 6  
CS : cancer du sein  
EIT : encéphale *in toto*  
ESMO : European Society for Medical Oncology  
ESR1 : récepteurs à l'œstrogène 1  
FISH : hybridation in situ fluorescente  
HAS : haute autorité de santé  
HER2 : Human Epidermal Grow Factor 2  
HR : hazard ratio  
IHC : immunohistochimie  
MC : métastase cérébrale  
mTOR : mammalian target of rapamycin  
PARP : poly-ADP-ribose-polymérase  
PI3K : phosphatidylinositol-3 kinase  
RH+ : récepteurs hormonaux positifs  
RO : récepteurs aux œstrogènes  
RP : récepteurs à la progestérone  
RTS : radiothérapie en conditions stéréotaxiques  
SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation  
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator  
SG : survie globale  
SISH : hybridation in situ argentique  
SNC : système nerveux central  
SSP : survie sans progression  
TEM : transition épithélio-mésenchymateuse  
TME : transition mésenchymo-épithéliale  
TRO : taux de réponse objective

## INTRODUCTION

### I. Épidémiologie

Le cancer du sein (CS) représente la première cause de cancer chez la femme avec environ 61 000 nouveaux cas en 2023, en France. D'après Santé Publique France, entre les années 1990 et 2018, l'incidence du cancer du sein chez la femme est en augmentation (+0,9 % par an en moyenne) tandis que la mortalité diminue de manière constante (-1,3% par an). Ceci est lié à l'avancée des thérapeutiques et à la mise en place en 2004 d'un dépistage organisé permettant un diagnostic à un stade localisé. Le cancer du sein est la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez la femme avec environ 12 000 décès en 2018 (1).

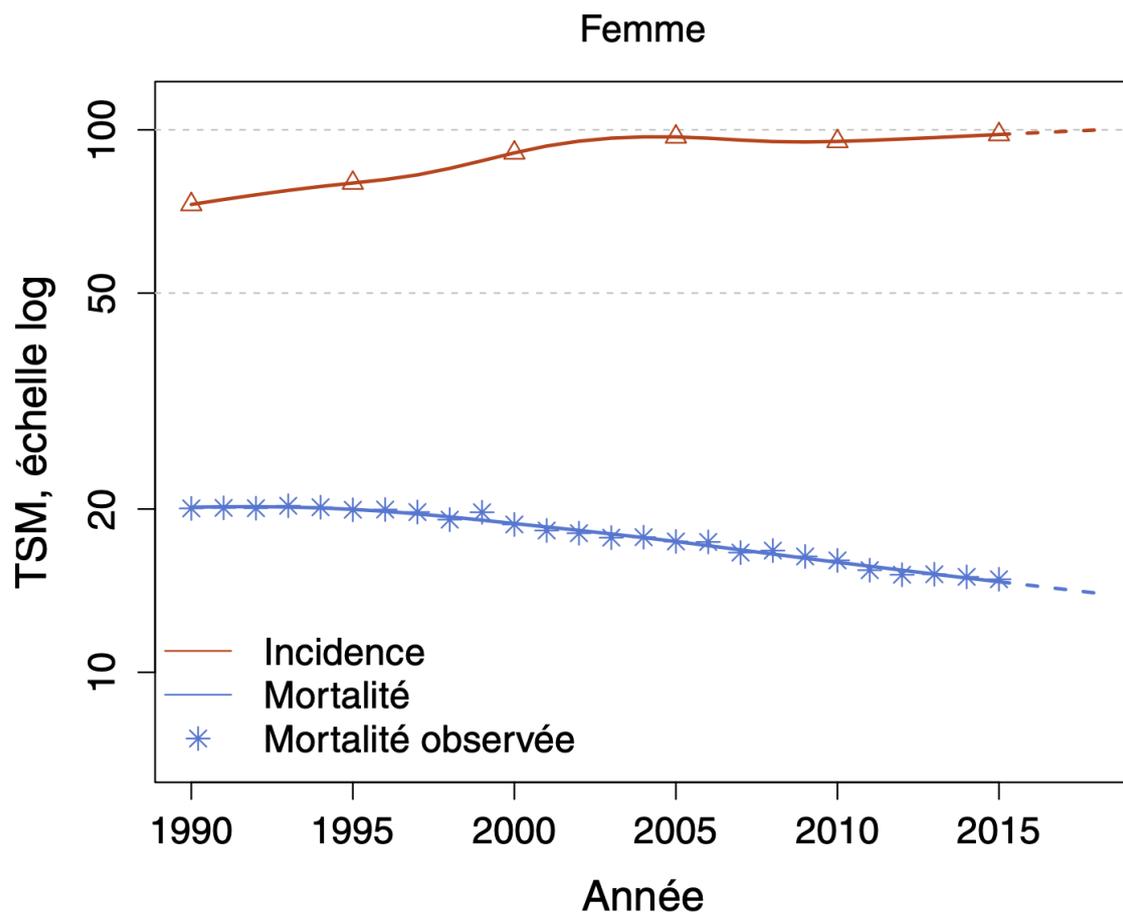


Figure 1 : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité des cancers du sein chez les femmes en France métropolitaine entre 1990 et 2018, Santé Publique France (1)

Le programme américain SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results program) estime que la majorité des cancers du sein est diagnostiquée à un stade localisé (63%) ou localement avancé avec atteinte ganglionnaire (28%). Dans 6% des cas, la maladie est diagnostiquée au stade métastatique (2). Dans 3% des cas, la maladie est diagnostiquée au stade métastatique (2).

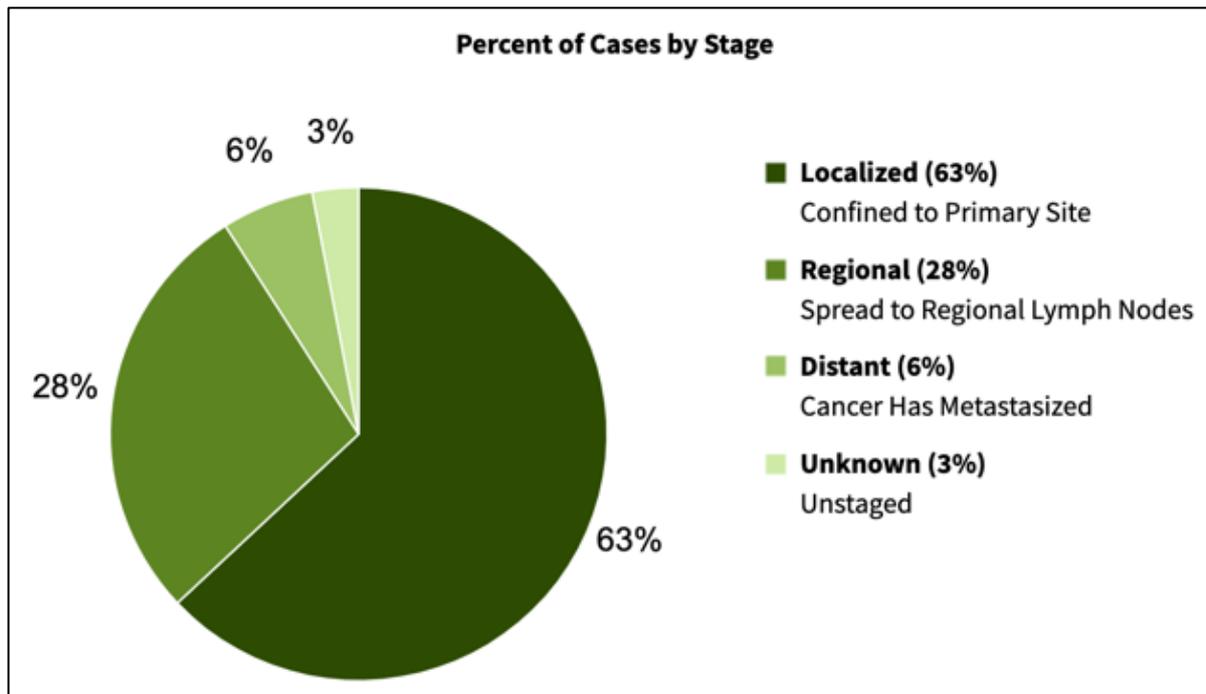


Figure 2 : Stade des cancers du sein au diagnostic d'après le programme SEER (2)

Les cancers du sein sont divisés en 4 sous-types (3) :

- Les cancers du sein dit « **luminaux** » :
  - Les tumeurs lumineales A sont caractérisées par une expression des récepteurs aux œstrogènes (RO) et/ou à la progestérone (RP) sans surexpression de l'Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2). D'un point de vue pronostic, elles sont considérées comme des tumeurs de bas grade (Nottingham I et II) (4).
  - Les tumeurs lumineales B expriment quant à elles soit les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone sans surexpression d'HER2 avec un

pronostic plus agressif de grade III de Nottingham (RO+ et/ou RP+, HER2-), soit les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone avec une surexpression de HER2 (RO+ et/ou RP+, HER2+).

- Les cancers du sein de phénotype basal, dits « **triples négatifs** », n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni HER2 (RO-, RP-, HER2-).
- Les cancers du sein avec **surexpression de HER2** de manière isolée (RO-, RP-, HER2+).

La majorité des CSs (70%) sont hormono-dépendants (RH+), c'est-à-dire avec une expression en immunohistochimie des RO et/ou des RP de plus de 10%. Les CSs RH+/HER2+ et triple négatif représentent chacun 10% des cas. Une minorité (4%) des cancers du sein ont une surexpression isolée de HER2 (5).

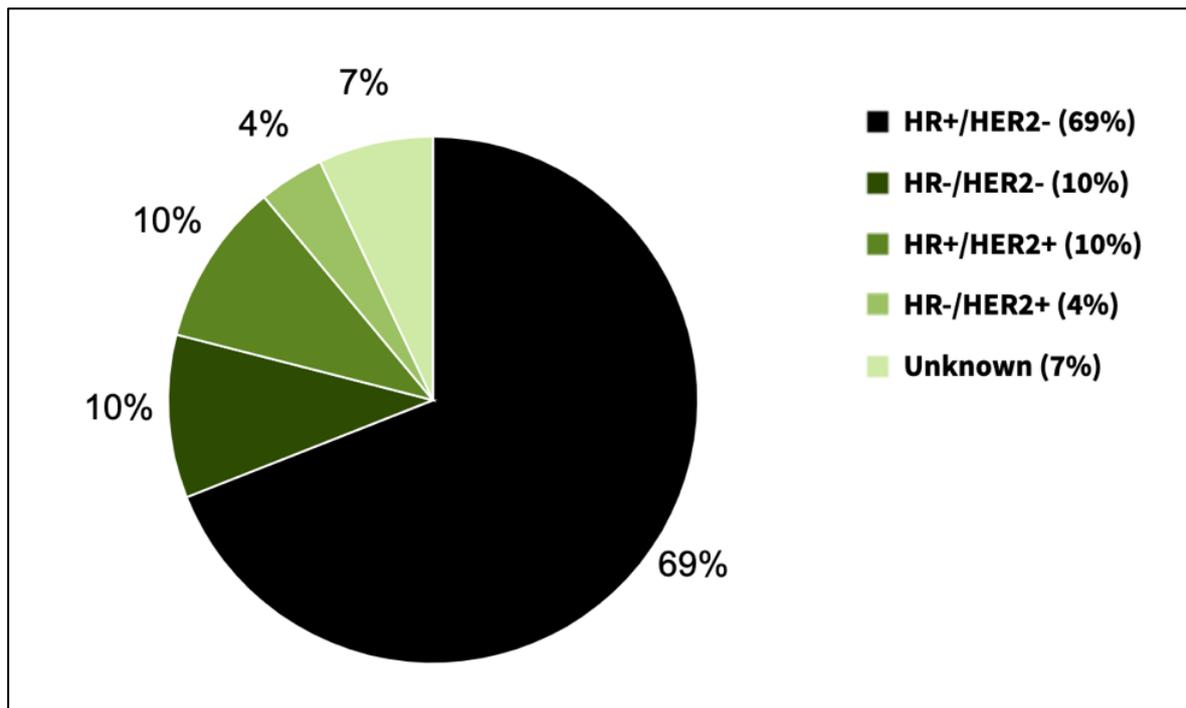


Figure 3 : Incidence des cancers du sein selon le statut hormonal et la surexpression de HER2 d'après le programme SEER (5)

HR : récepteurs hormonaux, HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2

Lorsque le diagnostic est posé au stade localisé, le pronostic est favorable avec une survie à 5 ans de 100% pour les cancers du sein RH+/HER2-, 97,2 à 99,1% pour les CSs avec surexpression de HER2 et 91,8% pour les tumeurs triples négatives. Au stade métastatique, le pronostic est plus sombre avec une survie à 5 ans de 34% pour les cancers du sein RH+/HER2, 45,6% en cas de surexpression de HER2 et 12,8% en cas de profil triple négatif (5).

Le tropisme des sites métastatiques varie selon le sous-type : les métastases osseuses sont les plus fréquentes dans les CSs RH+, tandis que les atteintes hépatiques sont majoritaires dans les CSs avec surexpression de HER2. Les atteintes pulmonaires, pleurales et ganglionnaires sont les autres sites métastatiques les plus fréquents (3).

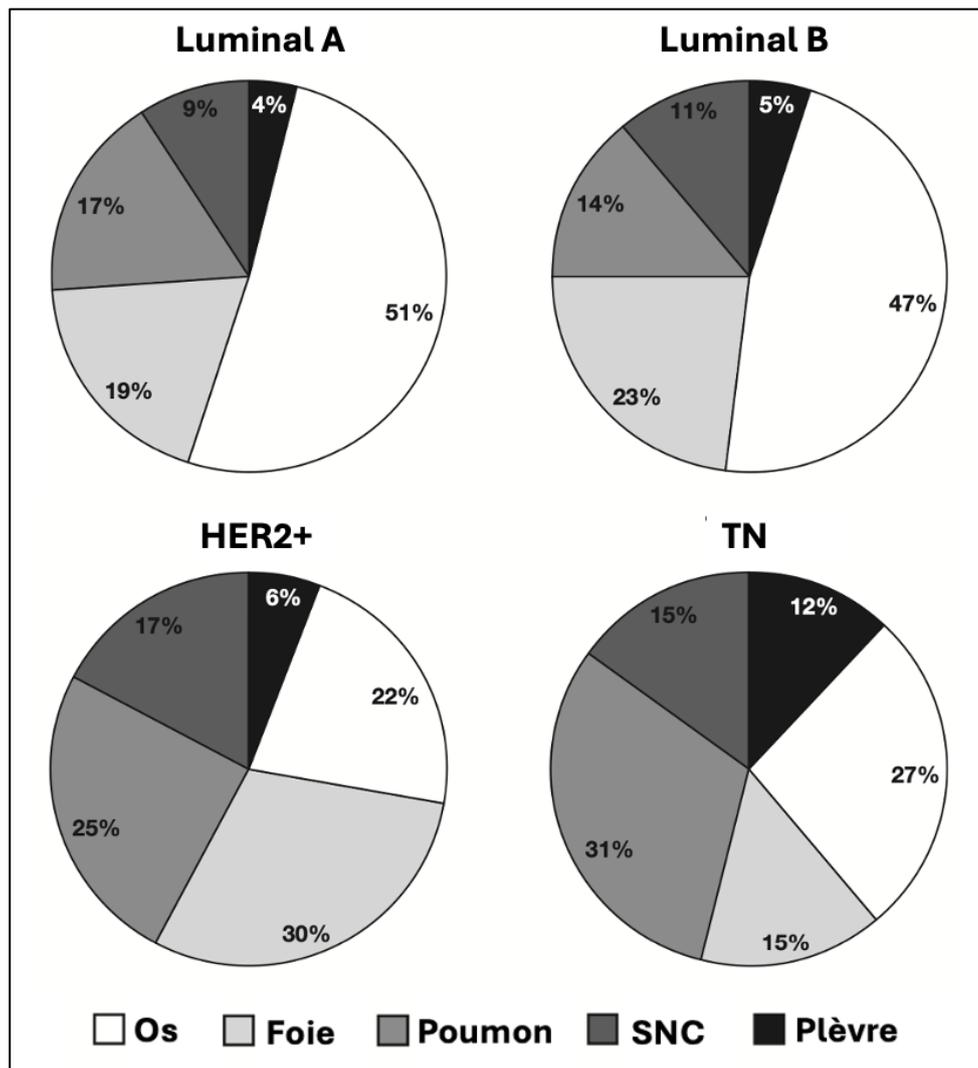


Figure 4 : Répartition des sites métastatiques selon le statut hormonal et la surexpression de HER2 des cancers du sein (3)

HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2, TN : triple négatif, SNC : système nerveux central

## II. Traitement des cancers du sein hormono-dépendants métastatiques

### 1. Traitement de 1<sup>re</sup> ligne

L'association d'un inhibiteur des kinases 4/6 dépendantes des cyclines (iCDK 4/6) à une hormonothérapie est le standard de traitement en 1<sup>re</sup> ligne des patients atteints d'un cancer du sein hormono-dépendant au stade métastatique.

