



HAL
open science

Chimiothérapie par sels de platine dans les cancers du sein métastatiques HER2-négatif: impact sur la survie - Analyse de la cohorte ESME

Joséphine Pignon

► **To cite this version:**

Joséphine Pignon. Chimiothérapie par sels de platine dans les cancers du sein métastatiques HER2-négatif: impact sur la survie - Analyse de la cohorte ESME. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03206598

HAL Id: dumas-03206598

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03206598>

Submitted on 23 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Chimiothérapie par sels de platine dans les cancers du sein métastatiques
HER2-négatif : impact sur la survie - Analyse de la cohorte ESME**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE
MARSEILLE**

Le 16 Avril 2021

Par Madame Joséphine PIGNON

Née le 26 octobre 1991 à Boulogne-sur-Mer (62)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony

Président

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Assesseur

Madame le Docteur VICIER Cécile

Directeur

Monsieur le Docteur SABATIER Renaud

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Chimiothérapie par sels de platine dans les cancers du sein métastatiques
HER2-négatif : impact sur la survie - Analyse de la cohorte ESME**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE
MARSEILLE**

Le 16 Avril 2021

Par Madame Joséphine PIGNON

Née le 26 octobre 1991 à Boulogne-sur-Mer (62)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony

Président

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Assesseur

Madame le Docteur VICIER Cécile

Directeur

Monsieur le Docteur SABATIER Renaud

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967 MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974 MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975 MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976 MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977 MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978 M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980 MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981 MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982 M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985 MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986 MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
 DARIEL Anne (MCU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS aux membres de mon Jury

A mon Maître et Président du jury, **Monsieur le Pr Goncalves,**

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Vos enseignements, vos conseils, votre disponibilité, ainsi que votre sensibilité à l'égard de chacun forcent l'admiration. Veuillez trouver dans ce travail la marque de mon profond respect. Merci pour votre aide tout au long de mon parcours, pour votre investissement et engagement pour les internes. Je serai très honorée de travailler à l'Institut Paoli-Calmettes.

Au Docteur Sabatier,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de Thèse. Nous avons peu travaillé ensemble, cependant votre investissement dans l'encadrement des internes est connu et reconnu. J'espère avoir la chance de travailler avec vous dans l'avenir.

Au Professeur Chinot

Je vous remercie d'avoir accepté de faire parti de ce jury de thèse, même si c'est loin de votre domaine de prédilection. Je garde de mon stage en neuro-oncologie un souvenir mémorable. J'ai un grand respect pour vous. Pour ma vie professionnelle permettez que je m'inspire de votre humanité et de votre sens de l'humour. Je n'oublierai pas d'installer un lit de camp dans mon bureau !

A ma directrice de thèse, **Madame le Docteur Vicier, Cécile**

Depuis une rencontre originale autour d'un « thé » à minuit à Madrid dans le même lit, tu m'as toujours épaulée. Mais sache que j'aurai encore besoin d'être rassurée, entourée, chouchoutée pendant encore longtemps ! Tes conseils restent indispensables. Vivement les jours meilleurs pour reprendre notre rituel : baignade, bière et papotage.

Merci à **Monsieur Ludovic Gauthier**, pour sa patience devant mon ignorance statistique.

REMERCIEMENTS à THE famille, parce que, même loin, j'ai beaucoup de chance de vous avoir tous!

Poun, ma « parent thèse » vitale. Toujours là où je ne t'attends pas. Habitée à devoir deviner tes sentiments, j'ai ressenti ta grande fierté aux résultats de P1. Merci d'avoir largement contribué à ce que je suis devenue. Merci d'avoir été présent dans les moments intenses de nos vies à tous les deux (Egypte, Corée, Sicile et d'autres à venir). Poun, si j'étais un homme : je serais capitaine !

Moun, sans qui rien n'aurait été possible ! Si je ne flanche « presque » jamais c'est grâce à ma moun et son petit cœur ! Que te dire puisque tu es dans ma tête. Avec ta patience sans limite, ton humour vital et ton grain de folie : tu es mon « haut » quotidien ! Ma maman et moi, c'est une histoire ... ??

Toinou, j'veux tout com'Toinou : le monde jusqu'au bout ! Nouvel an tu sacrifies pour ta petite sœur chérie. Podcast : Peste Tuberculose : pour ta sœur en overdose ! Toujours là, tu me rassures, quand je me lance dans l'aventure. Tu mets tout ton cœur pour le bonheur de ta petite sœur. Toi à Mada, Rosie à Biarritz et moi à Marseille, mais.... On est d'Boulogne, on est boules au nez !!

Rosie, voici ton poème : ma ~~petite~~ grande ma sœur chérie, ma sœur Archi. Ma confidente depuis toujours. Tu l'avais promis : tous les weekends tu es rentrée, me faire mille baisers, me parler, m'apaiser. Toi qui même avec un Covid qui stoppe le monde, déménages, crées un collectif, refais un appart, fais un bébé ! Comme toujours tu m'ouvres la voie avec quelques années d'avance... Archi extraordinaire !

Laet, merci d'avoir accueilli un petit boulet pendant un an dans ton loft parisien. Mes confs, tu m'as obligé à les sécher parfois, tu avais besoin de papoter de te confier... J'inverse les rôles peut-être ? Quelle patience de m'avoir supportée ! Merci !

Ben, spécialiste de l'incruste dans les weekends romantiques, sache que depuis, tu es mon bof préféré ! Tié la famille !

Gaspard, mon premier patient, qui m'a cru Docteur avant que je ne le sois ! Stylé non ?

Ellie, merci d'être mon petit bonheur de fin d'internat, sans même t'en rendre compte !

Adam, mon petit frère surprise, merci d'être arrivé juste à temps pour consoler papa et maman ! A toi tout seul tu as fait bouger les frontières de mon cœur.

Nounou (en or) Tonton (en argent), vous avez supporté avec amour mes petites crises existentielles de toute ma vie d'enfant. Vos bulles sont encore indispensables aujourd'hui, merci, merci, merci !

Pajo, Mannad, vous avez cru en moi depuis que je suis toute petite, en toute objectivité bien sûr ! Vos encouragements m'ont beaucoup aidée, merci !

Papa i, Mama i, des petits restos, des allers-retours Robecq-Doullens en urgence, des baby sitting quand mes parents m'abandonnaient ! Vous avez assuré, merci !

Lisou, un problème Joséphine = une solution Lise ! Eh oui je t'appelle dans les coups durs depuis... toujours !! Tu m'écoutes, me rassures et je repars. Merci !!

Cédric, tes p'tits bateaux qui vont sur l'eau m'ont fait sortir la tête de l'eau ! Merci ! Comme toi j'ai choisi la mer mais pas Ambleteuse : Marseille !

Za, s'il te plait, puis-je encore t'appeler, comme quand j'étais petite pour que tu soignes à distance mes grands problèmes « existentiels » ?

Marraine et Pascal, le fuck Pascalien de janvier 2010 est entré au patrimoine familial Beufé/Pignon ! Il est aussi indispensable que l'épaulé bienveillante de marraine Mimi créée pour la P1 de Maman.

Tonti, mon éducation œnologique reste à faire, t'inquiète tu me la feras au Rayol ! Ala... deli... delo !

Véro, merci ma maman 2 de la terminale, désespérée de me voir en tongs en janvier ...

Mes couz adorés, préférés : vous avez largement contribué à ce que je suis devenue, merci pour nos superbes vacances au Rayol, en Espagne, à Hardelot, à Biarritz et à Ambleteuse ! Je ne changerai jamais ma messagerie insupportable, même si je deviens Docteur !

A la familia Marina, gracias a los famosos brindis de año nuevo y a los hermosos canticos rusos y himnos de Ocharan ! Dentro de quince años soy bilingue ...

Dolo, te agradezco toda tu energia que transmites ! y sobre todo de haberme dado tu mejor obra de arte ... Luis !

Juan, dentro de poco se me pasa el mareo en el mar, salida prevista en el 2100 para la transatlantica. Va a faltar un druida ...

REMERCIEMENTS à mes collègues et amis

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai pu croiser à chaque semestre ! Merci à toutes les infirmières, aides-soignantes, secrétaires, c'est un réel plaisir de travailler avec vous tous !

Merci à tous mes patients, rien n'est jamais gagné, rien n'est jamais perdu, vous me le prouvez tous les jours. Vous êtes mes héros !

Merci à tous mes co-internes d'avoir rendu ces cinq années si intenses !

Simon, tu es mon mentor de l'internat. Merci ! J'aimerais devenir un « Dr Simon » !

Brice, Allo Brice ? J'ai un problème ! Merci de me répéter quotidiennement que la vie est super, d'être motivé pour deux, de ne jamais dire non. J'espère travailler avec toi encore longtemps.

Myriam, merci pour ta bonne humeur en toutes circonstances et pour ces défis de Monte Cristo relevés haut la main !

Essia, mes deux prochaines années seront donc ponctuées de pauses thé ? j'ai hâte de bosser avec toi !

Philippe, merci pour ta douceur au quotidien et le Djoudjou que je compte exploiter à fond !

Mathilde, malgré notre guigne commune ... je suis très chanceuse de pouvoir bosser avec toi ces deux prochaines années !

Elika, merci pour ton sourire et ta bonne humeur en toutes circonstances.

Elsa, parce qu'avec toi l'internat fût musical et funky ! Merci d'avoir supporté mes moments de stress sans broncher...

Axel, merci pour ce semestre nordique de décompensation intense

Coline, continuons les courses et les confidences jusqu'à notre Bonne Mère !

Rakanou, après cette séparation difficile, je ne tarderai pas à venir te voir au Canada, merci pour toutes tes petites attentions pendant ces cinq années !

Domi, merci d'avoir été là depuis les confs parisiennes puis pendant tout l'internat jusqu'à notre « peut-être » bureau commun pimpé !

Aurette, Nath, mes « papa-maman » du début à la fin de l'internat ! Malgré votre acharnement, je pense que pour les gestes c'est peine perdue ...

Dr Capodano, Dr Gravis, les Wonder Women de l'oncologie, vous m'avez apporté beaucoup durant ces cinq ans, merci !

Dr Rousseau, Maud, Cécile, je garde de mon stage en OM3 un souvenir mémorable, je vais appliquer à la lettre vos précieux conseils !

Claire, Mathilda, Tim, merci de m'avoir tant épaulée sur cette dernière ligne droite. J'espère poursuivre nos bonnes résolutions jusqu'aux J.O., « au top » ! Merci à tout le service d'anapath d'avoir supporté mon stress pendant ces six derniers mois.

Paul, silence on tourne ! Dans les cabanes du Rayol, dans les capitales d'Europe, dans la rue du Coteau ! Nos 400 coups, nos jeux d'enfants, nos concerts sur la plage, notre coloc, nos réussites, il n'y aura pas de clap de fin ! Merci **Agathe**, merci pour ta bonne humeur en toutes circonstances !

Marion, parce qu'avec toi la vie est une comédie musicale : pigeon, boudin ... rue Saint Jacques, des secrets bien gardés, nouvel an parisien, des chansons inventées... Tu es mon coup de foudre de P1, ma coloquinette en or !!

Nana, ma « globe trotteuse ». De Amiens, à Marseille, en passant par la Réunion, tu as toujours su sécher les larmes de tous mes chagrins. Tu me drives et me rassures. Pour être sûre de ne pas te perdre : j'ai demandé à Marseille de t'adopter.

Clairette, une amie haut de gamme ! De la P1 à la D4 collée serrée, je suis en manque de goûter au Saint-Moret, de soirée Disney et de Baptou en trompette sur la gauche ...

Anne-cloche, je m'inspire de toi pour ton côté superwoman, tout en même temps : travail, bébé, ferme, soirées... et même chasse ! Je ne suis pas certaine de réussir à te ressembler.

Alex, tous les ans au nouvel an j'attends LE sms, celui de mon coéquipier de voyage, de mon acolyte philosophe, de cet ami brillant qui me manque trop souvent ! A quand notre prochain Vietnam ?

Marion, Louise, Giulia, Grégoire : le Baobar d'Amiens ça vous parle ? Nos soirées d'externat jusqu'au bout de la nuit ? Ça me manque, pas vous ?

Antoine et Clément « grosses joues », maîtres de conf hors du commun, vous m'avez « presque » tout appris !

François, Franky mon pote non médical, plutôt médiéval. Souvenirs scolaires, liaison épistolaire. Nos duos de saxo de l'option musique résonnent encore jusqu'à Marseille !

La team-One : vous êtes ma famille d'adoption, celle que j'ai choisie et construite sur des bases solides : tout a commencé dans des soirées karaoké « parfois » alcoolisées...

Hugo, que deviendrais-je sans ton côté excessif à l'extrême et ton humour déjanté qui font disparaître par magie toutes mes petites misères quotidiennes ? Ne change rien, surtout pas **Pierre** !

Clara, nous deux c'est contre le reste du monde !! Crises de panique, hyperactivité, excessivité, tu acceptes de tout partager avec moi ! Pour une vie exceptionnelle : amie exceptionnelle !

Diane, ma force tranquille et ma pointe d'originalité. Avec toi le thé devient philosophie. Poursuivons nos dînettes à vie !

Léa, les déferlantes en chaleur, l'IPC, la maladie marocaine, Barcelone sans respect, j'espère vivre encore 1000 fois ça !

Maelle, qu'est-ce qu'on a grandi depuis notre première rencontre ! Même après ta grande trahison, nous resterons pour le monde Maelle et Joséphine.

Claire, je ne me laisserai jamais de nos conversations-remise en question sur la route du ski. Tu es mon amie en or ! **Gio**, jo ? merci pour toutes tes petites attentions, toujours.

Su u u u z i i i e, on écrit sur les murs le nom de ceux qu'on aime ! Et je me demande si cet amour aura un lendemain ... donc reviens maintenant, ça suffit !

Raph, thèse, antithèse, fou thèse ! Merci de refaire le monde quotidiennement pour nous tous.

Mahmoud, merci de n'avoir pas de thèse, pas de permis ! A quoi ressembleraient mes soirées sans le fameux FIN marrhmoudesque !!

Bismuth, OK google ? Merci de m'apporter un peu de culture et de curiosité dans ce monde de brut !

Bermu, merci pour ta motivation sans limite et tes séances de renforcement positif indispensables !

Estelle tu es la First, celle rencontrée dans le train lors de notre grand départ pour Marseille. Nous avons une amie commune de soirée : Aïcha ! **Mathilde** merci pour ces allers-retours à Nord, toujours au top de la forme, et **Camille**... Camille ? un pisco à Cuzco ? **Pitch**, merci pour ton humour décalé et ta passion tuning !

Billy Bob, de la soirée, Cumbia à Mompiche, au quotidien ou en road trip, tu acceptes de TOUT vivre avec moi, mes exigences, mes crises existentielles, nos projets et défis les plus fous ! Merci de faire de chaque instant de ma vie un moment exceptionnel !

J'ai choisi ce métier pour tout **LAURE** du monde.

**Chimiothérapie par sels de platine dans les cancers du sein métastatiques HER2-négatif :
impact sur la survie - Analyse de la cohorte ESME**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
I. Epidémiologie	6
II. Le sein	8
III. Classification	10
III.1. Classification histologique	10
III.2. Classification immunohistochimique : récepteurs hormonaux et HER2.	14
III.3. Classification moléculaire	16
IV. Facteurs pronostiques des cancers du sein métastatiques	19
V. Prise en charge du cancer du sein métastatique HER2-négatif	19
V.1. Le traitement des cancers du sein métastatiques RH +	20
V.1.1. Le concept d'hormonothérapie	20
V.1.2. L'hormonothérapie dans le cancer du sein avancé RH+	22
V.1.3. L'hormonorésistance	23
V.1.3.1. Mécanisme de résistance : la voie PI3K/AKT/mTOR	24
V.1.3.2. Mécanisme de résistance : les Cyclin Dependent Kinases (CDK)	25
V.1.3.3. Les inhibiteurs de PI3K	27
V.1.4. La chimiothérapie dans le cancer du sein avancé RH+	28
V.2. Le traitement des cancers du sein métastatiques triple négatifs (CSTN).....	29
VI. Sous-groupe BRCA (BReast CAncer) muté / Défaut de Recombinaison homologue...	32
VII. Les sels de platine	35
OBJECTIFS DE L'ETUDE	38
Objectif principal de l'étude	38
Objectifs secondaires de l'étude	38

PATIENTS ET METHODES	39
I. Design de l'étude	39
II. Base de données ESME	39
II.1. Critères de sélection ESME.....	39
II.2. Période de sélection.....	39
II.3. Source des données	40
II.4. Processus de sélection des patients.....	40
II.5. Gestion des données.....	41
II.6. Contrôle qualité	42
II.7. Données recueillies	42
III. Population de l'étude	43
IV. Groupes de traitement	43
V. Données recueillies pour l'étude	44
VI. Critères d'évaluation	45
VII. Méthodes statistiques	45
 RESULTATS	 50
I. Groupes de traitement – Flow charts	50
I.1. Le sous-groupe « triple négatif ».....	54
I.2. Le sous-groupe « BRCA muté »	57
II. Caractéristiques des patients	61
II.1. Pour la population globale HER2-négatif	61
II.2. Dans le sous-groupe triple négatif (CSTN).....	65
II.3. Dans le sous-groupe des patients présentant une mutation germinale de BRCA.....	68
III. Résultats de survie : impact du platine en analyse univariée	71
IV. Survie sans progression (PFS) selon la ligne : en L1 (PFS 1), en L2 (PFS 2), en L3 (PFS 3)	75
V. Résultats de survie : analyse multivariée	80
VI. Courbes de survie ajustées	81
 DISCUSSION	 85
 CONCLUSION	 90
 BIBLIOGRAPHIE	 91
 ANNEXES	 100
ANNEXE 1. Courbes de survie : analyse univariée, pour la population RH +.....	100
ANNEXE 2. Les facteurs pronostiques pour la population HER2-Négatif.....	102
ANNEXE 3. Les courbes de PFS, après ajustement par score de propension.....	106

Table des tableaux et figures

Figure 1.	Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus courants en 2020 dans le monde, chez la femme	6
Figure 2.	Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France métropolitaine entre 1990 et 2018	7
Figure 3.	Structure du sein	8
Figure 4.	Schéma d'une coupe transversale d'une alvéole mammaire.....	9
Figure 5.	Représentation du cancer du sein canalaire In situ et Infiltrant	10
Figure 6.	Les différents sous-types d'adénocarcinome mammaire	11
Figure 7.	Classification pTNM des cancers du sein par l'AJCC 2018.....	12
Tableau 8.	Classification par stade des tumeurs par l'AJCC	13
Figure 9.	Grade 1 à 3 des carcinomes mammaires.....	13
Figure 10.	Les récepteurs hormonaux en immunohistochimie.....	14
Figure 11.	Algorithme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon les recommandations de l'ASCO 2018.....	15
Figure 12.	Classification moléculaire des cancers du sein	16
Tableau 13	Caractéristiques des sous-types moléculaires des cancers du sein	17
Figure 14.	Sites préférentiels de dissémination métastatique selon le sous-type tumoral	18
Figure 15.	Synthèse simplifiée des Œstrogènes et cibles de l'hormonothérapie	21
Tableau 16.	Définition clinique de la résistance à l'hormonothérapie	23
Figure 17.	Interaction des voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR et le récepteur à l'œstrogène	24
Figure 18.	Mécanisme d'action des CDK4/6 inhibiteurs dans le cancer du sein	25
Tableau 19.	Etudes des CDK4/6 inhibiteurs en première ligne.....	26
Figure 20.	Historique du développement de l'hormonothérapie dans le cancer du sein	27
Figure 21.	Spectre des cancers du sein triple négatifs	29
Figure 22.	Comparaison des survies sans récurrence et globales entre les CSTN et non CSTN	30
Figure 23.	Domages à l'ADN et mécanismes de réparation.....	32
Figure 24.	Mécanisme de réparation de l'ADN et inhibiteurs de PARP	34
Figure 25.	Flow chart de la population analysée.....	50
Figure 26.	Flow chart : Première ligne, population HER2-négatif / Molécules utilisées.....	51
Figure 27.	Flow chart : Deuxième ligne, population HER2-négatif / Molécules utilisées.	52
Figure 28.	Flow chart : Troisième ligne, population HER2-négatif / Molécules utilisées.....	53
Figure 29.	Flow chart : Première ligne, population Triple négative / Molécules utilisées.	54
Figure 30.	Flow chart : Deuxième ligne, population Triple négative / Molécules utilisées.....	55
Figure 31.	Flow chart : Troisième ligne, population Triple négative / Molécules utilisées.....	56
Figure 32.	Flow chart : Première ligne, population BRCA muté / Molécules utilisées.....	57

Figure 33.	Flow chart : Deuxième ligne, population BRCA muté / Molécules utilisées.	58
Figure 34.	Flow chart : Troisième ligne, population BRCA muté / Molécules utilisées.....	59
Tableau 35.	Caractéristiques initiales de la population HER2-négatif, en L1.....	62
Tableau 36.	Caractéristiques initiales de la population HER2-négatif, en L2.....	63
Tableau 37.	Caractéristiques initiales de la population HER2-négatif, en L3.....	64
Tableau 38.	Caractéristiques initiales du sous-groupe Triple négatif, en L1.....	65
Tableau 39.	Caractéristiques initiales du sous-groupe Triple négatif, en L2.....	66
Tableau 40.	Caractéristiques initiales du sous-groupe Triple négatif, en L3.....	67
Tableau 41.	Caractéristiques initiales du sous-groupe BRCA muté, en L1.....	68
Tableau 42.	Caractéristiques initiales du sous-groupe BRCA muté, en L2.....	69
Tableau 43.	Caractéristiques initiales du sous-groupe BRCA muté, en L3.....	70
Figure 44.	Courbes de survie globale en analyse univariée, pour la population HER2-négatif	72
Figure 45.	Courbes de survie globale en analyse univariée, pour la population TN.	73
Figure 46.	Courbes de survie globale en analyse univariée, pour la population BRCA.....	74
Figure 47.	Courbes de survie sans progression en analyse univariée, pour la population HER2-négatif	76
Figure 48.	Courbes de survie sans progression en analyse univariée, pour la population TN.....	77
Figure 49.	Courbes de survie sans progression en analyse univariée, pour la population BRCA muté,	78
Tableau 50.	Synthèse : Durées médianes de survie globale et de survie sans progression	79
Tableau 51.	Synthèse de l'analyse multivariée pour le critère « traitement par sels de platine ».....	81
Figure 52.	Courbe de survie globale ajustée pour la population HER2-négatif	82
Figure 53.	Courbe de survie globale ajustée pour la population TN	83
Figure 54.	Courbe de survie globale ajustée pour la population BRCA muté.	84
Figure 55.	Courbes de survie globale (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour le sous-groupe RH+/HER2-négatif	100
Figure 56.	Courbes de survie sans progression (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour le sous- groupe RH+/HER2-négatif.....	101
Tableau 57.	Analyse multivariée : facteurs pronostiques significatifs pour la population HER2-Négatif.	103
Tableau 58.	Analyse multivariée : facteurs pronostiques significatifs pour le sous-groupe TN.	104
Tableau 59.	Analyse multivariée : facteurs pronostiques significatifs pour le sous-groupe BRCA.....	105
Figure 60.	Courbe de PFS ajustée pour la population HER2-négatif.	107
Figure 61.	Courbe de PFS ajustée pour la population TN	107
Figure 62.	Courbe de PFS ajustée pour la population BRCA muté.	108

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DesoxyriboNucléique
AJCC : de l'anglais American Joint Committee on Cancer
ASCO : de l'anglais American Society of Clinical Oncology
BRCA : de l'anglais BReast CAncer
CDK : de l'anglais Cyclin Dependant Kinase
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
CQ : Contrôle-Qualité
CSM : Cancer du Sein Métastatique
CSTN : Cancer du Sein Triple Négatif
eCRF : Formulaire électronique de Rapport de Cas
ESME : de l'anglais Epidemiological Strategy and Medical Economics
FSH : Hormone folliculo-stimulante, de l'anglais Follicle Stimulating Hormone
HIS : Hybridation in situ
HR : de l'anglais Hazard Ratio
HRD : de l'anglais Homologous Recombination Deficiency
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut National du Cancer
LAR : de l'anglais Luminal Androgen Receptor
LH : Hormone lutéinisante, de l'anglais Luteinizing Hormone
LH-RH : Luteizing Hormone-Releasing hormone
NCCN : de l'anglais Nomenclature Committee on Cell Death
NST : Carcinomes infiltrants sont de type non spécifique, de l'anglais : No Special Type
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PARP : Poly ADP-Ribose Polymérase
PS : Performance Status
RA : Récepteur aux androgènes
RE : Récepteur aux œstrogènes
RH : Récepteurs Hormonaux
RP : Récepteur à la progestérone
SAS : de l'anglais : Statistical Analysis System
SBR : grade de Scarff Bloom et Richardson
SERDs : de l'anglais Selective Estrogen Receptor Degradation
SERMs : de l'anglais Selective Estrogen Receptor Modulator
SG : Survie Globale
SSP : Survie Sans Progression
TN : Triple Négatif
UICC : Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION

I. Epidémiologie

Le cancer du sein est un enjeu de santé publique puisqu'il représente le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde devant le cancer colorectal et le cancer du poumon (1). Bien que l'incidence et la mortalité par cancer du sein tendent à diminuer ces dernières années, grâce à une détection précoce et des traitements de plus en plus adaptés, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme.

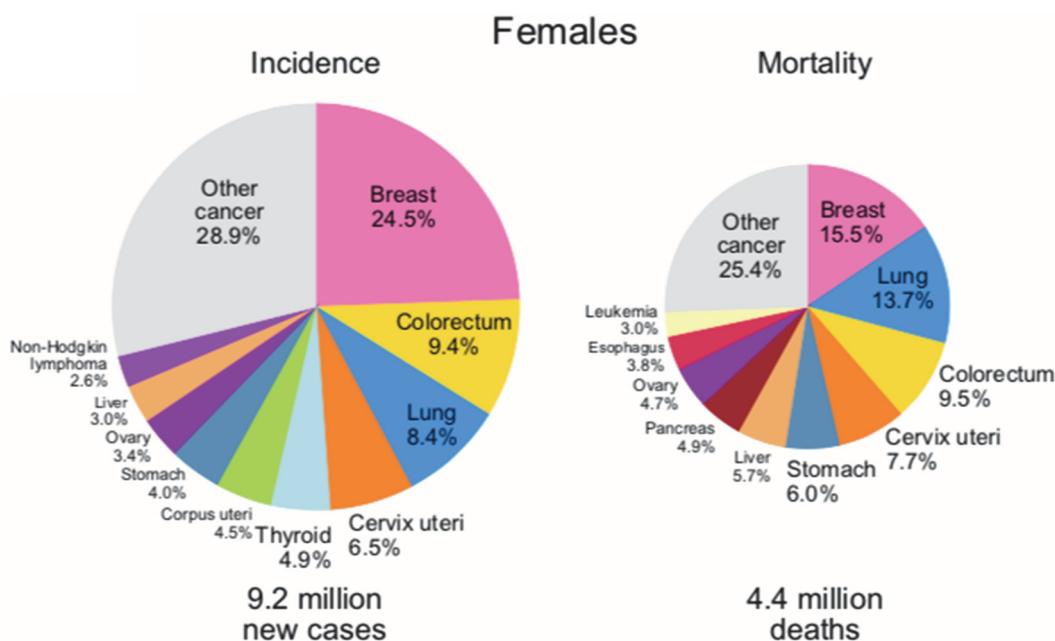


Figure 1. Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus courants en 2020 dans le monde, chez la femme (1).

En France, selon les données de l'Institut National du Cancer (INCa), en 30 ans, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé. Il est passé de 30 000 cas annuels en 1990 à 58 459 en 2018, soit +1,1 % par an en moyenne. Près de 12 000 décès ont été recensés la même année (14% des décès féminins par cancer)(2). Néanmoins, le taux de mortalité diminue d'année en année (Figure 1). La survie nette standardisée sur l'âge est de 87% à 5 ans et de 76% à 10 ans. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et au décès de 74 ans.

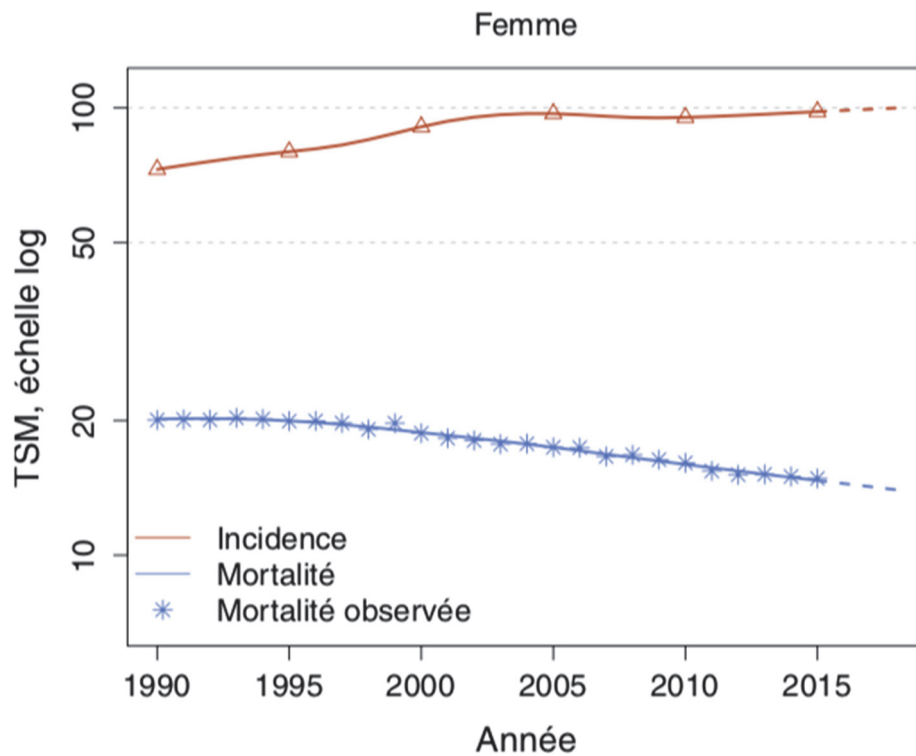


Figure 2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France métropolitaine entre 1990 et 2018 (Volume 1- Tumeurs solides INCa).

Chez les patientes présentant un cancer du sein initialement localisé, 20 à 50% développeront une rechute à distance. Au diagnostic, dans 5 à 10% des cas, le cancer est d'emblée localement avancé non résecable ou métastatique (3) (4). Une fois métastatique, le cancer du sein est généralement considéré comme une maladie incurable. Les principaux objectifs thérapeutiques sont donc le contrôle des symptômes et l'amélioration de la survie, et ce, avec le minimum de toxicités afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible pour chaque patiente.

Avant les années 1970, la médiane de survie globale pour les patientes présentant un cancer du sein métastatique était de 12 mois. Progressivement, celle-ci augmente jusqu'à atteindre 20 mois dans les années 1990. Aujourd'hui le cancer du sein avancé a une médiane de survie globale d'environ 40 mois avec une grande différence selon le sous type : environ 42 mois pour les cancers hormonodépendants et près de 60 mois pour les cancers HER2-positifs versus 14 mois pour les cancers triple négatifs. (5)

II. Le sein

Le sein est composé de différentes structures :

- la peau, comprenant le mamelon et l'aréole
- la glande mammaire
- la graisse
- le tissu conjonctif de soutien : contenant les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques, et les nerfs.

La glande mammaire est divisée en quinze à vingt lobes, chacun composé de lobules, eux-mêmes composés d'acini et de canaux intralobulaires. Ces derniers se drainent dans les canaux galactophores au niveau du mamelon.

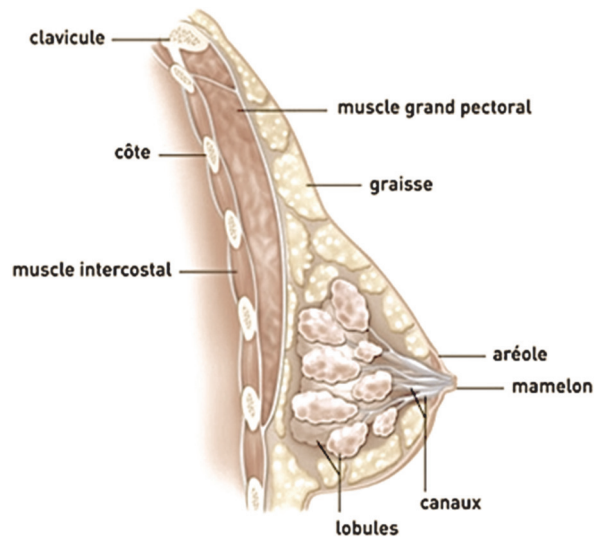


Figure 3. Structure du sein (Source INCa).