Trois molécules ont actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : l'abémaciclib, le palbociclib et le ribociclib. Elles agissent toutes en inhibant le complexe CDK 4/6 – cycline D bloquant ainsi le cycle cellulaire en phase G1.

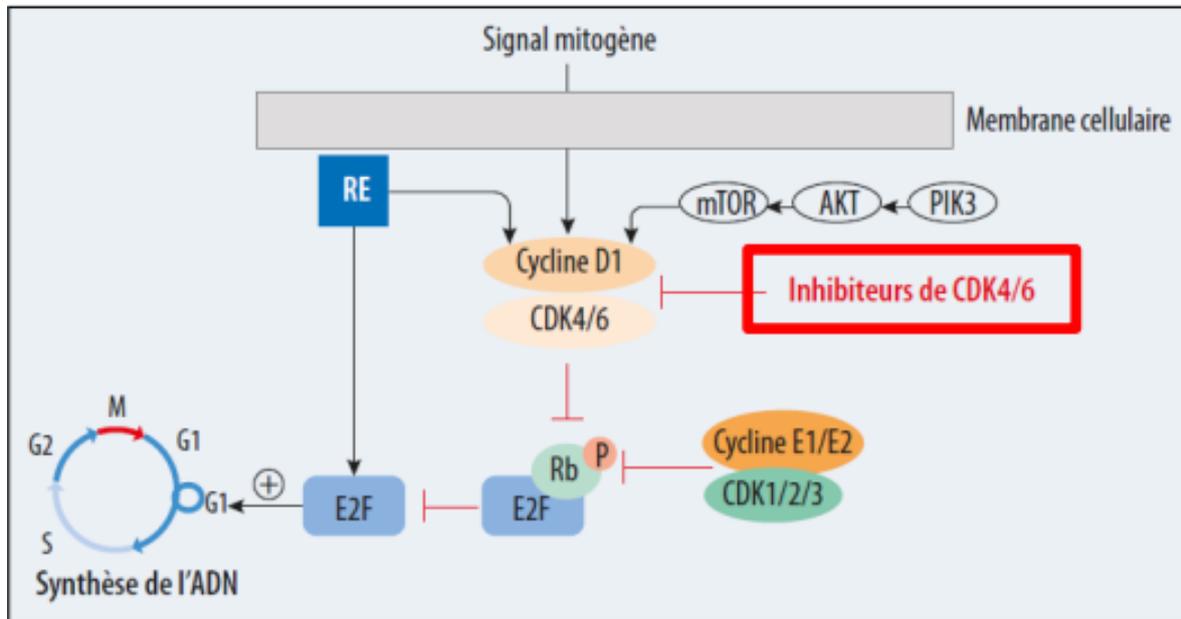


Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4/6 (6)

Le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib ont tous été approuvés en association avec un inhibiteur de l'aromatase en 1<sup>re</sup> ligne de traitement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ et HER2- dit hormonosensible (soit non prétraité par hormonothérapie, soit en récurrence plus d'un an après l'arrêt du traitement adjuvant (7)). Les essais pivots de phase 3 portant sur ces médicaments ont tous montré une amélioration statistiquement significative de leur critère de jugement principal, la survie sans progression (SSP). Les *hazard ratios* (HR) sont cohérents entre les trois essais (8–10) (Tableau 1). Seul l'essai MONALEESA-2, évaluant le ribociclib, a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG) passant de 51,4 mois avec un inhibiteur de l'aromatase en monothérapie à 63,9 mois en combinaison avec le ribociclib (HR 0,76 ; IC à 95% [0,63 – 0,93] ; p=0,008) (11). Bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs pour

l'analyse de survie globale dans l'essai MONARCH-3, évaluant l'abémaciclib, les médianes de survie globale sont comparables avec celles de l'essai MONALEESA-2 pouvant suggérer une efficacité similaire (12). Concernant l'essai PALOMA-2, évaluant le palbociclib, la population incluse était différente de celle des études MONALEESA-2 et MONARCH-3 avec 20% de patients ayant progressé au cours des 12 mois après la fin de l'hormonothérapie en situation adjuvante, soit une population supposée « moins » hormono-sensible (13). Cette population a été exclue des essais MONALEESA-2 et MONARCH-3, pouvant expliquer en partie un bénéfice numérique plus marqué en termes de SG pour le ribociclib et l'abémaciclib par rapport au palbociclib.

L'essai PARSIFAL, incluant 486 patients atteints d'un CS métastatique RH+, a comparé l'association palbociclib - létrozole (inhibiteur de l'aromatase) *versus* palbociclib – fulvestrant (SERD) en 1<sup>re</sup> ligne dans une population dite « hormonosensible ». L'hypothèse d'une supériorité de la combinaison palbociclib - fulvestrant n'est pas vérifiée avec une médiane de SSP de 27,9 mois avec le fulvestrant vs 32,8 mois avec le létrozole (HR 1,12 ; IC à 95% [0,89 – 1,45]) (14). Les résultats de l'essai PARSIFAL-LONG, incluant les deux groupes, communiqués au symposium d'onco-sénologie de San Antonio en décembre 2023, ont montré une médiane de SG de 65,4 mois (IC à 95% [57,8 - 72,0]) (15). Numériquement, le palbociclib permet d'obtenir des données de survie globale identiques à celles observées dans l'essai MONALEESA-2 et MONARCH-3.

Ces trois inhibiteurs de CDK 4/6 ont également été évalués en association avec le fulvestrant, SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation) administré par voie intra-musculaire, chez des patients atteints d'un CS métastatique ayant progressé sous hormonothérapie. Les critères d'inclusion variaient entre les trois essais, notamment en ce qui concerne le statut ménopausique des patientes et les types de traitements antérieurs autorisés (Tableau 1). Les

résultats des trois essais ont montré une amélioration statistiquement significative du critère de jugement principal, la survie sans progression (13,16,17). Seuls les essais MONARCH-2 (abémaciclib) et MONALEESA-3 (ribociclib) ont rapporté une amélioration significative de la survie globale en tant que critère secondaire (18,19).

Chez les patientes pré-ménopausées, le profil de CS est souvent plus agressif avec une tendance accrue à développer des métastases viscérales et de ce fait, avec une survie globale généralement plus courte (20). L'essai MONALEESA-7 s'est focalisé sur cette population. L'association du ribociclib à l'hormonothérapie par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase plus un analogue de la GnRH (suppression ovarienne) a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression et de la survie globale (21,22).

	Population incluse	Médiane SSP (mois) (HR ; [IC à 95%])	Médiane SG (mois) (HR ; [IC à 95%])
<b>Essais en association avec un inhibiteur de l'aromatase</b>			
<b>PALOMA-2</b> (8,23) Palbociclib	Femmes ménopausées Cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2 Non prétraitées Hormono-sensible	24,8 vs 14,5 (0,58 ; [0,46- 0,72]) <b>p&lt;0,001</b>	53,9 vs 51,2 (0,96 ; [0,78- 1,18]) p=0,3378
<b>MONALEESA-2</b> (9,11) Ribociclib	Femmes ménopausées Cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- Non prétraitées Hormono-sensible	25,3 vs 16,0 (0,57 ; [0,43- 0,72]) <b>p&lt;0,001</b>	63,9 vs 51,4 (0,76 ; [0,63- 0,93]) p=0,008
<b>MONARCH-3</b> (10,12) Abémaciclib	Femmes ménopausées Cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- Non prétraitées Hormono-sensible	28,1 vs 14,7 (0,54 ; [0,42- 0,70]) <b>p&lt;0,001</b>	66,8 vs 53,7 (0,8 ; [0,64- 1,01]) p=0,0664
<b>Essais en association avec le fulvestrant</b>			
<b>PALOMA-3</b> (24,25) Palbociclib	Femmes Tout statut ménopausique Cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant rechuté ou progressé pendant une HT ≤ 1 ligne de chimiothérapie au stade métastatique	9,5 vs 4,6 (0,46 ; [0,36- 0,59]) <b>p&lt;0,001</b>	34,9 vs 28,0 (0,81 ; [0,64- 1,03]) p=0,09
<b>MONALEESA-3</b> (17,18) Ribociclib	Femmes ménopausées et hommes Cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- ≤ 1 ligne d'HT au stade métastatique	20,5 vs 12,8 (HR 0,60 ; [0,48-0,73]) <b>p&lt;0,001</b>	53,7 vs 41,5 (0,73 ; [0,59- 0,90]) p=0,005
<b>MONARCH-2</b> (16,19) Abémaciclib	Femmes Tout statut ménopausique Cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant progressé pendant une HT ≤1 hormonothérapie et pas de chimiothérapie au stade métastatique	16,4 vs 9,3 (0,55 ; [0,45- 0,68]) <b>p&lt;0,001</b>	46,7 vs 37,3 (0,76 ; [0,61- 0,95]) p=0,014
<b>Essais en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase + goséréline</b>			
<b>MONALEESA-7</b> (21,22) Ribociclib	Femmes pré-ménopausées et péri-ménopausées Cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2- Pas d'HT au stade métastatique ≤ 1 ligne de chimiothérapie au stade métastatique	23,8 vs 13,0 (0,55 ; [0,49- 0,69]) <b>p&lt;0,001</b>	58,7 vs 48,0 (0,76 ; [0,61- 0,96]) p=0,009

**Tableau 1 : Résumé des essais cliniques de phase 3 ayant évalué les inhibiteurs de CDK4/6 en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> ligne dans le cancer du sein RH+/HER2- au stade métastatique**

SSP : survie sans progression, SG : survie globale, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance, RH+ : récepteurs hormonaux positifs, HER2 : human epidermal growth factor 2, HT : hormonothérapie,

La place de la combinaison hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 en première intention au stade métastatique concerne quasiment tous les patients avec un cancer du sein RH+/HER2-, y compris en cas d'atteinte viscérale. L'essai RIGHT Choice est un essai de phase 2 qui a comparé l'association du ribociclib avec un inhibiteur de l'aromatase et suppression ovarienne à une chimiothérapie au choix du praticien chez des patientes (N = 222) atteintes

d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique considéré en crise viscérale (atteinte métastatique viscérale symptomatique, atteinte non-viscérale particulièrement symptomatique, maladie rapidement progressive). La médiane de SSP était de 24 mois dans le bras HT/ribociclib *versus* 12,3 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,54 ; IC à 95% [0,36-0,79] ; p = 0,0007). Le taux de réponse est semblable dans les deux groupes avec respectivement 65,2% et 60% dans le groupe traité par HT/ribociclib et celui traité par chimiothérapie (HR 0,78 ; IC à 95 % [0,56-1,09]). Le taux de toxicité et d'arrêt de traitement pour toxicité était plus élevé dans le groupe traité par chimiothérapie (26). Les résultats de l'essai AMBRE (NCT04158362), promu par UNICANCER, permettront d'apporter des données supplémentaires sur la place de la combinaison hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 par rapport à la chimiothérapie dans une population RH+/HER2- métastatique avec une atteinte viscérale symptomatique. Les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023 préconisent l'utilisation de la chimiothérapie en cas de pronostic vital imminent, c'est-à-dire en cas de défaillance d'organe (par exemple, une insuffisance hépato-cellulaire ou encore une lymphangite pulmonaire symptomatique).

**L'association d'une hormonothérapie et d'un inhibiteur de CDK 4/6 est le standard de traitement en 1<sup>re</sup> ligne pour les patients atteints d'un cancer du sein au stade métastatique avec expression positive des récepteurs hormonaux sans surexpression de HER2.**

## *2. Traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus*

La séquence thérapeutique optimale après progression sous inhibiteurs de CDK4/6 et hormonothérapie est incertaine. Elle dépend de plusieurs facteurs tels que le caractère symptomatique de l'atteinte métastatique, la durée de réponse au traitement de 1<sup>re</sup> ligne, les

molécules précédemment utilisées, le souhait du patient, le mécanisme de résistance (lié à l'hormonothérapie et/ou à l'inhibiteur de CDK 4/6) et les prédispositions génétiques.

## 2.1. La voie PI3K/AKT/mTOR

Environ 70 % des tumeurs RH+/HER2- présentent une mutation somatique d'un gène de la voie phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) / protéine kinase B (AKT) / mammalian target of rapamycin (mTOR) (27), ce qui la rend particulièrement intéressante à cibler d'un point de vue thérapeutique.

### *a. Inhibiteurs de mTOR*

Dans l'essai de phase 3 BOLERO-2, l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, en association à l'exémestane a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP en comparaison à l'exémestane seul (HR 0,45 ; IC à 95 % [0,38-0,54] ;  $p < 0,0001$ ) dans une cohorte de 724 patients avec un cancer du sein RH+ réfractaire au létrozole ou à l'anastrozole (28). L'ajout de l'évérolimus n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative de la survie globale (29). Par ailleurs, aucune patiente n'avait été prétraitée par inhibiteur de CDK 4/6 dans cette étude.

L'évérolimus a également été testé en association au tamoxifène, un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) oral chez des patientes post-ménopausées ayant progressé sous inhibiteur de l'aromatase dans l'essai de phase 2 TAMRAD. Aucune patiente n'a préalablement été exposée aux inhibiteurs de CDK 4/6. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (TRO). Le TRO à 6 mois était de 61% (IC à 95% [47-74]) dans le groupe évérolimus/tamoxifène (N=54) *versus* 42% (IC à 95% [29-56]) dans le groupe tamoxifène seul (N=57) (30).