Ces canaux excréteurs comprennent deux couches cellulaires :

- la couche externe composée de cellules myoépithéliales
- la couche interne composée de cellules mucosécrétantes

Ces canaux sont limités en-dehors par la membrane basale.

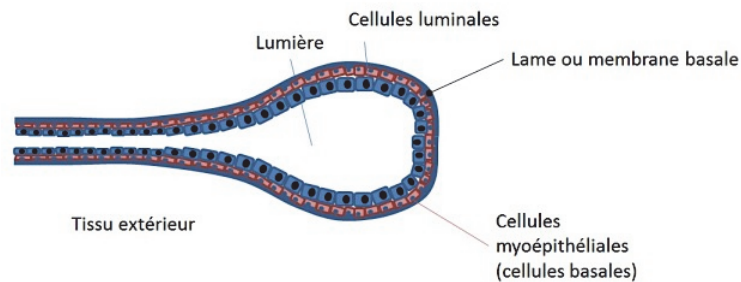


Figure 4. Schéma d'une coupe transversale d'une alvéole mammaire.

Le tissu mammaire est influencé par des hormones : l'œstrogène et la progestérone. Elles sont produites en quantité variable tout au long de la vie (puberté, grossesse, allaitement).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Outre le sexe (plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes), les facteurs de risque les plus importants sont :

- l'âge : l'incidence augmente après 30 ans avec un pic entre 50 et 74 ans
- les antécédents personnels de certaines maladies cancéreuses (sein, ovaire, endomètre)
- les antécédents familiaux de cancers liés (sein, ovaire)
- la prédisposition génétique (en particulier les gènes *BRCA1* et *2*)
- l'exposition aux œstrogènes endogènes ou exogènes
- les antécédents d'hyperplasie atypique
- les radiations ionisantes
- l'obésité, l'activité physique limitée et la consommation d'alcool (6).

III. Classification

III.1. Classification histologique

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. La classification histologique divise les tumeurs en deux catégories :

- Les cancers **in situ** (non infiltrant) : lorsque les cellules cancéreuses se trouvent à l'intérieur des canaux ou lobules sans franchissement de la membrane basale.
- Les cancers **infiltrants** : lorsque la prolifération tumorale dépasse la membrane basale et infiltre le tissu environnant, permettant l'invasion des vaisseaux sanguins et des canaux lymphatiques adjacents.

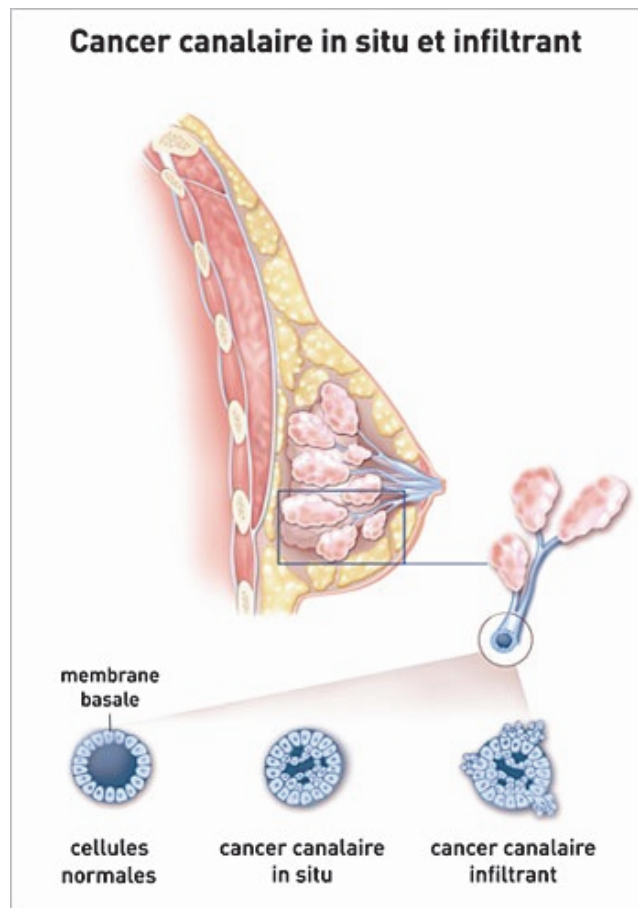


Figure 5. Représentation du cancer du sein canalaire In situ et Infiltrant (d'après INCa, 2016).

D'après la classification de l'OMS 2017 :

- 75 % des carcinomes infiltrants sont de type non spécifique (NST) : anciennement appelés carcinomes canaux infiltrants
- 5 à 15% sont des carcinomes lobulaires infiltrants
- 1 à 5% sont des carcinomes médullaires
- On retrouve plus rarement des carcinomes tubuleux, mucineux, cylindromes.

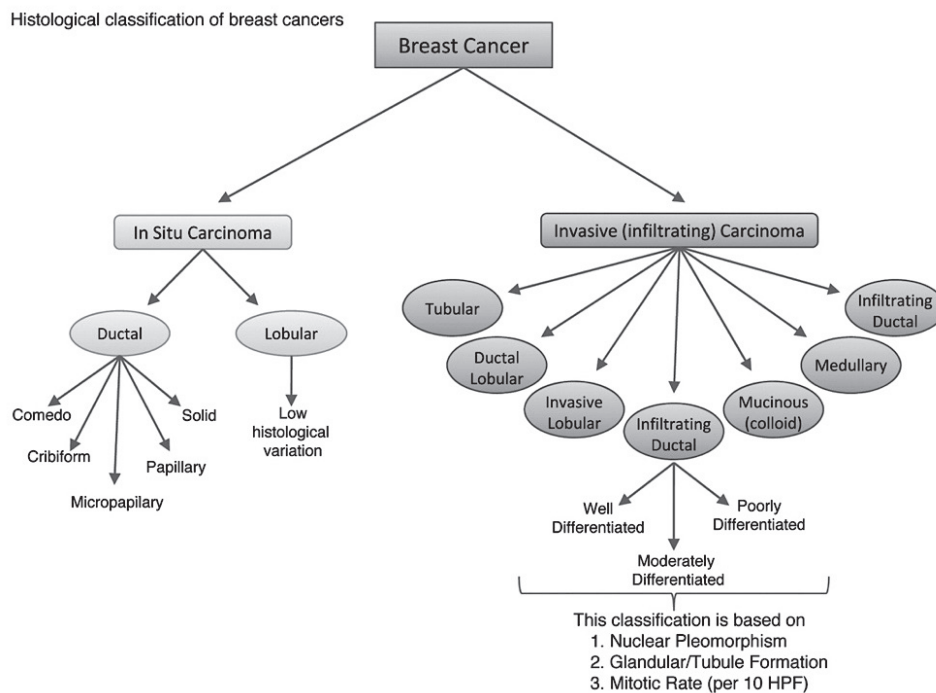


Figure 6. Les différents sous-types d'adénocarcinome mammaire (Malhotra et al., 2010 (7)).

Lorsque le diagnostic de cancer est confirmé, la stratégie thérapeutique est guidée par le stade de la maladie et par les facteurs pronostiques :

- Le stade de la tumeur est défini par la classification TNM 8^{ème} édition (Tumor, Nodes, Metastasis), établie par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Elle est basée sur trois critères :
 - T : Taille et infiltration de la tumeur : de Tx (tumeur non évaluable) à T4
 - N : Ganglions lymphatiques envahis ou non : de Nx (non évaluable) à N3
 - M : Métastases ou non de M0 (absence) à M1 (présence)

T	Extension locale
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T1mic	≤ 1 mm
T1a	1 mm < T ≤ 5 mm
T1b	5 mm < T ≤ 1 cm
T1c	1 cm < T ≤ 2 cm
T2	2 cm < T ≤ 5 cm
T3	T > 5 cm
T4	Quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Œdème ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation
T4c	T4a + t4b
T4d	Cancer inflammatoire
N	Extension régionale – Ganglions
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pn1a + pn1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
M	Extension à distance – Métastases
Mx	La présence de métastases à distance ne peut être évaluée
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)

Figure 7. Classification pTNM (pathological Tumor Node Metastasis) des cancers du sein par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018.

Stade	Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastases (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1(y compris T1mi)	N0	M0
IB	T0,T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 8. Classification par stade des tumeurs par l’AJCC, 8^{ème} édition (8).

- Les facteurs pronostiques histologiques :
 - Le grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) révisé par Ellis et Elston (EE) en 1991 : évalue l’agressivité des tumeurs infiltrantes (9). Il est obtenu par l’addition de trois critères : la différenciation tubulo-glandulaire de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et le compte des mitoses. Le grade histologique est classé en trois niveaux d’agressivité : I - faible, II - intermédiaire, III – forte.

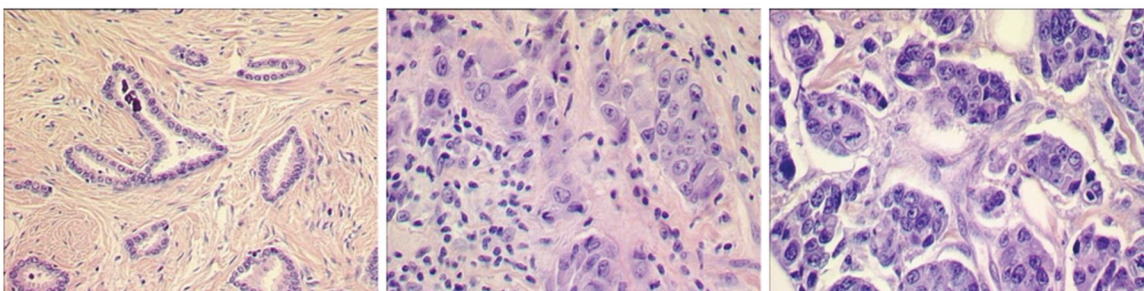


Figure 9. Grade 1 à 3 des carcinomes mammaires d’après Eltson et Ellis, 1991.

- Les embolus vasculaires péri-tumoraux : présence d’amas carcinomateux dans la lumière de vaisseaux lymphatiques ou sanguins péri-tumoraux
- L’évaluation du Ki67 (protéine nucléaire) : marqueur de la prolifération cellulaire : un indice de ki67 > 14% selon le consensus de Saint Gallen est associé à un pronostic plus sombre. En France on utilise un seuil à 20%.

III.2. Classification immunohistochimique : récepteurs hormonaux et HER2.

L'expression par la tumeur des récepteurs hormonaux (RH) est systématiquement recherchée par technique d'immunohistochimie (IHC) devant tout diagnostic de cancer infiltrant du sein. Les cellules tumorales peuvent présenter dans leurs noyaux des récepteurs aux hormones circulantes.

- Le récepteur aux œstrogènes (RE) est un récepteur nucléaire agissant comme un facteur de transcription. Il est activé par l'œstrogène. L'IHC quantifie le marquage nucléaire via des anticorps. Le résultat est exprimé en pourcentage et en intensité de marquage. En France, une tumeur est considérée RE+ à partir du moment où plus de 10% des cellules cancéreuses expriment le récepteur aux œstrogènes en IHC. Le seuil de positivité des RH reste controversé puisqu'il est fixé à 1% aux Etats-Unis, depuis l'ASCO de 2010. Les tumeurs RE+ dépendent des œstrogènes pour leur croissance, on parle de cancer hormono-dépendant. 70-80% des carcinomes mammaires expriment le récepteur aux œstrogènes.
- Le récepteur à la progestérone (RP) appartient à la famille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes et agit en aval de RE. L'expression de RP est donc le reflet de RE fonctionnels.

L'expression des RH est un biomarqueur à la fois pronostique et prédictif. La co-expression de RE et RP est prédictive de la réponse à l'hormonothérapie. Elle est aussi une cible thérapeutique. La positivité aux récepteurs hormonaux permet de poser l'indication de l'hormonothérapie.

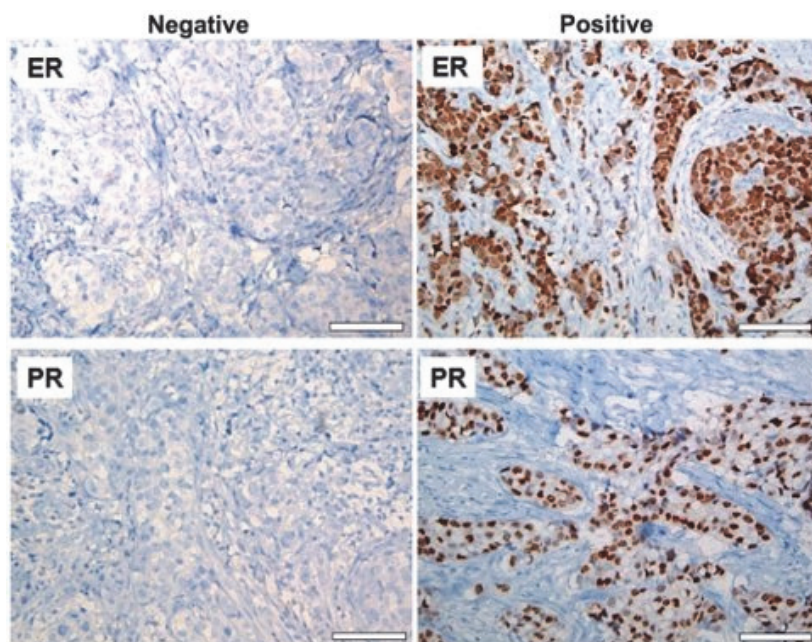


Figure 10. Les récepteurs hormonaux en immunohistochimie.

Un autre marqueur a été identifié en IHC : la **surexpression de la protéine HER2**. Chaque cellule épithéliale normale du tissu mammaire contient 2 copies du gène *HER2* (*ERBB2*) sur le chromosome 17. Ce gène code pour une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase : HER2. Cette protéine régule le cycle, la survie, la différenciation et la migration cellulaire. Sa quantité varie en fonction du nombre de copies du gène présent. Lorsque le processus cancéreux apparaît, un changement anormal se produit : il résulte en une augmentation du nombre de copies du gène *HER2* (activation de l'oncogène) et donc de la quantité de protéine HER2 à la surface de la cellule.

En première intention : on recherche en IHC une surexpression de la protéine HER2 selon le pourcentage de cellules tumorales marquées et l'intensité du marquage membranaire. Ces deux critères aboutissent à un score. En fonction du score, l'amplification du gène peut être recherchée par technique d'Hybridation in situ (HIS).

Trois statuts HER2 peuvent être définis en fonction du pourcentage de cellules marquées (IHC) ou du nombre de copies du gène *ERBB2* (HIS) : négatif, équivoque et positif (10). Depuis 2018, la dernière mise à jour des recommandations ne définit plus que 2 catégories : statut HER2 négatif ou statut HER2 positif selon le score obtenu (11).

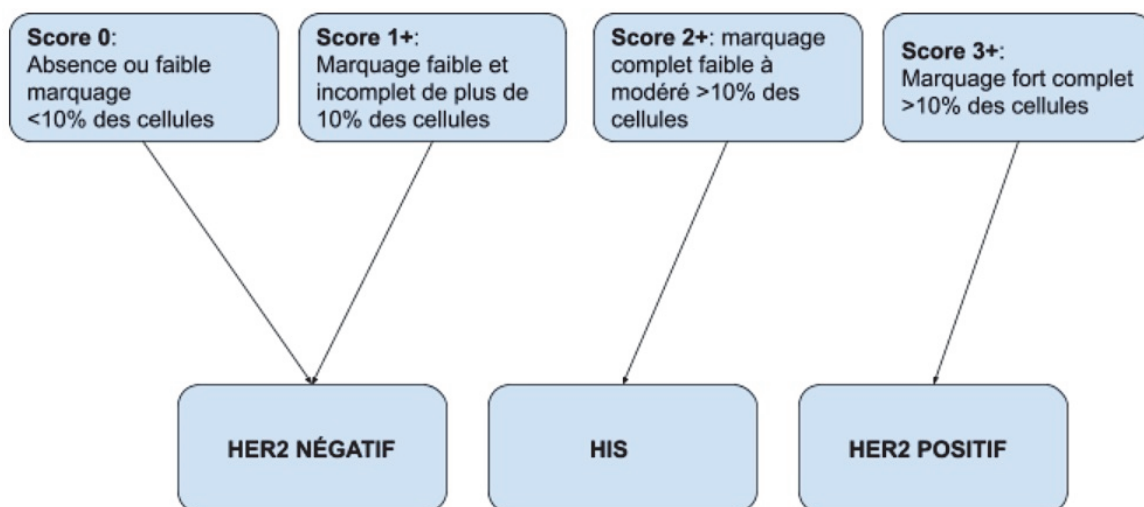


Figure 11. Algorithme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon les recommandations de l'ASCO 2018 (11).

L'amplification du gène *HER2* est retrouvée dans environ 15% des cancers du sein invasifs, avec surexpression de la protéine au niveau membranaire. C'est un marqueur d'agressivité de la tumeur pour lequel des traitements ciblés ont été développés ce qui a permis une amélioration importante de son pronostic. C'est un biomarqueur à la fois pronostique et prédictif.

Si la tumeur est négative pour ces trois critères (RE, RP et HER2) : on dit que le cancer est triple négatif (TN).

III.3. Classification moléculaire

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, notamment sur le plan moléculaire. En 2000 Perou et Sorlie ont révolutionné l'approche diagnostique et thérapeutique des tumeurs mammaires en proposant une nouvelle classification selon leur portrait moléculaire. L'étude de l'expression génique a permis de proposer cette nouvelle classification dite moléculaire divisant en différents sous-groupes les cancers du sein.

Quatre sous-types tumoraux sont reconnus dans les cancers du sein par comparaison au tissu normal selon leur profil d'expression génique (12) :

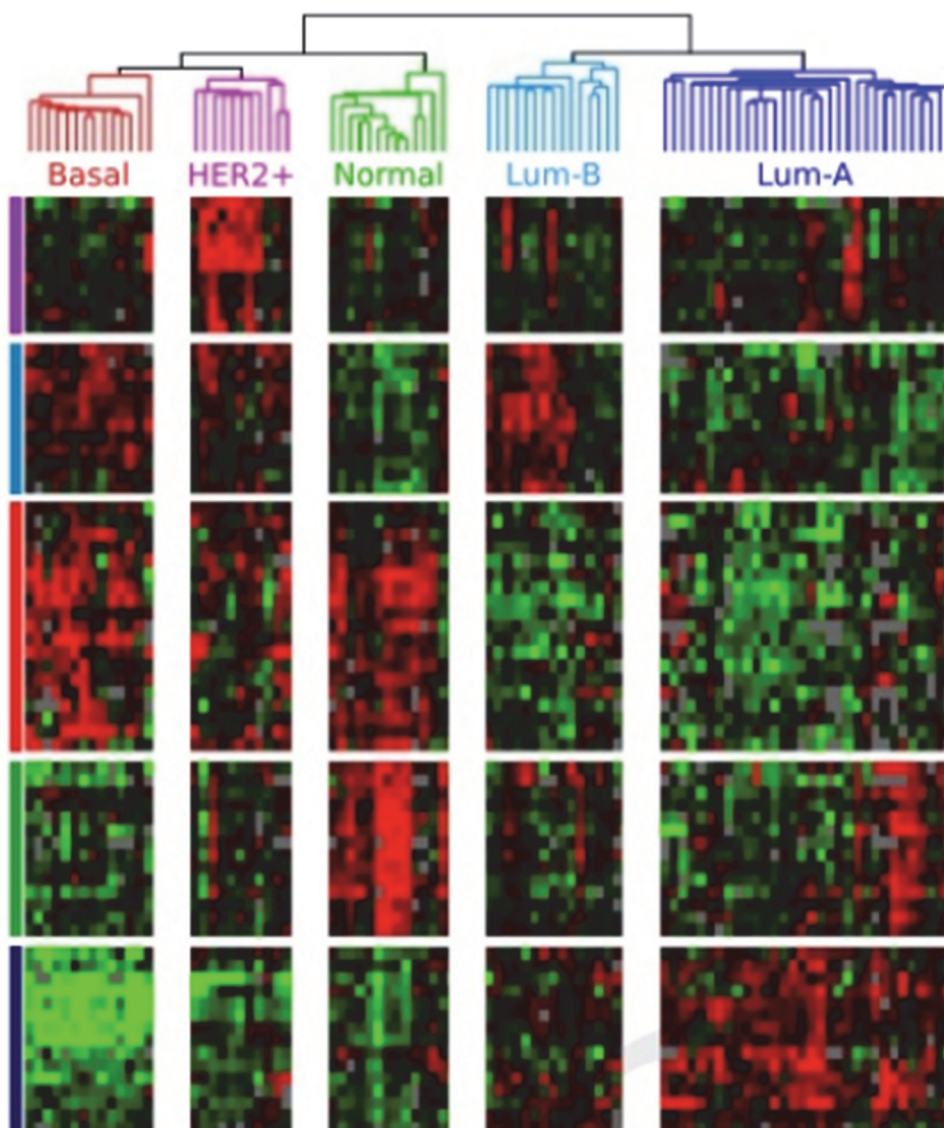


Figure 12. Classification moléculaire des cancers du sein (Perou et al. 2000).

- **Luminal/RE+** : ce sous-groupe comprend des tumeurs exprimant les RE et les cytokératines 8, 18 et 19. Ces tumeurs ont une expression génique proche de celle des cellules épithéliales luminales. Ce groupe rassemble des tumeurs de faible grade, des formes histologiques particulières (cribriforme, mucineux, lobulaire) et des carcinomes NST de grade SBR I et II. On distingue le sous-type luminal A, avec le pronostic le plus favorable, et luminal B.

- **Erb-B2/HER2** : les tumeurs expriment toutes HER2, quelle que soit l'expression des RH, ainsi que les cytokératines 8, 18 et 19. Les sous-types histologiques concernés sont les carcinomes apocrines et des NST de grades SBR II et III avec un pronostic défavorable.

- **Basal** : ou **basal-like** : ce sous-groupe est caractérisé par l'expression de marqueurs des cellules myoépithéliales (ou basales) du sein normal : l'actine musculaire lisse, les cytokératines 5, 6, 14 et 17. Ces tumeurs n'expriment pas les RE, les RP et HER2. Elles présentent un taux plus élevé de mutation de p53. Leur grade histopronostique SBR est très souvent de III avec une activité mitotique élevée. Sur le plan histologique on retrouve des carcinomes de type médullaire atypique, métaplasique, ou NST et la plupart des carcinomes liés à une mutation de *BRCA1*. Ce sous-type a le pronostic le plus défavorable en termes de survie globale et sans rechute.

- **Normal-like** : avec une expression génique proche de celle du tissu mammaire normal et un pronostic intermédiaire.

Ces sous-types rejoignent, de manière approximative, la classification histologique plus simple basée sur les caractéristiques IHC :

- Tumeurs Luminales A : RE+, RP+/-, HER2- et Ki-67<20%
- Tumeurs Luminales B : RE+, RP+/-, HER2- et Ki-67≥20%
- Tumeurs Luminales B/HER2+ : RE+, RP+/-, HER2+ et Ki-67≥20%
- Tumeurs Triple-négatives : RE-, RP-, HER2
- Tumeurs HER2-positif : RE-, RP-, HER2+

Sous-type	Statut IHC	Grade	Pronostic	Prévalence
Luminal A	[RE+ RP+] HER2- KI67-	1 2	Bon	23,7 %
Luminal B	[RE+ RP+] HER2- KI67+	2 3	Intermédiaire	38,8 %
	[RE+ RP+] HER2+ KI67+		Mauvais	14 %
Surexpression HER2	[RE- RP-] HER2+	2 3	Mauvais	11,2 %
Basal	[RE- RP-] HER2- marqueur basal +	3	Mauvais	12,3 %
<i>Normal-like</i>	[RE+ RP+] HER2- KI67-	1 2 3	Intermédiaire	7,8 %

Tableau 13 : Caractéristiques des sous-types moléculaires des cancers du sein

(adapté de X. Dai, 2015, American Journal of Cancer Research) (13).

Cette classification a permis d'affiner l'évaluation du pronostic des patientes (14). La réponse aux traitements, le risque de développer des métastases et la survie au stade métastatique varient d'un sous-type à un autre.

La survenue des rechutes dans le temps varie également en fonction des sous-types. Des rechutes tardives sont observées, même après 5 ans, dans les tumeurs lumineales en comparaison aux autres tumeurs, pour lesquelles le pic de fréquence des rechutes est précoce, dans les 5 premières années (15).

Les cancers du sein disséminent préférentiellement au niveau de 4 organes : le foie, le poumon, l'os et le cerveau. Les sites préférentiels métastatiques dépendent des sous-types tumoraux (16). L'os est le site de colonisation prédominant pour les tumeurs lumineales. Dans les sous-groupes HER2 et basal on retrouve un taux important de métastases cérébrales et pulmonaires.

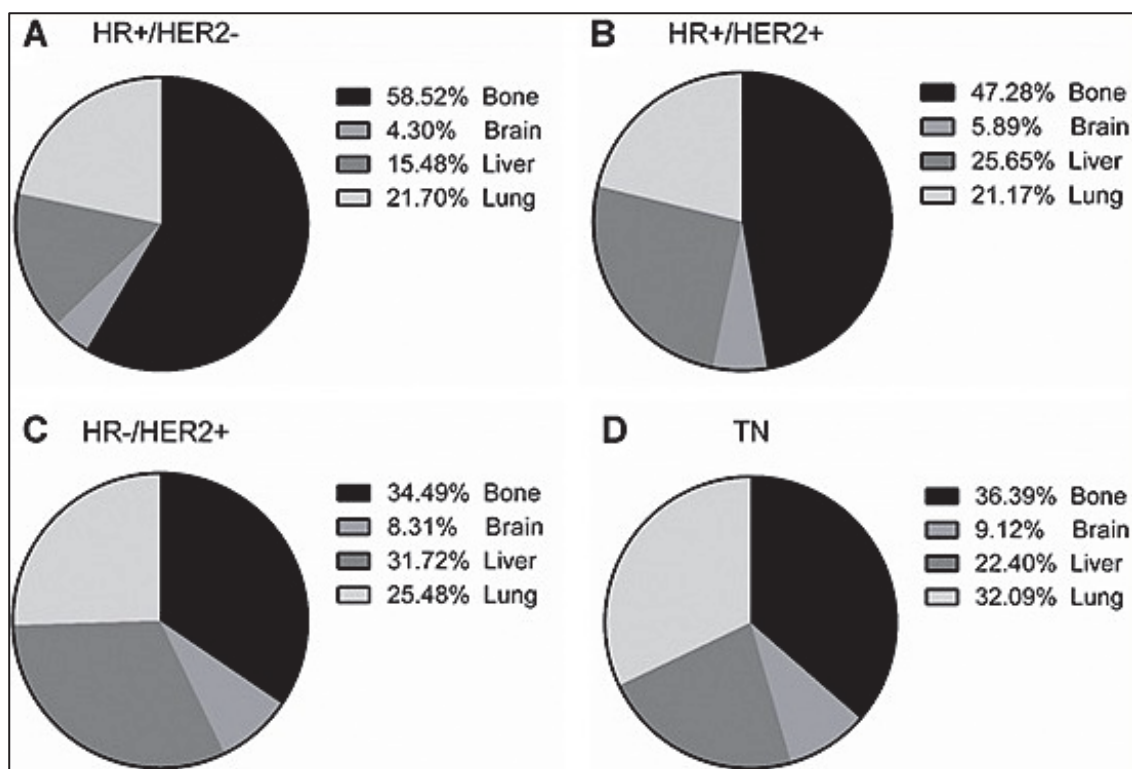


Figure 14. Sites préférentiels de dissémination métastatique selon le sous-type tumoral (Wu et al. 2017) (16).

IV. Facteurs pronostiques des cancers du sein métastatiques

La survie des patientes présentant un cancer du sein métastatique semble être étroitement liée à des facteurs pronostiques cliniques et biologiques indépendants. Certains facteurs sont maintenant très bien décrits dans la littérature (17) : le Performance status (PS), l'âge, le stade TNM, le site et le nombre de métastases, le grade SBR, l'expression des récepteurs hormonaux, la surexpression ou non d'HER2, et l'index de prolifération ki67, l'intervalle libre (délai séparant la date de diagnostic de la tumeur primaire et la date d'apparition des métastases), l'apparition synchrone ou métachrone des métastases et l'antécédent de chimiothérapie adjuvante.

Le site des métastases semble être un facteur pronostique indépendant important : la présence de métastases viscérales ou la plurifocalité des sites métastatiques sont associées à un pronostic plus sombre (18).

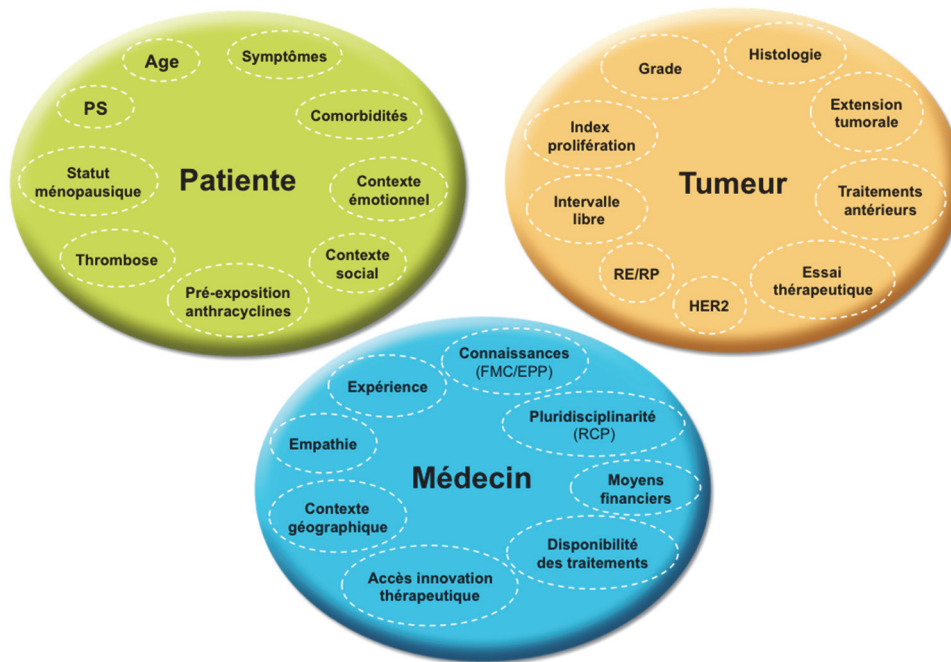
De la même façon, le statut hormonal est une importante caractéristique. La survie des patientes présentant un cancer du sein métastatique RH+ est meilleure. Le phénotype moléculaire de la tumeur primitive est également lié à la survie : les sous-types triple négatifs sont de plus mauvais pronostics.

V. Prise en charge du cancer du sein métastatique HER2-négatif

Ces vingt dernières années, des avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées dans le cancer du sein métastatique, permettant une amélioration significative de la survie. De nouveaux médicaments antinéoplasiques ont été développés et approuvés pour la pratique clinique courante. De nouvelles avancées en termes de classification ont été associées au développement de thérapies ciblées. Les différentes options thérapeutiques actuelles contribuent à l'amélioration du pronostic de ces patientes.

Le traitement doit être adapté à l'agressivité clinique et biologique du cancer ainsi qu'à l'état général du patient ce qui comprend : (19)

- la présence ou non d'une crise viscérale (altération fonctionnelle sévère d'un organe, évaluée par la présence de symptômes cliniques, de perturbations biologiques et/ou d'une progression rapide de la maladie)
- le statut des récepteurs hormonaux et HER2
- le type de traitement adjuvant
- le délai entre le traitement adjuvant et l'apparition de métastases
- l'hormonosensibilité
- le PS, l'âge, le statut ménopausique et les comorbidités.



La plus importante avancée thérapeutique concerne les patientes qui présentent un cancer du sein métastatique HER2 surexprimé avec l'arrivée des thérapies ciblées anti-HER2. Ces tumeurs représentent environ 15 % des tumeurs du sein métastatique.