À ce jour, il n'y a pas d'étude de phase 3 ayant étudié l'effet des inhibiteurs de mTOR dans une population de patients pré-exposés aux inhibiteurs de CDK 4/6. Une analyse secondaire de l'essai rétrospectif EVERMET s'est intéressée à l'impact des inhibiteurs de CDK4/6 sur l'efficacité de la combinaison évérolimus plus exémestane. Deux cent soixante-treize patients ont été évalués : 25 dans la cohorte A pré-exposés aux inhibiteurs de CDK4/6, 203 dans la cohorte B non exposés aux inhibiteurs de CDK 4/6 et 45 dans la cohorte C ayant eu l'évérolimus associé à l'exémestane en 1<sup>re</sup> ligne. L'analyse multivariée suggère une survie sans progression plus longue dans la cohorte B comparativement à la cohorte A, ayant été exposée aux iCDK4/6. Cependant, le faible nombre de patients dans la cohorte A ne permet pas de conclure et les résultats ne sont pas significatifs (HR 0.64 ; IC à 95% [0,40 – 1,04] ; p=0.07) (31).

#### *b. Inhibiteurs de PI3KCA*

Jusqu'à 40% des cancers du sein RH+/HER2- présentent des mutations de PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) (32). L'alpélisib, un inhibiteur spécifique de PI3K $\alpha$ , a été évalué en association au fulvestrant dans l'essai de phase 3 SOLAR-1 chez des patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie préalable. L'association a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP de 11 mois *versus* 5,7 mois dans une population de cancer du sein avec une mutation de la voie PI3KCA (HR 0,65 ; IC à 95% [0,50-0,85] ; p < 0,001) (33). Il n'y avait pas de bénéfice en absence de mutation PIK3CA somatique. La toxicité de l'alpélisib est non-négligeable avec 64,4% d'effets secondaires de grade 3 et particulièrement avec le risque de diabète secondaire. Cet essai n'a inclus qu'environ 6% de patients traités précédemment par inhibiteurs de CDK 4/6. Cette molécule a une AMM en France pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une

mutation somatique de PIK3CA mais il n'y a actuellement pas de remboursement en raison d'un ratio bénéfice/toxicité défavorable.

### c. *Inhibiteurs d'AKT*

Le capivasertib est un inhibiteur de kinase sélectif pan-AKT. Son bénéfice clinique a été mis en évidence dans l'essai de phase 2 FAKTION. L'association du capivasertib au fulvestrant en comparaison au fulvestrant seul a montré une amélioration de la SSP (HR 0,56 ; IC à 95% [0,38–0,81] ; p=0,0023) et de la survie globale (HR 0,66 ; IC à 95% [0,45– 0,97] ; p = 0,035) (34). Le bénéfice était observé quel que soit le statut mutationnel de PIK3CA.

Récemment, les résultats de l'essai de phase 3 CAPitello 291 ont été publiés (35), évaluant l'association du capivasertib au fulvestrant chez des patients ayant progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de l'aromatase +/- associé à un inhibiteur de CDK 4/6. Environ 70% des patients avaient été prétraités par iCDK 4/6. L'ajout du capivasertib a permis une amélioration de la SSP passant de 3,6 mois à 7,2 mois (HR 0,6 ; IC à 95% [0,51– 0,71] ; p<0,001). Ces résultats ont donné lieu à une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA).

## 2.2. Selective Estrogen Receptor Degradation (SERD)

L'acquisition de mutations au niveau du gène *ESR1*, codant pour le récepteur de l'œstrogène, est l'un des principaux mécanismes de résistance aux inhibiteurs de l'aromatase. En effet, les mutations touchant le domaine de liaison du ligand entraînent une activation du récepteur indépendamment de la liaison avec l'œstrogène, ce qui stimule la transcription de gènes impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse et dans le cycle cellulaire par le biais

de l'axe CDK4/Rétinoblastome (Rb). Ainsi, la présence d'une mutation *ESR1* est associée à une moindre efficacité des inhibiteurs de l'aromatase (36–38).

Ces mutations touchent 20 à 40% des patients avec un cancer du sein RH+/HER2-métastatique ayant été exposés à un inhibiteur de l'aromatase. Les deux mutations les plus fréquentes sont les mutations *ESR1* Y537S et D538G (39). Le fulvestrant est le premier SERD disponible sur le marché, cependant l'administration par voie intra-musculaire présente plusieurs contraintes. Les SERDs oraux sont actuellement en plein développement.

L'essai de phase 3 EMERALD comparait un traitement par élécestrant, un SERD oral, à une hormonothérapie en monothérapie chez des patients ayant progressé sous une ou deux ligne(s) d'HT et ayant préalablement été exposés à un traitement par iCDK 4/6. Environ 48% de la population incluse présentait une mutation *ESR1*. L'étude a montré une amélioration statistiquement significative de son critère de jugement principal, la SSP (HR 0,70 ; IC à 95% [0,55– 0,88] ; p=0,002). L'analyse en sous-groupe chez les patients ayant une mutation de *ESR1* a également montré une amélioration significative de la SSP (HR 0,55 ; IC à 95% [0,39– 0,77] ; p=0,0005) (40). Cependant, les courbes de SSP diminuent rapidement entraînant une différence absolue en termes de SSP inférieure à 2 mois. Par ailleurs, la durée de réponse à l'association HT et iCDK 4/6 semble affecter l'efficacité de l'élécestrant. En effet, au-delà de 12 mois de bénéfice, l'élécestrant semble davantage efficace. L'analyse de survie globale n'est pas statistiquement significative. Le profil de tolérance semble globalement favorable, avec des nausées comme principal effet secondaire. La demande d'accès précoce a été refusée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en février 2024, notamment car le bras contrôle par hormonothérapie en monothérapie a été estimé infra-thérapeutique en regard des autres alternatives disponibles avec notamment l'association de l'évérolimus à l'exémestane ou au

fulvestrant. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la place des SERDs oraux dans l'arsenal thérapeutique et notamment dans la population avec mutation *ESR1*.

### 2.3. Inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase)

La présence d'un cancer du sein à un âge précoce (< 40 ans), de cancers du sein / de l'ovaire / de prostate chez les apparentés du 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degré, d'un cancer du sein bilatéral simultané ou décalé et d'un cancer du sein chez un homme doit faire proposer une consultation en oncogénétique à la recherche d'une prédisposition génétique. Un panel de 13 gènes est réalisé à la recherche de mutation germinale au niveau des gènes dit « prédisposants » : *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*. La présence de ces mutations entraîne une modification de la prise en charge, en particulier au niveau de la prévention avec l'organisation d'un dépistage spécifique pour les risques de second cancer voire l'organisation d'une chirurgie prophylactique et l'organisation d'un dépistage spécifique des apparentés.

La présence d'une mutation germinale *BRCA 1* et/ou *2* a un impact au niveau thérapeutique. En effet, il y a actuellement deux inhibiteurs de PARP qui bénéficient d'une AMM chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique ayant progressé pendant ou après une hormonothérapie et présentant une mutation germinale de *BRCA* : l'olaparib et le talazoparib.

L'essai de phase 3 OlympiAD a comparé un traitement par olaparib (N=205) à une chimiothérapie par capécitabine, éribuline ou vinorelbine (N=97) dans une population de patients avec un cancer du sein RH+ ou triple négatif métastatique avec mutation germinale de *BRCA* et ayant eu  $\leq 2$  lignes de chimiothérapie et au moins une ligne d'hormonothérapie pour la population RH+. Environ 50% de la population avait un CS exprimant les récepteurs

hormonaux. L'étude a montré une amélioration statistiquement significative du critère de jugement principal avec une médiane de SSP de 7 mois pour le bras olaparib vs 4,2 mois pour le groupe traité par chimiothérapie (HR 0,58 ; IC à 95% [0,43 – 0,80] ;  $p < 0,001$ ) (41).

L'essai de phase 3 EMBRACA a comparé un traitement par talazoparib (N=287) à une chimiothérapie par capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine (N=144) dans une population de patients avec un cancer du sein RH+ ou triple négatif métastatique avec mutation germinale de *BRCA 1/2*, ayant eu  $\leq 3$  lignes de chimiothérapie et quel que soit le nombre de lignes d'hormonothérapie pour la population RH+. Un peu plus de la moitié des patients inclus avaient un CS exprimant les récepteurs hormonaux. L'étude a montré une amélioration statistiquement significative du critère de jugement principal avec une médiane de SSP de 8,6 mois pour le groupe traité par talazoparib vs 5,6 mois pour le bras chimiothérapie (HR 0,54 ; IC à 95% [0,41 – 0,71] ;  $p < 0,0001$ ). L'amélioration de la SSP était également significative dans le sous-groupe RH+ (42).

Aucune de ces molécules n'a montré d'amélioration statistiquement significative de la survie globale.

#### 2.4. Anticorps drogue-conjugués

Le développement d'anticorps drogue-conjugués (ADC) a modifié la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein. Les ADC sont composés d'un anticorps ciblant un antigène tumoral associé par un linker à une molécule hautement cytotoxique, majoritairement des inhibiteurs de topoisomérase I. La liaison de l'anticorps sur sa cible sur la membrane cellulaire entraîne l'internalisation de l'ADC et la libération de la molécule cytotoxique au niveau intracellulaire. Celle-ci va agir au niveau de l'ADN de la cellule

entraînant sa mort cellulaire. Afin de limiter la toxicité, l'antigène doit être exprimé majoritairement par les cellules tumorales et très peu par les tissus sains.

Le trastuzumab emtansine a été le premier ADC validé dans les cancers du sein HER2+. Dans la population RH+/HER2-, le sacituzumab govitecan, un anticorps anti-TROP2 associé à un inhibiteur de la topoisomérase I *via* un linker, bénéficie actuellement d'une autorisation d'accès précoce suite à l'essai TROPiCS-02. Cet ADC a montré une amélioration de la survie globale de 14,4 mois vs 11,2 mois (HR 0,79 ; IC à 95% [0,65– 0,96] ; p=0,020) dans une population de patients atteints d'un CS RH+ ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique en comparaison à une chimiothérapie conventionnelle (43). Le niveau d'expression de TROP2 n'a pas d'impact sur l'efficacité antitumorale de cet ADC.

## 2.5. Chimiothérapies

La chimiothérapie reste une arme thérapeutique majeure dans la prise en charge des patientes avec un CS RH+ métastatique après échec des hormonothérapies et des thérapies ciblées. Les taxanes (poisons du fuseau) et les anthracyclines (inhibiteurs de topoisomérases II) sont les deux classes thérapeutiques les plus efficaces avec des taux de réponse entre 50 et 60% (44–46). La capécitabine (anti-pyrimidique), l'éribuline (inhibiteur des microtubules type halochondrine), la vinorelbine (poison du fuseau) et les sels de platine (alkylants) sont des options de traitement. À ce stade de la maladie, l'utilisation en monothérapie est privilégiée (7,47). Les taux de réponse varient entre 10 et 30% avec des médianes de SSP comprises entre 3 et 6 mois.

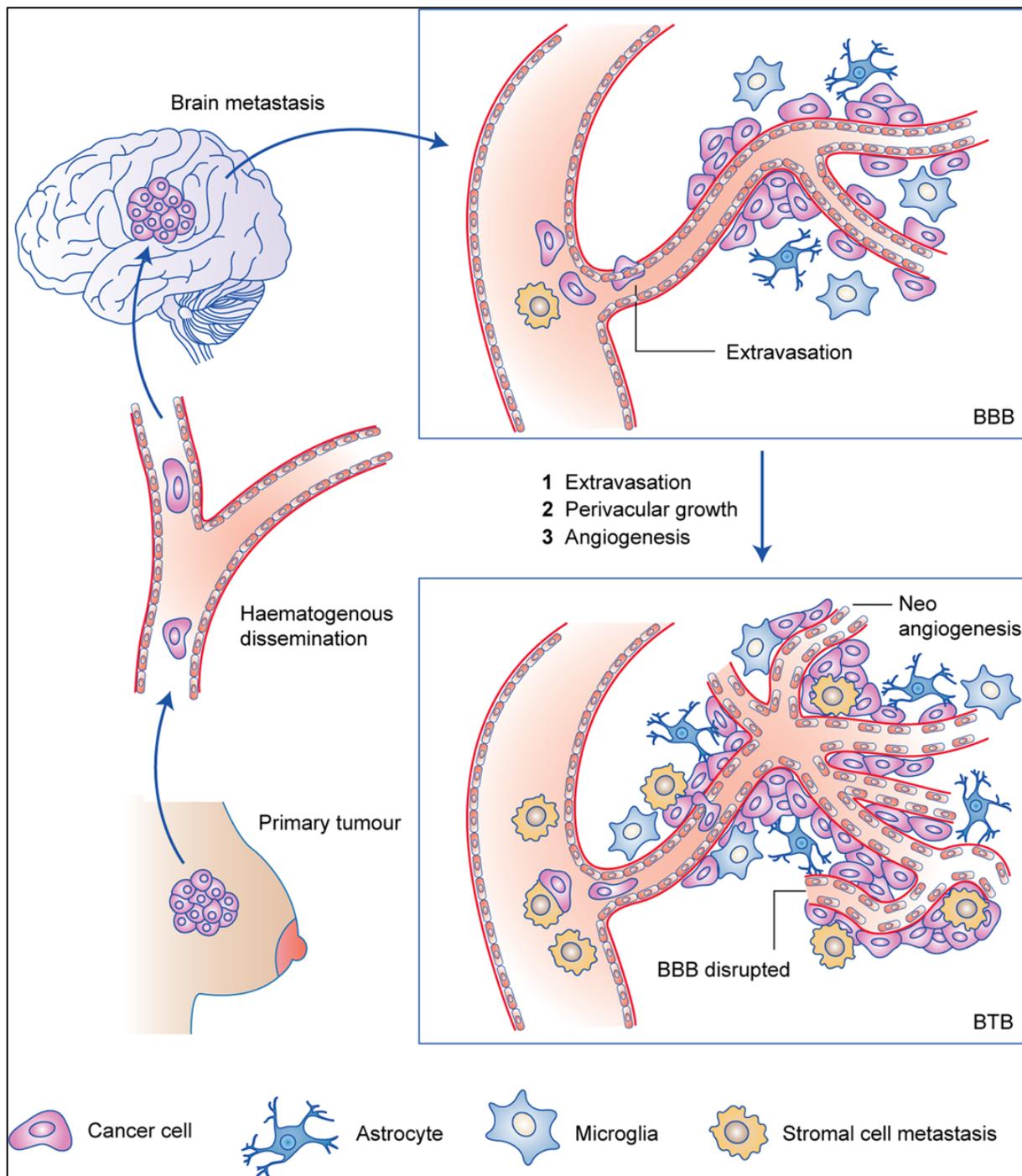
### III. Les métastases cérébrales

Le cancer du sein a un tropisme cérébral avec 7 à 25% des patients qui développeront des métastases cérébrales au cours de l'évolution de la néoplasie mammaire (3,48–50). L'incidence est plus élevée dans les carcinomes mammaires avec surexpression de HER2 et triples négatifs avec une incidence allant jusqu'à 36%, alors que celle-ci atteint 12% dans la population RH+/HER2- (49).

#### *1. Physiopathologie*

Le processus de dissémination métastatique comprend plusieurs étapes incluant une transition épithélio-mésenchymateuse permettant de pénétrer dans la circulation sanguine, la survie dans la circulation sanguine, puis l'implantation dans le nouvel environnement avec, notamment, la transition mésenchymato-épithéliale et la néo-angiogenèse.