Selon l'essai CLEOPATRA (20), Le Pertuzumab (anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre le domaine permettant l'hétérodimérisation du récepteur HER2) en association avec le Trastuzumab (anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2) et une chimiothérapie par Docetaxel, en première ligne métastatique, permettent d'obtenir une médiane de survie globale de 56,5 mois (HR 0,68; 95% CI, 0,56 to 0,84; $p < 0,001$). Le standard thérapeutique de la première ligne métastatique des patientes HER2 amplifié repose donc actuellement sur cette association : Pertuzumab - Trastuzumab - chimiothérapie par Docetaxel.

V.1. Le traitement des cancers du sein métastatiques RH +

V.1.1. Le concept d'hormonothérapie

Dans le cancer du sein, 60% des patientes non ménopausées et 75% des patientes ménopausées présentent un cancer exprimant le récepteur aux œstrogènes : ils sont hormono-dépendants. L'hormonothérapie permet d'inhiber la stimulation des œstrogènes sur la multiplication des cellules tumorales. Elle constitue un enjeu majeur aussi bien au stade précoce (néoadjuvant et adjuvant) qu'au stade métastatique.

La sécrétion des Œstrogènes se fait au niveau des ovaires sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus produit l'hormone LH-RH (Luteizing Hormone-Releasing hormone). Celle-ci stimule l'hypophyse qui sécrète deux gonadostimulines : la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculo-stimulante). Ces deux hormones libérées dans le sang stimulent la sécrétion hormonale ovarienne. Par un mécanisme de rétrocontrôle et en fonction des phases du cycle menstruel, ces dernières vont réguler le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

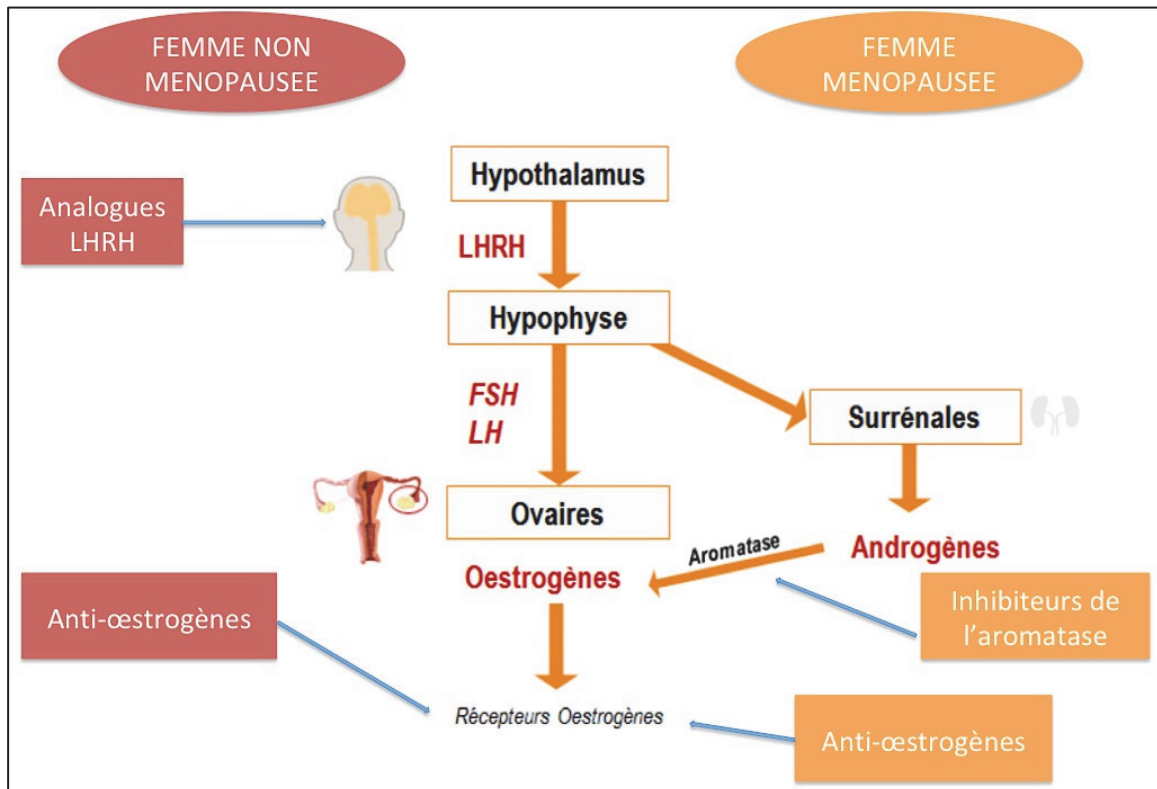


Figure 15. Synthèse simplifiée des Œstrogènes et cibles de l'hormonothérapie (21).

Parmi les œstrogènes figurent l'œstradiol (composé le plus actif) et l'œstrone. Ce dernier est majoritairement fabriqué dans les tissus périphériques, par la conversion de l'androsténone (un androgène) en œstrone via une enzyme : l'aromatase.

La stratégie thérapeutique dépend du statut hormonal de la patiente (non ménopausée ou ménopausée). Suite à la ménopause, les ovaires ne sont plus fonctionnels. Par conséquent, ils ne sécrètent presque plus d'œstrogènes ou de progestérone. Les œstrogènes sont alors produits uniquement par transformation des androgènes (produits par les glandes surrénales) en œstrogènes via l'aromatase au niveau des tissus adipeux.

Les différentes cibles de l'hormonothérapie :

- a. **La suppression de la fonction ovarienne** : pour les patientes non ménopausées : blocage de la production d'œstrogène d'origine gonadique :
 - Par castration chimique via les analogues de la LH-RH, qui visent à supprimer la stimulation des gonades par l'axe Hypothalamo-hypophysaire. Ils stimulent de façon importante l'hypophyse, entraînant une désensibilisation. Les molécules utilisées sont : la goseréline (Zoladex®), la leuproréline (Enantone®), triptoréline (Decapeptyl®).
 - Castration chirurgicale : par ovariectomie bilatérale.
- b. **Le blocage des récepteurs aux Œstrogènes** : celui-ci passe par une compétition entre les molécules appelées anti Œstrogènes et les Œstrogènes naturellement produits par l'organisme :
 - Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator): (22) ils agissent en modifiant la conformation du récepteur empêchant la fixation de l'hormone naturelle. Un médicament utilisé : le tamoxifène (Nolvadex®)
 - Les SERDs (Selective Estrogen Receptor Degradation): (23) ils ont une action d'antagonistes compétitifs : ils se fixent sur les RE avec une affinité semblable à l'hormone naturelle et permettent une altération définitive du récepteur. Un médicament utilisé : le fulvestrant (Faslodex®)
- c. **L'inhibition de la synthèse Œstrogénique** : par anti-aromatase : (24)
 - Non stéroïdiens : deux molécules : l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®)
 - Stéroïdiens : une molécule : l'exemestane (Aromasine®)

V.1.2. L'hormonothérapie dans le cancer du sein avancé RH+

Le Tamoxifène était la première hormonothérapie utilisée dans les cancers du sein métastatiques (22). Ce traitement en première ligne permettait d'atteindre une médiane de survie sans progression (SSP) d'environ 6 mois.

Chez les femmes non ménopausées en situation métastatique, l'hormonothérapie était l'association au Tamoxifène d'une suppression ovarienne (agonistes de la LHRH) (25) (26). Actuellement on associe à la suppression ovarienne un inhibiteur de l'aromatase.

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase (IA) ont historiquement été étudiés chez des patientes en progression après Tamoxifène, en comparaison à l'acétate de mégestrol. (27) (28) (29). Les IA ont ensuite été évalués en première ligne métastatique,

comparativement au tamoxifène (30) . Le plus grand de ces essais a randomisé plus de 900 cancers du sein métastatiques RH+, entre le bras tamoxifène et le bras létrozole. Le traitement par létrozole était statistiquement supérieur au Tamoxifène avec une SSP de 9,4 versus 6 mois, $p < 0,0001$ (31). D'autres études ont comparé les autres IA : l'anastrozole (32), avec une survie sans progression statistiquement en faveur (11,1 versus 5,6 mois, $p = 0,005$) et l'exemestane (33). Actuellement, les inhibiteurs de l'aromatase représentent la première ligne thérapeutique préférentielle pour les femmes ménopausées.

Le Fulvestrant a montré son efficacité, au même titre que le Tamoxifène, et que les anti-aromatases, chez les femmes ménopausées : il est utilisé en deuxième ligne thérapeutique (34), (35), (36), (37), (38). En 2016 l'étude FALCON a comparé en première ligne le Fulvestrant et l'Anastrozole. La SSP était plus longue de 3 mois dans le bras Fulvestrant. Dans le sous-groupe de patientes sans maladie viscérale : la SSP était de 13,8 mois dans le groupe traité par IA versus 22,3 mois dans le groupe Fulvestrant (39).

V.1.3. L'hormonorésistance

En situation métastatique, certains cancers RH+ ne répondent pas d'emblée à l'hormonothérapie : on parle de résistance primaire (ou de novo). D'autres présenteront une réponse initiale positive, avant de devenir résistants : c'est la résistance secondaire (ou acquise) (cf. tableau 16). L'émergence d'une résistance primaire ou secondaire à l'hormonothérapie est un problème majeur dans la prise en charge de ces patientes. Il existe plusieurs mécanismes d'hormonorésistance.

	Résistance primaire (de novo)	Résistance secondaire (acquise)
1^{ère} ligne	Rechute dans les 2 premières années du traitement adjuvant	Rechute <ul style="list-style-type: none"> - après au moins 2 ans de traitement adjuvant - ou à moins de 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante
2^{ème} ligne	Progression sous HT et <u>dans les</u> 6 premiers mois de traitement de 1 ^{ère} ligne pour maladie avancée	Progression sous HT et <u>après</u> les 6 premiers mois de traitement de 1 ^{ère} ligne pour maladie avancée

Tableau 16. Définition clinique de la résistance à l'hormonothérapie (19).

Dans le cancer du sein hormonosensible : le RE couplé à son hormone active la prolifération cellulaire en agissant en tant que facteur de transcription sur l'ADN.

V.1.3.1. Mécanisme de résistance : la voie PI3K/AKT/mTOR : (40)

Ce récepteur peut également être activé sans avoir lié son ligand par des voies alternes : notamment la voie PI3K/AKT/mTOR. La protéine mTOR active le récepteur aux oestrogènes par phosphorylation. Cette voie de signalisation intracellulaire est l'un des mécanismes d'hormonothérapie. L'inhibition de mTor permet donc d'inhiber cette voie et de restaurer la sensibilité à l'hormonothérapie.

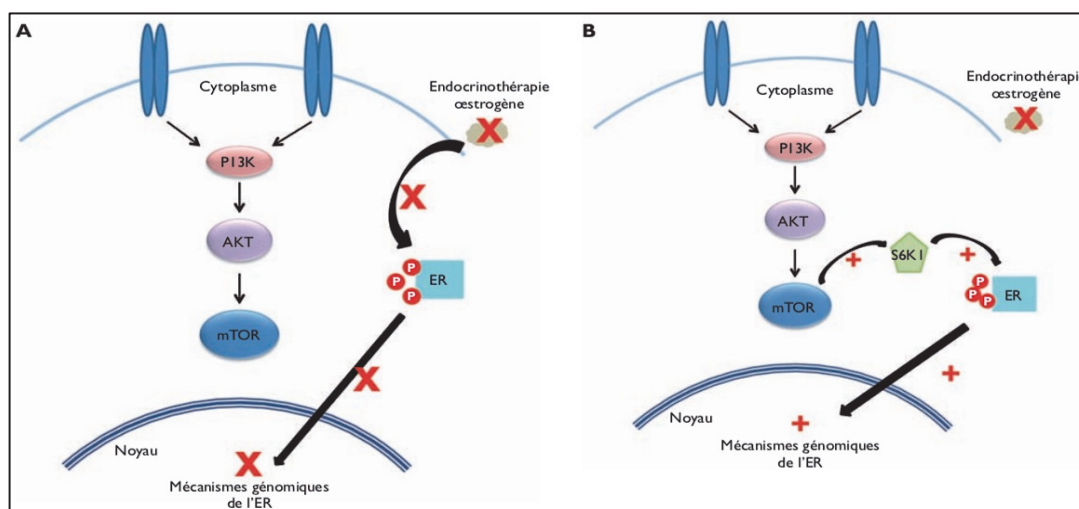


Figure 17. Interaction des voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR et le récepteur à l'œstrogène (41).

A. L'hormonothérapie évite l'activation du RE par son ligand (l'œstrogène) : inhibant la prolifération cellulaire médiée par des phénomènes génomiques au niveau nucléaire.

B. Phénomène de « Cross-talk » entre la voie mTOR et le RE : en l'absence de stimulation du RE par son ligand, la voie mTOR induit l'activation du RE par phosphorylation, permettant son activation de façon indépendante.

Ainsi, des thérapies ciblant la voie PI3K/ AKT/ mTOR ont été développées. L'Everolimus (ou RAD001), dérivé de la rapamycine, est un inhibiteur spécifique de mTor. C'est le seul utilisé en France pour le traitement du cancer du sein avancé en association avec l'hormonothérapie. Il a obtenu l'AMM en deuxième ligne avec l'étude BOLERO-2, en 2012, qui comparait l'association Everolimus-Exemestane versus Exemestane- placebo. La SSP est passée de 2,8 mois pour le bras de traitement par Exemestane à 6,9 mois dans le bras association avec un HR (Hazard Ratio) à 0,43 (IC 95% 0,35-0,54 ; $p < 0,0001$) (42).

V.1.3.2. Mécanisme de résistance : les Cyclin Dependent Kinases (CDK)

Un deuxième mécanisme d'hormonorésistance dans le cancer du sein est la dérégulation du cycle cellulaire. Les CDK sont des sérines-thréonines kinases dont l'activité de phosphorylation est activée par le couplage à leur cycline spécifique (43). Le couple CDK-Cycline forme une unité enzymatique qui phosphoryle la protéine du rétinoblastome (Rb), ceci permet la progression dans le cycle cellulaire et finalement la prolifération cellulaire. Cette phosphorylation va également permettre la libération du facteur de transcription E2F et de ce fait entrainer la transcription du gène de la cycline suivante et donc la poursuite du cycle. Les CDK 4 et 6 jouent un rôle prépondérant dans l'entrée dans le cycle cellulaire et leur activation est conditionnée par leur liaison aux cyclines D.

Les œstrogènes, en se liant à leurs récepteurs, sont responsables d'une hyper activation des protéines de signalisation dans le noyau et vont conduire à la transcription des cyclines D. Il y aura par conséquent une grande quantité de cyclines D produites et donc une augmentation de l'activité des CDK. La dérégulation de l'interaction cycline D1 et CDK4/6 fait partie des mécanismes d'oncogenèse. Ce mécanisme est impliqué dans la physiopathologie des cancers du sein.

Les CDK4/6 sont de fait une cible intéressante pour lutter contre la tumorigénèse (44).

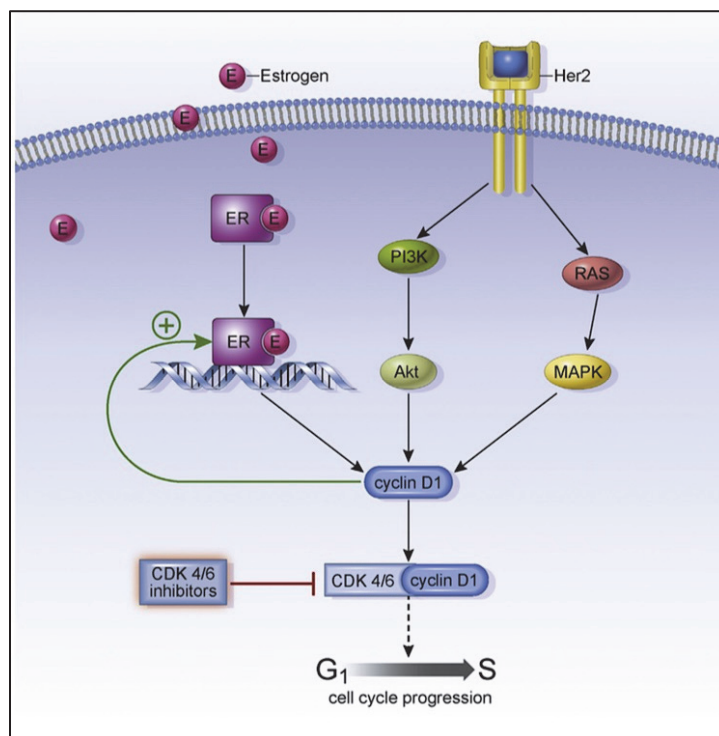


Figure 18. Mécanisme d'action des CDK4/6 inhibiteurs dans le cancer du sein (45).

Trois inhibiteurs de CDK4/6 sont utilisés dans le cancer du sein : le Palbociclib, le Ribociclib et l'Abémaciclib. Ils empêchent la progression dans le cycle cellulaire notamment de la phase G1 à S. L'association des inhibiteurs des CDK4/6 à l'hormonothérapie va permettre de contrôler de manière synergique la prolifération cellulaire par inhibition compétitive des cibles. Cette association va potentiellement permettre de retarder une possible résistance à l'hormonothérapie. Depuis leur AMM, ces molécules font partie de la stratégie de première ligne des cancers du sein hormonosensibles. Les données de survie des différentes études sont résumées dans le tableau 19.

- Le palbociclib a été testé en association avec le létrozole dans l'étude de phase III PALOMA-2. Cette étude a inclus 666 patientes en première ligne. Elle a montré un bénéfice en SSP pour le bras palbociclib + létrozole : 27,6 mois (IC 95% ; 27,4-30,3) versus 14,5 mois pour le létrozole + placebo avec un HR à 0,56 (IC 95% ; 0,46-0,68, p<0,0001) (46)
- Le ribociclib a été testé en première ligne thérapeutique dans l'essai de phase III MONALEESA-2. La combinaison ribociclib et létrozole augmente la SSP de manière significative par rapport au létrozole + placebo : 25,3 mois (IC 95% ; 23-30,3) versus 16 mois (47)
- Enfin un dernier inhibiteur de CDK4/6 : l'abemaciclib apporte lui aussi des résultats positifs dans l'essai MONARCH-3, avec une amélioration de la SSP en association avec un anti-aromatase (létrozole ou anastrozole) en première ligne métastatique : 28,18 mois versus 14,76 mois avec un HR à 0,54 (IC 95% CI, 0,41 to 0,69; P = 0,000002) (48).
- Une seule étude a été menée chez les patientes pré ou péri-ménopausées : c'est l'étude MONALEESA-7. Cette étude de phase III a comparé d'un côté : le ribociclib + tamoxifène ou IA associés à une suppression ovarienne versus placebo + tamoxifène ou IA associés à une suppression ovarienne. La SSP atteignait 23,8 mois dans le groupe ribociclib versus 13 mois dans le groupe placebo avec un HR à 0,55 (IC 95% 0,44-0,69 ; p=0,0001). Il existait un gain en terme de survie globale dans le groupe ribociclib (HR 0,71 IC 95% 0,54-0,95 ; p=0,00973) (49).

Etude	N	Molécules	SSP (mois)	HR
MONALEESA-2 (47)	668	Ribociclib + Létrozole Létrozole	25,3 16	0,56 (0,43-0,72)
PALOMA-2 (46)	666	Palbociclib + Létrozole Létrozole	27,8 14,5	0,56 (0,46-0,72)
MONARCH-3 (48)	493	Abemaciclib + IANS	28,18 14,7	0,54 (0,41-0,69)
MONALEESA-7 (49)	493	Ribociclib + Tam/NSAI + Goserelin Tam/NSAI + Goserelin	23,8 13	0,55 (0,44-0,69)
MONALEESA-3 (50)	726	Ribociclib + Fulvestrant Fulvestrant	20,8 12,8	0,59 (0,48-0,73)

Tableau 19. Etudes des CDK4/6 inhibiteurs en première ligne.

Ces molécules ont aussi été évaluées et validées en situation d'hormonorésistance, en association avec le fulvestrant, dans l'étude PALOMA-3 (51) pour le palbociclib et dans l'étude MONARCH-2 pour l'abemaciclib (52).

Le développement de ces inhibiteurs du cycle cellulaire apporte une ligne thérapeutique supplémentaire de taille dans le traitement des cancers du sein métastatiques RH+.

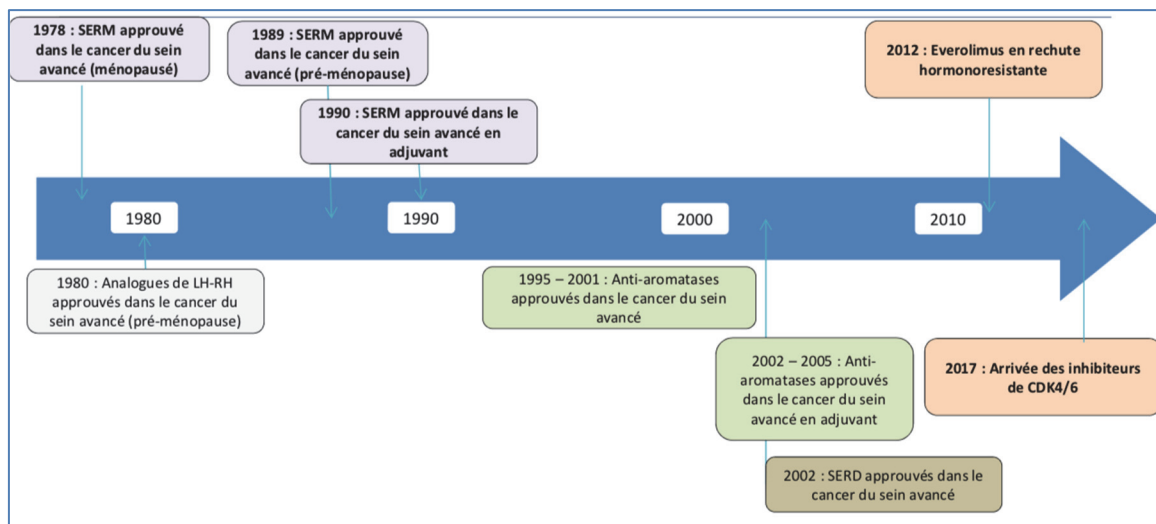


Figure 20. Historique du développement de l'hormonothérapie dans le cancer du sein (53).

V.1.3.3. Les inhibiteurs de PI3K

Ils inhibent spécifiquement la protéine PI3K qui intervient dans la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Le seul inhibiteur de PI3K actuellement disponible dans le traitement des cancers du sein est l'Alpelisib. Son efficacité a été démontrée par l'étude SOLAR-1 qui comparait l'association alpelisib-fulvestrant versus fulvestrant-placebo, chez les patientes ayant rechuté ou progressé sous inhibiteur de l'aromatase. Dans le sous-groupe des cancers du sein avec une mutation de PIK3CA : cet essai a montré une augmentation significative de la survie sans progression, avec une médiane de 11 mois dans le groupe fulvestrant + alpelisib contre 5,7 mois dans le groupe fulvestrant + placebo avec un HR à 0,65 (IC95% 0,50 – 0,85; p=0,00065)(54). Sur la base de ces données l'Alpélisib a obtenu son AMM européenne en seconde ligne dans le cancer du sein hormonosensible, porteur de la mutation PI3KCA, en association avec le fulvestrant Il n'est, à ce jour, pas remboursé en France.

V.1.4. La chimiothérapie dans le cancer du sein avancé RH+

En cas d'échec de l'hormonothérapie ou en cas de crise viscérale, plusieurs traitements de chimiothérapie ont été proposés et testés depuis plusieurs années. La crise viscérale se définit comme le dysfonctionnement sévère d'un organe caractérisé par la présence de signes et symptômes cliniques, d'anomalies biologiques et d'une progression rapide de la maladie. La crise viscérale ne traduit pas seulement la présence de métastases viscérales mais aussi la détérioration importante des fonctions de l'organe atteint. Celle-ci peut amener à poser l'indication d'un traitement plus rapidement efficace : la chimiothérapie.

Avant l'arrivée des anthracyclines et des taxanes : le traitement du cancer du sein était basé sur des polychimiothérapies à base d'alkylants, d'antimétabolites et de vinca-alkaloïdes. A partir des années 1980, la Doxorubicine a été considérée comme le traitement le plus efficace contre le cancer du sein métastatique et les combinaisons à base d'anthracyclines sont devenues le standard thérapeutique dans cette indication (55) (56). Puis le développement des Taxanes s'est révélé être un tournant majeur dans la prise en charge du cancer du sein avec l'arrivée du Docétaxel et du Paclitaxel. Les différents essais thérapeutiques ont démontré une différence en faveur des combinaisons de chimiothérapie contenant des Taxanes en termes de survie globale avec un HR à 0,93 (IC95% 0,86-1,00, p=0,05) (57).

D'autres cytotoxiques ont été développés pour les cancers du sein métastatiques : la Capecitabine (58) (59), la Vinorelbine (60) (61) et la Gemcitabine (62) (63). Ces drogues sont utilisées aujourd'hui dans le traitement du cancer du sein métastatique, en deuxième intention après les Anthracyclines et les Taxanes.

Plus récemment, un nouvel antimitotique, l'Eribuline a permis l'augmentation de la médiane de survie globale de 2,5 mois, en deuxième ligne (64), (65).

Dans le même temps, la question de l'intérêt d'une combinaison d'agents cytotoxiques versus un traitement séquentiel s'est posée. Des études ont montré que la combinaison de traitements cytotoxiques avec Anthracyclines et Taxanes, n'augmentait pas la survie en comparaison à une administration successive des traitements. De plus le traitement séquentiel était mieux toléré par les patientes (66) (67). Ainsi, en situation métastatique, le traitement par monothérapie séquentielle est le traitement de choix.

Les recommandations internationales actuelles suggèrent que l'hormonothérapie devrait être la première ligne thérapeutique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2-. Les exceptions sont la présence d'une « crise viscérale » et les résistances à l'hormonothérapie. Le choix

de cette première ligne thérapeutique doit prendre en compte les comorbidités du patient, l'exposition et la réponse aux traitements antérieurs ainsi que la préférence du patient. Cependant, peu d'études comparent directement l'hormonothérapie à la chimiothérapie. Des méta-analyses montrent qu'un traitement par chimiothérapie comparé à l'hormonothérapie permet un taux de réponse légèrement plus élevé sans bénéfice en survie globale, avec une toxicité accrue incluant nausées, vomissements, alopecie (68). Cependant dans les études de données réelles, la chimiothérapie en première ligne métastatique reste encore largement utilisée y compris pour les patientes qui ne présentent pas de crise viscérale (69), malgré les guidelines en faveur de l'hormonothérapie dans cette situation.

V.2. Le traitement des cancers du sein métastatiques triple négatifs (CSTN).

Les tumeurs triple négatives représentent 15 % des cancers du sein invasifs. Cette appellation correspond à une définition immunohistochimique : avec une absence d'expression de RE, RP et une absence de surexpression d'HER2. Ces tumeurs touchent principalement les femmes jeunes, d'origine afro-américaine aux USA. Sur le plan histologique : 85% de ces tumeurs sont des carcinomes infiltrants de type non spécifique et 80% sont de grade 3. Ce sous-groupe est très hétérogène en termes de caractéristiques moléculaires. Ces tumeurs contiennent fréquemment des mutations sur le gène *p53*, sur *PTEN*, et sur les gènes de réparation de l'ADN notamment *BRCA1* et 2 (70).

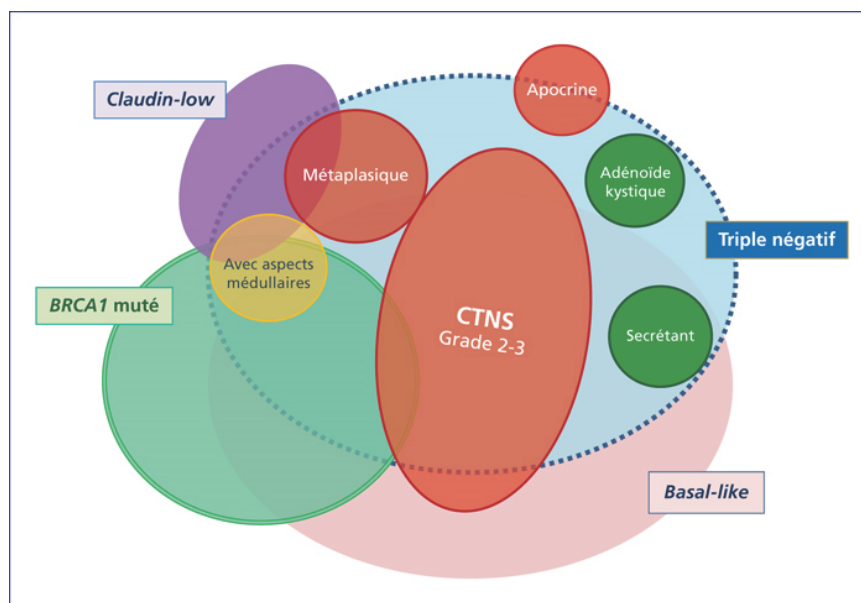


Figure 21. Spectre des cancers du sein triple négatifs (71).

Au stade localisé, le CSTN survient chez des patientes plus jeunes, avec des tumeurs plus étendues et plus agressives (72) . Les récives métastatiques sont plus fréquentes et surviennent précocement dans les 3 premières années suivant le diagnostic (73). La survie globale médiane au stade métastatique est d'environ 14 mois (cohorte ESME) (5). Les CSTN présentent une plus grande fréquence de métastases pulmonaires et cérébrales.

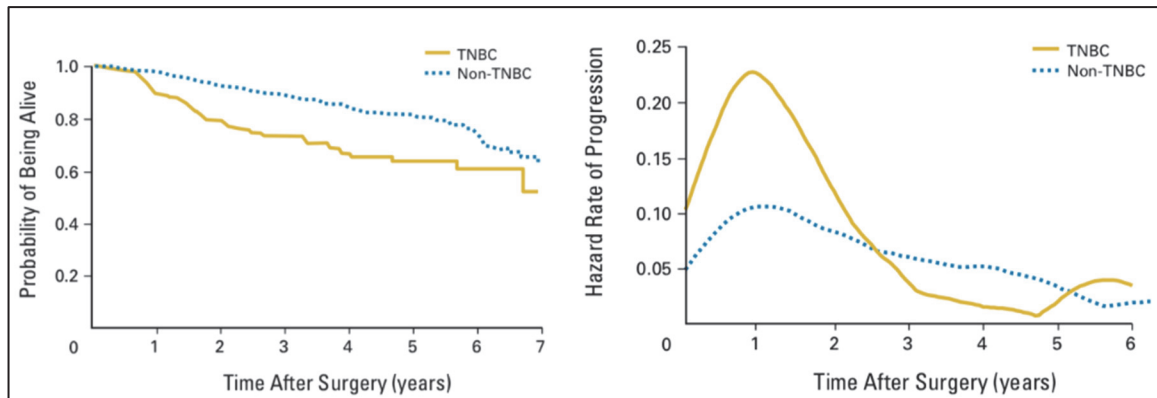


Figure 22. Comparaison des survies sans récive et globales entre les CSTN et non CSTN (73).

L'absence de cibles thérapeutiques comme les RH ou l'amplification d'*HER2* diminue le nombre d'options thérapeutiques pour ce sous-groupe. La prise en charge des cancers du sein métastatiques triple négatifs repose donc essentiellement sur la chimiothérapie.

En situation localisée, les CSTN présentent de meilleurs taux de réponse à la chimiothérapie que les cancers du sein non-TN mais paradoxalement des courbes de survie moins bonnes : c'est « le paradoxe des CSTN »

Aucun agent de chimiothérapie n'a, à l'heure actuelle, montré de supériorité en termes de survie globale par rapport à un autre. Il existe donc plusieurs options, identiques à celles exposées ci-dessus dans les cancers du sein métastatiques RH+/HER2-, à savoir les anthracyclines, les taxanes, les anti-métabolites, les stabilisateurs ou inhibiteurs des microtubules. Les sels de platine peuvent également avoir un intérêt pour ce sous-type tumoral.