Le microenvironnement du cerveau impose une pression de sélection particulière. En effet, il est caractérisé par des structures anatomiques, des types de cellules, des voies métaboliques (51) et un environnement immunitaire (52) uniques par rapport au microenvironnement mammaire et aux autres lésions secondaires extra-crâniennes. Les cellules métastatiques doivent acquérir des caractéristiques leur permettant non seulement de traverser la barrière hémato-encéphalique, mais également de débiter une néo-angiogenèse jusqu'à la formation d'une barrière tumoro-cérébrale (53). Cette barrière est très hétérogène avec une perméabilité fluctuante contribuant à une diffusion irrégulière des molécules thérapeutiques (54).



**Figure 6 :** Physiopathologie de la dissémination métastatique cérébrale des cancers du sein (55)

BBB : barrière hémato-encéphalique, BTB : barrière tumoro-cérébrale

## 2. Traitement des métastases cérébrales

### 2.1. Traitements focaux

Lors de la survenue de métastases cérébrales, le choix du traitement va dépendre de nombreux facteurs :

- Liés au patient : état général (*performans status*), âge, espérance de vie, symptômes neurologiques, comorbidités, souhaits personnels
- Liés aux métastases cérébrales : nombre, topographie (zones dites fonctionnelles ou non, localisations superficielles ou profondes, fosse postérieure), aspect à l'imagerie (lésion kystique, nécrose, œdème), taille (supérieure ou inférieure à 3 cm), diagnostic *de novo* ou récurrence cérébrale
- Liés à la maladie extra-cérébrale : métastases viscérales contrôlées ou évolutives, lignes de traitements préalablement reçues, option thérapeutique systémique disponible avec efficacité au niveau cérébral

Une prise en charge chirurgicale première doit systématiquement être discutée chez les patients symptomatiques, particulièrement en cas de signes d'hypertension intracrânienne avec un pronostic vital engagé. Le recours à la chirurgie première est aussi à privilégier en cas d'atteinte unique si celle-ci est techniquement envisageable avec un retentissement fonctionnel mineur. Elle sera complétée par une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire. En effet, celle-ci a montré une amélioration du contrôle local et une moindre toxicité cognitive en comparaison à l'irradiation de l'encéphale *in toto* (EIT) (56–59).

Les recommandations de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) (60) préconisent la radiothérapie stéréotaxique en cas d'un nombre de métastases cérébrales limité (entre 1 et 5, voir jusqu'à 10 si le volume total est < 30cc), de taille inférieure

à 3 cm, en région profonde ou à proximité d'une zone fonctionnelle rendant la chirurgie délicate et pour des patients en bon état général avec une maladie extra-cérébrale contrôlée. En effet, la radiothérapie stéréotaxique a montré sa non-infériorité en comparaison avec une irradiation EIT et une diminution des séquelles cognitives (61–63). Dans les cas où il y a plus de 10 métastases cérébrales, l'irradiation de l'EIT est à discuter.

## 2.2. Traitements systémiques

L'efficacité des traitements systémiques reste limitée au niveau cérébral avec peu de travaux évaluant l'efficacité des molécules systémiques sur les métastases cérébrales. La présence de métastases cérébrales, notamment symptomatiques et/ou non traitées, est souvent un critère d'exclusion dans les essais cliniques.

Récemment, l'arrivée de nouvelles molécules anti-HER2 avec notamment le tucatinib (64) et le trastuzumab deruxtecan, un ADC anti-HER2 (65,66), ont montré des résultats encourageants au niveau cérébral.

Chez les patients avec un cancer du sein RH+/HER2-, aucun traitement systémique n'est à ce jour recommandé en cas d'évolution cérébrale. Les traitements focaux sont à privilégier. L'arrivée des inhibiteurs de CDK 4/6 a marqué un tournant dans la prise en charge des cancers du sein RH+/HER2- métastatiques. Cependant, dans la plupart des essais pivots, la présence de métastases cérébrales était un critère d'exclusion.

Dans les essais PALOMA-2 et PALOMA-3 ayant permis la mise sur le marché du palbociclib, respectivement 2 et 5 patients présentant des métastases cérébrales ont été inclus, mais aucune donnée n'est accessible sur l'évolution des métastases cérébrales, ni sur l'apparition de métastases cérébrales en cours de traitement par palbociclib. Dans l'essai MONALEESA-3

évaluant la place du ribociclib, 8 patients avec des métastases cérébrales stables au moment de la randomisation ont été inclus, mais aucune donnée sur l'évolution cérébrale n'est disponible. Par ailleurs, le faible nombre de patients ne permettrait pas de tirer une conclusion.

Un essai de phase 2 a été réalisé pour évaluer le taux de réponse objective intracrânienne chez des patients traités par abémaciclib pour un cancer du sein RH+ métastatique cérébrale ou lepto-méningé (67). Dans la cohorte RH+/HER2- (N=58), l'étude a montré un taux de réponse objective intracrânienne de 5,2%. Dans l'analyse de cohorte sur les 9 patients ayant eu une résection chirurgicale, l'abémaciclib pénétrait la barrière hémato-encéphalique avec un ratio moyen de concentration entre le tissu cérébral et le plasma de 5,6 (intervalle de 0,4 à 14).

Concernant les autres molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein RH+ métastatique et notamment les molécules récemment développées, il y a peu de données sur leur efficacité sur les métastases cérébrales. Les récents essais avec le capivasertib (inhibiteurs d'AKT, essai CAPitello) et l'élacestrant (SERD, essai EMERALD) incluaient des patientes ayant des métastases cérébrales traitées et stables, mais il n'y a à ce jour pas de données sur l'évolution cérébrale. Actuellement, il n'y a pas non plus de données sur la cohorte de patients ayant des métastases cérébrales stables d'un cancer du sein RH+ traitée par sacituzumab govitecan dans l'essai TROPICS-02.

Peu de données épidémiologiques, thérapeutiques et de survie dans la population RH+/HER2- métastatique cérébrale sont actuellement disponibles dans la littérature, raison pour laquelle ce travail rétrospectif a été mené et fait l'objet de mon sujet de thèse.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ce travail est une analyse rétrospective portant sur les patients suivis pour un cancer du sein hormono-dépendant sans surexpression de HER2 au Centre Paul Strauss (CPS) et à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg (ICANS), et ayant développé des métastases cérébrales (MC). La période d'inclusion est de 10 ans, entre janvier 2012 et décembre 2022.

**L'objectif de l'étude est d'évaluer les données de survie et de définir des catégories de risques selon les critères clinico-radiologiques d'une cohorte de patients atteints d'un cancer du sein RH+ métastatique cérébral.**

### I. Design et population de l'étude

Les patients inclus étaient suivis au CPS et à l'ICANS entre janvier 2012 et décembre 2022 pour un cancer du sein RH+ et HER2- avec métastases cérébrales.

Pour être éligibles, les patients devaient être âgés de  $\geq 18$  ans avec un diagnostic de cancer du sein hormono-dépendant et ayant un statut HER2 négatif ou *low*. Le diagnostic de métastases cérébrales était posé à l'imagerie (scanner cérébral ou IRM cérébrale). Les patients avec une carcinose méningée exclusive étaient exclus de l'étude.

Une expression en immunohistochimie (IHC) des récepteurs aux œstrogènes ou des récepteurs à la progestérone à plus de 10% est considérée comme positive (68). Le statut HER2 *low* est défini par un score IHC 1+ ou 2+ sans amplification en hybridation *in situ* fluorescente (FISH) ou argentique (SISH).

## II. Recueil de données

Les patients ont été identifiés à partir de la base de données informatiques des deux centres hospitaliers. Les données cliniques, histologiques et radiologiques ont été extraites des dossiers médicaux électroniques. Les données de suivi ont été recueillies jusqu'au 15 novembre 2023.

## III. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la survie globale. Elle est définie comme le délai écoulé entre le diagnostic des métastases cérébrales et le décès du patient quelle que soit la cause ou la date des dernières nouvelles.

Les critères de jugement secondaires sont la survie sans progression cérébrale et la survie sans progression extra-cérébrale. La survie sans progression cérébrale est définie comme l'intervalle de temps en mois entre la date du diagnostic des métastases cérébrales et la date de la première progression cérébrale ou du décès. La survie sans progression extra-cérébrale est définie comme l'intervalle de temps en mois entre la date du diagnostic des métastases cérébrales et la date de la première progression extra-cérébrale ou du décès.

## IV. Analyses statistiques

Les données de survie (survie globale, survie sans progression cérébrale et survie sans progression extra-cérébrale) ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Elles sont présentées sous forme de médiane en mois avec un intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) et de taux de survie en pourcentage avec un IC à 95%.

Une régression de Cox univariée a été utilisée pour analyser l'impact de différentes variables sur la survie globale. Ces facteurs étaient déterminés au moment du diagnostic des métastases cérébrales et sont :

- Âge ( $\leq 50$  ans *versus*  $> 50$  ans)
- *Performans status* ( $\leq 1$  *versus*  $\geq 2$ )
- Statut HER2 *low*
- Présence de métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses, autres sites métastatiques *versus* métastases cérébrales exclusives
- Carcinose méningée concomitante
- Symptômes neurologiques
- Nombre de métastases cérébrales ( $\geq 5$  *versus*  $< 5$ )
- Taille de la plus grande métastase cérébrale ( $\geq 20$ mm *versus*  $< 20$ mm)
- Délai entre le diagnostic des métastases viscérales et des métastases cérébrales ( $\geq 2$  ans *versus*  $< 2$  ans)
- Progression extra-cérébrale concomitante
- Nombre de lignes de traitement systémique au stade métastatique avant le diagnostic de métastases cérébrales ( $\geq 2$  *versus*  $< 2$ )

Le risque alpha a été fixé à 5 %.

Les variables présentant un  $p < 0,1$  ont été incluses dans la régression de Cox multivariée.

Les valeurs de  $p < 0,05$  étaient considérées comme statistiquement significatives dans l'analyse multivariée.

Un score de risque a été réalisé avec les variables ayant un impact significatif sur la survie globale dans l'analyse multivariée. Si une variable avait un impact positif sur la survie, un score de -1 était attribué. Si la variable avait un impact péjoratif sur la survie, un score de +1 était attribué. La somme des scores permettait de classer chaque patient dans 3 groupes de risques :

- Bas risque pour les patients ayant un score total de -2 et -1
- Risque intermédiaire pour les patients avec un score total de 0
- Haut risque pour les patients avec un score total de 1

Ensuite, une estimation de la survie globale selon Kaplan-Meier a été réalisée dans chacun des groupes. Elle est présentée sous la forme d'une médiane de survie avec son intervalle de confiance à 95%.

## RÉSULTATS

### I. Statistiques descriptives

Quatre-vingt-douze patients suivis pour un cancer du sein RH+/HER2- métastatique cérébral ont été inclus.

#### 1. *Caractéristiques au diagnostic des métastases cérébrales*

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2. L'âge médian était de 63 ans (31 – 93 ans). Cinquante-cinq patients (59,8 %) avaient un *performans status*  $\leq 1$ . Soixante-et-onze patients avaient une tumeur mammaire de type carcinome canalaire infiltrant (77,2%) et 14 patients avaient une tumeur de type carcinome lobulaire infiltrant (15,2%). Trente-et-un patients (33,7 %) avaient une tumeur HER2 *low*. Quatre-vingt patients avaient un profil luminal B (87%). Le délai médian entre le diagnostic initial de cancer du sein et l'apparition de métastases cérébrales était de 88,0 mois (0 – 292,4 mois) soit 7,3 ans. Le délai médian entre le diagnostic de métastases viscérales et l'apparition de métastases cérébrales était de 28,2 mois (0 – 186,8 mois) soit 2,3 ans.

Le site métastatique extra-cérébral le plus fréquent est l'atteinte osseuse (77,2% des patients). Huit patients (8,7 %) présentaient des métastases cérébrales exclusives.

Soixante-six patients (71,7%) avaient des métastases cérébrales symptomatiques. Dans 25% des cas, les métastases cérébrales ont été diagnostiquées lors d'une imagerie cérébrale réalisée à titre systématique sans signe clinique préalable. Quarante-deux patients (45,7%) avaient  $\geq 5$  métastases cérébrales. La taille médiane de la plus grande métastase cérébrale était de 16 mm (2 – 52 mm). Une progression extra-cérébrale concomitante était observée chez 57 patients (61,9 %).

Variables		N=92	%
<b>Sexe</b>			
	Femme	90	97,8
	Homme	2	2,2
<b>Age</b>			
	≤ 50 ans	18	19,6
	> 50 ans	74	80,4
<b>Type histologique</b>			
	Canalaire	71	77,2
	Lobulaire	14	15,2
	Autre	4	4,3
	NC	3	3,3
<b>Statut hormonal</b>			
	RO+ RP-	25	27,2
	RO+ RP+	60	65,2
	RO- RP+	1	1,1
	RH+ (NC)	6	6,5
<b>Statut HER2</b>			
	HER2 0	59	64,1
	HER2 low	31	33,7
	NC	2	2,2
<b>Classification</b>			
	Luminal A	8	8,7
	Luminal B	80	87
	NC	4	4,3
<b>Performans status</b>			
	≤ 1	55	59,8
	> 1	36	39,1
	NC	1	1,1
<b>Métastases viscérales associées</b>			
	Poumon	30	32,6
	Foie	46	50
	Os	71	77,2
	Autre	36	39,1
	Aucune	8	8,7
<b>Progression extra-cérébrale concomitante</b>			
	Oui	57	61,9
	Non	32	34,8
	NC	3	3,3
<b>Nombre de métastases cérébrales</b>			
	< 5	50	54,3
	≥ 5	42	45,7
<b>Taille de la plus grande métastase cérébrale (mm)</b>			
	< 20	46	50
	≥ 20	34	37
	NC	12	13
<b>Localisation des métastases cérébrales</b>			
	Sus-tentorial	29	31,5
	Sous-tentorial	14	15,2
	Sus et sous-tentorial	49	53,3

**Tableau 2 : Caractéristique de la population au diagnostic des métastases cérébrales**

RO : récepteur aux œstrogènes, RP : récepteur à la progestérone, HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2, NC : non connu

Variables	N=92	%
<b>Œdème cérébral associé</b>		
Oui	55	59,8
Non	27	29,3
NC	10	10,9
<b>Métastases cérébrales symptomatiques</b>		
Oui	66	71,7
Non	23	25
NC	3	3,3
<b>Carcinose méningée associée</b>		
Oui	21	22,8
Non	71	77,2

**Tableau 2 (suite) :** Caractéristique de la population au diagnostic des métastases cérébrales  
*RO : récepteur aux œstrogènes, RP : récepteur à la progestérone, HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2, NC : non connu*

## 2. Traitements au diagnostic des métastases cérébrales

Soixante-neuf patients (75%) avaient reçu  $\geq 2$  lignes de traitement systémique avant le diagnostic des métastases cérébrales. Soixante-dix-sept patients (83,7%) ont été traités par radiothérapie : 33 (35,9%) par radiothérapie encéphalique *in toto* (EIT) et 43 (46,7%) par radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS). Un patient a bénéficié des deux techniques simultanément (Tableau 3).