Les cancers métastatiques RH+/HER2- sont souvent synchrones ou *De Novo* (dans 30 à 40 % des cas). C'est moins souvent le cas dans les CSTN métastatiques, plus fréquemment métachrones et donc déjà exposés (et possiblement résistantes) à la chimiothérapie adjuvante par anthracyclines et/ou taxanes

Les tumeurs triple négatives sont des tumeurs très proliférantes nécessitant une angiogenèse aux différents stades de son développement. C'est pourquoi les thérapies ciblant l'angiogenèse, comme le Bevacizumab (anticorps monoclonal anti-Vascular Epithelial Growth Factor), sont une option en association avec la chimiothérapie. L'essai RIBBON-1, comme d'autres études, montre que l'ajout du Bevacizumab à la chimiothérapie standard, dans une cohorte de patientes métastatiques HER2-négatif, permet une augmentation significative de la SSP sans amélioration de la survie globale (74). Depuis 2016, ce médicament est remboursé en France uniquement pour le sous-groupe des triples négatives.

Les CSTN sont très hétérogènes sur le plan génomique et transcriptomique. L'équipe de Lehman *et al.* a isolé 6 sous-types selon l'expression transcriptomique : basal-like 1 et 2, immunomodulatory, mesenchymal, mésenchymal stern-like ainsi qu'un sous type luminal-recepteur androgène (Luminal Androgen Receptor LAR) (75). Ce dernier sous type est caractérisé par l'expression du récepteur aux androgènes (RA). Il est possible de rechercher l'expression du RA par IHC : 22 à 35% des tumeurs triple négatives sont RA+ (76) . Ce sous-type est enrichi en tumeurs ayant une mutation activatrice de *PIK3CA*. Le RA et ses voies de signalisation ont une place biologique centrale dans cette entité tumorale. Des essais cliniques ont rapporté des données sur l'efficacité des anti-androgènes (Bicalutamide (77), Abiratérone (78) et enzalutamide (79)). Ils rapportent des taux de bénéfice clinique chez environ une patiente sur cinq. Ces données montrent que les anti-androgènes représentent une possibilité intéressante d'alternative à la chimiothérapie standard chez ces patientes sélectionnées.

Les cancers du sein ne sont pas considérés comme les tumeurs les plus immunogènes des cancers solides. Cependant, les cancers du sein triple négatifs présentent plus fréquemment que les autres sous-types une infiltration de cellules immunitaires et une charge mutationnelle plus élevée.

L'immunothérapie a donc été exploré en priorité dans ce sous-type de cancer du sein avec des résultats prometteurs dans le traitement des CSTN PDL1-positif : avec une amélioration de 4,1 mois de survie sans progression en première ligne métastatique lorsque le pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) est associé à la chimiothérapie (HR à 0,65 [IC95% : 0,49-0,86]) dans l'étude Keynote 355 (80). L'étude IMpasion 130 (81) a comparé , dans les CSTN métastatique, un traitement par atezolizumab associé au Nab-paclitaxel versus placebo + Nab-paclitaxel. Le bras atezolizumab avait meilleure PFS à 7,2 versus 5,5 mois (HR 0,80 ; IC95%: 0,69–0,92; p=0,002), mais il n'y avait pas de bénéfice en survie globale. L'étude IMpasion 131 a été conduite sur le même schéma mais la chimiothérapie utilisée était le paclitaxel. Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice en faveur de l'atezolizumab (82). Le bénéfice de l'immunothérapie en survie globale reste incertain au stade métastatique.

Certaines mutations génétiques semblent associées au développement de tumeurs triple négatives comme les mutations gènes *BRCA 1*. Environ 9 à 20% des CSTN possèdent une mutation *BRCA 1* ou 2 (83)(84). Les tumeurs triple négatives représentent 70 % des tumeurs *BRCA1* mutées et 20% des tumeurs *BRCA2* mutées.

VI. Sous-groupe BRCA (BREast CAncer) muté / Défaut de Recombinaison homologue

Les cancers du sein héréditaires représentent 5 à 10% de l'ensemble des cancers du sein. Les 90 à 95% autres sont dits sporadiques. Les mutations des gènes *BRCA 1* et 2 représentent environ 20 à 30% des cancers familiaux. D'autres gènes sont associés à la prédisposition au cancer du sein comme le gène *PALB2*, *CDH1* ou encore *PTEN*.

L'ADN (Acide DesoxyriboNucléique) contient l'information génétique de chaque organisme. Lors de la division cellulaire, l'ADN est répliqué afin de fournir un exemplaire identique à chacune des 2 cellules filles. Durant ce processus, des erreurs de réplication peuvent survenir. Celles-ci doivent être réparées afin de permettre la survie des cellules. S'il n'y a pas de réparation de l'ADN efficace, la cellule peut devenir non viable et mourir (c'est l'apoptose) ou demeurer viable mais acquérir des caractéristiques anormales, de croissance ou d'invasion tissulaire, faisant le lit de la tumorigenèse.

Plusieurs systèmes de réparation de l'ADN impliquant des dizaines de protéines différentes existent. Chacun cible une anomalie de l'ADN bien précise : la recombinaison homologue (HR de l'anglais Homologous Recombination) est responsable de la réparation des cassures d'ADN double brin.

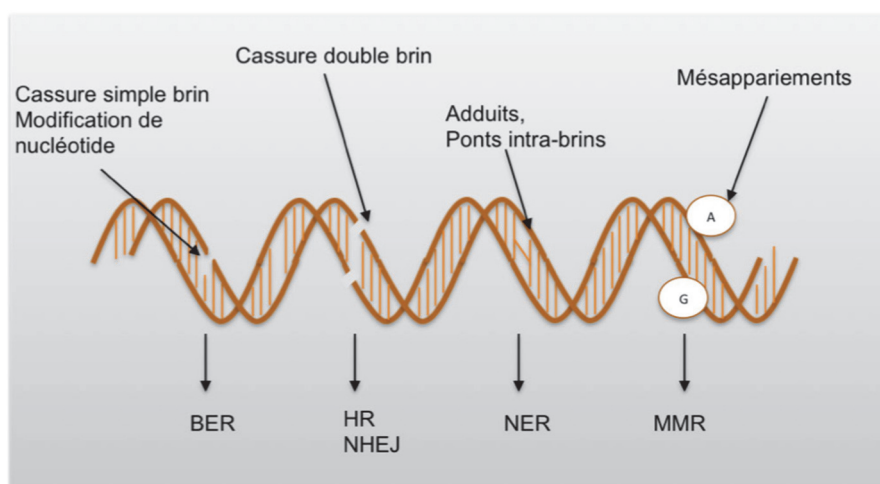


Figure 23. Dommages à l'ADN et mécanismes de réparation, adaptée de Lord and Ashworth, 2012.

BRCA1 (Breast Cancer 1) et *BRCA2* sont des gènes codants pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue. Ils se comportent comme des gènes suppresseurs de tumeurs. Leurs mutations germinales (*gBRCA*) sont responsables d'une prédisposition aux cancers du sein. Ces mutations sont de transmission autosomique dominante et de type « perte de fonction ».

Les femmes porteuses d'une mutation *gBRCA 1* ou *2* ont 50 à 80% de risque de développer un cancer du sein au cours de leur vie. Le risque cumulé de cancer du sein chez les personnes âgées de 80 ans est estimé à 72% en cas de mutation *BRCA1* et à 69% pour *BRCA2* (85).

Les cancers associés aux mutations germinales de *BRCA1* ou *BRCA2* ont des caractéristiques biologiques et histologiques distinctes (86). Ainsi, plus de 80 % des cancers du sein associés aux mutations *BRCA1* appartiennent au sous-type triple-négatif et correspondent, le plus souvent au sous-type moléculaire basal-like (87). À l'inverse, les cancers du sein survenant dans un contexte de mutation *BRCA2* sont similaires aux cancers sporadiques : les formes luminales représentent la majorité de ces cancers.

Le défaut de réparation de l'ADN en cas de mutation germinale *BRCA* est à l'origine du développement de nouvelles approches thérapeutiques. Celles-ci exploitent ce « talon d'Achille des tumeurs », avec notamment l'émergence récente des inhibiteurs de la Poly ADP-Ribose Polymérase (PARP).

Certaines tumeurs sporadiques partagent des similitudes avec des cancers héréditaires liés à *BRCA1/2*. Ce phénotype spécifique est appelé « BRCAness » (88) et ne présente pas de mutation germinale *BRCA*. Il existe, au sein de ces tumeurs, un défaut dans la réparation des lésions double brin de l'ADN par recombinaison homologue : HRD (Homologous Recombination Deficiency) (89). Il est associé à la survenue précoce d'un cancer, généralement de haut grade. La majorité des cancers du sein triple négatifs présentent ce profil de « BRCAness »(90).

L'HRD est un mécanisme redoutable d'oncogenèse : il augmente l'instabilité génétique et favorise ainsi l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. En même temps, l'HRD est un point de faiblesse de la tumeur, sur lequel des stratégies thérapeutiques ont été développées.

Les défauts de réparation des lésions double-brin de l'ADN tumoral permettent d'envisager de sélectionner ces tumeurs pour certains traitements spécifiques. La première famille de traitement est celle des chimiothérapies alkylantes (sels de platine, cyclophosphamide, ifosfamide, témozolomide, etc.), qui vont induire des liaisons alkyles sur les bases puriques de l'ADN, créant des adduits ainsi que des ponts intra- ou inter brins. La transcription mais aussi la réplication de l'ADN sont bloquées au niveau de ces lésions. La voie HR est nécessaire pour réparer les lésions inter brin, d'où la plus grande sensibilité des tumeurs HRD à ces molécules.

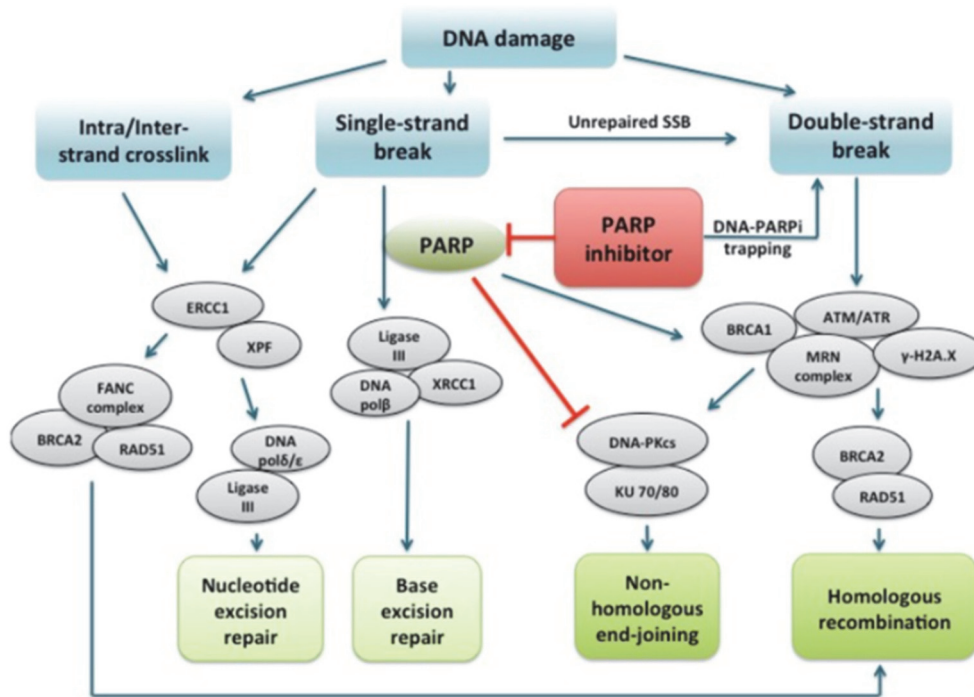


Figure 24. Mécanisme de réparation de l'ADN et inhibiteurs de PARP (91).

Une seconde famille majeure de traitement est la famille des inhibiteurs de PARP (PARPi). Les enzymes PARP 1 et 2 sont impliquées dans la réparation des cassures simple-brin de l'ADN. Dans le cas de l'inhibition de l'activité de PARP, on observe une accumulation des cassures simple brin induisant la production de cassures double brin lors de la réplication, et donc une nécessité de mise en jeu de la recombinaison homologue. En présence de mutations des gènes *BRCA1/2*, inactivant la voie de réparation par RH, les cassures double brin ne peuvent être réparées par la voie classique. Des voies accessoires, sources de nombreuses erreurs, sont mises en jeu aboutissant le plus souvent à la mort cellulaire : c'est la « létalité synthétique ». C'est sur ce concept de létalité synthétique (deux mutations létales ensemble mais viables séparément) que s'est fondé le développement des inhibiteurs de PARP (92). Les inhibiteurs de PARP inhibent l'activité catalytique de PARP 1 et 2, laissant perdurer des lésions simples brins non réparées. Certains PARPi sont également capables de piéger PARP1 (c'est l'effet PARP « trapping ») au niveau de l'ADN empêchant plus amplement encore sa libération de l'ADN lésé. Cette propriété majeure leur toxicité hématologique.

Des essais de phase III randomisés évaluent leur efficacité dans le cancer du sein métastatique HER2-négatif *BRCA* muté : l'étude OlympiAD (Olaparib) et l'étude EMBRACA (Talazoparib).

Les résultats d'OlympiAD rapportent, pour les patientes métastatiques HER2-négatif avec une mutation germinale *BRCA1/2*, une supériorité de l'Olaparib en monothérapie, en comparaison au traitement de choix du médecin, après une ou deux lignes de chimiothérapie. La SSP était de 7 mois pour le groupe Olaparib contre 4,2 mois pour le groupe contrôle (HR 0,58; 95% CI 0,43 ; 0,80; p=0,0009) (93).

L'essai EMBRACA, présenté au SABCS 2017, retrouve également des résultats positifs en terme de SSP à 8,6 mois pour le Talazoparib versus 5,6 pour le groupe chimiothérapie (HR = 0,542 IC 95% 0,4 ; 0,71), p<0,001), dans la même indication (94).

Les inhibiteurs de PARP, olaparib et talazoparib, sont validés dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2-négatif, dans le cas de mutations germinales *BRCA1/2*.

Un autre PARPi, le véliparib, dépourvu de l'effet « trapping », a été évalué en association à une chimiothérapie cytotoxique, dans l'étude BROCADE 3 (95). Le bras d'association du veliparib à la chimiothérapie a permis une amélioration significative de la survie sans progression (12,6 mois dans le bras placebo versus 14,5 mois dans le bras expérimental, HR 0,705 IC 95% 12,5 ; 17,5)

Aucune de ces 3 études n'a montré de bénéfices en survie globale.

VII. Les sels de platine

Le premier sel de platine à avoir été découvert est le cisplatine : sa première synthèse date de 1844. Son action cytotoxique a été découverte accidentellement par Rosenberg qui a observé une inhibition de la division cellulaire sur *Escherichia Coli* au contact d'une électrode de platine. Cette découverte lui a suggéré une possible action anti tumorale des composés à base de platine. L'efficacité de ces sels de platine dans les cancers humains n'a été démontrée que dans les années 1970. Sur 3 000 dérivés du platine testés comme anti tumoraux seulement 30 sont parvenus à l'étape d'étude clinique. Actuellement 3 sels de platine sont couramment utilisés : le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine. Ce sont des agents anti néoplasiques de la famille des alkylants qui forment un complexe avec les bases puriques de l'ADN. Ils modifient ainsi la conformation de la double hélice d'ADN. Ils forment des liaisons covalentes avec l'ADN (pont intra ou inter brins) empêchant le processus de réplication et de transcription (96) . Ces lésions induisent des cassures simple ou double brin de l'ADN conduisant à l'apoptose de la cellule (97).

Ils sont utilisés en monothérapie ou associés à d'autres cytotoxiques dans de nombreuses pathologies : cancer pulmonaire, ORL, ovarien, testiculaire, vésical ...

Les toxicités les plus fréquentes de ces molécules sont digestives (nausées, vomissements), hématologiques (myélosuppression), neurologiques (neuropathies périphériques), rénales et otologiques (perte auditive et acouphène) (98). Le carboplatine est moins néphrotoxique que le cisplatine et il présente moins de toxicités digestives. Il présente néanmoins une myélosuppression plus importante (99).

Dans le cancer du sein, les sels de platine (cisplatine et carboplatine) ont été évalués dans de nombreux essais cliniques, que ce soit au stade précoce ou avancé, en monothérapie ou associés à d'autres molécules.

En situation néoadjuvante, des études ont montré un bénéfice à l'ajout des sels de platine aux anthacyclines et aux taxanes dans le sous-groupe des cancers du sein triple négatifs : l'étude GeparSixto (100), l'étude CALGB 40603 (101) et l'étude BrightNess (102). L'ajout du carboplatine permettait dans les 3 études une augmentation du taux de réponse complète histologique. Cependant, aucun bénéfice sur la survie n'est retrouvé à ce jour excepté dans l'étude GeparSixto mais dont le schéma cytotoxique dans le groupe contrôle reste atypique sans alkylant. Les résultats de survie de l'étude BrightNess ne sont pas encore matures.

En situation métastatique, des études antérieures de 2005 menées chez des patientes avec un cancer du sein avancé non sélectionné rapportaient une activité antitumorale significative des sels de platine en monothérapie, notamment dans les groupes RH - et peu prétraités. Chez les patientes naïves de traitement ces études permettaient d'obtenir un taux de réponse de 50% pour le cisplatine et 32% pour le carboplatine versus 10% chez les patientes prétraitées (97) (99). Les études menées sur les combinaisons de traitement montrent une augmentation du taux de réponse : avec un taux entre 40 et 60% (103) (104) . Néanmoins, il s'agit d'études non contrôlées avec un faible niveau de preuve (99).

D'autres études comparatives plus récentes ont suggéré l'efficacité de ces molécules dans les cancers du sein avancés. Une méta-analyse de 2016 regroupant 23 essais était en faveur de l'utilisation des sels de platine , malgré certaines limites des études examinées : avec un bénéfice en survie sans progression (HR 0,84) , en survie globale (HR 0,91) , en taux de réponse objective (HR 1,27), et avec une tolérance acceptable (105) .

Les sels de platine ont été testés comme option thérapeutique pour les tumeurs mutées *BRCA* et triple négatives. Ceci a abouti à des résultats prometteurs observés chez les porteurs de mutations *BRCA1*, traités par cisplatine, en situation néoadjuvante (106) et métastatique (107).

La première étude randomisée de phase III, évaluant le rôle des sels de platine dans les CSTN non sélectionnés, était le Triple-Negative Breast Cancer Trial (TNT) (108). Les CSTN métastatiques ou porteurs d'une mutation *BRCA* ont été randomisés en 2 groupes de traitement : carboplatine versus docétaxel. Dans la population globale, aucune différence n'a été observée entre les deux bras en termes de taux de réponse objective (ORR: 31,4% pour le carboplatine versus 34,0% pour le docétaxel, $p = 0,66$). Néanmoins, dans l'analyse de sous-groupe pré-spécifiée selon le statut mutationnel *BRCA*, l'utilisation du carboplatine dans la cohorte *BRCA* mutée a conduit à un doublement du taux de réponse par rapport au docétaxel (ORR : 68% pour le carboplatine versus 33,3% pour le docétaxel ; $p = 0,01$). De plus, le carboplatine permettait une augmentation de la SSP chez les patients mutés *BRCA* (SSP médiane: 6,8 mois versus 4,4 mois; interaction $p = 0,002$), même si aucun avantage n'a été observé en termes de survie globale (SG).

Dans une autre étude, de phase II (109) : parmi 86 CSTN métastatiques traités par cisplatine ou carboplatine en première ou deuxième ligne, les patients porteurs d'une mutation *BRCA* avaient un taux de réponse plus élevé que ceux sans mutations *BRCA* (ORR : 54,5% contre 19,7%; $p = 0,022$). Ces résultats confirment l'hétérogénéité des CSTN et leur sensibilité différentielle aux sels de platine, qui semble être beaucoup plus importante dans le sous-groupe des patientes mutées *BRCA*.

Une autre étude de phase II (110) va dans le même sens : 290 CSM mutés *BRCA* étaient randomisés en 3 groupes de traitement : association de véliparib (un inhibiteur PARP) + carboplatine + paclitaxel versus carboplatine + paclitaxel versus témozolomide + véliparib. Bien qu'aucune différence n'ait été trouvée en termes de SSP et de SG avec l'ajout de véliparib au carboplatine + paclitaxel, il convient de prendre en compte les médianes de survie du bras carboplatine + paclitaxel (SSP: 12,3 mois; SG: 25,9 mois). Cette association semble être un traitement raisonnable pour ces patientes. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude de phase III (BROCADE 3) (95) avec un SSP de 12,6 mois (contre 14,5 mois) pour le groupe carboplatine + paclitaxel sans inhibiteur de PARP.

Une méta-analyse récente (publiée en 2020) a été réalisée sur les essais qui comparaient des protocoles de chimiothérapie avec ou sans sels de platine chez des femmes atteintes de CSTN métastatique. Cette étude rapporte une amélioration statistiquement significative de la SSP pour le groupe de patientes traitées par sels de platine (HR 0,77 IC95% 0,68-0,88) , sans nette amélioration de la SG, avec une toxicité non négligeable (111).

Par conséquent, les recommandations actuelles dans le cancer du sein avancé (ASCO, NCCN, ABC) suggèrent l'utilisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine dans ces dernières indications (19).

Pour les CSM HER2-négatif, chez les patients prétraités (en traitement adjuvant et / ou métastatique) par une anthracycline et un taxane, la capécitabine, la vinorelbine ou l'éribuline en monothérapie

sont les choix préférés. Pour les lignes ultérieures la gemcitabine, les sels de platine, un taxane différent et les anthracyclines liposomales peuvent être utilisés.

Pour les CSTN métastatiques, dans les recommandations actuelles, les sels de platine devraient être utilisés dans l'arsenal thérapeutique.

Pour les CSM avec mutation *gBRCA*, chez les patients préalablement traités par une anthracycline avec ou sans taxane (en situation adjuvante et / ou métastatique), un schéma de chimiothérapie par sels de platine est l'option préférentielle de chimiothérapie.

Cependant ces recommandations reposent sur des études avec un faible niveau de preuve, menées sur de faibles effectifs de patientes, non contrôlées.

De plus, nous n'avons à l'heure actuelle que peu de données sur le moment optimal d'utilisation des sels de platines dans l'histoire naturelle du cancer du sein et sur les facteurs pronostiques d'efficacité de ce traitement.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de ce travail était d'étudier la survie globale (OS, overall survival) dans les cancers du sein métastatiques HER2-négatif traités par sels de platine en première ligne (L1), en deuxième ligne (L2) et en troisième ligne de chimiothérapie (L3).

Objectifs secondaires de l'étude

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- L'étude de la survie sans progression (PFS, progression-free survival) : en première ligne (PFS 1), en deuxième ligne (PFS 2) et en troisième ligne (PFS 3) pour la population globale analysée.
- L'étude de la survie globale et de la survie sans progression dans le sous-groupe des cancers du sein métastatiques triple négatifs traités par sels de platine en première, deuxième et troisième ligne.
- L'étude de la survie globale et de la survie sans progression dans le sous-groupe des cancers du sein métastatiques présentant une mutation germinale de *BRCA* (*gBRCA*) traités par sels de platine en première, deuxième et troisième ligne.

PATIENTS ET METHODES

I. Design de l'étude

Notre étude était une étude de cohorte, rétrospective, multicentrique, nationale. Cette cohorte était un sous-groupe de la base de données ESME.

II. Base de données ESME

Le programme ESME (Epidemiological Strategy and Medical Economics) est une initiative académique menée par Unicancer, le réseau de centres de lutte contre le cancer (CLCC), pour centraliser les données de vie réelles sur les cancers du sein métastatiques. Il a pour ambition de constituer la plus grande plateforme de données sur les patients traités pour un cancer en France, avec une approche médico-économique à grande échelle. Le programme inclut 18 centres spécialisés dans la lutte contre le cancer et impliqués conjointement dans le soin de plus d'un tiers de tous les cas de cancer du sein à l'échelle nationale. Les organisations privées ou académiques peuvent interroger la base de données ESME pour répondre à des questions prédéfinies, sans accès direct aux données ni participation au programme de travail.

II.1. Critères de sélection ESME

Cette base de données rassemble des données individuelles de tous les patients

- hommes ou femmes, de plus de 18 ans
- prise en charge initiale, partielle ou complète pour un cancer du sein métastatique (d'emblée ou récurrence métastatique) dans l'un des 18 CLCC participant au programme ESME, du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2016.

II.2. Période de sélection

La date de sélection retenue était la date de prise en charge initiale dans le CLCC de la première évolution métastatique ou d'un cancer métastatique d'emblée. Cette date de première prise en charge correspondait à un traitement du cancer du sein métastatique par chirurgie, radiothérapie ou traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie ou hormonothérapie).

II.3. Source des données

Les données anonymisées des patientes sélectionnées de la base de données ESME ont été centralisées dans chaque CLCC avant d'être envoyées à Unicancer.

Trois sources principales ont été utilisées :

- La base « patient » : le dossier électronique du patient contenant des données non structurées comme les comptes rendus médicaux
- La base « traitement » : les données pharmaceutiques, avec les données de tous les traitements anti-cancéreux délivrés dans chaque centre
- La base « séjour » : les données systématiques (programme français pour la médicalisation des systèmes d'informations : PMSI) décrivant les séjours hospitaliers, en ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle

Les données obtenues rétrospectivement de chaque dossier patient sont collectées dans un formulaire électronique spécifique. Suivant un plan de gestion des données, toutes les données sont contrôlées et homogénéisées avant d'être importées dans la base de données finale.

Les paramètres clés comprennent les données démographiques des patients, celles de la pathologie et de la survie ainsi que les traitements.

Le contrôle qualité sur site du processus de sélection des patients et de la collection de données a été effectué au hasard. La collection des données et les processus de gestion du projet ont fait l'objet d'un audit interne. Toutes les analyses de données ont été réalisées sous la seule et entière responsabilité du département R&D d'Unicancer, selon un plan d'analyse statistique validé par le comité scientifique et éthique d'ESME.

II.4. Processus de sélection des patients

Un processus rigoureux de sélection des patients incluant des phases de pré-sélection et de sélection, a été basé sur des informations extraites de plusieurs sources de données dans chaque centre de lutte contre le cancer (CLCC). L'objectif de la phase de présélection était d'identifier tous les patients répondant potentiellement aux critères de sélection de la base de données, y compris les patients traités sans hospitalisation ou chirurgie (patients non listés dans des bases de données structurées au sein des CLCC). L'objectif global était donc de créer une liste de patients présélectionnés aussi complète que possible tout en minimisant le nombre de faux positifs. Dans chaque CLCC, les patients ont été identifiés à partir des dossiers d'hospitalisation au moyen des codes de Classification internationale des maladies spécifiques au cancer du sein métastatique associés aux séjours en hospitalisation. Selon le logiciel utilisé dans le système d'information de la pharmacie du centre, les patients pouvaient également être identifiés à partir des dossiers de

pharmacie. D'autres sources de données, telles que les bases de données spécifiques au cancer du sein métastatique et les enregistrements de réunions d'équipes multidisciplinaires, ont été utilisées pour la présélection des patients, de même que les moteurs de recherche dans le dossier électronique du patient, utilisant des mots clés pertinents. Une fois que la liste de présélection finalisée dans chaque centre, chaque patient a reçu un numéro ESME anonyme. La liste de présélection finale pour cette phase initiale était composée d'environ 34 500 patients. Il convient de noter que la méthode utilisée pour la présélection des patients n'a pas permis d'identifier les patients dont la première métastase a été prise en charge dans une CLCC. Par conséquent, les critères de tous les patients présélectionnés ont été vérifiés par la suite et validés dans la phase de sélection en utilisant les données du fichier électronique du patient. Cela a conduit à une liste définitive des patients sélectionnés pour chaque centre. Les patients qui n'ont pas rempli tous les critères de sélection n'ont pas été retenus dans la base de données.

II.5. Gestion des données

Toutes les données intégrées dans le programme de recherche ESME suivent des processus contrôlés par la qualité.

Les données relatives aux patients sont collectées dans chaque centre par des attachés/techniciens de recherche clinique spécialement formés pour le projet. Pour la constitution de la base de données des patients, les données du fichier électronique patient sont saisies via un formulaire électronique de rapport de cas (eCRF). Un soutien médical est fourni pour la formation et l'assistance au personnel de collecte de données, et un groupe d'experts est disponible pour répondre à toutes les questions concernant les dossiers des patients. Conformément à un plan de gestion des données, celles importées dans la base de données finale sont contrôlées, recodées et harmonisées avant d'être importées. Toutes les procédures de codage sont prédéfinies par le gestionnaire de données de la base de données des cancers du sein métastatiques ESME (ESME MBC de l'anglais Metastatic Breast Cancer). Il n'y a pas de transmission de données individuelles ; toutes sont centralisées dans chaque centre en utilisant un format anonyme partagé. Toutes les données sont exclusivement obtenues rétrospectivement; aucune tentative n'est faite pour récupérer les données manquantes du dossier médical du patient via les médecins, les paramédicaux ou les patients eux-mêmes. Les données ne sont pas interprétées, mais collectées comme décrites dans le dossier patient. Par exemple, les causes de décès ont été transcrites comme étant liées au cancer du sein métastatique uniquement lorsque cela apparaissait clairement comme tel dans le fichier source.

Le système de gestion des données de la base de données ESME MBC est géré à l'aide du logiciel SAS (Statistical Analysis System). Pour chaque mise à jour annuelle, la base de données ESME MBC est

verrouillée, avec des verrous de base de données pour les projets de recherche, selon les besoins les données supplémentaires sont examinées. La base de données ESME MBC et l'outil eCRF (utilisé pour constituer la base de données Patient) hébergent une base de données certifiée en santé. L'accès sécurisé à la base de données globale est coordonné par R&D Unicancer.

II.6. Contrôle qualité

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

II.7. Données recueillies

Les données de l'étude ESME étant confidentielles, le cahier d'observation ne peut être présenté dans le cadre de ce travail de thèse.

- Données patient : antécédents familiaux, présence de mutations *BRCA*, âge
- Données tumeur : type histologique, grade histopronostique, marqueurs tumoraux, etc.
- Données traitement avant l'apparition de métastases : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie injectable, thérapies ciblées, etc.
- Données métastases : date de découverte, mode de découverte de la métastase, type de métastase.
- Données traitement de la métastase: différents traitements avec les dates d'initiation et dates de fin permettant de calculer des durées de traitement. Suivi des patients : si la période de sélection des patients était comprise entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2016, le recueil des données a concerné toute la période à partir de la date de sélection du patient jusqu'à la date de décès ou la date des dernières nouvelles au jour du recueil des données, c'est-à-dire pour certains patients jusqu'en 2018.

III. Population de l'étude

La population analysée était un sous-groupe de la cohorte ESME.

Les critères d'inclusions étaient :

- Cancer du sein métastatique inclus dans la base de données ESME MBC
- Statut HER2-Négatif (HER2 0, HER2 1+, HER2 2+ sans amplification HIS)
- Ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie cytotoxique

Les patients, dont l'histologie était incertaine ou dont le statut RH/HER2 n'était pas connu, étaient exclus.

Les sous-groupes étudiés dans cette étude étaient :

- Les cancers du sein métastatiques **triple négatifs** (CSTN) : absence d'expression des récepteurs hormonaux : RE - / RP- et absence de surexpression d'HER2.
- Les cancers du sein métastatiques avec une **mutation germinale BRCA** (*gBRCA*) : présence d'une mutation délétère du gène *BRCA 1* ou *BRCA 2*.

IV. Groupes de traitement

Afin de comparer les données de survie entre les patients ayant reçu des sels de platines et ceux ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique sans sels de platines, selon la ligne : 2 groupes de traitement ont été formés.

Pour la **première ligne** de chimiothérapie (L1) :

Groupe A : « Platinum-based treatment » (PBT) patients traités en première ligne de chimiothérapie par des sels de platines (en monothérapie ou combiné à un autre cytotoxique)

Groupe B : « Non PBT » : patients traités en première ligne par chimiothérapie sans sels de platine, et n'ayant jamais reçu de sels de platine par la suite

Pour la **deuxième ligne** de chimiothérapie (L2) :

Groupe A : patients traités en deuxième ligne de chimiothérapie par des sels de platines (monothérapie ou autre)

Groupe B : patients traités en deuxième ligne par chimiothérapie sans sels de platine, et n'ayant jamais reçu de sels de platine dans la prise en charge

Pour la **troisième ligne** de chimiothérapie (L3) :

Groupe A : patients traités en troisième ligne de chimiothérapie par des sels de platines (monothérapie ou autre)

Groupe B : patients traités en troisième ligne par chimiothérapie sans sels de platine, et n'ayant jamais reçu de sels de platine dans la prise en charge

V. Données recueillies pour l'étude

Les données cliniques :

- L'âge
- Le sexe
- Le performance status (PS)
- Le type de métastase : cérébral – non viscéral – viscéral
- Les localisations métastatiques : cérébral, méningé, osseux, pulmonaire, hépatique, ganglionnaire, cutanée, autres.
- Le nombre de site métastatiques (avec un cut-off à 3)
- Statut de la maladie métastatique : de novo ou récurrence métastatique
- Présence ou non de mutation *gBRCA*
- L'intervalle sans maladie : durée entre le diagnostic de la tumeur primitive et celui des métastases

Les critères histologiques :

- L'expression ou non des récepteurs hormonaux
- Le grade histologique SBR (I-II-III)

Les données de traitement :

- La période de traitement (2008-2011 ; 2012-2014 ; 2015-2018)
- La période pré-chimiothérapie : durée entre la date de sélection dans la base de données ESME (correspondant au diagnostic métastatique) et le début de la ligne de chimiothérapie considérée

Pour le groupe de traitement A : traitement par sels de platines : étaient précisés :

- Le type de sels de platine : carboplatine, cisplatine ou oxaliplatine
- Le type de traitement : en monothérapie (oui/non)
- Les traitements associés (en combinaison) : taxanes, anthracyclines, capécitabine, gemcitabine, vinorelbine, etoposide, cyclophosphamide

Pour le groupe de traitement B : traitement sans sels de platines : était précisé :

- Le type de chimiothérapie utilisé : taxanes, anthracyclines, capécitabine, gemcitabine, vinorelbine, etoposide, cyclophosphamide

VI. Critères d'évaluation

Le **critère de jugement principal** de l'étude était la médiane de survie globale dans le groupe de traitement par sels de platine selon la ligne thérapeutique : L1 (OS 1), L2 (OS 2) et L3 (OS 3).

Les **critères de jugement secondaires** étaient les suivants :

- La médiane de survie sans progression dans le groupe de traitement par sels de platine selon la ligne de traitement : L1 (PFS 1), L2 (PFS 2) et L3 (PFS 3).
- La médiane de OS et de PFS dans le groupe de traitement sans sels de platine en L1 L2 et L3
- La médiane de OS et de PFS dans les deux groupes de traitement pour le sous-groupe « triple négatif » selon la ligne de traitement : L1 L2 et L3
- La médiane de OS et de PFS dans les deux groupes de traitement pour le sous-groupe « *gBRCA* muté » selon la ligne de traitement : L1 L2 et L3
- Les facteurs pronostiques.

La survie globale (OS) : correspondait à la durée entre la date de début de la chimiothérapie et la date du décès, quelle que soit la cause, ou la date des dernières nouvelles.

La survie sans progression (PFS) : correspondait à la durée entre la date de début de la chimiothérapie et la date de progression ou du décès ou des dernières nouvelles.

La date index est la date de début de la chimiothérapie (selon la ligne).

VII. Méthodes statistiques

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de signification était fixé à 5% (soit $p < 0,05$).

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS 9.4.

• Pour les analyses descriptives

- Les **variables quantitatives continues** ont été décrites par le nombre d'observations (N), la médiane, le minimum, le maximum, le 1^{er} et le 3^{ème} quartiles, la moyenne et l'écart type. Le test t de Student ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les distributions des variables quantitatives.

- Les **variables qualitatives catégorielles** ont été décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chaque modalité. Les catégories manquantes étaient comptées. Les pourcentages étaient calculés par rapport à la population totale à l'exclusion des données manquantes. Le test Chi-2 était utilisé pour comparer les proportions (ou le test exact de Fisher si les fréquences attendues sont inférieures à 5). Les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été calculés en utilisant la méthode binomiale exacte.
- Le **score de propension**, défini comme la probabilité d'attribuer un traitement à base de platine à un patient, était estimé par régression logistique. L'ensemble des variables potentiellement liées à la survie globale et à l'attribution du traitement en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de chimiothérapie était testé dans la construction du score de propension. Ces variables étaient : l'âge (≤ 45 ; > 45 ans), le grade histologique SBR III (oui ; non), statut RH/HER2 (RH+ ; TN), la survie sans progression (<6 ; 6-24 ; 24-72 ; >72 mois), la période de pré-chimiothérapie (<9 ; 9-18 ; >18 mois), le nombre de sites métastatiques (<3 ; ≥ 3), la localisation métastatique (viscérale ; non viscérale), la mastectomie (oui ; non), la radiothérapie (oui ; non), l'hormonothérapie (oui ; non) et la période de traitement (2008-2011 ; 2012-2014 ; 2015-2018). Pour toute variable dont le taux de données manquantes était supérieur à 5% : une catégorie « données manquantes » a été ajoutée.

Le modèle de score de propension a été construit autour d'un ensemble minimal de variables (variables forcées) liées au pronostic : à savoir l'âge au début de la ligne d'intérêt, le statut tumoral TN, le statut métastatique au diagnostic, la localisation métastatique et la période pré-chimiothérapie. Une analyse univariée de toutes les autres variables (non forcées) a été effectuée. Seules les variables avec une p-value inférieure à 0,25 ont été introduites dans le modèle multivarié. Ensuite, une stratégie descendante de sélection des variables a été réalisée. À chaque étape de la procédure d'élimination, la variable (parmi les variables non forcées du modèle) qui avait la plus grande valeur p supérieure à 0,05 était supprimée du modèle. Pour contrôler la confusion, on a vérifié que la suppression de cette variable ne modifiait pas significativement l'estimation des coefficients associés à d'autres facteurs. La variation relative (RV) de chaque coefficient a été calculée pour évaluer l'ampleur du changement. Un RV supérieur à 20% indiquait que la variable supprimée à ce stade pouvait être un facteur de confusion potentiel dans l'association entre le facteur testé et la variable dépendante. Dans ce cas, cette variable a été conservée dans le modèle et la variable, qui a la deuxième plus grande valeur p, a alors été supprimée. La procédure s'arrêtait lorsque l'on ne pouvait plus sortir les variables du modèle.

- **Pour les données de survie : survie globale et survie sans progression**

- **La survie globale :**

La date de point (ou endpoint en anglais) était fixée au 30/09/2018.

Les patients perdus de vue ont été censurés à la date des dernières nouvelles. Les patients vivants et non perdus de vue à la date de point ont été censurés si les données nous permettaient de connaître le statut du patient après cette date.

Les données de survie étaient les suivants : le statut des patients lors du dernier contact :

- Vivant (Patient non décédé pendant la période de suivi ou décédé après la date limite) ;
- Décédé (avec la raison du décès);
- Perdu de vue (Patient non décédé et absence de donnée disponible dans les 9 mois précédant la date limite).

Une analyse descriptive a été réalisée pour toutes les variables selon la ligne de traitement (L1 / L2 / L3). La médiane de suivi avec son intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) était décrite selon la méthode de Kaplan-Meier. Cette méthode a été utilisée pour analyser les données de survie et pour estimer les taux et les temps de survie médians. Les courbes de survie associées étaient présentées. Les distributions de survie ont été comparées par le test Logrank. Le modèle de Cox à risque proportionnel a été utilisé pour comparer les distributions de survie après ajustement sur d'éventuels facteurs pronostiques. Les hypothèses de validité du modèle de Cox ont été vérifiées. Les Hazard ratio (HR) et leur IC à 95% étaient estimés par un modèle de risque proportionnel de Cox.

- **La survie sans progression**

Les patients perdus de vue ont été censurés à la date du dernier contact. Les patients vivants sans progression et non perdus de vue à la date limite de l'analyse de la SSP étaient censurés à la date de point.

Pour l'analyse PFS1 (ou PFS2 et PFS3), les patients vivants sans progression et qui n'étaient pas perdus de vue à la date de fin de la 1^{ère} (ou 2^{ème} et 3^{ème}) lignes de chimiothérapie ont été censurés à la date de fin de la 1^{ère} (ou 2^{ème} et 3^{ème}) ligne.

La date de point était fixée au 30/09/2018.

Les données de survie étaient les suivantes : le statut des patients à la date de fin de la 1^{ère} (ou 2^{ème} et 3^{ème}) ligne de chimiothérapie :

- Vivant sans progression : Patient non décédé sans progression au cours de la 1^{ère} (ou 2^{ème} et 3^{ème}) ligne et avec des données disponibles dans les 9 mois précédant la date limite ou patient ayant progressé ou décédé après la date limite.

- Progression, y compris le décès au cours de la 1ère (ou 2ème et 3ème) ligne de chimiothérapie.
- Perdu de vue: patient sans progression et non décédé au cours de la 1ère (ou 2ème et 3ème) ligne de chimiothérapie et aucune donnée disponible dans les 9 mois précédant la date butoir.

Une analyse descriptive a été réalisée pour toutes ces variables selon la ligne de traitement (L1 / L2 / L3). La médiane de suivi avec son intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) était décrite selon la méthode de Kaplan-Meier.

Cette méthode a été utilisée pour analyser les données de survie et pour estimer les taux et les temps de survie médians. Les courbes de survie associées étaient présentées. Les distributions de survie étaient comparées par le test Logrank. Le modèle de Cox à risque proportionnel était utilisé pour comparer les distributions de survie après ajustement pour d'éventuels facteurs pronostiques. Les hypothèses de validité du modèle de Cox ont été vérifiées. Les Hazard ratio (HR) et leur IC à 95% ont été estimés par un modèle de risque proportionnel de Cox.

- **Pour les facteurs pronostiques**

- **Analyse univariée**

Une analyse univariée de tous les facteurs pronostiques a été effectuée à l'aide du modèle de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox était vérifiée pour chaque paramètre en introduisant un terme d'interaction avec le temps dans le modèle (seuil de signification de 5%) et en utilisant les résidus de Shoenfeld. Un tableau montrant les rapports de risques bruts associés à chaque facteur (avec et sans interaction avec le temps) avec leur intervalle de confiance à 95% a été réalisé.

- **Analyse multivariée**

Une analyse multivariée a été effectuée à l'aide du modèle de Cox sur les facteurs suivants:

- Patients traités avec un traitement à base de platine (groupe A vs groupe B)
- Score de propension calculé comme décrit ci-dessus
- Tous les facteurs pronostiques identifiés ci-dessus

En cas de violation de l'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox pour le groupe de traitement, un terme d'interaction avec le temps était introduit dans le modèle multivarié. Les résultats étaient présentés (avec et sans interaction) pour le groupe d'intérêt uniquement.

En cas de violation de cette hypothèse pour les autres paramètres, ils étaient introduits dans le modèle en tant que facteurs de stratification. Seules les variables avec une valeur de p inférieure à 0,25 en univariée étaient introduites comme variable candidate dans le modèle multivarié initial. Ensuite, une stratégie descendante de sélection des variables a été réalisée. À chaque étape de la procédure d'élimination, la variable parmi les variables non forcées du modèle qui avait la plus grande valeur p supérieure à 0,05 a été supprimée du modèle. À chaque étape, un contrôle que la suppression de la variable du modèle ne modifiait pas significativement l'estimation du coefficient des autres facteurs a été réalisé pour contrôler la confusion. La variation relative (RV) de chaque coefficient était calculée pour évaluer l'ampleur du changement. Un RV supérieur à 20% indiquait que la variable supprimée à ce stade peut être un facteur de confusion potentiel dans l'association entre le facteur testé et la variable dépendante. Dans ce cas, cette variable a été conservée dans le modèle et la variable qui avait la deuxième plus grande valeur p a alors été supprimée. La procédure a été arrêtée lorsque l'on ne pouvait plus supprimer des variables du modèle. Un tableau montrant les risques relatifs (rapports de risque) associés à chaque facteur, avec leur intervalle de confiance à 95%, a été réalisé.

RESULTATS

I. Groupes de traitement – Flow charts

Dans la cohorte ESME sein métastatique 22 463 patients ont été inclus. Pour notre étude, nous avons exclu 2187 patients devant un statut RH/HER2 indéterminé, 1 patient non évaluable et 3 936 patients HER2 amplifié. Sur 16 339 patients restants, 13 396 patients ont reçu au moins une première ligne de chimiothérapie. Cette cohorte de 13 396 patients HER2-négatif représentait la population analysée.

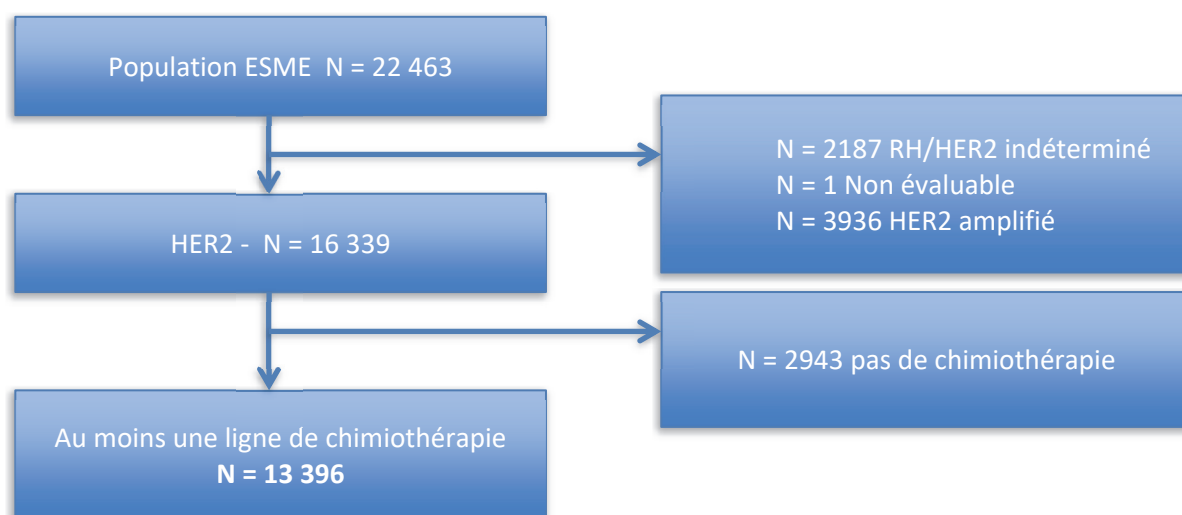


Figure 25. Flow chart de la population analysée.

Le groupe A a reçu des sels de platine et le groupe B une chimiothérapie sans sels de platine.

Les groupes de traitement ont ensuite été formés selon la ligne de chimiothérapie :

- première ligne de chimiothérapie : L1
- deuxième ligne de chimiothérapie : L2
- troisième ligne de chimiothérapie : L3

En première ligne (L1) de chimiothérapie : sur la population analysée (N= 13 396) :

- 12 718 patients n'ont pas reçu de sels de platine, soit 678 patients assignés au groupe A.
- 1 908 patients ont reçu des sels de platine en L1 ou plus tard dans la prise en charge, soit 11 488 patients assignés au groupe B.

En L1 la population analysée représentait la somme des deux groupes soit 12 166 patients.

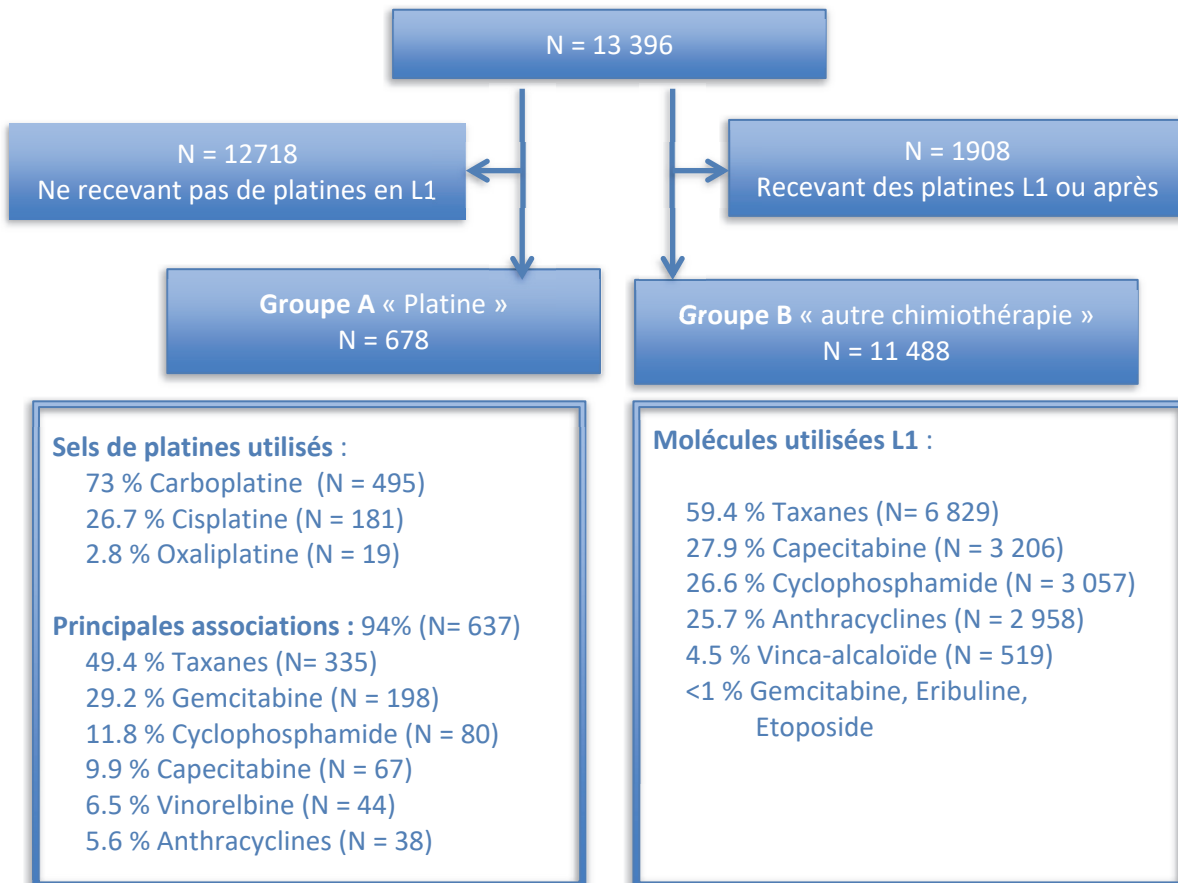


Figure 26. Flow chart : Première ligne, population HER2-négatif / Molécules utilisées.

En deuxième ligne (L2) de chimiothérapie : sur la population analysée (N= 13 396) :

- 4 766 patients n'ont pas reçu de deuxième ligne de chimiothérapie
- 8 087 patients n'ont pas reçu de sels de platine, soit 543 patients assignés au groupe A.
- 1 670 patients ont reçu des sels de platine en L2 ou dans une autre ligne, soit 6 960 patients assignés au groupe B.

En L2 la population analysée représentait la somme des deux groupes soit 7 503 patients.

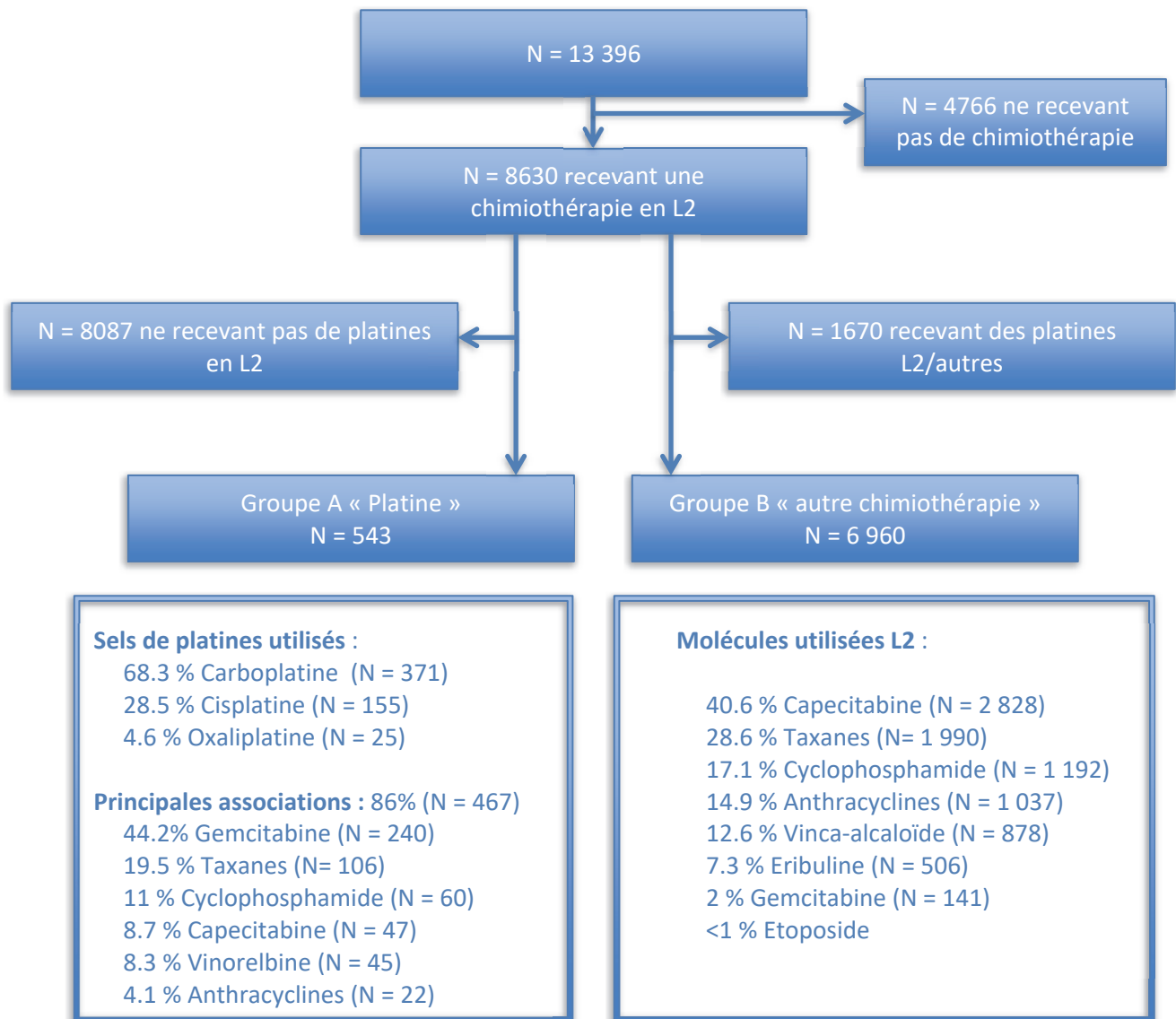


Figure 27. Flow chart : Deuxième ligne, population HER2-négatif / Molécules utilisées.

En troisième ligne (L3) de chimiothérapie : sur la population analysée (N= 13 396) :

- 7 972 patients n'ont pas reçu de troisième ligne de chimiothérapie
- 5 052 patients n'ont pas reçu de sels de platine, soit 372 patients assignés au groupe A.
- 1 247 patients ont reçu des sels de platine en L3 ou dans une autre ligne, soit 4 177 patients assignés au groupe B.

En L3 la population analysée représentait la somme des deux groupes soit 4 549 patients.

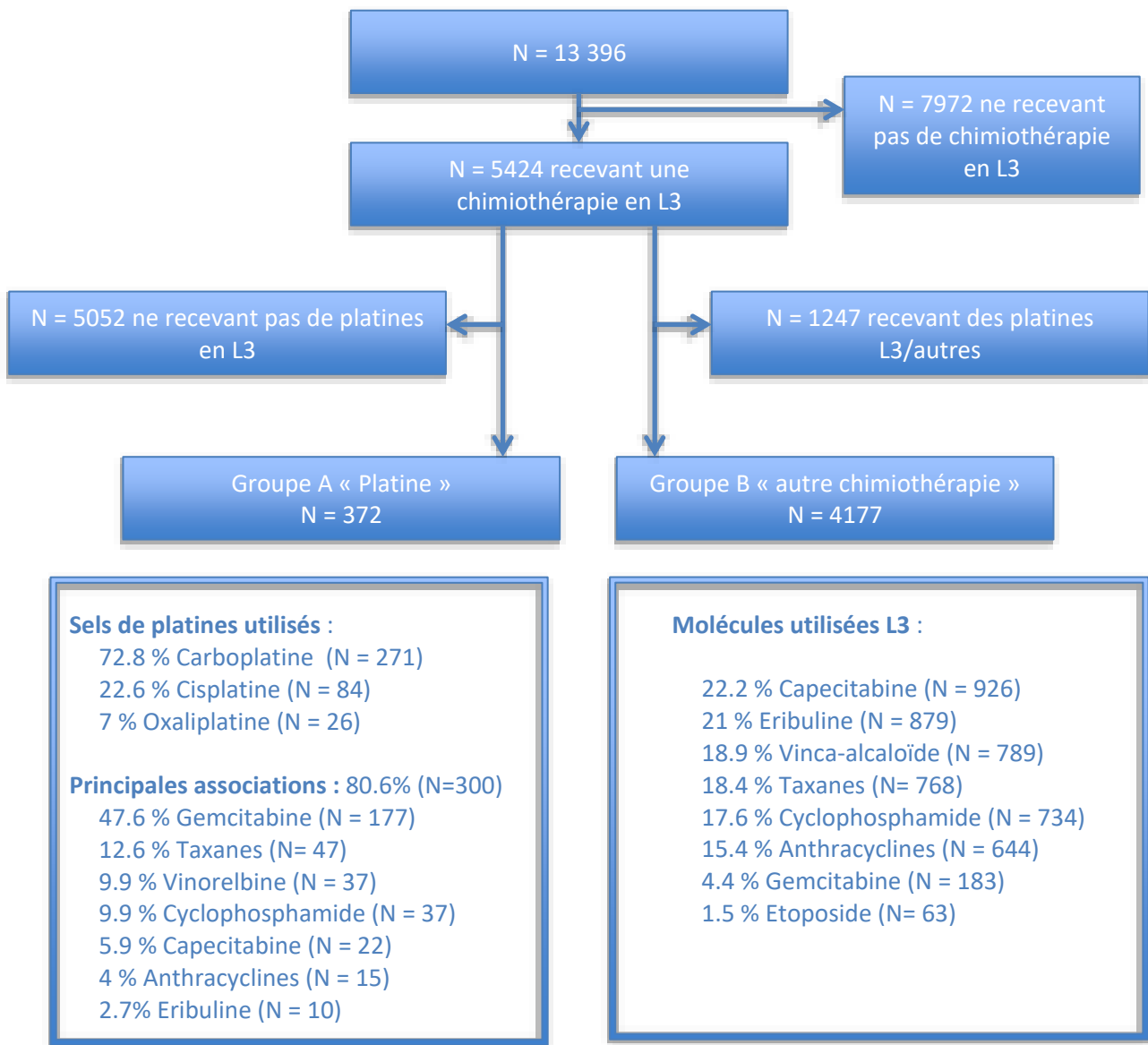


Figure 28. Flow chart : Troisième ligne, population HER2-négatif / Molécules utilisées.

Deux sous-groupes ont été formés pour chaque ligne afin de répondre aux objectifs secondaires : les patients triple négatifs (HER2- et RH négatifs) et les patients présentant une mutation du gène *BRCA*.

I.1. Le sous-groupe « triple négatif »

En première ligne (L1) :

- 2 250 patients sur les 12 166 analysés avaient un statut triple négatif soit 18,5%
- 441/678 patients triple négatifs dans le groupe A soit 65%
- 1 809/11 488 patients triple négatifs dans le groupe B soit 15,7%

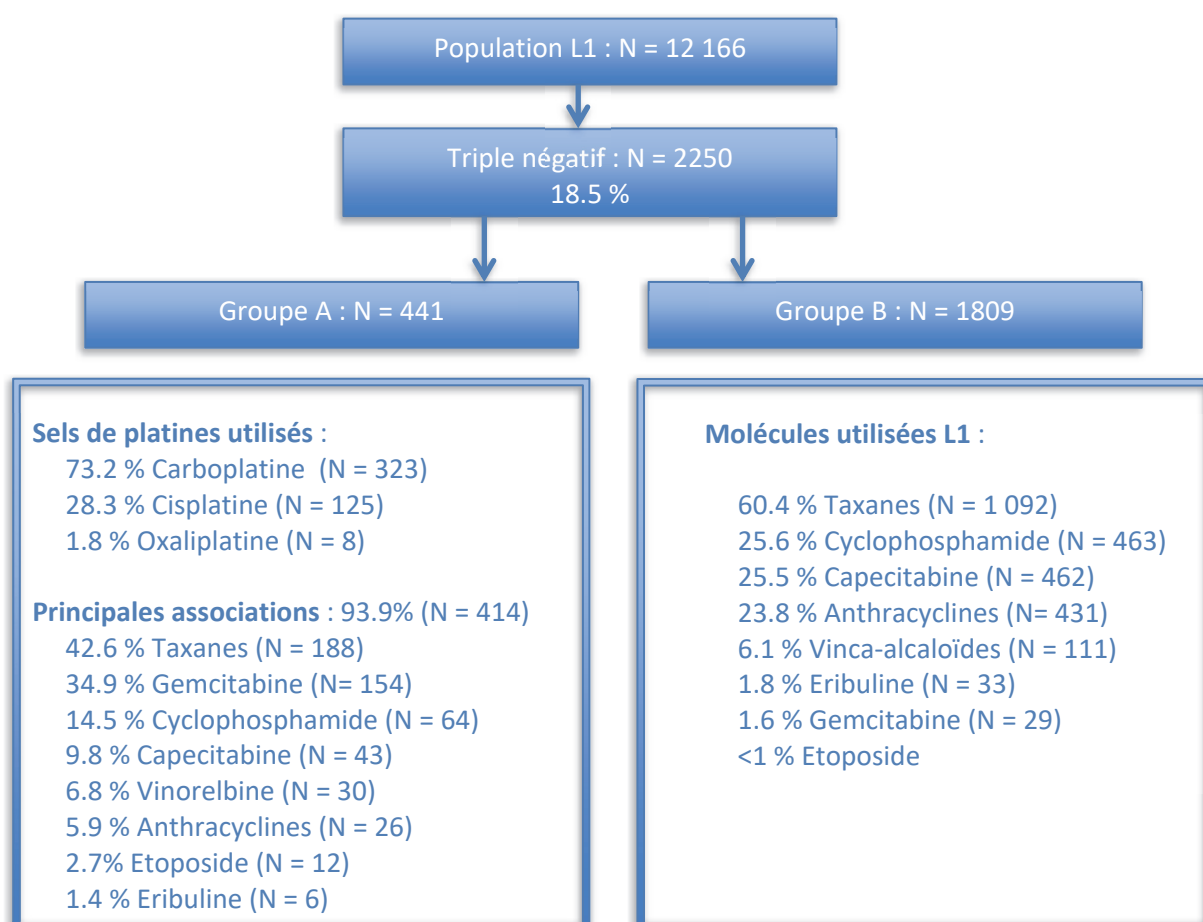


Figure 29. Flow chart : Première ligne, population Triple négative / Molécules utilisées.