Variables	N=92	%
<b>Traitement systémique avant le diagnostic</b>		
< 2 lignes	23	25
$\geq 2$ lignes	69	75
<b>Traitement local au diagnostic</b>		
Chirurgie	11	12
Radiothérapie encéphale <i>in toto</i>	34	37
Radiothérapie en conditions stéréotaxiques	44	48
Aucun	15	16

**Tableau 3 :** Traitement au diagnostic des métastases cérébrales

Parmi les 33 patients traités par EIT, 30 (90,9%) avaient au moins 5 lésions cérébrales. Concernant les 43 patients traités par RTS, le nombre médian de lésions était de 2 : 21 (48,8%) d'entre eux avaient une lésion unique et 3 (7%) avaient au moins 5 lésions. Onze patients

(12%) ont eu une résection chirurgicale des métastases cérébrales. L'indication était posée en raison de troubles neurologiques. Parmi ces patients, 9 patients avaient une métastase cérébrale unique et 2 patients avaient 2 métastases cérébrales, l'un avec résection d'une seule métastase et l'autre avec résection chirurgicale des 2 métastases. Sur les 11 patients opérés, 10 ont bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire. Cinquante-quatre patients (58,7%) ont eu un traitement par inhibiteurs de CDK4/6 au cours de la prise en charge oncologique dont 17 patients (31,5%) avant le diagnostic des métastases cérébrales. Au moment du diagnostic de métastases cérébrales, des soins de support exclusifs ont été réalisés chez 15 patients (16,3%) (Tableau 4).

<b>Variables</b>	<b>N=54</b>	<b>%</b>
<b>Traitement par iCDK 4/6 avant le diagnostic des MC</b>	17	32
<b>Apparition MC pendant le traitement par iCDK4/6</b>	8	15
<b>Progression MC pendant le traitement par iCDK4/6</b>	5	9

**Tableau 4 :** Traitement par inhibiteurs de CDK 4/6  
*iCDK4/6 : inhibiteurs de CDK 4/6, MC : métastases cérébrales*

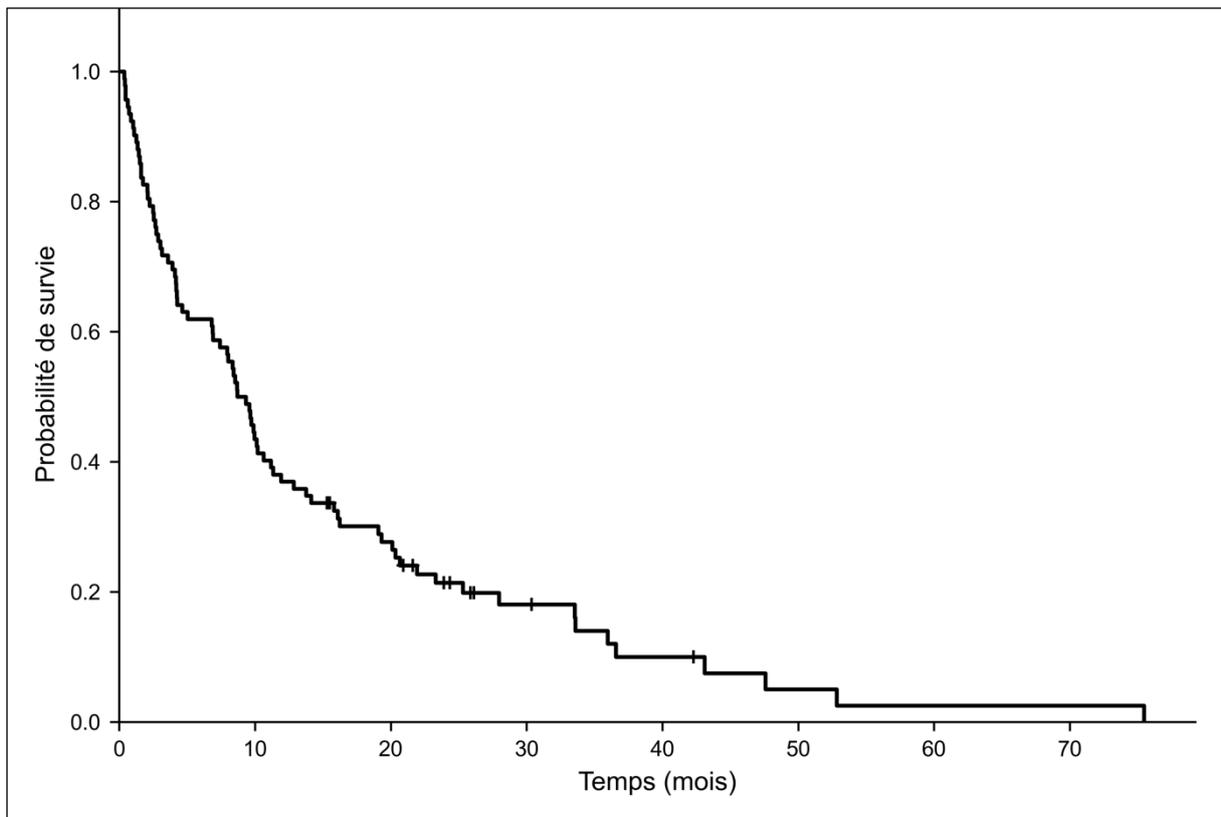
### 3. Évolution

Quarante-cinq patients (48,9%) ont reçu au moins 2 lignes de traitement systémique après le diagnostic des métastases cérébrales. Cinquante-sept patients (62%) ont progressé au niveau extra-cérébral et 43 patients (46,7%) au niveau cérébral. À la fin du suivi, 81 patients (87%) étaient décédés.

## II. Données de survie

### 1. *Estimation de la survie*

La durée médiane de suivi était de 9,2 mois (0,4-75,5 mois). La médiane de survie globale était de 8,83 mois (IC à 95% [6,97 – 11,33]). Le taux de survie globale était de 62,0 % à 6 mois (IC à 95 % [51,2-71,0]) et 37,0 % à 12 mois (IC à 95 % [27,2-46,7]) (Figure 7).

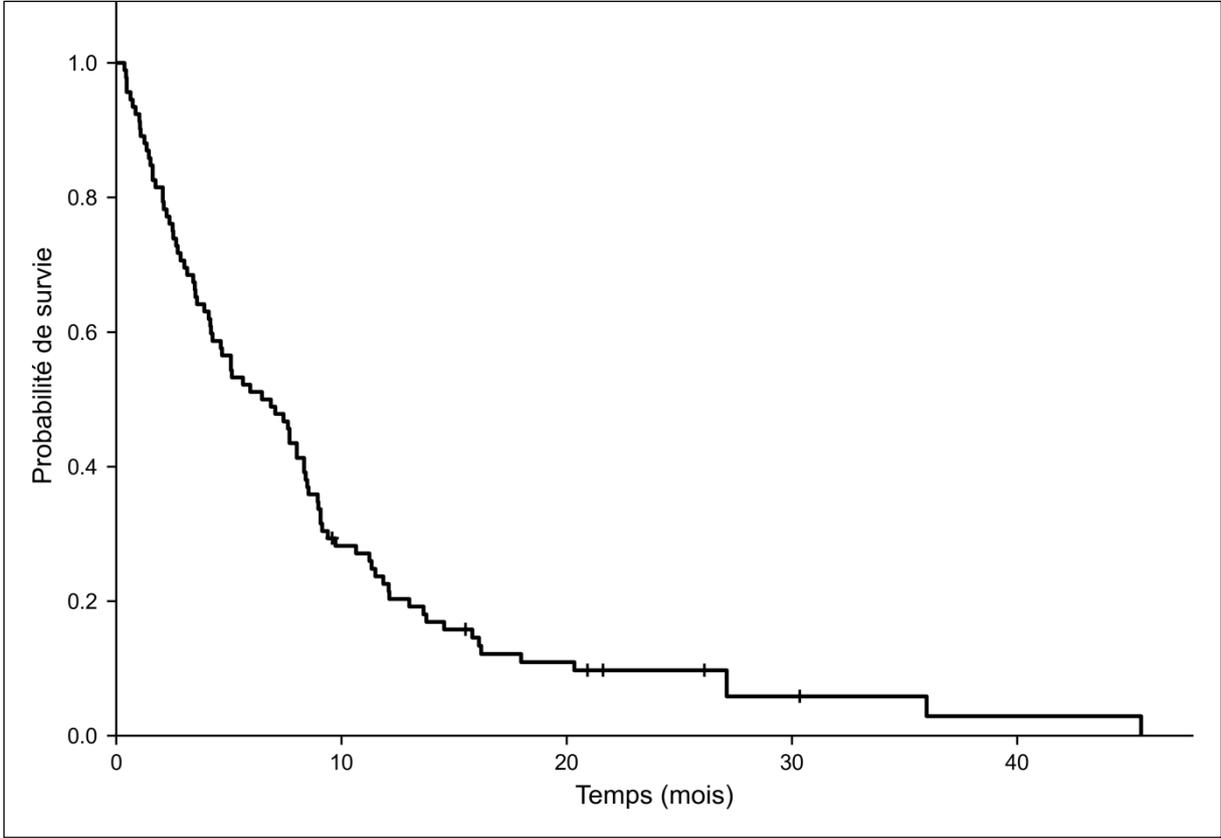


**Figure 7 : Survie globale de l'ensemble de la population (N=92)**  
Survie globale médiane : 8,83 mois (IC à 95% [6,97 – 11,33])

La médiane de survie sans progression cérébrale était de 6,57 mois (IC à 95% [4,27 – 8,47]).

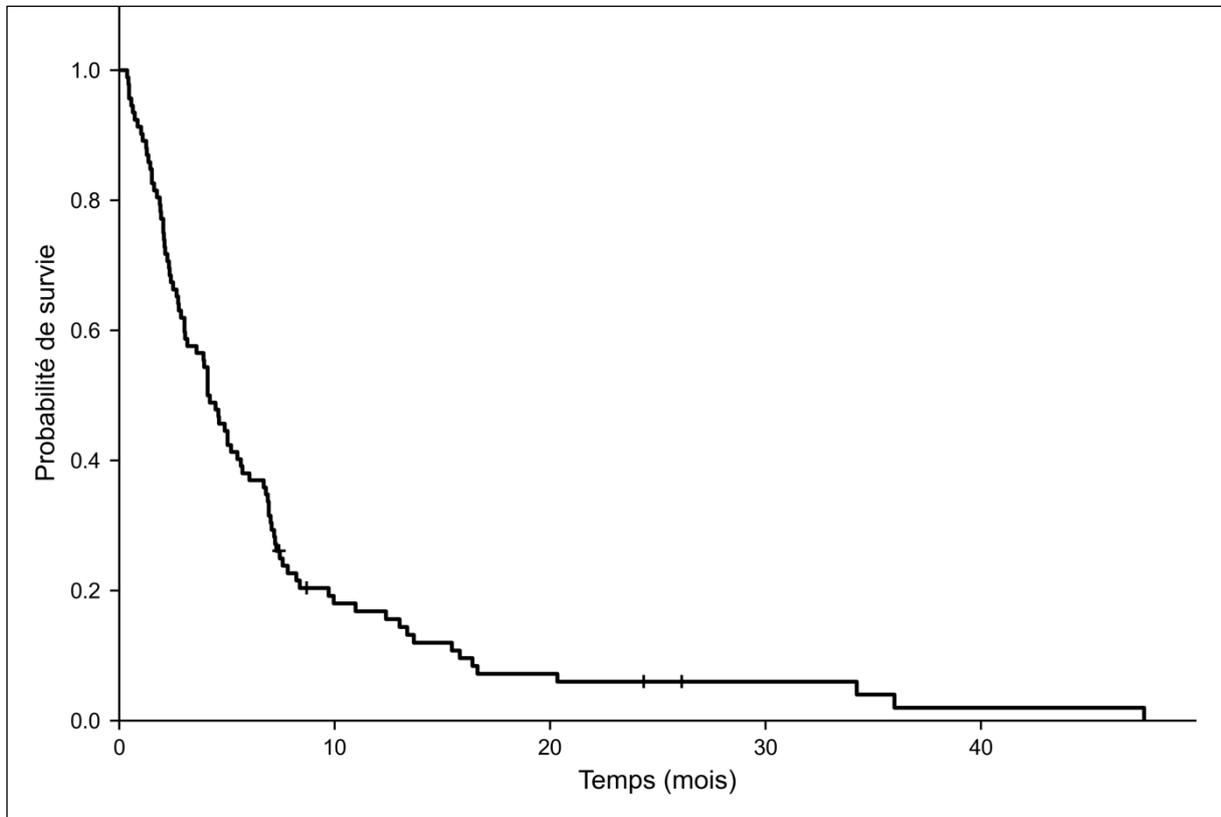
Le taux de survie sans progression cérébrale à 6 mois est de 51,1 % (IC à 95% [40,5-60,7])

(Figure 8).



**Figure 8 :** Survie sans progression cérébrale de l'ensemble de la population (N=92)  
Survie sans progression cérébrale médiane : 6,57 mois (IC à 95% [4,27 – 8,47])

La médiane de survie sans progression extra-cérébrale était de 4,17 mois (IC à 95% [3,07 – 5,73]). Le taux de survie sans progression extra-cérébrale à 6 mois était de 38,0 % (IC à 95 % [28,2-47,8]) (Figure 9).



**Figure 9 :** Survie sans progression extra-cérébrale de l'ensemble de la population (N=92)  
Survie sans progression extra-cérébrale médiane : 4,17 mois (IC à 95% [3,07 – 5,73])

## 2. Analyse univariée

Quinze variables ont été évaluées dans l'analyse univariée (Tableau 5). Les variables ayant un  $p < 0,1$  sont : le *performans status*, le statut HER2 *low*, la présence de métastases pulmonaires, la présence de métastases hépatiques, le nombre de métastases cérébrales et le nombre de ligne(s) thérapeutique(s) avant le diagnostic des métastases cérébrales.

Variables	HR (IC95%)	p-value
Age ≤ 50 ans	0,98 (0,56 – 1,73)	0,9428
<b>Performans status ≤ 1</b>	<b>0,41 (0,26 - 0,64)</b>	<b>0,0001</b>
<b>Statut HER2 low</b>	<b>0,65 (0,39 – 1,08)</b>	<b>0,0968</b>
<b>Métastases pulmonaires associées</b>	<b>0,56 (0,34 - 0,91)</b>	<b>0,0181</b>
<b>Métastases hépatiques associées</b>	<b>1,97 (1,25 – 3,12)</b>	<b>0,0035</b>
Métastases osseuses associées	1,15 (0,68 – 1,95)	0,6050
Autres sites métastatiques associés	1,4 (0,89 – 2,18)	0,1431
Métastases cérébrales exclusives	0,59 (0,26 – 1,36)	0,2167
Carcinose méningée associée	0,8 (0,37 – 1,73)	0,5656
Symptômes neurologiques	1,27 (0,77 – 2,10)	0,3517
<b>Nombre de métastases cérébrales ≥ 5</b>	<b>1,66 (1,06 – 2,59)</b>	<b>0,026</b>
Taille de la plus grande métastase cérébrale ≥ 20mm	0,95 (0,58 - 1,55)	0,841
Délai entre le diagnostic des métastases viscérales et des métastases cérébrales ≥ 2 ans	1,19 (0,76 – 1,85)	0,447
Progression extra-cérébrale concomitante	1,33 (0,82 – 2,14)	0,242
<b>Nombre de lignes thérapeutiques ≥ 2 avant le diagnostic des MC</b>	<b>2,05 (1,19 - 3,53)</b>	<b>0,009</b>

**Tableau 3 :** Analyse univariée de 15 variables pronostiques associées à la survie globale  
*MC : métastases cérébrales*

Un *performans status* ≤ 1 et la présence de métastases pulmonaires étaient associés à une meilleure survie globale avec respectivement des *hazard ratios* à 0,41 (IC à 95% [0,26 - 0,64]) et 0,56 (IC à 95% [0,34 - 0,91]). Tandis que la présence de métastases hépatiques, un nombre de métastases cérébrales ≥ 5 et un nombre de lignes thérapeutiques ≥ 2 avant le diagnostic des métastases cérébrales étaient associés à une survie globale significativement diminuée avec respectivement des *hazard ratios* à 1,97 (IC à 95% [1,25 – 3,12]), 1,66 (IC à 95% [1,06 – 2,59]) et 2,05 (IC à 95% [1,19 - 3,53]). Il n’y a pas de différence significative de survie globale selon le statut HER2 *low* ou 0 (HR 0,65 ; IC à 95% [0,39 – 1,08] ; p = 0,097).