En deuxième ligne (L2) :

- 1 306 patients sur les 7 503 analysés avaient un statut triple négatif soit 17,4%
- 313/543 patients triple négatifs dans le groupe A soit 57,6%
- 993/6 960 patients triple négatifs dans le groupe B soit 14,3%

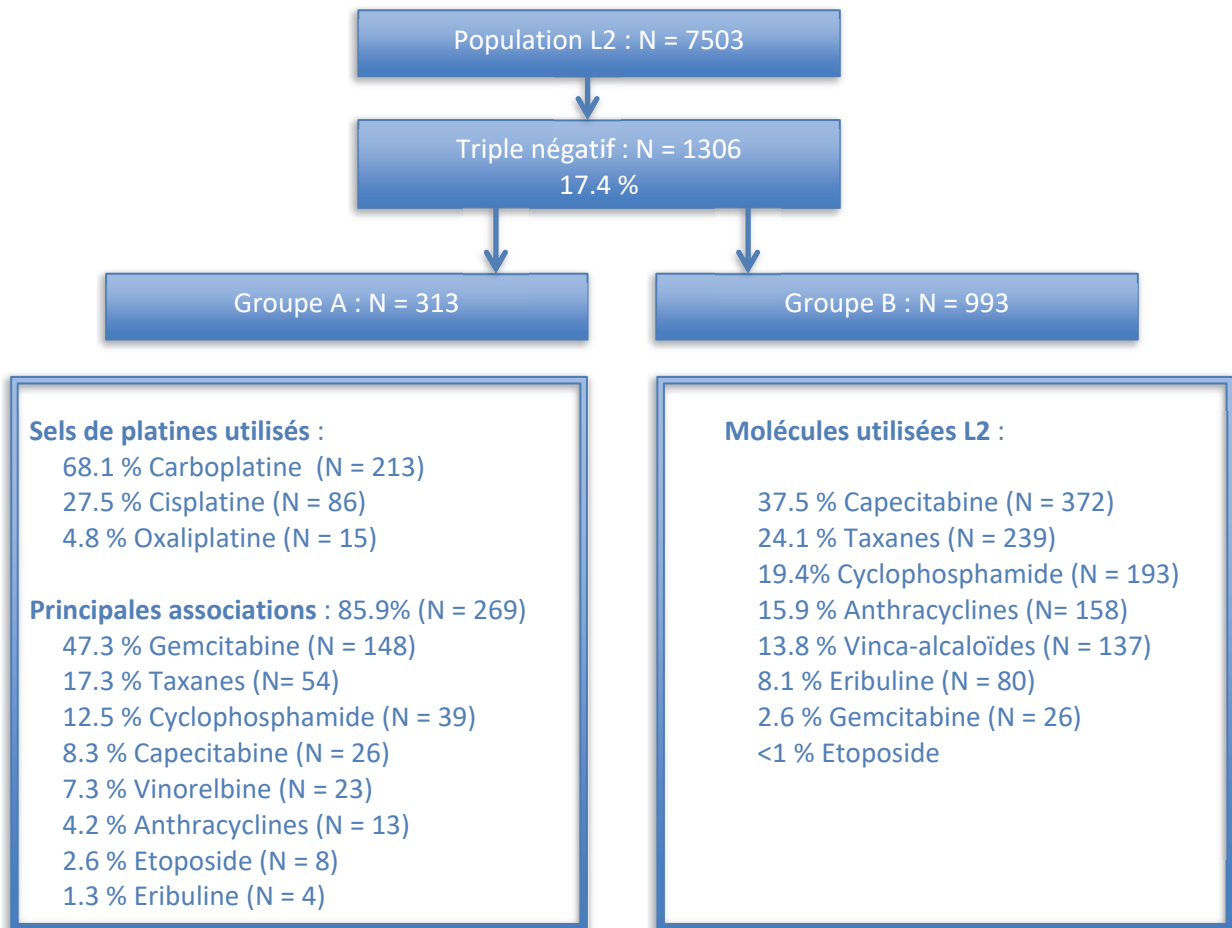


Figure 30. Flow chart : Deuxième ligne, population Triple négative / Molécules utilisées.

En troisième ligne (L3) :

- 691 patients sur les 4 549 analysés avaient un statut triple négatif soit 15,2%
- 187/372 patients triple négatifs dans le groupe A soit 50,3%
- 504/4 177 patients triple négatifs dans le groupe B soit 12,1%

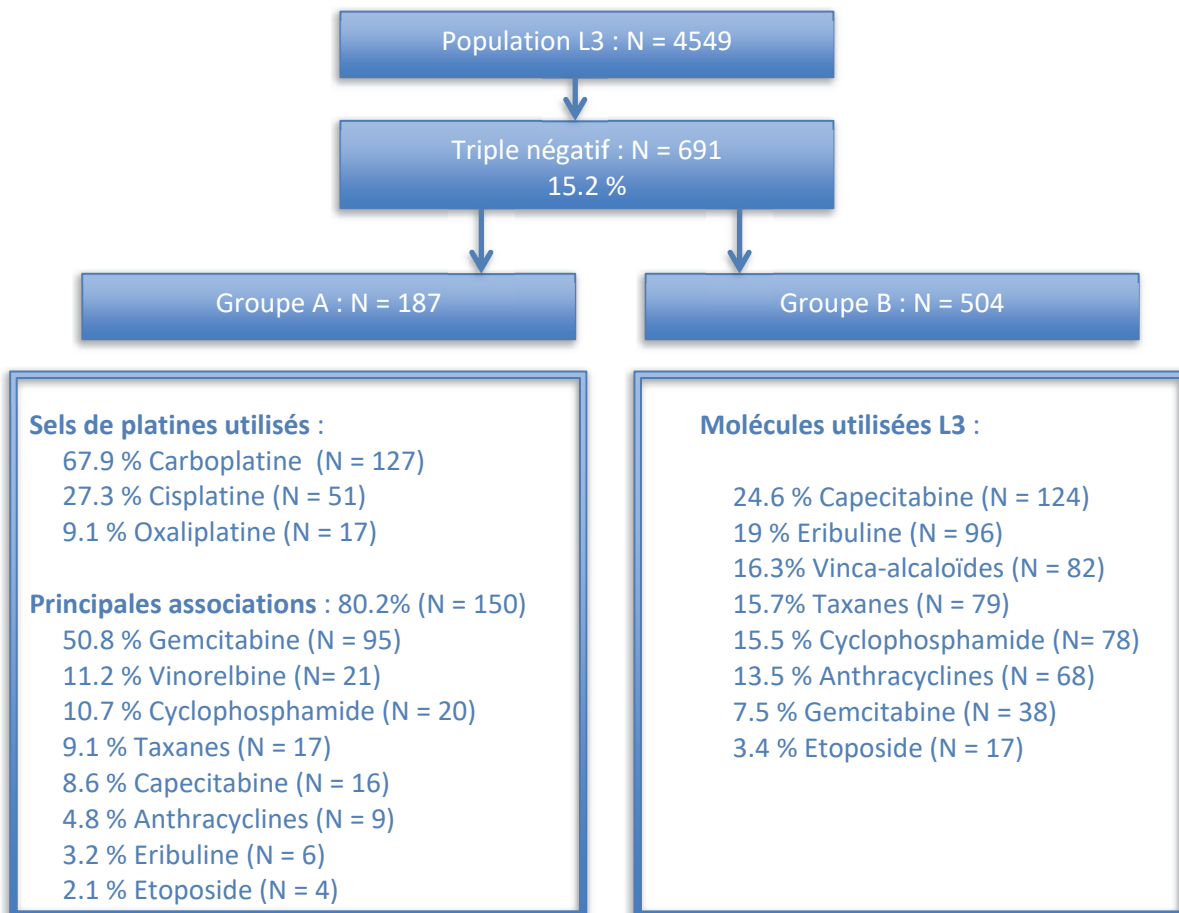


Figure 31. Flow chart : Troisième ligne, population Triple négative / Molécules utilisées.

I.2. Le sous-groupe « BRCA muté »

En première ligne (L1) :

- 339 patients sur les 12 166 analysés présentaient une mutation de *BRCA* soit 2,8%
- 98/678 patients mutés *BRCA* dans le groupe A soit 14,5%
- 241/11 488 patients mutés *BRCA* dans le groupe B soit 2,1%

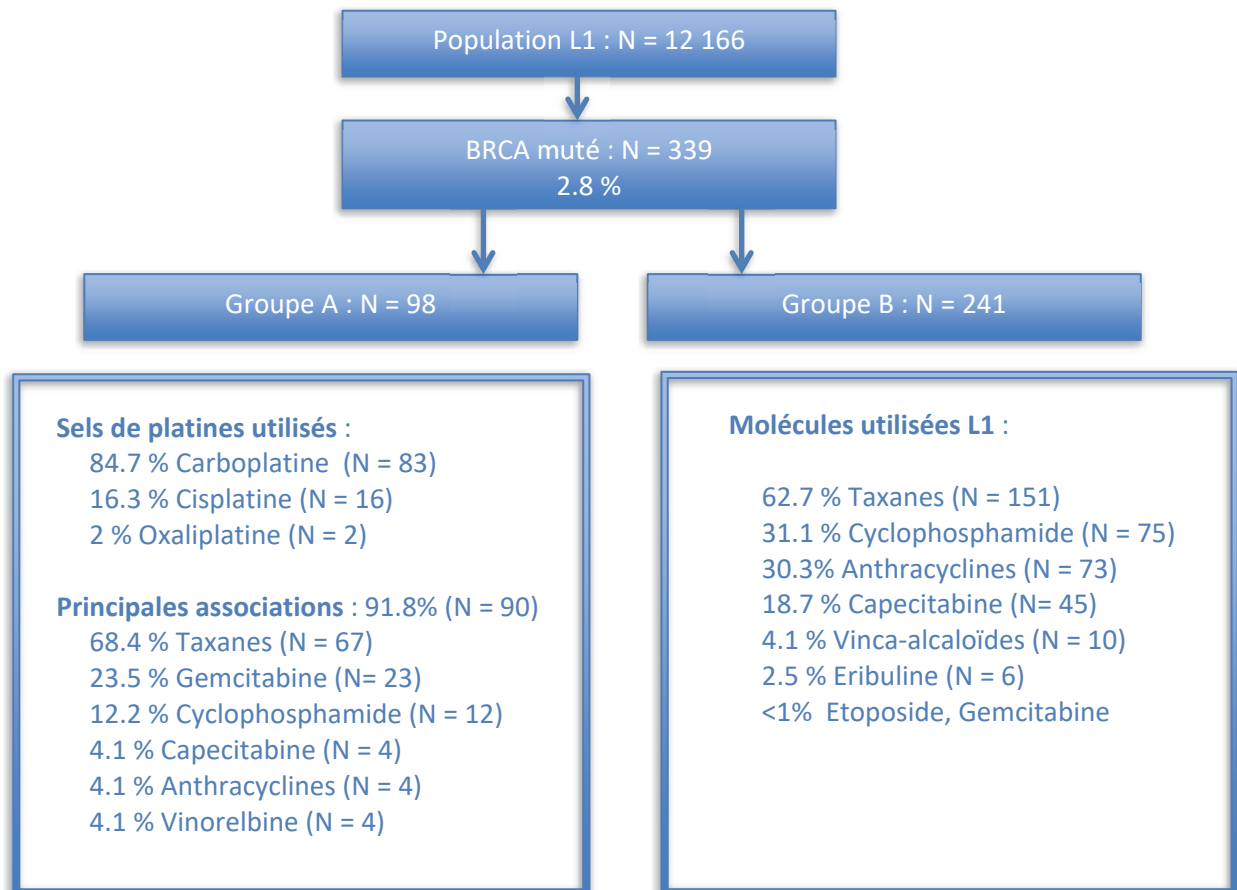


Figure 32. Flow chart : Première ligne, population BRCA muté / Molécules utilisées.

En deuxième ligne (L2) :

- 196 patients sur les 7 503 analysés présentaient une mutation de *BRCA* soit 2,6%
- 50/543 patients mutés *BRCA* dans le groupe A soit 9,2%
- 146/6 960 patients mutés *BRCA* dans le groupe B soit 2,1%

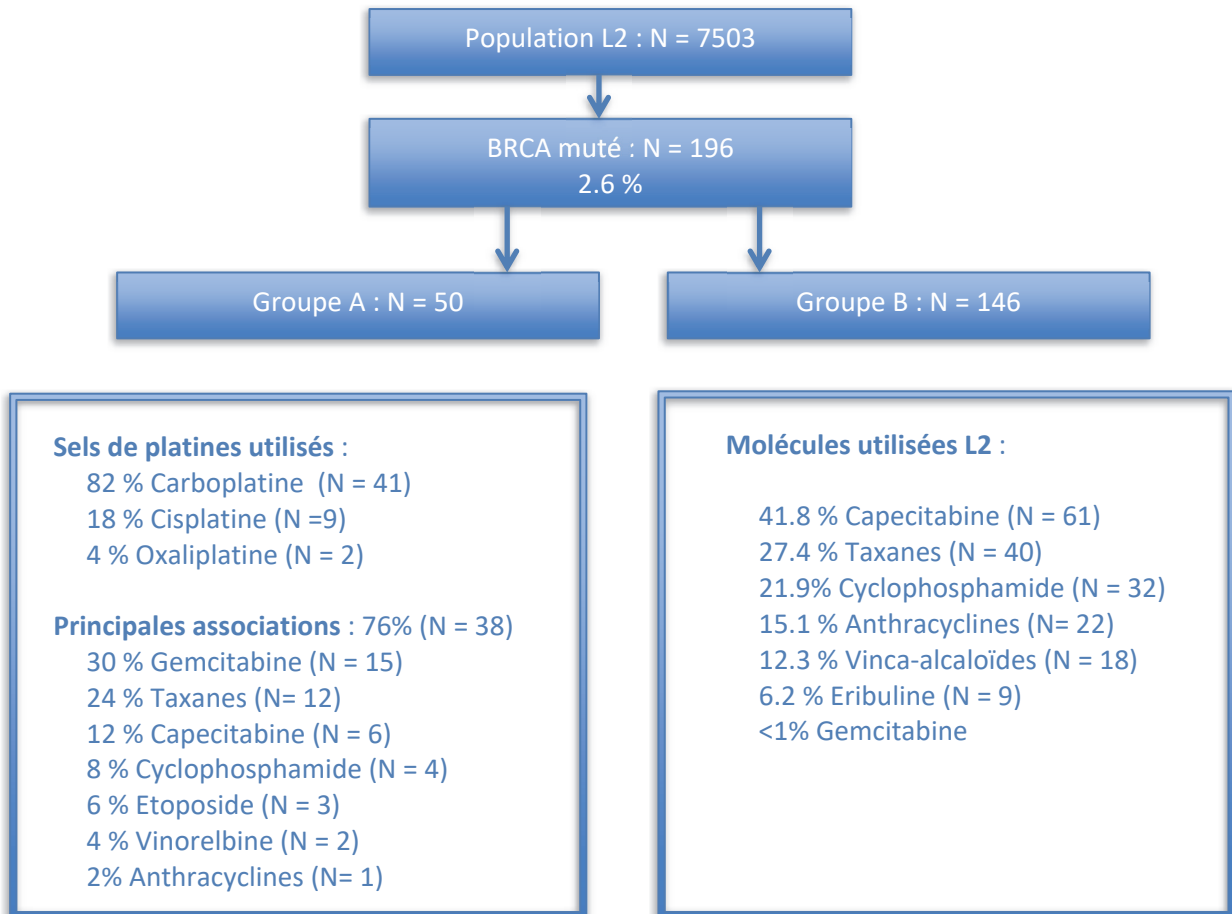


Figure 33. Flow chart : Deuxième ligne, population BRCA muté / Molécules utilisées.

En troisième ligne (L3) :

- 118 patients sur les 4549 analysés présentaient une mutation de *BRCA* soit 2,6%
- 35/372 patients mutés *BRCA* dans le groupe A soit 9,4%
- 83/4 177 patients mutés *BRCA* dans le groupe B soit 2 %

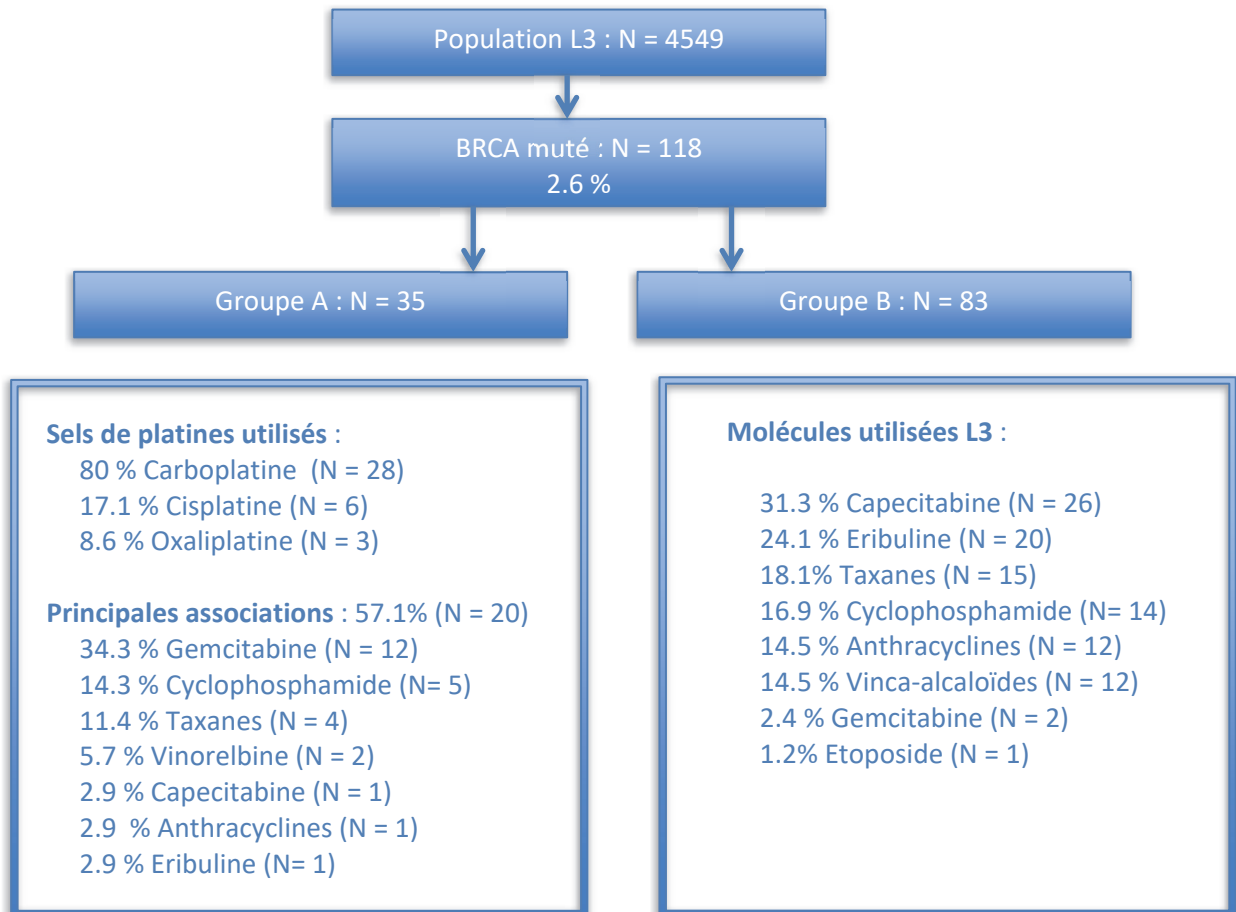


Figure 34. Flow chart : Troisième ligne, population BRCA muté / Molécules utilisées.

Sur le plan des traitements administrés :

Dans le groupe A, le principal sel de platine utilisé était le Carboplatine. Ce dernier était associé à d'autres chimiothérapies dans la majorité des cas : préférentiellement aux taxanes et à la gemcitabine pour toutes les lignes de traitements, dans la population HER2-négatif et dans les sous-groupes. En première ligne les sels de platine étaient généralement associés aux taxanes, puis en deuxième et troisième ligne préférentiellement à la gemcitabine.

Dans le groupe B : les chimiothérapies utilisées étaient différentes selon la ligne :

- En première ligne : les principales molécules utilisées étaient les taxanes (dans environ 60% des cas), suivies de la capécitabine, du cyclophosphamide et des anthracyclines.
- En deuxième ligne : la capécitabine était le traitement le plus délivré (environ 40% des patients) suivi des taxanes, du cyclophosphamide et des anthracyclines.
- En troisième ligne : deux chimiothérapies étaient principalement administrées : la capécitabine et l'eribuline. Les taxanes, le cyclophosphamide et les anthracyclines avaient également une place.

Avant le traitement de première ligne par chimiothérapie, des patients avaient reçu de l'hormonothérapie pour leur maladie métastatique dans les populations HER2-négatif et *BRCA* muté. Cette hormonothérapie antérieure était plus fréquemment utilisée dans le groupe B (sans platine).

II. Caractéristiques des patients

Ci-après, les tableaux des caractéristiques initiales des 2 groupes de traitements A et B sont exposés : dans la population globale HER2-négatif et dans les sous-groupes Triple négatifs et *BRCA* muté.

Les deux groupes de traitement A et B n'étaient pas équilibrés : ils ne présentaient significativement pas les mêmes caractéristiques initiales.

II.1. Pour la population globale HER2-négatif

Les caractéristiques initiales sont présentées dans les tableaux 35 (en L1), 36 (en L2) et 37 (en L3).

Les patients du groupe traités par platine étaient significativement plus jeunes, avaient des maladies plus souvent en récurrence métastatique, plus souvent de type viscéral. Les métastases hépatiques étaient moins fréquentes et les métastases pulmonaires plus fréquentes que dans le groupe B. Le phénotype triple négatif était majoritaire dans le groupe A par rapport au groupe B dans lequel le phénotype RH+ était plus représenté. Dans le groupe A, 65% des patients avaient un statut triple négatif en première ligne, 57.6% en deuxième ligne et 50.3% en troisième ligne. Sur le plan histologique, il y avait plus de tumeurs de grade III dans le groupe A que dans le groupe B. L'intervalle sans maladie était statistiquement plus court dans le groupe A pour toutes les lignes. La période de pré-chimiothérapie était plus importante dans le groupe B.

	Groupe A N = 678	Groupe B N = 11 488	Population L1 N = 12 166	P-value
Age au début L1				p < 0.001
Moyenne (écart-type)	52.5 (12.5)	60.9 (13.0)	60.4 (13.1)	
Médiane (Q1 ; Q3)	52.1 (43.0; 61.2)	61.2 (51.5; 70.2)	60.7 (50.9; 69.7)	
Sexe				p = 0.022
Homme	1 (0.1%)	114 (1%)	115 (0.9%)	
Femme	677 (99.9%)	11374 (99%)	12051 (99.1%)	
Performance status (PS)				p = 0.196
0 - 1	252 (78.3%)	4488 (79%)	4740 (79%)	
2 - 3 - 4	70 (21.7%)	1193 (21%)	1263 (21%)	
Non connu	356	5807	6163	
Métastase				p < 0.001
Récidive	580 (85.5%)	8071 (70.3%)	8651 (71.1%)	
De novo	98 (14.5%)	3417 (29.7%)	3515 (28.9%)	
Type de Métastase				p < 0.001
Viscérale	503 (74.2%)	7752 (67.5%)	8255 (67.9%)	
Non-viscérale	175 (25.8%)	3736 (32.5%)	3911 (32.1%)	
Nombre de site				p = 0.758
<3	454 (67%)	7758 (67.5%)	8212 (67.5%)	
>=3	224 (33%)	3730 (32.5%)	3954 (32.5%)	
Métastase hépatique				p < 0.001
Oui	202 (29.8%)	4258 (37.1%)	4460 (36.7%)	
Non	476 (70.2%)	7230 (62.9%)	7706 (63.3%)	
Métastase pulmonaire				p < 0.001
Oui	270 (39.8%)	3233 (28.1%)	3503 (28.8%)	
Non	408 (60.2%)	8255 (71.9%)	8663 (71.2%)	
Période de traitement				p = 0.177
2008-2011	260 (38.3%)	4340 (37.8%)	4600 (37.8%)	
2012-2014	238 (35.1%)	4393 (38.2%)	4631 (38.1%)	
2015-2018	180 (26.5%)	2755 (24%)	2935 (24.1%)	
Statut global RH				p < 0.001
Négatif	441 (65%)	1809 (15.7%)	2250 (18.5%)	
Positif	237 (35%)	9679 (84.3%)	9916 (81.5%)	
Grade histologique				p < 0.001
I - II	180 (26.7%)	6511 (57.3%)	6691 (55.6%)	
III	390 (57.9%)	3107 (27.3%)	3497 (29.1%)	
Indéterminé	103 (15.3%)	1745 (15.4%)	1848 (15.4%)	
Manquant	5	125	130	
Intervalle sans maladie (moyenne : mois)	42.0	65.7	64.4	p < 0.001
Période pré-chimiothérapie (moyenne : mois)	1.6	6.1	5.8	p < 0.001

Tableau 35. Caractéristiques initiales de la population HER2-négatif, en L1.

	Groupe A N = 543	Groupe B N = 6960	Population L2 N = 7503	P-value
Age au début L2				p < 0.001
Moyenne (écart-type)	53.5 (11.5)	60.6 (12.5)	60.1 (12.6)	
Médiane (Q1 ; Q3)	53.1 (45.2 ; 60.8)	61.0 (51.8 ; 69.4)	60.5 (51,1 ; 68.9)	
Sexe				p = 0.832
Homme	5 (0.9%)	78 (1.1%)	83 (1.1%)	
Femme	538 (99,1%)	6882 (98.9%)	7420 (98.9%)	
Performance status (PS)				p = 0.546
0 - 1	238 (73.5%)	3490 (73.6%)	3728 (73.6%)	
2 - 3 - 4	86 (26.5%)	1253 (26.4%)	1339 (26.4%)	
Non connu	219	2217	2436	
Métastase				p = 0.025
Récidive	418 (77%)	5048 (72.5%)	5466 (72.9%)	
De novo	125 (23%)	1912 (27.5%)	2037 (27.1%)	
Type de Métastase				p = 0.874
Viscérale	444 (81.8%)	5672 (81.5%)	6116 (81.5%)	
Non-viscérale	99 (18.2%)	1288 (18.5%)	1387 (18.5%)	
Nombre de site				p = 0.810
<3	262 (48.3%)	3321 (47.7%)	3583 (47.8%)	
>=3	281 (51.7%)	3639 (52.3%)	3920 (52.2%)	
Métastase hépatique				p < 0.001
Oui	248 (45.7%)	3721 (53.5%)	3969 (52.9%)	
Non	295 (54.3%)	3239 (46.5%)	3534 (47.1%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.003
Oui	220 (40.5%)	2377 (34.2%)	2597 (34.6%)	
Non	323 (59.5%)	4583 (65.8%)	4906 (65.4%)	
Période de traitement				p < 0.001
2008-2011	185 (34.1%)	1850 (26.6%)	2035 (27.1%)	
2012-2014	190 (35%)	2639 (37.9%)	2829 (37.7%)	
2015-2018	168 (30.9%)	2471 (35.5%)	2639 (35.2%)	
Statut global RH				p < 0.001
Négatif	313 (57.6%)	993 (14.3%)	1306 (17.4%)	
Positif	230 (42.4%)	5967 (85.7%)	6197 (82.6%)	
Grade histologique				p < 0.001
I - II	181 (33.5%)	3940 (57.2%)	4121 (55.4%)	
III	275 (50.8%)	1895 (27.5%)	2170 (29.2%)	
Indéterminé	85 (15.7%)	1055 (15.3%)	1140 (15.3%)	
Manquant	2	70	72	
Intervalle sans maladie (moyenne : mois)	41.6	64.9	63.2	p < 0.001
Période pré-chimiothérapie (moyenne : mois)	11.1	20.3	19.7	p < 0.001

Tableau 36. Caractéristiques initiales de la population HER2-négatif, en L2.

	Groupe A N = 372	Groupe B N = 4177	Population L3 N = 4549	p-value
Age au début L3				p < 0.001
Moyenne (écart-type)	53.9 (11.6)	60.1 (12.0)	59.6 (12.1)	
Médiane (Q1 ; Q3)	54.0 (45.7 ; 62.3)	60.7 (51.6 ; 68.5)	60.1 (51.1 ; 68)	
Sexe				p = 0.182
Homme	1 (0.3%)	48 (1.1%)	49 (1.1%)	
Femme	371 (99.7%)	4129 (98.9%)	4500 (98.9%)	
Performance status (PS)				p = 0.012
0 - 1	185 (72.8%)	2215 (69.8%)	2400 (70%)	
2 - 3 - 4	69 (27.2%)	959 (30.2%)	1028 (30%)	
Non connu	118	1003	1121	
Métastase				p = 0.733
Récurrente	279 (75%)	3099 (74.2%)	3378 (74.3%)	
De novo	93 (25%)	1078 (25.8%)	1171 (25.7%)	
Type de Métastase				p = 0.881
Viscérale	322 (86.6%)	3627 (86.8%)	3949 (86.8%)	
Non-viscérale	50 (13.4%)	550 (13.2%)	600 (13.2%)	
Nombre de site				p = 0.424
<3	133 (35.8%)	1581 (37.9%)	1714 (37.7%)	
>=3	239 (64.2%)	2596 (62.1%)	2835 (62.3%)	
Métastase hépatique				p < 0.001
Oui	194 (52.2%)	2645 (63.3%)	2839 (62.4%)	
Non	178 (47.8%)	1532 (36.7%)	1710 (37.6%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.003
Oui	173 (46.5%)	1612 (38.6%)	1785 (39.2%)	
Non	199 (53.5%)	2565 (61.4%)	2764 (60.8%)	
Période de traitement				p < 0.001
2008-2011	115 (30.9%)	799 (19.1%)	914 (20.1%)	
2012-2014	106 (28.5%)	1623 (38.9%)	1729 (38%)	
2015-2018	151 (40.6%)	1755 (42%)	1906 (41.9%)	
Statut global RH				p < 0.001
Négatif	187 (50.3%)	504 (12.1%)	691 (15.2%)	
Positif	185 (49.7%)	3673 (87.9%)	3858 (84.8%)	
Grade histologique				p < 0.001
I - II	154 (41.7%)	2401 (58%)	2555 (56.7%)	
III	175 (47.4%)	1108 (26.8%)	1283 (28.5%)	
Indéterminé	40 (10.8%)	629 (15.2%)	669 (14.8%)	
Manquant	3	39	42	
Intervalle sans maladie	46.9	64.6	63.1	p < 0.001
(moyenne : mois)				
Période pré-chimiothérapie	18.9	29.1	28.2	p < 0.001
(moyenne : mois)				

Tableau 37. Caractéristiques initiales de la population HER2-négatif, en L3.

II.2. Dans le sous-groupe triple négatif (CSTN)

Les caractéristiques initiales sont présentées dans les tableaux 38 (L1), 39 (L2) et 40 (L3).

Le groupe A était significativement plus jeune. Les groupes n'étaient pas comparables surtout en première ligne, avec dans le groupe A plus de maladies en récurrence métastatique, des sites métastatiques plus nombreux, plus de métastases pulmonaires et plus de tumeurs de grade III. La période de pré-chimiothérapie était plus courte dans le groupe A en L2 et L3. Les patients mutés *BRCA* étaient statistiquement plus nombreux dans le groupe A.

	Groupe A N = 441	Groupe B N = 1809	Population L1 N = 2250	P-value
Age au début L1				p < 0.001
Moyenne (écart-type)	51.3 (12.2)	59.7 (14.6)	58.0 (14.5)	
Médiane (Q1 ; Q3)	50.7 (41.9 ; 59.9)	59.9 (48.4 ; 70.5)	57.7 (46.8 ; 68.5)	
Sexe				p = 0.269
Homme	0 (0%)	5 (0.3%)	5 (0.2%)	
Femme	441 (100%)	1804 (99.7%)	2245 (99.8%)	
Performance status (PS)				p = 0.338
0 - 1	160 (77.7%)	627 (77.4%)	787 (77.5%)	
2 - 3 - 4	46 (22.3%)	183 (22.6%)	229 (22.5%)	
Non connu	235	999	1234	
Métastase				p < 0.001
Récidive	379 (85.9%)	1237 (68.4%)	1616 (71.8%)	
De novo	62 (14.1%)	572 (31.6%)	634 (28.2%)	
Type de Métastase				p = 0.187
Viscérale	322 (73%)	1263 (69.8%)	1585 (70.4%)	
Non-viscérale	119 (27%)	546 (30.2%)	665 (29.6%)	
Nombre de site				p = 0.045
<3	293 (66.4%)	1290 (71.3%)	1583 (70.4%)	
>=3	148 (33.6%)	519 (28.7%)	667 (29.6%)	
Métastase hépatique				p = 0.262
Oui	123 (27.9%)	554 (30.6%)	677 (30.1%)	
Non	318 (72.1%)	1255 (69.4%)	1573 (69.9%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.001
Oui	204 (46.3%)	684 (37.8%)	888 (39.5%)	
Non	237 (53.7%)	1125 (62.2%)	1362 (60.5%)	
Période de traitement				p = 0.037
2008-2011	181 (41%)	806 (44.6%)	987 (43.9%)	
2012-2014	150 (34%)	651 (36%)	801 (35.6%)	
2015-2018	110 (24.9%)	352 (19.5%)	462 (20.5%)	
Grade histologique				p < 0.001
I - II	81 (18.6%)	530 (29.7%)	611 (27.4%)	
III	290 (66.2%)	1024 (57.2%)	1314 (59%)	
Indéterminé	67 (15.2%)	235 (13.1%)	302 (13.6%)	
Manquant	3	20	23	
Intervalle sans maladie (moyenne : mois)	32.7	41.8	40.0	p = 0.081
Période pré-chimiothérapie (moyenne : mois)	0.6	0.7	0.6	p = 0.186
Mutation <i>BRCA</i>	59 (13.4%)	77 (4.3%)	136 (6.0%)	p < 0.001

Tableau 38. Caractéristiques initiales du sous-groupe Triple négatif, en L1.

	Groupe A N = 313	Groupe B N = 993	Population L2 N = 1306	P-value
Age au début L2				p < 0.001
Moyenne (écart-type)	52.8 (11.5)	59.4 (14.0)	57.8 (13.7)	
Médiane (Q1 ; Q3)	51.7 (44.7 ; 49.7)	60.0 (48.2 ; 69.5)	57.7 (47.4 ; 67.8)	
Sexe				p = 1
Homme	1 (0.3%)	4 (0.4%)	5 (0.4%)	
Femme	312 (99.7%)	989 (99.6%)	1301 (99.6%)	
Performance status (PS)				p = 0.816
0 - 1	130 (76.9%)	479 (76.1%)	609 (76.3%)	
2 - 3 - 4	39 (23.1%)	150 (23.8%)	189 (23.7%)	
Non connu	144	364	508	
Métastase				p = 0.484
Récidive	224 (71.6%)	690 (69.5%)	914 (70%)	
De novo	89 (28.4%)	303 (30.5%)	392 (30%)	
Type de Métastase				p = 0.611
Viscérale	255 (81.5%)	796 (80.2%)	1051 (80.5%)	
Non-viscérale	58 (18.5%)	197 (19.8%)	255 (19.5%)	
Nombre de site				p = 0.557
<3	156 (49.8%)	476 (47.9%)	632 (48.4%)	
>=3	157 (50.2%)	517 (52.1%)	674 (51.6%)	
Métastase hépatique				p = 0.641
Oui	132 (42.2%)	404 (40.7%)	536 (41%)	
Non	181 (57.8%)	589 (59.3%)	770 (59%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.933
Oui	141 (45%)	450 (45.3%)	591 (45.3%)	
Non	171 (55%)	543 (54.7%)	715 (54.7%)	
Période de traitement				p = 0.527
2008-2011	125 (39.9%)	363 (36.6%)	488 (37.4%)	
2012-2014	105 (33.5%)	361 (36.4%)	466 (35.7%)	
2015-2018	83 (26.5%)	269 (27.1%)	352 (27%)	
Grade histologique				p = 0.103
I - II	82 (26.2%)	321 (32.6%)	403 (31.1%)	
III	184 (58.8%)	530 (53.9%)	714 (55.1%)	
Indéterminé	47 (15%)	132 (13.4%)	179 (13.8%)	
Manquant	0	10	10	
Intervalle sans maladie (moyenne : mois)	26.7	44.2	40.0	p = 0.005
Période pré-chimiothérapie (moyenne : mois)	8.2	10.5	10	p < 0.001
Mutation BRCA	26 (8.3%)	38 (3.8%)	64 (4.9%)	p < 0.001

Tableau 39. Caractéristiques initiales du sous-groupe Triple négatif, en L2.

	Groupe A N = 187	Groupe B N = 504	Population L3 N = 691	P-value
Age au début L3				p < 0.001
Moyenne (écart-type)	51.3 (10.9)	59.4 (13.5)	57.2 (13.4)	
Médiane (Q1 ; Q3)	51.5 (43.2 ; 59.0)	60.1 (48.7 ; 68.7)	57.6 (47.1 ; 66.6)	
Sexe				p = 1
Homme	0 (0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	
Femme	187 (100%)	503 (99.8%)	690 (99.9%)	
Performance status (PS)				p = 0.024
0 - 1	99 (79.2%)	261 (69.6%)	360 (72%)	
2 - 3 - 4	26 (20.8%)	114 (30.4%)	140 (28%)	
Non connu	62	129	191	
Métastase				p = 0.660
Récidive	132 (70.6%)	347 (68.8%)	479 (69.3%)	
De novo	55 (29.4%)	157 (31.2%)	212 (30.7%)	
Type de Métastase				p = 0.322
Viscérale	153 (81.8%)	428 (84.9%)	581 (84.1%)	
Non-viscérale	34 (18.2%)	76 (15.1%)	110 (15.9%)	
Nombre de site				p = 0.585
<3	74 (39.6%)	188 (37.3%)	262 (37.9%)	
>=3	113 (60.4%)	316 (62.7%)	429 (62.1%)	
Métastase hépatique				p = 0.093
Oui	76 (40.6%)	241 (47.8%)	317 (45.9%)	
Non	111 (59.4%)	263 (52.2%)	374 (54.1%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.741
Oui	98 (52.4%)	257 (51%)	355 (51.4%)	
Non	89 (47.6%)	247 (49%)	336 (48.6%)	
Période de traitement				p = 0.171
2008-2011	66 (35.3%)	150 (29.8%)	216 (31.3%)	
2012-2014	53 (28.3%)	179 (35.5%)	232 (33.6%)	
2015-2018	68 (36.4%)	175 (34.7%)	243 (35.2%)	
Grade histologique				p = 0.009
I - II	58 (31.5%)	187 (37.6%)	245 (35.9%)	
III	112 (60.9%)	244 (49.1%)	356 (52.3%)	
Indéterminé	14 (7.6%)	66 (13.3%)	80 (11.7%)	
Manquant	3	7	10	
Intervalle sans maladie (moyenne : mois)	30.4	43.3	39.8	p = 0.079
Période pré-chimiothérapie (moyenne : mois)	13.4	17.3	16.2	p < 0.001
Mutation BRCA	14 (7.5%)	17 (3.4%)	31 (4.5%)	p < 0.001

Tableau 40. Caractéristiques initiales du sous-groupe Triple négatif, en L3.

II.3. Dans le sous-groupe des patients présentant une mutation germinale de BRCA

Les caractéristiques initiales sont présentées dans les tableaux 41 (L1), 42 (L2) et 43 (L3).

Les patientes étaient majoritairement plus jeunes et présentaient plus souvent une maladie en récurrence métastatique dans le groupe A. Le phénotype triple négatif était statistiquement plus représenté dans le groupe A : 60% des patients en L1, 52% en L2 et 40% en L3.

En première ligne, les groupes différaient sur le nombre de métastases pulmonaires : plus représentées dans le groupe A et sur une histologie agressive (grade III) majoritaire dans le groupe A.

	Groupe A N = 98	Groupe B N = 241	Population L1 N = 339	P-value
Age au début L1				p = 0.012
Moyenne (écart-type)	45.4 (10.9)	49.5 (12.9)	48.3 (12.5)	
Médiane (Q1 ; Q3)	44.9 (37.8 ; 51.7)	47.4 (39.5 ; 58.9)	46.7 (38.6 ; 56.9)	
Sexe				p = 1
Homme	1 (1%)	4 (1.7%)	5 (1.5%)	
Femme	97 (99%)	237 (98.3)	334 (98.5%)	
Performance status (PS)				p = 0.849
0 - 1	66 (88%)	100 (84.7%)	166 (86%)	
2 - 3	9 (12%)	18 (15.3%)	27 (13.9%)	
Non connu	23	123	146	
Métastase				p < 0.001
Récidive	88 (89.8%)	173 (71.8%)	261 (77%)	
De novo	10 (10.2%)	68 (28.2%)	78 (23%)	
Type de Métastase				p = 0.121
Viscérale	75 (76.5%)	164 (68%)	239 (70.5%)	
Non-viscérale	23 (23.5%)	77 (32%)	100 (29.5%)	
Nombre de site				p = 0.057
<3	60 (61.2%)	173 (71.8%)	233 (68.8%)	
>=3	38 (38.8%)	68 (28.2%)	106 (31.3%)	
Métastase hépatique				p = 0.256
Oui	31 (31.6%)	92 (38.2%)	123 (36.3%)	
Non	67 (68.4%)	149 (41.8%)	216 (63.7%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.001
Oui	43 (43.9%)	62 (25.7%)	105 (31%)	
Non	55 (56.1%)	179 (74.3%)	234 (69%)	
Période de traitement				p < 0.001
2008-2011	16 (16.3%)	82 (34%)	98 (28.9%)	
2012-2014	26 (26.5%)	104 (43.2%)	130 (38.3%)	
2015-2018	56 (57.1%)	55 (22.8%)	111 (32.7%)	
Statut global RH				p < 0.001
Négatif	59 (60.2%)	77 (32%)	136 (40.1%)	
Positif	39 (39.8%)	164 (68%)	203 (59.9%)	
Grade histologique				p = 0.013
I - II	30 (30.6%)	100 (41.6%)	130 (38.5%)	
III	58 (59.2%)	100 (41.7%)	158 (46.7%)	
Indéterminé	10 (10.2%)	40 (16.7%)	50 (14.8%)	
Manquant	0	1	1	
Intervalle sans maladie	62.7	73.7	70.5	p = 0.537
(moyenne : mois)				
Période pré-chimiothérapie	1.6	2.6	2.3	p = 0.848
(moyenne : mois)				

Tableau 41. Caractéristiques initiales du sous-groupe BRCA muté, en L1.

	Groupe A N = 50	Groupe B N = 146	Population L2 N = 196	P-value
Age au début L2				p = 0.042
Moyenne (écart-type)	47.1 (10.7)	50.9 (12.2)	49.9 (12)	
Médiane (Q1 ; Q3)	44.8 (38.8 ; 52.8)	48.2 (41.9 ; 60.6)	47.6 (40.3 ; 59.3)	
Sexe				p = 0.269
Homme	2 (4%)	2 (1.4%)	4 (2%)	
Femme	48 (96%)	144 (98.6%)	192 (98%)	
Performance status (PS)				p = 0.403
0 - 1	27 (72.9%)	81 (77.1%)	108 (76.1%)	
2 - 3 - 4	10 (27.1%)	24 (22.9%)	34 (23.9%)	
Non connu	13	41	54	
Métastase				p = 0.022
Récidive	46 (92%)	113 (77.4%)	159 (81.1%)	
De novo	4 (8%)	33 (22.6%)	37 (18.9%)	
Type de Métastase				p = 0.181
Viscérale	40 (80%)	128 (87.7%)	168 (85.7%)	
Non-viscérale	10 (20%)	18 (12.3%)	28 (14.3%)	
Nombre de site				p = 0.502
<3	25 (50%)	65 (44.5%)	90 (45.9%)	
>=3	25 (50%)	81 (55.5%)	106 (54.1%)	
Métastase hépatique				p = 0.204
Oui	25 (50%)	88 (60.3%)	113 (57.7%)	
Non	25 (50%)	58 (39.7%)	83 (42.3%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.234
Oui	20 (40%)	45 (30.8%)	65 (33.2%)	
Non	30 (60%)	101 (69.2%)	131 (66.8%)	
Période de traitement				p = 0.023
2008-2011	6 (12%)	26 (17.8%)	32 (16.3%)	
2012-2014	14 (28%)	65 (44.5%)	79 (40.3%)	
2015-2018	30 (60%)	55 (37.7%)	85 (43.4%)	
Statut global RH				p < 0.001
Négatif	26 (52%)	38 (26%)	64 (32.7%)	
Positif	24 (48%)	108 (74%)	132 (67.3%)	
Grade histologique				p = 0.105
I - II	17 (34%)	69 (47.6%)	86 (44.1%)	
III	28 (56%)	54 (37.2%)	82 (42.1%)	
Indéterminé	5 (10%)	22 (15.2%)	27 (13.8%)	
Manquant	0	1	1	
Intervalle sans maladie	71.8	79	77.2	p = 0.690
(moyenne : mois)				
Période pré-chimiothérapie	13.6	17.2	16.3	p = 0.108
(moyenne : mois)				

Tableau 42. Caractéristiques initiales du sous-groupe BRCA muté, en L2.

	Groupe A N = 35	Groupe B N = 83	Population L3 N = 118	P-value
Age au début L3				p = 0.014
Moyenne (écart-type)	45.4 (8.8)	52.2 (12.3)	50.2 (11.7)	
Médiane (Q1 ; Q3)	48.3 (36.9 ; 51.1)	49.1 (42.6 ; 62.7)	48.6 (41.8 ; 59.0)	
Sexe				p = 1
Homme	0 (0%)	1 (1.2%)	1 (0.8%)	
Femme	35 (100%)	82 (98.8%)	117 (99.2%)	
Performance status (PS)				p = 0.420
0 - 1	26 (83.9%)	47 (68.1%)	73 (73%)	
2 - 3	5 (16.1%)	22 (31.9%)	27 (27%)	
Non connu	4	14	18	
Métastase				p = 0.962
Récidive	26 (74.3%)	62 (74.7%)	88 (74.6%)	
De novo	9 (25.7%)	21 (25.3%)	30 (25.4%)	
Type de Métastase				p = 0.668
Viscérale	34 (97.1%)	78 (94%)	112 (94.9%)	
Non-viscérale	1 (2.9%)	5 (6%)	6 (5.1%)	
Nombre de site				p = 0.391
<3	9 (25.7%)	28 (33.7%)	37 (31.4%)	
>=3	26 (74.3%)	55 (66.3%)	81 (68.6%)	
Métastase hépatique				p = 0.542
Oui	26 (74.3%)	57 (68.7%)	83 (70.3%)	
Non	9 (25.7%)	26 (31.3%)	35 (29.7%)	
Métastase pulmonaire				p = 0.028
Oui	18 (51.4%)	25 (30.1%)	43 (36.4%)	
Non	17 (48.6%)	58 (69.9%)	75 (63.6%)	
Période de traitement				p = 0.478
2008-2011	7 (20%)	11 (13.3%)	18 (15.3%)	
2012-2014	10 (28.6%)	32 (38.6%)	42 (35.6%)	
2015-2018	18 (51.4%)	40 (48.2%)	58 (49.2%)	
Statut global RH				p = 0.028
Négatif	14 (40%)	17 (20.5%)	31 (26.3%)	
Positif	21 (60%)	66 (79.5%)	87 (73.7%)	
Grade histologique				p = 0.078
I - II	13 (37.2%)	43 (51.8%)	56 (47.5%)	
III	19 (54.3%)	26 (31.3%)	45 (38.1%)	
Indéterminé	3 (8.6%)	14 (16.9%)	17 (14.4%)	
Intervalle sans maladie	29.9	82.1	66.6	p = 0.044
(moyenne : mois)				
Période pré-chimiothérapie	22.5	27.2	25.8	p = 0.140
(moyenne : mois)				

Tableau 43. Caractéristiques initiales du sous-groupe BRCA muté, en L3.

III. Résultats de survie : impact du platine en analyse univariée

Le suivi médian en **première ligne** était de :

- 45,1 mois (IC95% : [43,9 ; 46,0]) dans l'ensemble de la cohorte
- 41,4 mois (IC95% : [38,5 ; 46,3]) dans le sous-groupe triple négatif
- 39 mois (IC95% : [34,0; 44,6]) dans le sous-groupe *BRCA* muté

Le suivi médian en **deuxième ligne** était de :

- 32,7 mois (IC95% : [31,1 ; 34,3]) dans l'ensemble de la cohorte
- 33,1 mois (IC95% : 29,7 ; 39,3]) dans le sous-groupe triple négatif
- 30,8 mois (IC95% : [24,5; 43,6]) dans le sous-groupe *BRCA* muté

Le suivi médian en **troisième ligne** était de :

- 28,1 mois (IC95% [26,0 ; 29,1]) dans l'ensemble de la cohorte
- 25,4 mois (IC95% : [22,8 ; 33,2]) dans le sous-groupe triple négatif
- 23,8 mois (IC95% : [18,5; 39,6]) dans le sous-groupe *BRCA* muté

A) **Survie globale (OS)** selon la ligne : en L1 (OS 1), en L2 (OS 2), en L3 (OS 3)

- Dans la population globale HER2-négatif, la survie globale était statistiquement plus élevée dans le groupe B (non platine) pour les trois lignes de traitement (cf. courbes de la figure 44) :
 - En première ligne : 29,0 mois [28,3 ; 29,9] versus 12,6 mois [11,7 ; 14,0], $p < 0,001$
 - En deuxième ligne : 15,9 mois [15,3 ; 16,5] versus 8,1 mois [7,4 ; 8,9], $p < 0,001$
 - En troisième ligne : 11,1 mois [10,6 ; 11,6] versus 8,1 mois [6,9 ; 8,7], $p < 0,001$.
- **Dans le sous-groupe Triple Négatif** : la survie globale n'était pas significativement différente entre les deux groupes pour les trois lignes ; en dépit d'une tendance à une meilleure survie dans le groupe B pour les deux premières lignes (cf. courbes de la figure 45).
 - En première ligne : 12,5 mois [11,4 ; 13,3] versus 11,6 mois [10,6 ; 12,5], $p = 0,09$
 - En deuxième ligne : 8,0 mois [7,2 ; 8,6] versus 6,9 mois [6,3 ; 8,1], $p = 0,084$
- **Dans le sous-groupe *BRCA* muté** : la survie globale n'était pas significativement différente entre les deux groupes pour les trois lignes (cf. courbes de la figure 46).

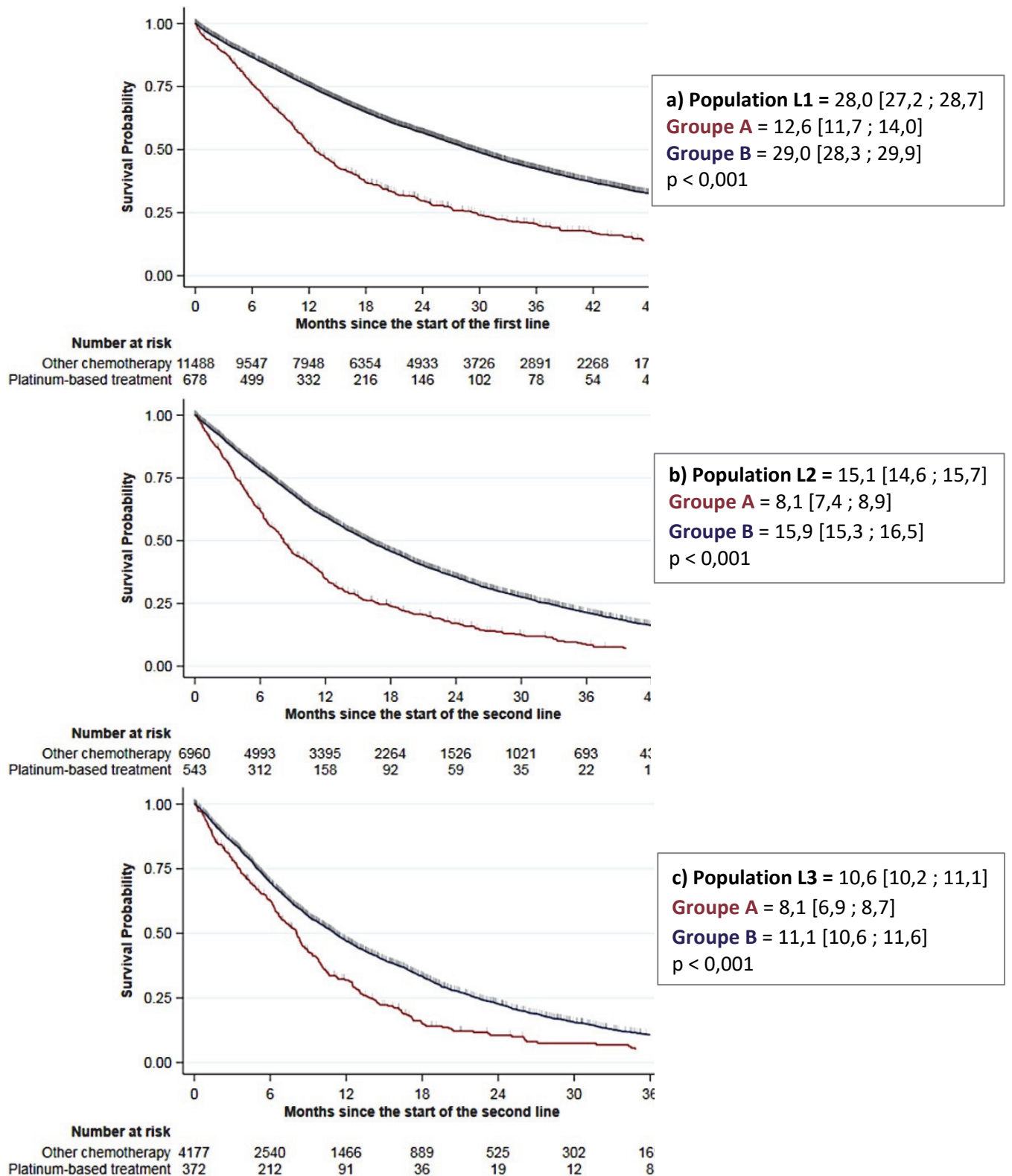


Figure 44. Courbes de survie globale (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour la population HER2-négatif, en a) L1, b) L2 et c) L3.

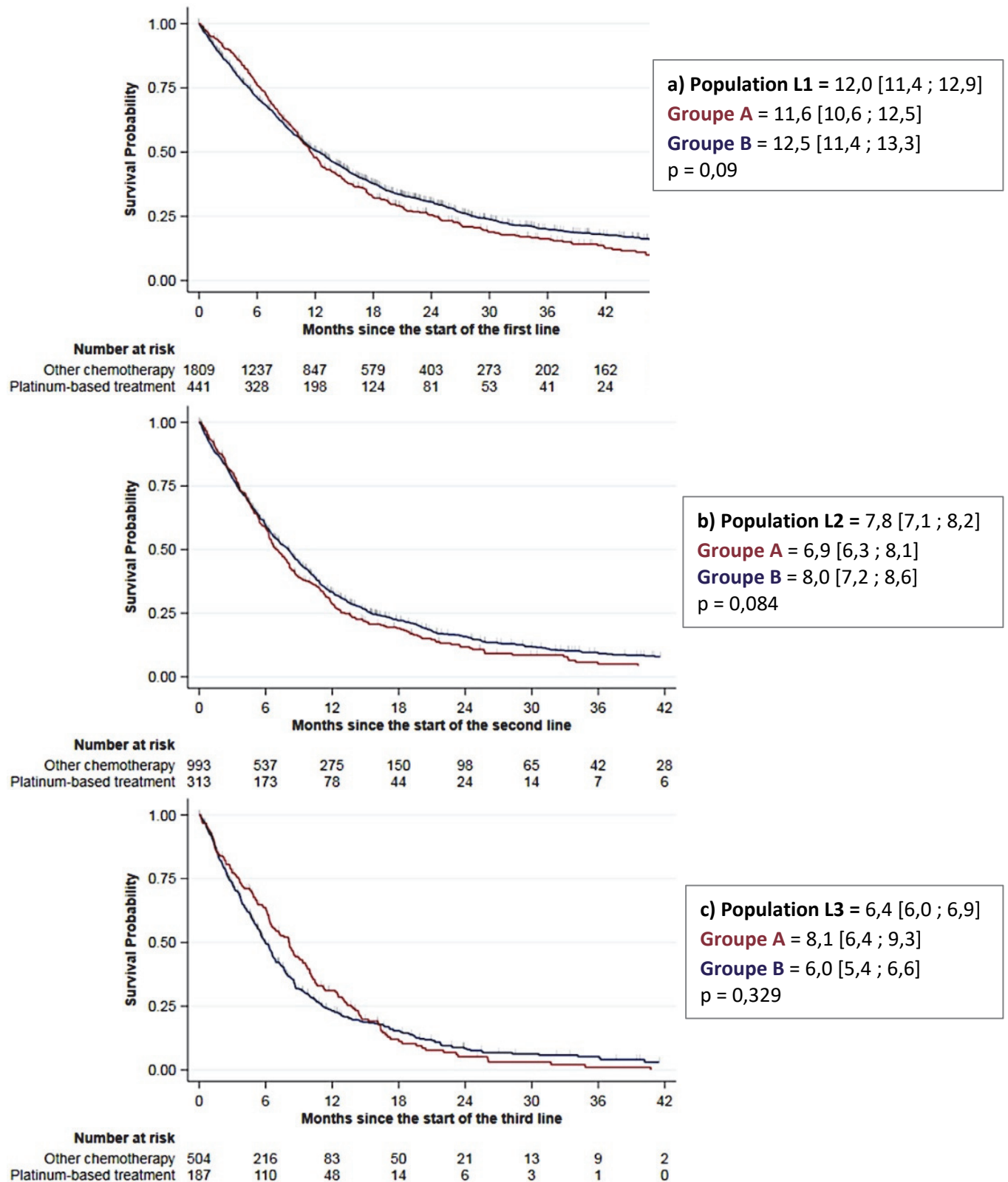


Figure 45. Courbes de survie globale (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour la population TN en a) L1, b) L2 et c) L3.

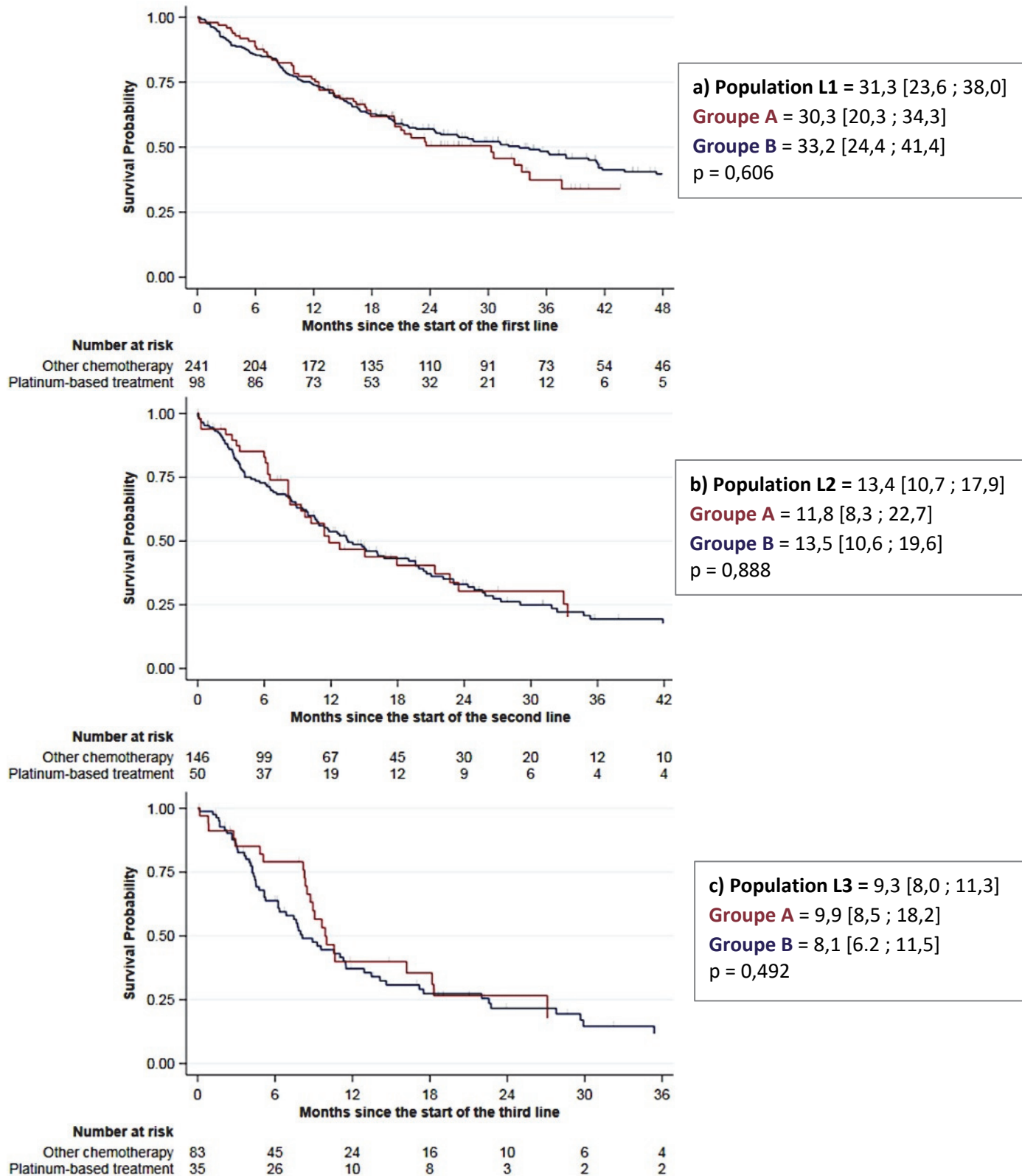


Figure 46. Courbes de survie globale (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour la population BRCA muté, en a) L1, b) L2 et c) L3.

IV. Survie sans progression (PFS) selon la ligne : en L1 (PFS 1), en L2 (PFS 2), en L3 (PFS 3)

- Dans la population globale **HER2-négatif** : la survie sans progression était statistiquement plus élevée dans le groupe B (non platine), pour les trois lignes de traitement (cf. courbes de la figure 47)
 - En première ligne : 8,1 [7,9 ; 8,3] versus 4,7 [4,2 ; 5,3], $p < 0,001$,
 - En deuxième ligne : 4,9 [4,7 ; 5,0] versus 3,2 [2,8 ; 3,4], $p < 0,001$
 - En troisième ligne : 4,2 [3,9 ; 4,4] versus 3,6 [3,1 ; 4,1], $p < 0,001$.
- Dans le sous-groupe **Triple négatif** : la survie sans progression n'était pas significativement différente entre les deux groupes pour les trois lignes (cf. courbes de la figure 48).
- Dans le sous-groupe **BRCA muté** : la survie sans progression n'était pas significativement différente entre les deux groupes pour les trois lignes (cf. courbes de la figure 49).

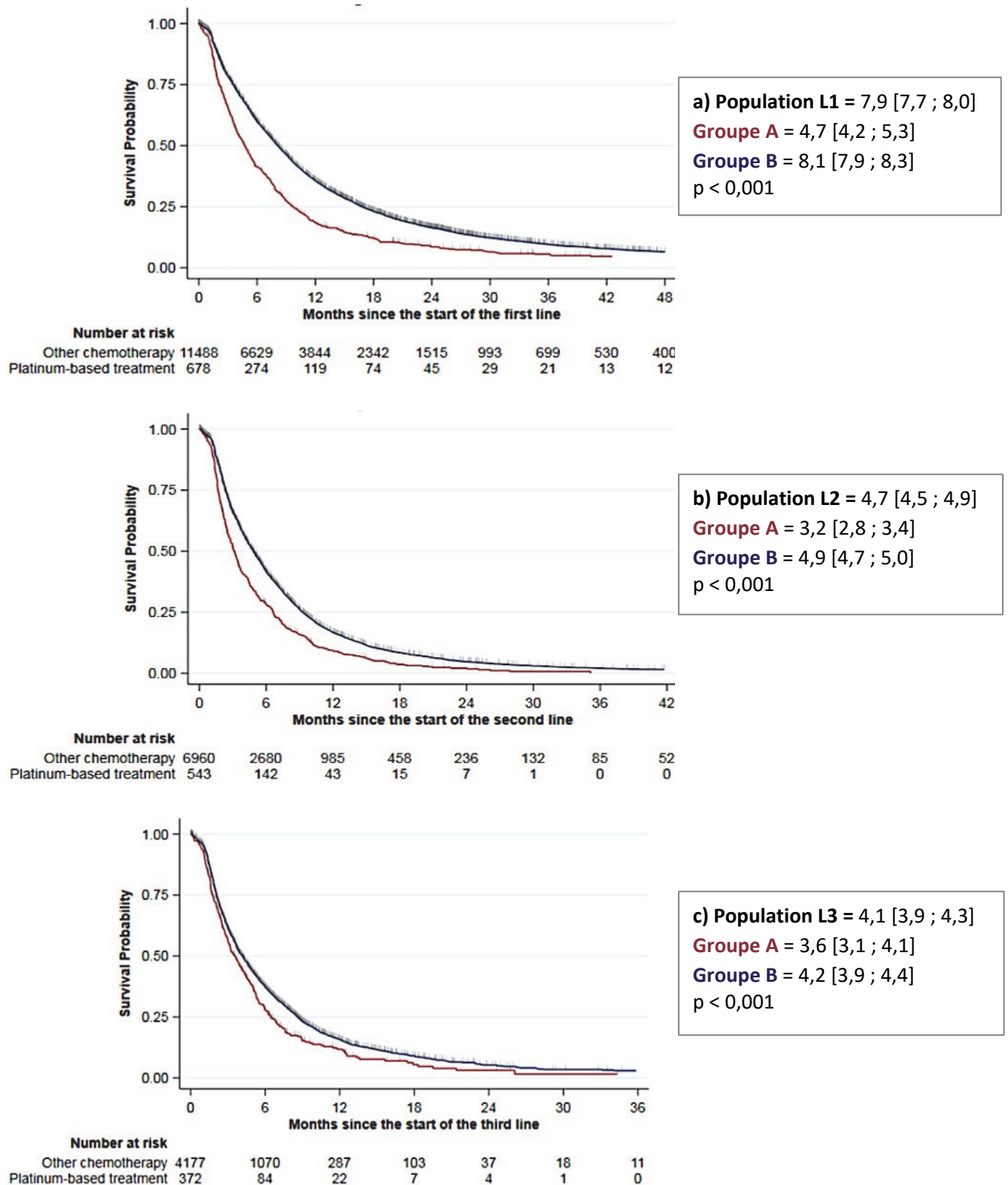


Figure 47. Courbes de survie sans progression (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour la population HER2-négatif, en a) L1, b) L2 et c) L3.