### 3. Analyse multivariée

Six variables avec un  $p < 0,1$  ont été incluses dans l'analyse multivariée (Tableau 6).

Variables	HR (IC95%)	p-value
<b>Performans status <math>\leq 1</math></b>	<b>0,28 (0,16 - 0,49)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Statut HER2 low	0,88 (0,52 - 1,50)	0,6493
<b>Métastases pulmonaires associées</b>	<b>0,43 (0,25 - 0,74)</b>	<b>0,0020</b>
Métastases hépatiques associées	1,53 (0,89 - 2,65)	0,1273
Nombre de métastases cérébrales $\geq 5$	1,27 (0,77 - 2,10)	0,3549
<b>Nombre de lignes thérapeutiques <math>\geq 2</math> avant le diagnostic des MC</b>	<b>4,63 (2,06 - 10,43)</b>	<b>0,0002</b>

**Tableau 4 :** Analyse multivariée de 6 variables pronostiques associées à la survie globale  
MC : métastases cérébrales

Un *performans status*  $\leq 1$  et la présence de métastases pulmonaires étaient associés à une réduction du risque de décès avec respectivement des *hazard ratios* à 0,28 (IC à 95 % [0,16 - 0,49] ;  $p = 0,00001$ ) et 0,43 (IC à 95 % [0,25 - 0,74] ;  $p = 0,00204$ ). Un nombre de lignes thérapeutiques  $\geq 2$  avant le diagnostic des métastases cérébrales était associé à un risque de décès 4 fois plus élevé (HR 4,63 ; IC à 95 % [2,06 - 10,43] ;  $p = 0,00022$ ) (Figure 10).

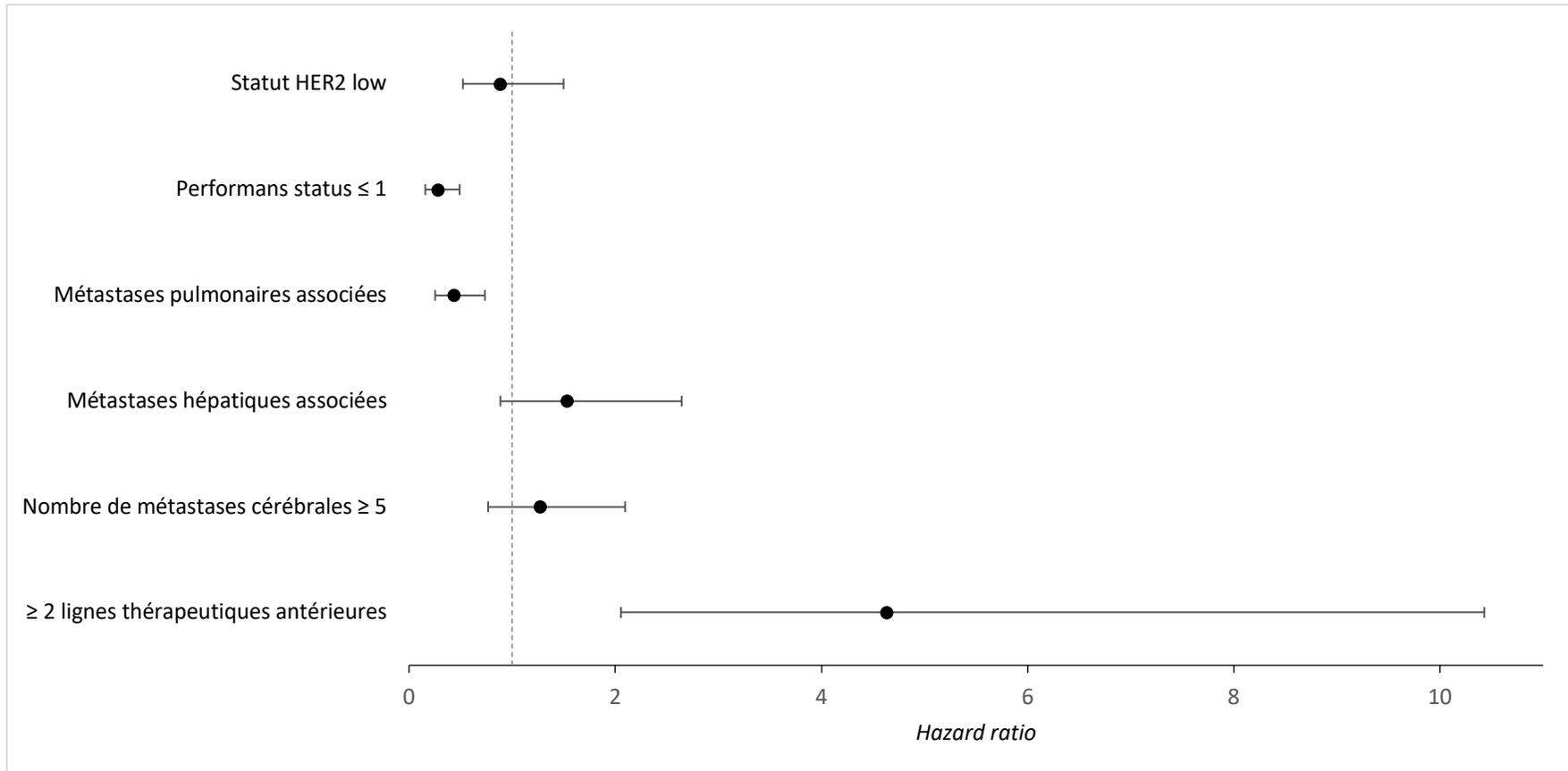
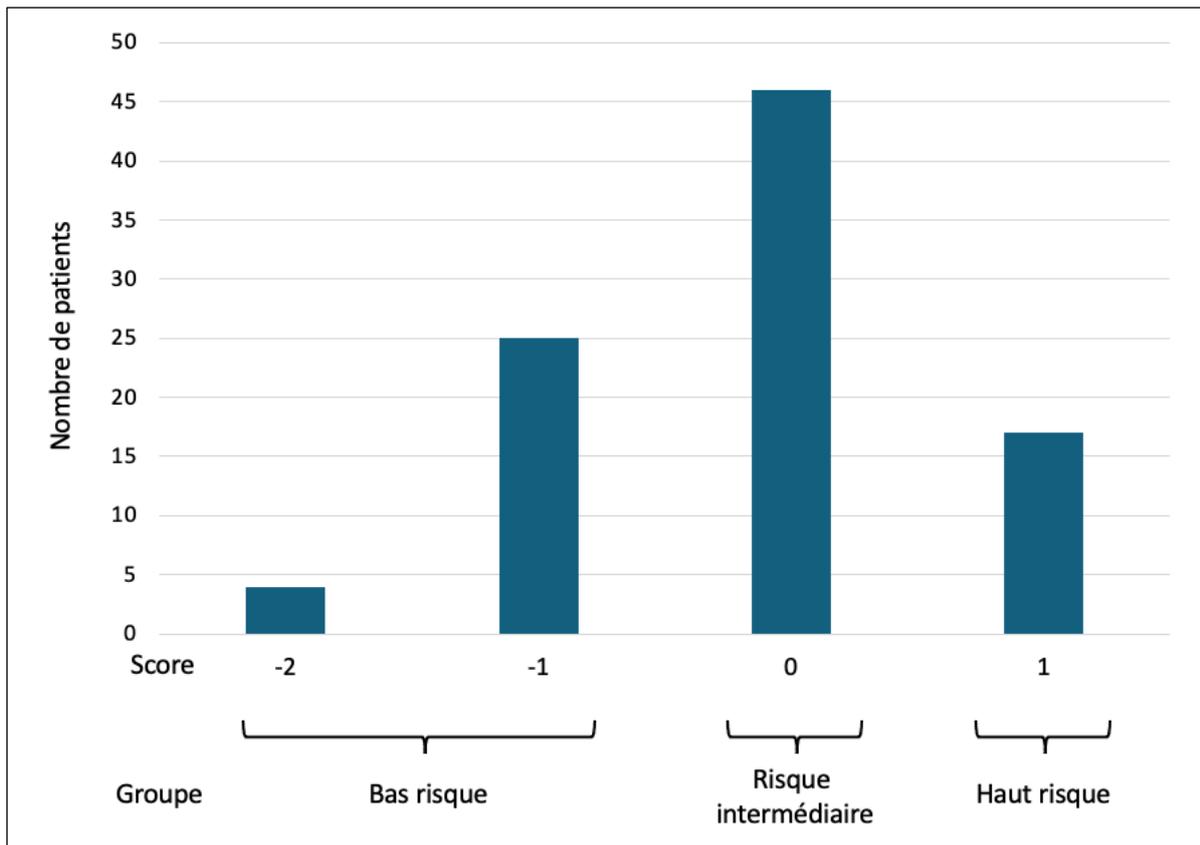


Figure 10 : Forest plot de l'analyse multivariée incluant 6 variables pronostiques associées à la survie globale

#### 4. Score de risque

Trois groupes de risque corrélés à la survie globale ont été identifiés (Figure 11). Vingt-neuf patients (23%) sont considérés comme étant à bas risque alors que 46 patients (50%) ont un score de risque intermédiaire et dix-sept (27%) ont un score de risque élevé.



**Figure 11** : Répartition du nombre de patients dans les 3 groupes à risque

Bas risque : 29 patients

Risque intermédiaire : 46 patients

Haut risque : 17 patients

La médiane de survie globale était respectivement de 1,63 mois dans le groupe à haut risque (IC à 95% [0,87 – 2,90]), 8,80 mois dans le groupe intermédiaire (IC à 95% [5,10 – 10,27]) et 23,60 mois dans le groupe à bas risque (IC à 95% [13,03 – 36,5]) (Figure 12).

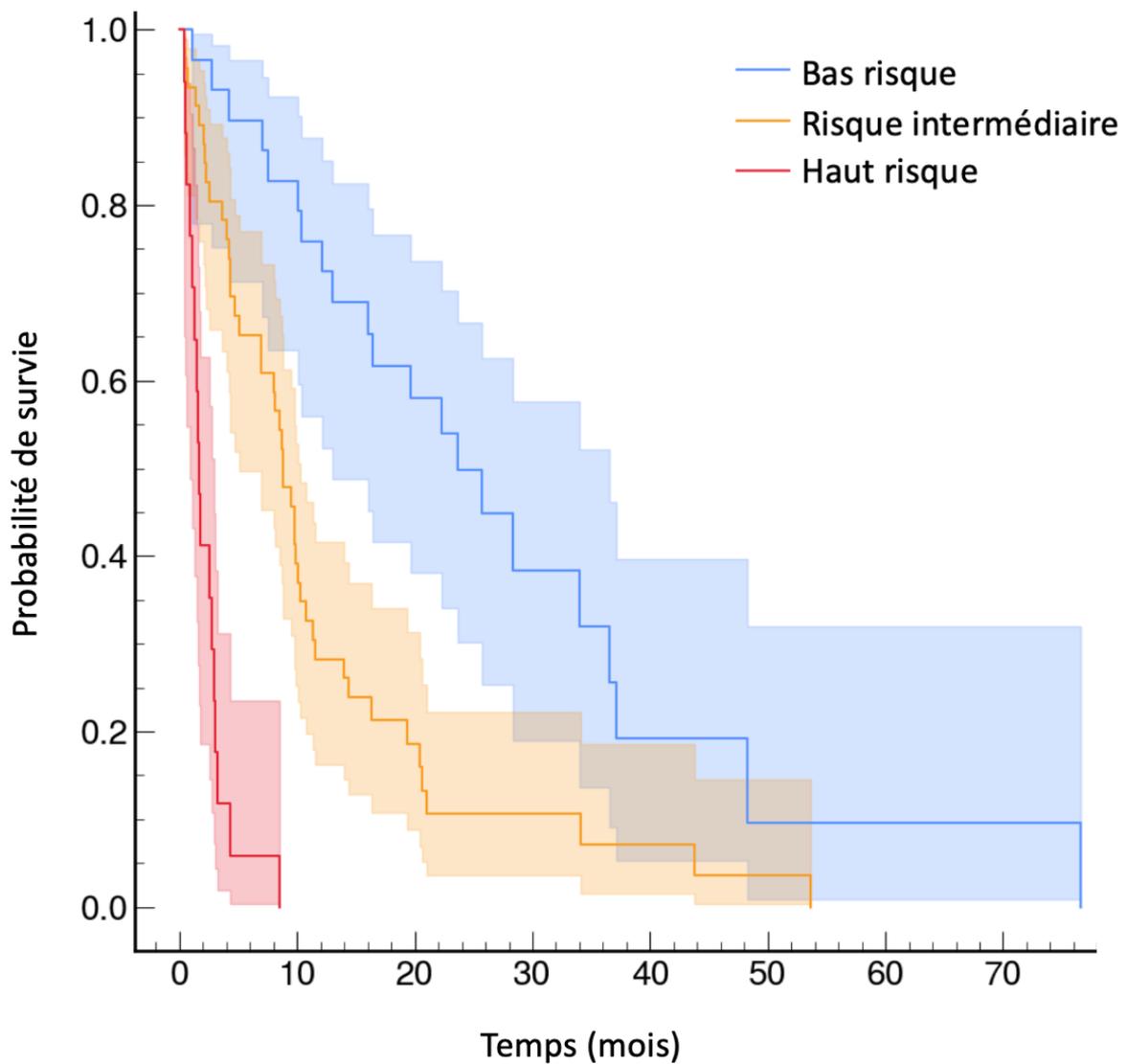


Figure 12 : Survie globale des patients selon les 3 groupes de risque

Bas risque : médiane de 23,60 mois (IC à 95% [13,03 – 36,5])

Risque intermédiaire : médiane de 8,80 mois (IC à 95% [5,10 – 10,27])

Haut risque : médiane de 1,63 mois (IC à 95% [0,87 – 2,90])

## DISCUSSION

Cette étude rétrospective de vie réelle a mis en évidence des facteurs pronostiques reliés à la survie globale dans une population de patients suivis pour un cancer du sein RH+/HER2- métastatique cérébral. Trois facteurs ayant un impact sur la survie globale ont été identifiés : le *performans status*, la présence de métastases pulmonaires et le nombre de lignes de traitements systémiques avant le diagnostic des métastases cérébrales. Un score pronostique a été créé à partir de ces variables, permettant de classer la population en 3 groupes de risque avec des médianes de survie globale entre 1,6 et 23,6 mois.

### I. Comparaison avec les données de la littérature

Peu de travaux se sont intéressés de manière spécifique aux patients ayant un cancer du sein RH+/HER2- métastatique cérébral, tel que cela a été proposé dans cette analyse. En effet, la plupart des études se concentrent sur la population HER2+ et triple négative car l'incidence des métastases cérébrales est plus importante dans ces deux groupes (49). Les données dans la littérature sur les facteurs pronostiques, l'évolution en termes de survie et les options thérapeutiques dans la population RH+/HER2- sont peu nombreuses.

Dans cette cohorte incluant 92 patients, la médiane de survie globale après le diagnostic des métastases cérébrales est de 8,83 mois. Ce chiffre est cohérent avec les données de la littérature où la survie après diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) varie entre 6 et 10 mois dans la population RH+/HER2- (50,69–71). Les données de la cohorte ESME incluant 4118 patients avec un cancer du sein métastatique cérébral, dont 1599 patients (45%) avec des tumeurs RH+/HER2-, rapportent une médiane de survie sans progression cérébrale à 5,3 mois dans la population RH+/HER2- (IC à 95% [5,0 - 7,2]) comparativement à 6,57 mois dans notre

étude (70). Cette même analyse de la cohorte ESME a permis de mettre en évidence différents facteurs influençant la survie sans progression cérébrale chez ces patients. L'âge > 70 ans (HR 1,40 ; IC à 95% [1.24-1.57]), une tumeur triple négative (vs RH+/HER2- : HR 1,87 ; IC à 95 % [1.71-2.06]) et RH-/HER2+ (vs RH+/HER2- : HR 1,14 ; IC à 95 % [1.02-1.27]), ≥ 3 sites métastatiques (HR 1,32 ; IC à 95 % [1.21-1.43]) et ≥ 3 lignes de traitement antérieures (HR 1,75 ; IC à 95 % [1.56-1.96]) étaient associés à une diminution significative de la survie sans progression cérébrale. Un intervalle > 18 mois entre le diagnostic des métastases viscérales et les métastases cérébrales était associé à une amélioration significative de la survie sans progression cérébrale (HR 0,88 ; IC à 95 % [0.78-0.98]). Comparativement à notre travail, tous les sous-types de cancer du sein ont été inclus.

De plus, une autre analyse rétrospective se basant sur les données de la cohorte ESME s'est intéressée aux facteurs influençant la survie globale chez des patients ayant des métastases cérébrales d'un cancer du sein. Elle incluait 15085 patients qui étaient divisés en 3 groupes selon le statut hormonal et HER2. Dans le groupe RH+/HER2-, incluant 9907 patients, l'âge, l'intervalle entre le diagnostic des métastases viscérales et des métastases cérébrales et le nombre de sites métastatiques avaient un impact significatif sur la survie globale (72). Dans notre étude, nous n'avons pas analysé le nombre de sites métastatiques mais le type de sites métastatiques, mettant en évidence un lien entre la présence de métastases pulmonaires et la survie globale. L'âge n'a pas montré d'impact significatif sur la survie globale dans notre population.

Le *performans status* n'était pas évalué dans les deux études se basant sur la cohorte ESME. Cependant, l'autonomie du patient, qu'elle soit évaluée par le *performans status* ou par l'indice de Karnofsky (IK), a un impact sur la survie globale des patients avec un cancer du sein métastatique (48). Dans le DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment), score

pronostique permettant d'estimer la survie globale des patients ayant des métastases cérébrales d'un cancer solide (73), le seul facteur pronostique statistiquement significatif dans la population avec un cancer du sein était l'indice de Karnofsky avec un impact positif sur la survie globale si celui-ci est  $\geq 70$ . Dans notre étude, le *performans status* a été utilisé car il était plus souvent renseigné dans les dossiers médicaux que l'IK. Un *performans status* à 0 et 1 correspond à un IK  $\geq 70$ . De manière cohérente avec les données de la littérature, un *performans status* conservé est un facteur pronostique favorable sur la survie globale.

## II. Score pronostique et groupes de risque

Nous avons identifié 3 groupes de risque ayant des probabilités de survie statistiquement différentes à partir de critères cliniques présents au moment du diagnostic de métastases cérébrales.

Ces données soulèvent la question de la prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales. En raison du pronostic péjoratif des patients dans les groupes à risque intermédiaire et haut risque, avec une survie globale de moins d'un an, il semble nécessaire d'initier des thérapeutiques d'action rapide, tout en préservant la qualité de vie des patients. Tandis que pour la population à bas risque ayant une survie globale de 2 ans, il est nécessaire de réfléchir à la stratégie thérapeutique en tenant compte des effets neurocognitifs à long terme des traitements focaux.

Plusieurs scores pronostiques ont été développés afin d'estimer la survie des patients après le diagnostic de métastases cérébrales et d'adapter la prise en charge thérapeutique (69,73–77). La majorité de ces scores incluait tous types de tumeurs primitives. L'âge (69,75,77) et l'indice de Karnofsky (IK) (69,75) sont utilisés comme facteurs prédictifs dans la plupart de ces

scores. À notre connaissance, aucun score ne s'est intéressé spécifiquement à la population ayant un cancer du sein RH+/HER2-.

Une analyse rétrospective, réalisée parallèlement à ce travail, a étudié les facteurs influençant la survie globale dans une population de patients avec un cancer du sein HER2+ métastatique cérébral (78). L'étude incluait 94 patients suivis au CPS et à l'ICANS entre 2009 et 2020. La médiane de survie globale était de 18,4 mois. L'analyse multivariée a mis en évidence 5 variables avec un impact statistiquement significatif sur la survie globale : l'âge (HR 0,42 ; IC à 95% [0,19 – 0,89]), le *performans status* (HR 0,35 ; IC à 95% [0,17 – 0,70]), le nombre de MC (HR 2,22 ; IC à 95% [1,20 – 4,12]), la progression extra-cérébrale concomitante (HR 2,31 ; IC à 95% [1,09 – 4,93]) et le nombre de lignes thérapeutiques administrées avant le diagnostic de MC (HR 2,09 ; IC à 95% [1,00 – 4,35]). Un score pronostique a également permis de distinguer 3 catégories de risques : un groupe à faible risque avec une médiane de survie globale de 41,9 mois (IC à 95% [30,5 – 53,3]), un groupe à risque intermédiaire avec une médiane de survie globale de 17,1 mois (IC à 95% [11,5 – 22,7]) et un groupe à haut risque avec une médiane de survie globale de 3,2 mois (IC à 95% [0,4 – 6,1]). De manière identique entre les cancers du sein RH+/HER2- et HER2+, le *performans status* et le nombre de lignes de traitements systémiques avant le diagnostic de MC ont été identifiés comme facteurs pronostiques. Cependant, la survie globale est plus longue dans la cohorte de patients avec un cancer du sein HER2+ que dans celle des patients avec un CS RH+/HER2-. Cela peut être expliqué par l'apparition plus tardive des MC dans l'histoire de la maladie des cancers du sein hormono-dépendants sans surexpression de HER2, pouvant suggérer des patients avec une altération de l'état général plus marquée et surtout par l'absence actuelle de thérapie systémique ayant une efficacité intra-cérébrale dans la population RH+/HER2-.

### III. Perspectives thérapeutiques

L'efficacité des inhibiteurs de CDK4/6 sur les métastases cérébrales d'un cancer du sein RH+/HER2- est très peu étudiée. En effet, un seul essai de phase 2 s'est intéressé au taux de réponse objective intracrânienne chez des patients traités par abémaciclib pour un cancer du sein RH+ métastatique cérébral ou lepto-méningé (67). Dans la cohorte RH+/HER2- (N=58), l'étude a montré un taux de réponse objective intracrânienne de 6% et un taux de bénéfice clinique intracrânien de 25%. Dans les essais pivots ayant permis la mise sur le marché des iCDK 4/6, seuls PALOMA-2 et PALOMA-3 (évaluant le palbociclib) et MONALEESA-3 (évaluant le ribociclib) incluaient des patients avec des MC avec respectivement 8, 2 et 5 patients (8,17,24). Aucune donnée n'est disponible à ce jour sur l'évolution des MC chez ces patients. Le développement de MC dans les CS RH+/HER2- est un évènement tardif dans l'histoire de la maladie (79) et les iCDK4/6 sont maintenant un standard de traitement en 1<sup>re</sup> ligne du CS RH+/HER2- métastatique. Ainsi, la plupart des patients auront déjà été prétraités par des iCDK4/6 au moment de l'apparition des MC. La possibilité d'un rechallenge des iCDK4/6 peut alors se discuter. Une étude de cohorte américaine a montré que l'utilisation de l'abémaciclib après progression sous iCDK4/6 chez 58 patients est bien tolérée avec une SSP médiane de 5,8 mois (80). L'essai de phase 2 MAINTAIN réalisé dans une population de 119 patients suivis pour un CS RH+/HER2- métastatique ayant progressé sous combinaison iCDK4/6 et HT, a comparé la poursuite d'un traitement par ribociclib avec un changement d'HT à un changement d'HT seul. La SSP était significativement améliorée dans le groupe HT + ribociclib avec respectivement 5,29 mois vs 2,76 mois (HR 0,57 ; IC à 95% [0,39 – 0,85] ; p=0,006) (81). Sur le même modèle, l'essai de phase 2 PACE comparait la poursuite du palbociclib associé au fulvestrant à un traitement par fulvestrant seul chez 220 patients suivis pour un CS RH+/HER2-

métastatique ayant progressé sous iCDK4/6 + inhibiteurs de l'aromatase. Il n'y avait pas de différence significative de SSP dans les 2 groupes : 4,6 vs 4,8 mois respectivement (HR 1,11 ; IC à 95% [0,79 – 1,55] ; p=0,62) (82).

L'association de la radiothérapie cérébrale avec les inhibiteurs de CDK4/6 pose la question de la tolérance clinique. Les études rétrospectives ne semblent pas montrer de majoration du risque de radionécrose (83), ni de toxicité hématologique (84,85).

Concernant les autres molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein RH+ métastatique et notamment les molécules récemment développées, il y a peu de données sur leur efficacité sur les MC. Des données pré-cliniques montrent une efficacité *in vitro* du GDC-0068, un inhibiteur pan-AKT, sur des cellules métastatiques cérébrales d'un cancer du sein PIK3CA muté (86). Par ailleurs, l'analyse par séquençage haut débit montre une augmentation significative du taux de cellules métastatiques cérébrales présentant un déficit de recombinaison homologue comparativement aux cellules tumorales primitives de cancer du sein (87). Cela peut suggérer une sensibilité à un traitement par inhibiteur de PARP. L'analyse en sous-groupes des patients ayant des MC d'un CS *BRCA* muté inclus dans l'essai de phase 3 EMBRACA a montré une amélioration de la SSP chez les patients traités par talazoparib en comparaison aux patients traités par chimiothérapie (HR 0,32 ; IC à 95% [0,15 - 0,68] ; p=0,0016). Il n'y avait pas de différence significative du taux de réponse objective intracrânienne entre les 2 groupes (18,2% vs 20,0% respectivement ; HR 0,78 ; IC à 95% [0,13 - 5,80] ; p=0,765) (88). Dans l'essai OlympiAD testant l'olaparib, les patients avec des MC stables pouvaient être inclus, mais aucune donnée n'est disponible sur le nombre de patients impliqués, ni sur leur évolution.

L'essai TROPICS-02, évaluant l'efficacité du sacituzumab-govitecan, incluait également des patients ayant des MC stables d'un cancer du sein RH+, mais aucune donnée n'est disponible sur cette population.

Ainsi, la réalisation d'études spécifiques évaluant l'efficacité des nouvelles thérapies sur les métastases cérébrales d'un CS RH+ est nécessaire. L'essai de phase 1/2 ELECTRA (NCT05386108) testant la combinaison de l'élacestrant avec l'abémaciclib chez des patients ayant un cancer du sein RH+/HER2- métastatique cérébral est en cours.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré des changements d'expression des récepteurs hormonaux et du statut HER2 entre la tumeur primitive et les métastases à distance (89,90). Une telle hétérogénéité a également été montrée pour les métastases cérébrales (91). Le changement de statut hormonal est plus fréquent que l'apparition d'une surexpression de HER2.

Dans notre étude, seuls les patients avec des tumeurs RH+/HER2- étaient inclus. Environ 30% de la population avait un statut HER2 *low*. Chez ces patients, le trastuzumab deruxtecan est actuellement une option thérapeutique. En effet, les résultats de l'essai de phase 3 DESTINY-Breast 04 ont permis l'obtention d'une AMM pour le trastuzumab deruxtecan chez les patientes RH+/HER2 *low* ayant déjà eu une ligne d'hormonothérapie et une ligne de chimiothérapie au stade métastatique et n'étant pas éligible à une nouvelle ligne d'hormonothérapie (92). Cette molécule a montré une efficacité sur les métastases cérébrales chez les patients avec des tumeurs HER2+ avec des taux de réponse objective intracrânienne allant de 46,2 à 73,3% (66,93,94).

Concernant la place de la chirurgie, dans notre cohorte, seuls 11 patients (11,9%) avaient bénéficié d'un traitement chirurgical en raison de symptômes neurologiques. Cependant, il

semble important de discuter d'une biopsie ou d'une exérèse chirurgicale des métastases cérébrales, lorsque celle-ci est possible, afin de ne pas méconnaître le développement d'un sous clone présentant un statut HER2 positif ou *low* donnant accès à un traitement par trastuzumab deruxtecan.

#### IV. Dépistage des métastases cérébrales

La majorité des métastases cérébrales était mise en évidence après une imagerie cérébrale réalisée secondairement à l'apparition de symptômes neurologiques (70%). Dans la littérature, la majorité des MC sont également identifiées suite à l'apparition de signes cliniques neurologiques (70). Il n'a pas été prouvé que la détection des MC d'un cancer du sein à un stade asymptomatique améliore la survie globale. Ainsi, l'ESMO et l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ne recommandent pas la réalisation d'imagerie cérébrale systématique en dehors de l'apparition de symptômes neurologiques.

Un programme de dépistage BRAINSTORM est en cours pour évaluer la place du dépistage des MC dans les cancers solides (NCT04109131). Cependant, seuls les patients avec un cancer du sein HER2+ ou triple négatif sont inclus.

Cette étude s'est intéressée de manière spécifique à une population de 92 patients avec un cancer du sein RH+/HER2- métastatique cérébral. Le caractère rétrospectif est la principale limite de ce travail. Les données dans la littérature sont limitées dans cette population particulière. Des essais prospectifs avec des données d'efficacité sur les métastases cérébrales des inhibiteurs de CDK 4/6, des inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR et des SERDs sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de ces patients.

## CONCLUSION

Cette étude rétrospective de vie réelle a évalué les données clinico-radiologiques et de survie d'une population de 92 patients avec un cancer du sein hormono-dépendant (RH+), sans surexpression de HER2 (HER2-) métastatique cérébral. Cette population particulière est peu étudiée dans la littérature. Plus de 60 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année en France. Dans la majorité des cas (70%), il s'agit de cancers du sein RH+, c'est-à-dire avec une expression des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. L'incidence des métastases cérébrales est plus faible dans la population RH+/HER2- par rapport aux sous-groupes HER2+ et triple négatif, cependant cette problématique constitue un enjeu majeur en pratique courante.

Dans cette cohorte, avec un suivi médian de 9,2 mois, la médiane de survie globale était de 8,83 mois. Les facteurs ayant un impact significatif sur la survie globale sont le *performans status*, la présence de métastases pulmonaires et le nombre de lignes de traitements utilisés avant le diagnostic des métastases cérébrales. Un score pronostique a été établi à partir de ces trois variables, mettant en évidence trois groupes de risque avec des probabilités de survie globale statistiquement différentes. Le pronostic pour les patients du groupe à haut risque est sombre avec une médiane de survie de 1,6 mois. Il convient, dans ces situations, de privilégier des soins de confort afin de ne pas exposer les patients à des effets secondaires pouvant altérer leur qualité de vie. Tandis que, pour la population à risque intermédiaire et à bas risque, le pronostic est plus favorable avec respectivement une médiane de survie globale de 8,3 mois et de 23,6 mois. Il est donc nécessaire d'adapter la stratégie thérapeutique en tenant compte du risque de toxicité neurocognitive des traitements focaux.

Le traitement des métastases cérébrales d'un cancer du sein RH+ repose actuellement sur les traitements focaux tels que la chirurgie et la radiothérapie. Le trastuzumab deruxtecan est actuellement la seule option thérapeutique systémique ayant démontré son efficacité sur les métastases cérébrales dans cette population en cas d'expression faible de HER2. Des essais étudiant l'efficacité cérébrale de nouvelles thérapies, telles que les inhibiteurs de CDK 4/6, les inhibiteurs de la voie PI3K-AKT-mTOR et les nouveaux inhibiteurs des récepteurs aux œstrogènes, sont attendus chez les patients avec un cancer du sein RH+ métastatique.

VU

Strasbourg, le 13/05/2024

Le président du jury de thèse

Professeur Thierry PETIT



VU et approuvé

Strasbourg, le 15 MAI 2024

Le Doyen de la faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA



## BIBLIOGRAPHIE

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cited 2024 Mar 21]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
2. SEER [Internet]. [cited 2023 Oct 9]. Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
3. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol*. 2015 Apr;143(4):471–8.
4. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403–10.
5. SEER [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
6. Quel est le mécanisme d'action des anti-CDK4/6 et pourquoi les associer à l'hormonothérapie ? | Dr Carole PFLUMIO, Pr Thierry PETIT [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-senologue/n-93-septembre-2021/quel-est-le-mecanisme-daction-desanti-cdk46-etpourquoi-lesassocieralhormonotherapie>
7. 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*. 2021 Dec;32(12):1475–95.
8. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–36.
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738–48.
10. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):942–50.
12. Company EL and. Lilly to Present Final Overall Survival Analysis from the MONARCH 3 Study of Verzenio® (abemaciclib) and Additional Results from Its Breast Cancer Portfolio at the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/lilly-to-present-final-overall-survival-analysis-from-the-monarch-3-study-of-verzenio-abemaciclib-and-additional-results-from-its-breast-cancer-portfolio-at-the-2023-san-antonio-breast-cancer-symposium-302005301.html>
13. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209–19.
14. PARSIFAL : fulvestrant-ou létrozole à égalité en première ligne en association avec un anti-CDK4 /6 CHICAGO 2020 - E-journal | Edimark.fr [Internet]. [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://www.edimark.fr/congres-scientifiques/chicago/2020/ej/dapres-le-congres>

virtuel-de-chicago/content/parsifal-fulvestrant-ou-letrozole-a-egalite-en-premiere-ligne-en-association-avec-un-anti-cdk4-6

15. MEDSIR. Prolonged PARSIFAL study shows no distinct differences at 5 years between palbociclib-letrozole and palbociclib-fulvestrant in HR[+]/HER2[-] advanced breast cancer [Internet]. [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/prolonged-parsifal-study-shows-no-distinct-differences-at-5-years-between-palbociclib-letrozole-and-palbociclib-fulvestrant-in-hrher2--advanced-breast-cancer-302007622.html>
16. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875–84.
17. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465–72.
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):514–24.
19. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):116–24.
20. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3308–14.
21. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):904–15.
22. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2022 Mar 1;28(5):851–9.
23. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 10;40(17\_suppl):LBA1003–LBA1003.
24. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):425–39.
25. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov

15;379(20):1926–36.

26. Gao M, Lu YS, Bin Mohd Mahidin E, Azim H, Eralp Y, Yap Y, et al. 16 Primary Results From the Randomized Phase II RIGHT Choice Trial of Premenopausal Patients With Aggressive HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Treated With Ribociclib + Endocrine Therapy vs Physician’s Choice Combination Chemotherapy. 2023 Apr 28;37:19–20.

27. Nunnery SE, Mayer IA. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1685–97.

28. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013 Oct;30(10):870–84.

29. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Dec;25(12):2357–62.

30. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2718–24.

31. Nichetti F, Marra A, Giorgi CA, Randon G, Scagnoli S, Angelis CD, et al. 337P Efficacy of everolimus plus exemestane in CDK 4/6 inhibitors-pretreated or naïve HR-positive/HER2-negative breast cancer patients: A secondary analysis of the EVERMET study. *Ann Oncol*. 2020 Sep 1;31:S382.

32. Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Dec 1;30(Suppl\_10):x3–11.

33. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929–40.

34. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):851–64.

35. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 1;388(22):2058–70.

36. Fribbens C, O’Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):2961–8.

37. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clin Cancer Res*. 2020 Oct 1;26(19):5172–7.

38. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, Rouge T de la M, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Nov 1;23(11):1367–77.

39. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1;2(10):1310–5.
40. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Oct;40(28):3246–56.
41. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
42. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753–63.
43. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1423–33.
44. Jassem J, Pieńkowski T, Płuzañska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrcic-Krmpotic Z, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1707–15.
45. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14):3114–21.
46. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):968–75.
47. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023 in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 21 Issue 6 (2023)* [Internet]. [cited 2024 Mar 27]. Available from: [https://jncn.org/configurable/content/journals\\$002fjncn\\$002f21\\$002f6\\$002farticle-p594.xml?t:ac=journals%24002fjncn%24002f21%24002f6%24002farticle-p594.xml](https://jncn.org/configurable/content/journals$002fjncn$002f21$002f6$002farticle-p594.xml?t:ac=journals%24002fjncn%24002f21%24002f6%24002farticle-p594.xml)
48. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *Eur J Cancer*. 2020 Apr 1;129:60–70.
49. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, Sahgal A, Pritchard KI, Jerzak KJ. Incidence of Brain Metastases in Nonmetastatic and Metastatic Breast Cancer: Is There a Role for Screening? *Clin Breast Cancer*. 2020 Feb;20(1):e54–64.
50. Darlix A, Louvel G, Fraise J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer*. 2019 Dec;121(12):991–1000.
51. Neman J, Termini J, Wilczynski S, Vaidehi N, Choy C, Kowolik CM, et al. Human breast cancer metastases to the brain display GABAergic properties in the neural niche. *Proc Natl*

Acad Sci U S A. 2014 Jan 21;111(3):984–9.

52. Sevenich L, Bowman RL, Mason SD, Quail DF, Rapaport F, Elie BT, et al. Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S. *Nat Cell Biol.* 2014 Sep;16(9):876–88.

53. Boire A, Zou Y, Shieh J, Macalinao DG, Pentsova E, Massagué J. Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis. *Cell.* 2017 Mar 9;168(6):1101-1113.e13.

54. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer.* 2020 Jan;20(1):26–41.

55. Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer.* 2021 Jan;124(1):142–55.

56. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134–41.

57. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485–9.

58. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040–8.

59. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1049–60.

60. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. Recommandations de l’Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* 2015 Feb 1;19(1):66–71.

61. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jul 26;316(4):401–9.

62. Sahgal A, Ruschin M, Ma L, Verbakel W, Larson D, Brown PD. Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues. *Neuro-Oncol.* 2017 Apr 1;19(suppl\_2):ii2–15.

63. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387–95.

64. 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.* 2020 Aug 10;38(23):2610–9.

65. Cortés Javier, Kim Sung-Bae, Chung Wei-Pang, Im Seock-Ah, Park Yeon Hee, Hegg Roberto, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 23;386(12):1143–54.

66. Michelon I, Vilbert M, Marinho AD, Castro CER, Dacoregio MI, Stecca C, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer

- brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2024 Feb;9(2):102233.
67. Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2020 Oct 15;26(20):5310–9.
68. [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 Sep;19(4):336–43.
69. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):419–25.
70. Pasquier D, Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, et al. Treatment and outcomes in patients with central nervous system metastases from breast cancer in the real-life ESME MBC cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2020 Jan;125:22–30.
71. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunhöffer T, Park-Simon TJ, Schmidt M, et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer*. 2018 Oct 1;102:1–9.
72. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018 Jun 1;96:17–24.
73. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 1;77(3):655–61.
74. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):510–4.
75. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):745–51.
76. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Mar 1;43(4):795–803.
77. Rades D, Dunst J, Schild SE. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 2008 May;184(5):251–5.
78. Bigot C. Pronostic des métastases cérébrales des cancers du sein HER2+: une étude rétrospective sur 10 ans : thèse présentée pour le diplôme d'État de docteur en médecine, diplôme d'État, mention oncologie, option : oncologie médicale. 2022. book.
79. Koniali L, Hadjisavvas A, Constantinidou A, Christodoulou K, Christou Y, Demetriou C, et al. Risk factors for breast cancer brain metastases: a systematic review. *Oncotarget*. 2020 Feb 11;11(6):650–69.
80. Wander SA, Han HS, Zangardi ML, Niemierko A, Mariotti V, Kim LSL, et al. Clinical Outcomes With Abemaciclib After Prior CDK4/6 Inhibitor Progression in Breast Cancer: A Multicenter Experience. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2021 Mar 24;1–8.

81. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):4004–13.
82. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor and Aromatase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024 Mar 21;JCO2301940.
83. Figura NB, Potluri TK, Mohammadi H, Oliver DE, Arrington JA, Robinson TJ, et al. CDK 4/6 inhibitors and stereotactic radiation in the management of hormone receptor positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(3):583–9.
84. Kubeczko M, Jarzab M, Krzywon A, Gräupner D, Polakiewicz-Gilowska A, Gabryś D. Efficacy of CDK 4/6 Inhibitors and Radiotherapy in Breast Cancer Patients with Brain Metastases. *J Clin Med*. 2023 Mar 4;12(5):2044.
85. Kim KN, Shah P, Clark A, Freedman GM, Dastgheyb S, Barsky AR, et al. Safety of cyclin-dependent kinase4/6 inhibitor combined with palliative radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2021 Dec;60:163–7.
86. Ippen FM, Grosch JK, Subramanian M, Kuter BM, Liederer BM, Plise EG, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway with the pan-Akt inhibitor GDC-0068 in PIK3CA-mutant breast cancer brain metastases. *Neuro-Oncol*. 2019 Nov 4;21(11):1401–11.
87. Diossy M, Reiniger L, Sztupinszki Z, Krzystanek M, Timms KM, Neff C, et al. Breast cancer brain metastases show increased levels of genomic aberration-based homologous recombination deficiency scores relative to their corresponding primary tumors. *Ann Oncol*. 2018 Sep;29(9):1948–54.
88. Litton JK, Ettl J, Hurvitz SA, Martin M, Roche H, Lee KH, et al. Clinical outcomes in patients (pts) with a history of central nervous system (CNS) metastases receiving talazoparib (TALA) or physician’s choice of chemotherapy (PCT) in the phase 3 EMBRACA trial. *J Clin Oncol*. 2021 May 20;39(15\_suppl):1090–1090.
89. Grinda T, Joyon N, Lusque A, Lefèvre S, Arnould L, Penault-Llorca F, et al. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Apr 16;7(1):41.
90. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jun 1;110(6):568–80.
91. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Estrogen/progesterone receptor and HER2 discordance between primary tumor and brain metastases in breast cancer and its effect on treatment and survival. *Neuro-Oncol*. 2020 Sep 29;22(9):1359–67.
92. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9–20.
93. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022 Sep;28(9):1840–7.
94. Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodríguez J, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system

involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro-Oncol.* 2023 Jan 5;25(1):157–66.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : SCHULTZ Prénom : Emilie

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

Signature originale :

À Strasbourg, le 14/05/2024

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

## **RÉSUMÉ :**

*Introduction :* La survenue de métastases cérébrales d'un cancer du sein hormono-dépendant (RH+) sans surexpression de HER2 (HER2-) représente un enjeu thérapeutique majeur face à la fréquence de ce sous-type histologique et au manque de thérapeutiques systémiques ayant une efficacité intra-cérébrale.

*Méthodes :* Les données clinico-radiologiques de patients suivis pour un cancer du sein RH+/HER2- métastatique cérébral ont été recueillies rétrospectivement. Le critère de jugement principal était la survie globale (SG). Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression (SSP) cérébrale et extra-cérébrale. L'objectif de l'étude était d'évaluer les données de survie de cette population et de mettre en évidence d'éventuels facteurs pronostiques afin de définir des catégories de risques.

*Résultats :* Quarante-deux patients ont été inclus entre janvier 2012 et décembre 2022, avec une durée médiane de suivi de 9,2 mois. La médiane de SG était de 8,83 mois (IC à 95% [6,97 – 11,33]). Les médianes de SSP cérébrale et extra-cérébrale étaient respectivement de 6,57 mois (IC à 95% [4,27 – 8,47]) et 4,17 mois (IC à 95% [3,07 – 5,73]). Un *performans status*  $\leq 1$  et la présence de métastases pulmonaires étaient associés à une amélioration statistiquement significative de la survie globale, tandis qu'un nombre de lignes thérapeutiques  $\geq 2$  avant le diagnostic des métastases cérébrales était associé à une diminution statistiquement significative de la survie globale. Un score pronostique a été créé à partir de ces variables, permettant de classer la population en 3 groupes de risque avec des médianes de survie globale de 1,63 mois dans le groupe à haut risque, 8,80 mois dans le groupe intermédiaire et 23,60 mois dans le groupe à bas risque.

*Conclusion :* Trois groupes de risques ont pu être mis en évidence à partir de la présence ou non de 3 variables facilement identifiables en pratique clinique dans une population de cancer du sein RH+ métastatique cérébral. Pour les patients susceptibles de survivre plusieurs années, il est nécessaire de réfléchir à la stratégie thérapeutique en tenant compte des effets neurocognitifs à long terme des traitements focaux. Pour les patients ayant un pronostic péjoratif, il est nécessaire d'initier des thérapeutiques d'action rapide tout en privilégiant la qualité de vie.

---

**Rubrique de classement :** Oncologie médicale

---

**Mots-clés :** Métastases cérébrales, cancer du sein, hormono-dépendant, données de survie

---

**Président :** Professeur Thierry PETIT, PU-PH

**Assesseurs :** Docteur Laura BENDER-SOMME, patricien de CLCC

Docteur Cécile BIGOT, assistante spécialiste de CLCC

Dr Clara LE FEVRE, patricien de CLCC

Professeur Michel VELTEN, PU-PH

---

**Adresse de l'auteur :** 23 rue Baldner, 67100 STRASBOURG