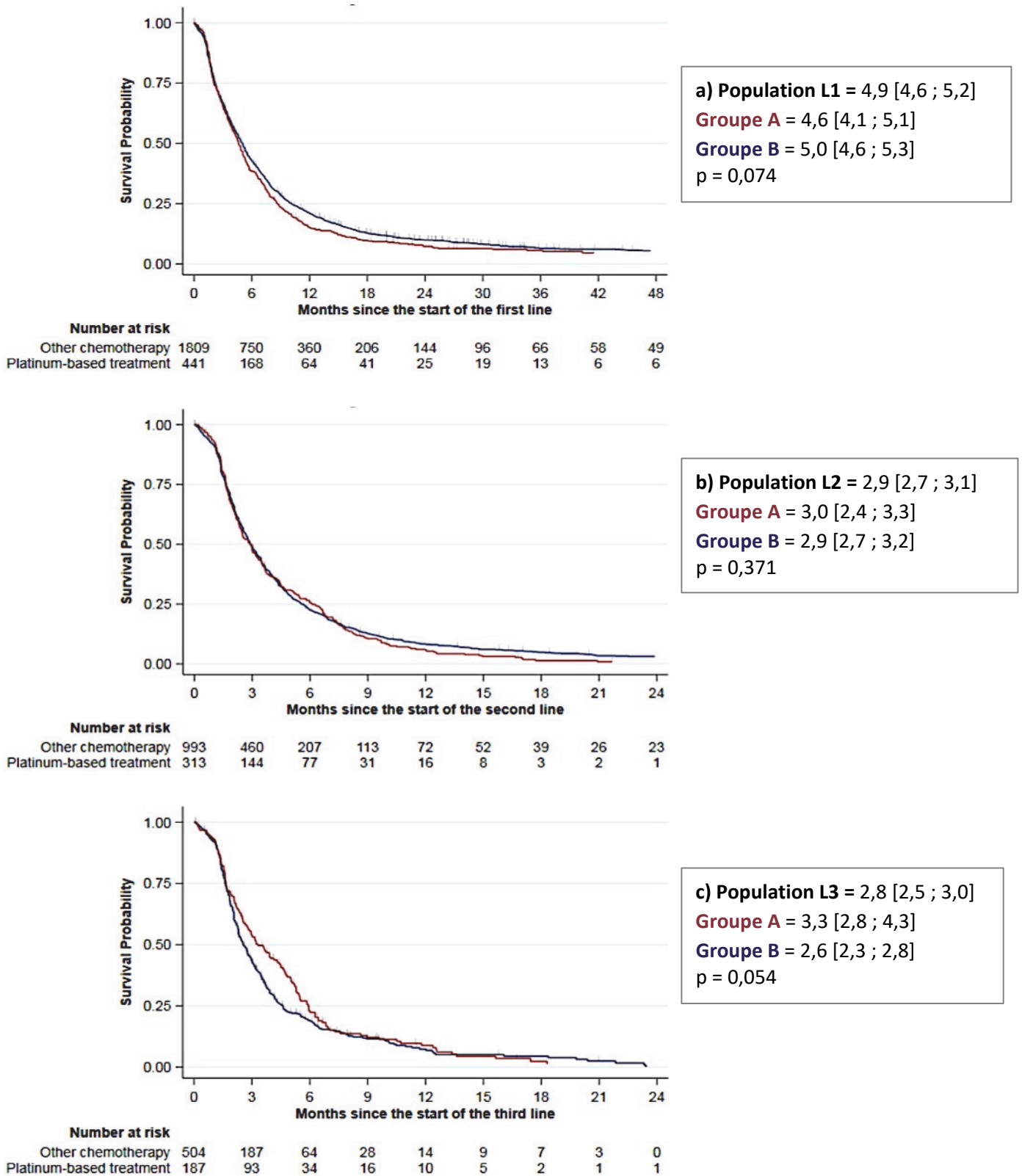


Figure 48. Courbes de survie sans progression (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour la population TN, en a) L1, b) L2 et c) L3.

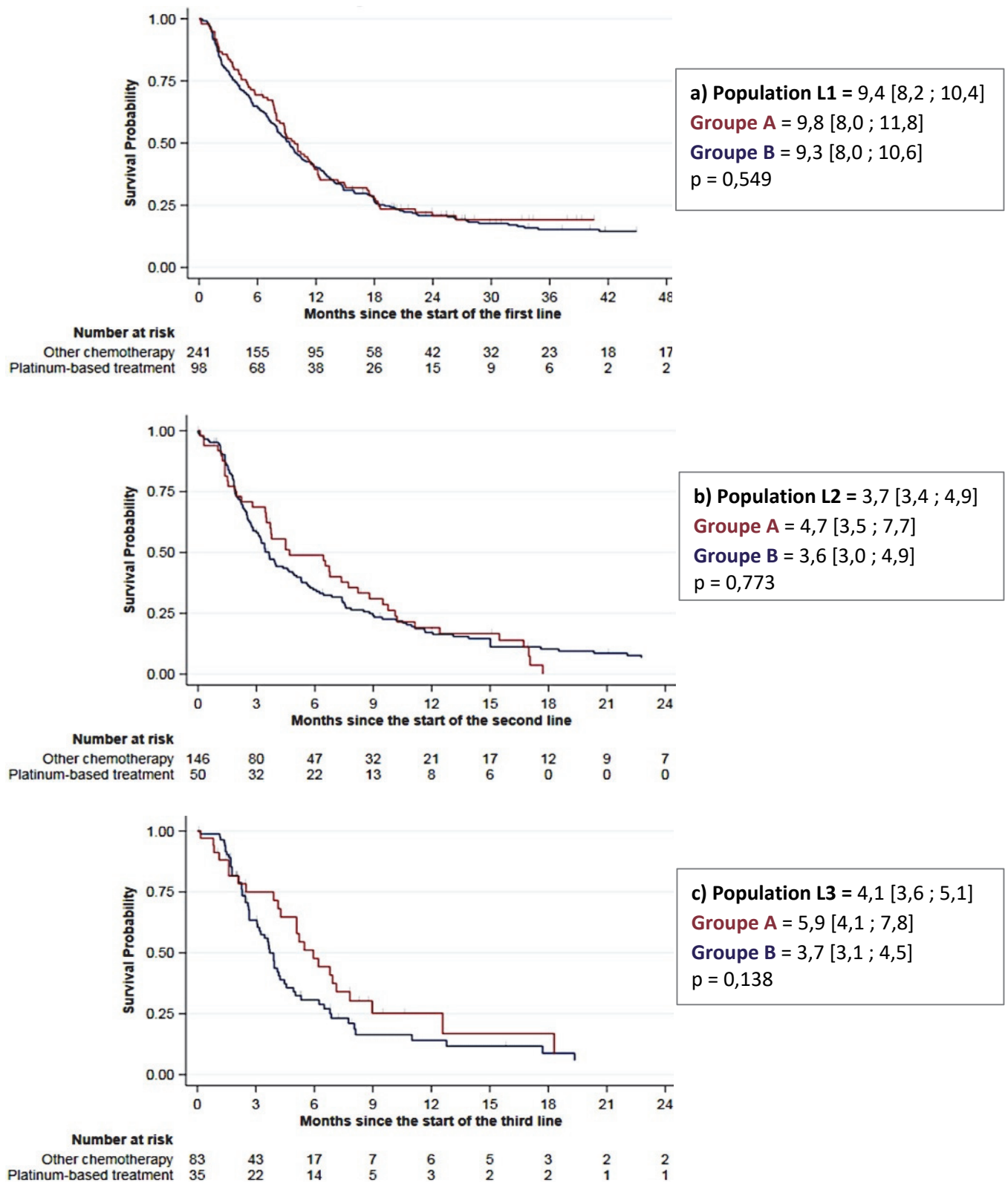


Figure 49. Courbes de survie sans progression (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour la population BRCA muté, en a) L1, b) L2 et c) L3.

Les résultats de l'analyse de survie en analyse univariée sont résumés dans le tableau 50 ci-dessous (médiane, en mois).

A titre indicatif nous avons détaillé la survie chez des patients du groupe HER2 non amplifié en fonction du caractère RH+ ou RH- (triple négatif). Les courbes de survie pour le sous-groupe RH+ HER2-négatif sont présentées en **annexe 1**.

		HER2-négatif		RH + HER2 -		Triple négatif		BRCA muté	
		A	B	A	B	A	B	A	B
L1	OS 1	12,6	29	16,3	32,8	11,6	12,5	30,3	33,2
		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,09$		$p = 0,606$	
	PFS 1	4,7	8,1	5,3	8,9	4,6	5	9,8	9,3
		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,074$		$p = 0,549$	
L2	OS 2	8,1	15,9	10,2	17,9	6,9	8	11,8	13,5
		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,084$		$p = 0,888$	
	PFS 2	3,2	4,9	3,4	5,3	3	2,9	4,7	3,6
		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,371$		$p = 0,773$	
L3	OS 3	8,1	11,1	8	12,1	6	8,1	9,9	8,1
		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,329$		$p = 0,492$	
	PFS 3	3,6	4,2	3,3	3,7	3,3	2,6	5,9	3,7
		$p < 0,001$		$p = 0,272$		$p = 0,054$		$p = 0,138$	

Tableau 50. Synthèse : Durées médianes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS).

V. Résultats de survie : analyse multivariée

Nous avons réalisé une analyse multivariée afin de mettre en évidence les facteurs pronostiques indépendants de la survie globale et de la survie sans progression.

Certains facteurs impactaient négativement la survie globale et la survie sans progression de manière significative (p-value < 0,05) dans l'ensemble des populations étudiées :

- Une maladie métastatique en récurrence (référence : de novo)
- Une maladie métastatique type viscérale (référence : non viscérale)
- > 3 sites métastatiques (référence : < 3 sites)
- Le phénotype triple négatif (pour la population HER2-négatif et *BRCA* muté)
- Une tumeur histologiquement de grade SBR III (référence : I-II)

L'analyse multivariée a été réalisée dans les trois populations, dans chaque ligne ; pour l'OS et la PFS. D'autres facteurs n'étaient significativement associés à la survie que dans certaines sous-populations ou lignes thérapeutiques et sont résumés dans l'**annexe 2**.

Dans chacune des populations, l'impact d'un traitement par platine a été examiné en analyse multivariée dans un modèle contenant les autres facteurs pronostiques identifiés en analyse univariée.

L'analyse multivariée pour le critère « **traitement par sels de platine** » est résumée dans tableau 51 ci-dessous ; pour l'OS et la PFS dans les trois lignes dans les trois lignes.

Celle-ci montrait qu'un traitement par sels de platine :

- **Dans la population HER2-négatif**, était délétère en première ligne tant sur l'OS que la PFS. En deuxième ligne, ce traitement par platine était délétère pour l'OS, mais n'impactait pas la PFS. En troisième ligne, il était bénéfique en termes de PFS mais n'impactait pas l'OS.
- **Dans le sous-groupe triple négatif**, ce traitement n'impactait ni l'OS, ni la PFS pour les deux premières lignes de traitement. Cependant il était bénéfique pour la troisième ligne en termes d'OS et de PFS.
- **Dans le sous-groupe *BRCA* muté**, un traitement par sels de platine était statistiquement bénéfique en L1 et L3, mais ne semblait pas impacter les survies en L2.

		OS	PFS
HER2-négatif	L1	HR 1,39 IC95% [1,25 ; 1,55]) p < 0,001	HR 1,31 IC95% [1,19; 1,44]) p < 0,001
	L2	HR 1.24 IC95% [1,10; 1,40]) p < 0,001	HR 1,05 IC95% [0,94; 1,16]) p = 0,414
	L3	HR 0,97 IC95% [0.,85; 1,12]) p = 0,684	HR 0,82 IC95% [0,73; 0,94]) p = 0,003
Triple négatif	L1	HR 1,04 IC95% [0,91; 1,19]) p = 0,533	HR 1,09 IC95% [0,97; 1,24]) p = 0,155
	L2	HR 0,93 IC95% [0,80; 1,09]) p = 0,363	HR 0,89 IC95% [0,77; 1,03]) p = 0,118
	L3	HR 0,73 IC95% [0,60; 0,89]) p = 0,002	HR 0,68 IC95% [0,56; 0,81]) p < 0,001
BRCA muté	L1	HR 0,65 IC95% [0,46; 0,93]) p = 0,014	HR 0,69 IC95% [0,53; 0,91]) p = 0,007
	L2	HR 0,66 IC95% [0,42; 1,04]) p = 0,066	HR 0,74 IC95% [0,50; 1,12]) p = 0,151
	L3	HR 0,51 IC95% [0,30; 0,86]) p = 0,010	HR 0,61 IC95% [0,39; 0,95]) p = 0,03

Tableau 51. Synthèse de l'analyse multivariée pour le critère « traitement par sels de platine ».

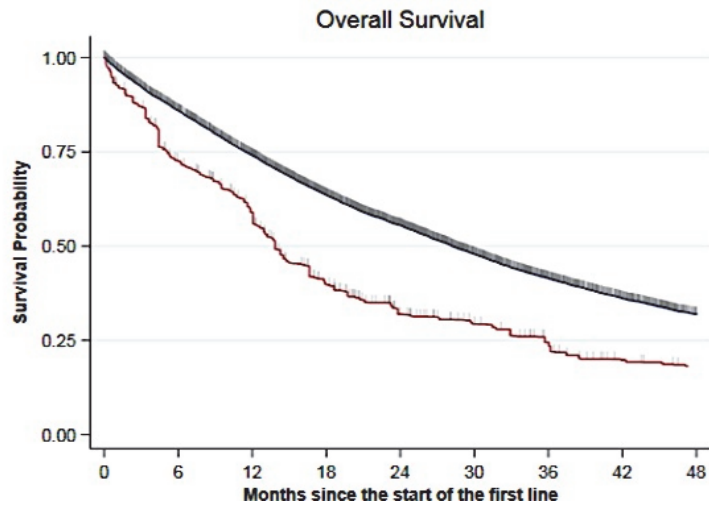
HR : Hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : p-value

VI. Courbes de survie ajustées

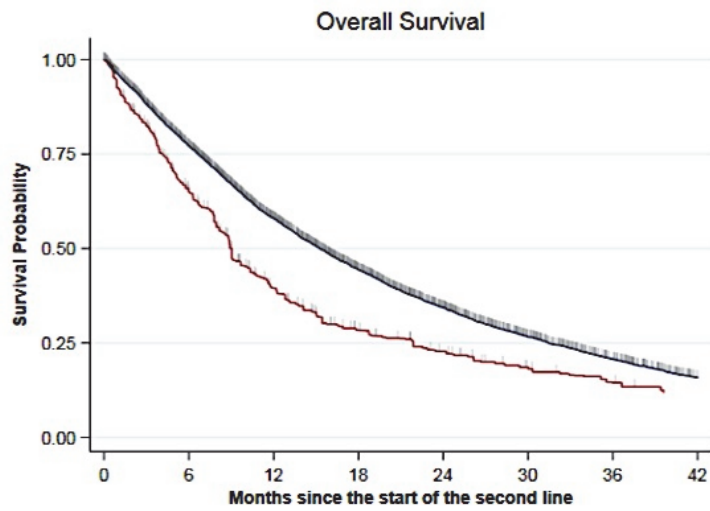
Les deux groupes de traitement ne présentant pas les mêmes caractéristiques initiales, des courbes de survie ajustées pour ces deux groupes ont été estimées afin de représenter visuellement l'ajustement réalisé lors de l'analyse multivariée. Ces courbes ont été construites en utilisant la méthode IPTW (Inverse probability of treatment weighting) qui consiste à pondérer les courbes de Kaplan Meier par des poids calculés à partir du score de propension. Le score de propension a été calculé pour chaque ligne et chaque sous-groupe en suivant la méthode décrite dans la partie « patients et méthode ». Nous avons obtenu les courbes ci-dessous pour la survie globale (Figure 52. pour la population HER2-négatif, Figure 53 pour le sous-groupe TN et Figure 54 pour le sous-groupe BRCA muté ; la courbe rouge représente la survie dans le groupe « platine » et la courbe bleue celle « non-platine »).

Les courbes de survie sans progression sont présentées en **annexe 3**.

a. L1



b. L2



c. L3

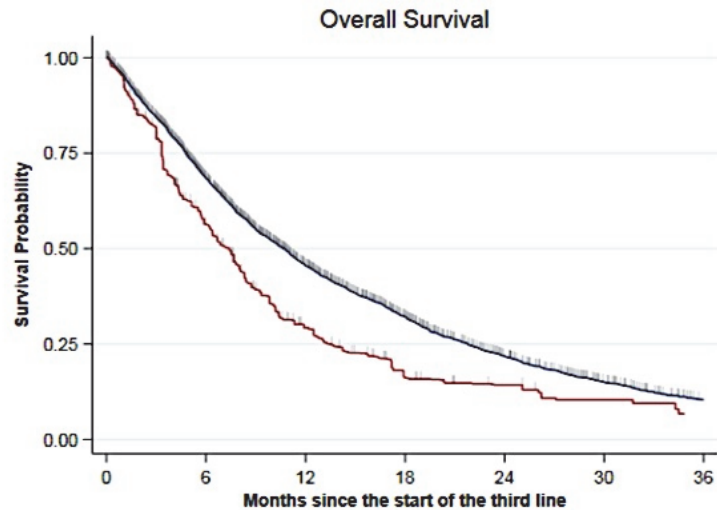
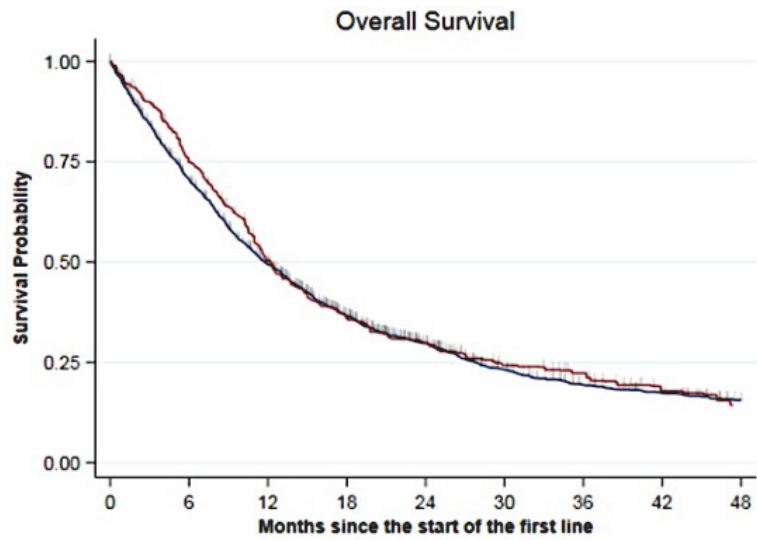
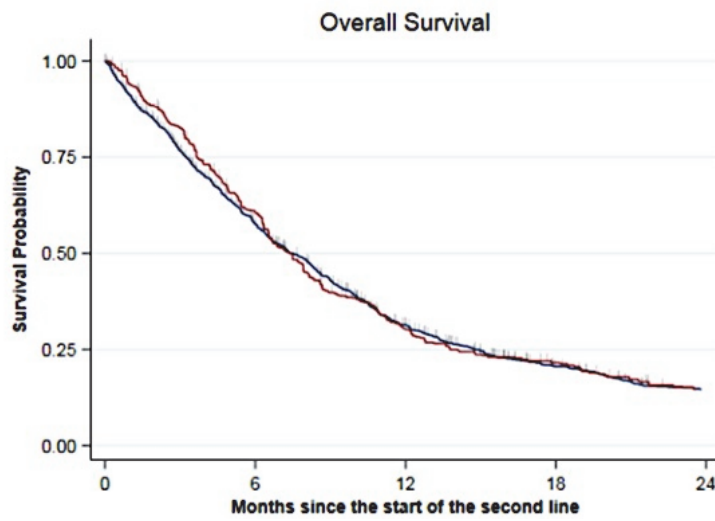


Figure 52. Courbe de survie globale ajustée pour la population HER2-négatif, en a) L1, b) L2 et c) L3.

a. L1



b.L2



c. L3

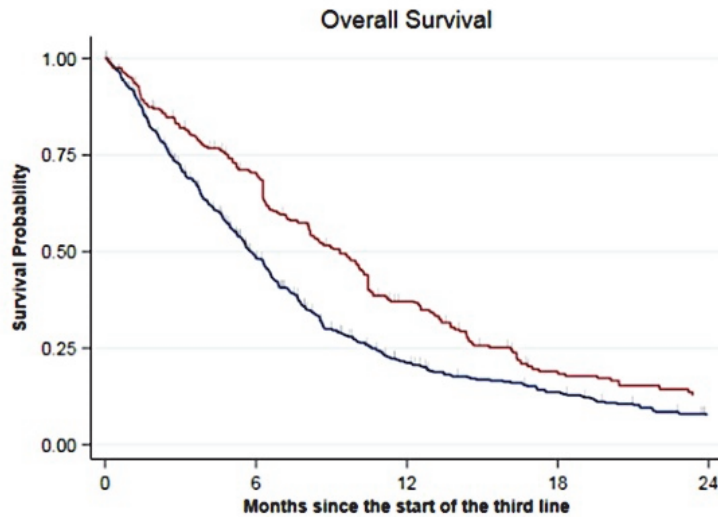
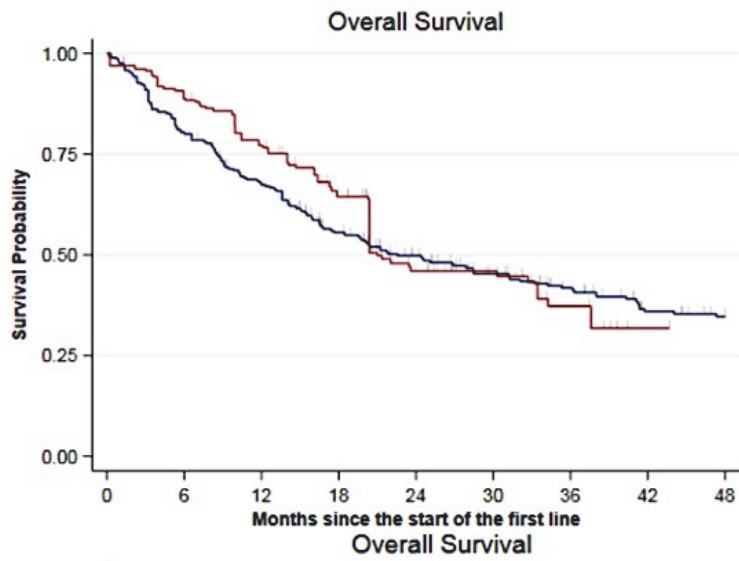
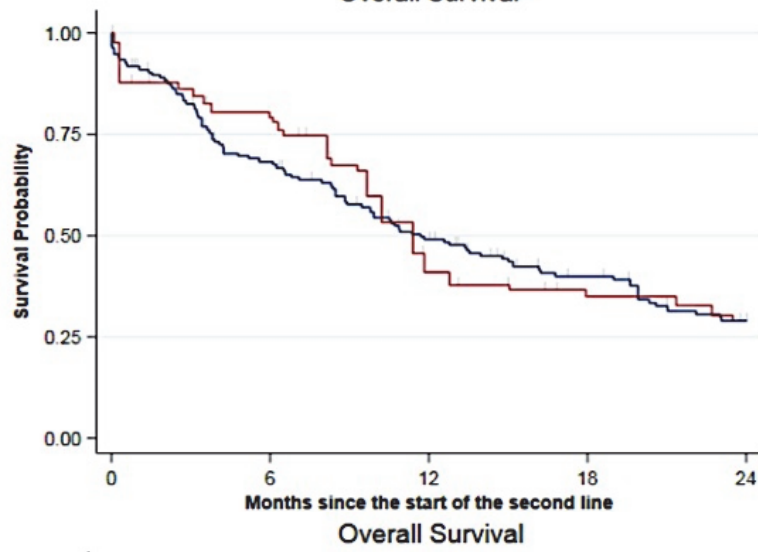


Figure 53. Courbe de survie globale ajustée pour la population TN, en a) L1, b) L2 et c) L3.

a. L1



b. L2



c. L3

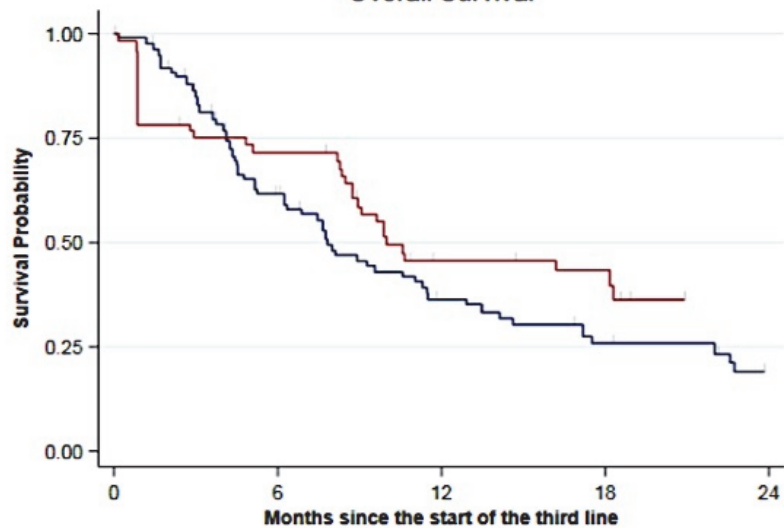


Figure 54. Courbe de survie globale ajustée pour la population BRCA muté, en a) L1, b) L2 et c) L3.

DISCUSSION

Ce travail montre l'impact des sels de platine sur la survie dans le CSM.

Dans la population HER2-négatif, les sels de platine sont délétères dans les lignes précoces mais n'impactent pas la survie lorsqu'ils sont administrés dans une ligne avancée.

Dans le sous-groupe TN ce traitement n'impacte pas la survie dans les deux premières lignes : il n'est pas bénéfique mais n'a pas d'effet délétère. Il semble avoir un intérêt en troisième ligne de chimiothérapie : puisqu'il est bénéfique en termes de survie globale.

Pour le sous-groupe *BRCA* muté, les platines sont bénéfiques en termes de survie à tout niveau de la prise en charge.

Certains éléments rendent cette étude robuste. En effet, elle a été réalisée sur une base de données nationale : la base ESME. Cette base de données constitue la plus grande plateforme de données sur les patients traités pour un cancer en France, avec une approche médico-économique à grande échelle. Le programme inclut 18 CLCC, représentant environ un tiers de tous les cas de cancer du sein à l'échelle nationale.

Notre étude est donc multicentrique et nous a permis d'accéder à des données de vie réelle sur un nombre conséquent de patients, reflétant les pratiques en France dans le cancer du sein métastatique HER2-négatif de 2008 à 2018.

Sur le plan épidémiologique, la proportion des sous-types de carcinomes mammaires métastatiques est conforme aux données actuelles : avec 17,5% de sous-type HER2 surexprimé (exclus de notre étude), 81,5% exprimant les RH en première ligne de chimiothérapie et 18,5% dans le sous-type triple négatif. La mutation germinale de *BRCA* était présente dans 2,8% de notre population d'étude.

Ce travail sur les données de vie réelle permettait également de donner un aperçu des données de survie dans le CSM traité en France selon la ligne de traitement. Pour la population globale (sans différencier les groupes de traitement), la médiane de survie globale était de 28 mois en L1, de 15,1 mois en L2 et 10,6 mois en L3. Pour la population des CSTN, celle-ci était de 12 mois en L1, 7,8 mois en L2 et 6,4 mois en L3. Le sous-groupe des CSM avec une mutation de *BRCA* avait une médiane de survie globale de 31,3 mois en L1, 14,4 mois en L2 et enfin 9,3 mois en L3 (5).

Ce travail nous donne accès, grâce à notre groupe de traitement contrôle B « sans platine », aux traitements utilisés en première, deuxième et troisième ligne de chimiothérapie dans le cancer du sein avancé. En première ligne, les taxanes étaient le principal traitement administré (environ 60% des patients). Cette pratique va dans le sens des recommandations actuelles : les taxanes restent le traitement de choix en L1 dans les cancers du sein RH+ en crise viscérale ou dans un contexte d'hormonorésistance et dans les cancers triple négatifs (19) .

En deuxième ligne, les patients recevaient majoritairement de la capécitabine (40%). En troisième ligne, les traitements étaient moins consensuels : avec cinq molécules différentes utilisées chacune dans environ 20% des cas : capécitabine, eribuline, vinorelbine, cyclophosphamide et taxanes.

Ce travail permet de faire un état des lieux sur la prescription des sels de platine dans nos populations d'étude. Sur la population globale analysée : CSM HER2-négatif : 5,6% des patients ont reçu des sels de platine en première ligne de chimiothérapie, 7,2% en deuxième ligne et 8,2% en troisième ligne. Les sels de platine sont plus délivrés chez les patients avec un CSTN : 19,6% en L1, 24% en L2 et 27% en L3 et dans le sous-groupe des CSM *BRCA* muté : 29% en L1, 25,5% en L2 et 29,7% en L3. Ces données permettent d'avoir un aperçu global de la place actuelle du traitement par sels de platine dans le CSM en France.

L'impact de ce travail est cependant à modérer face à plusieurs biais non négligeables. Les patients recrutés étaient inclus dans la base de données ESME : uniquement traités au sein d'un CLCC, donc avec un possible biais de sélection pour une maladie plus grave, moins représentative de la population globale. De plus cette étude a été menée de manière rétrospective, diminuant son niveau de preuve.

Nous avons réalisé ce travail aux trois lignes de traitements par chimiothérapie, sur trois populations, pour tenter d'éclaircir la question du moment optimal d'utilisation de ce traitement d'intérêt. Ce choix a réduit nos effectifs, rendant notre étude moins puissante, avec des effectifs plus faibles pour les sous-groupes, en troisième ligne.

Les deux groupes de traitement n'étaient pas équilibrés sur le plan des caractéristiques initiales, ce qui rendait les données de survie brutes difficilement interprétables.

Le groupe A « platine » présentait de manière générale une population plus jeune, avec plus de phénotypes triple négatifs, plus de maladies en récurrence métastatique et plus de tumeurs de grade SBR III. Les caractéristiques de ce groupe représentent le type de population ciblé par les sels de platine en France pour un CSM.

Pour pallier le déséquilibre entre nos deux groupes de traitement, nous avons utilisé des modèles multivariés qui donnaient l'effet propre du facteur étudié : « traitement par sels de platine », indépendamment des autres co-variables entrées dans le modèle. On obtenait un Hazard-Ratio (HR) ajusté sur les facteurs de confusion entrés dans ce modèle. Les principales données exploitables résultaient donc de l'analyse multivariée afin de gommer ce biais de confusion.

Notre étude a permis de mettre en évidence les facteurs pronostiques indépendants dans le CSM. Les facteurs de mauvais pronostiques sont les mêmes que ceux retrouvés habituellement dans la littérature (112) : une maladie métastatique en récurrence, des métastases viscérales, une plurifocalité des sites métastatiques, grade SBR élevé et un phénotype triple négatif.

Cette étude a montré qu'un traitement par sels de platine n'était pas bénéfique, voire délétère en termes de survie globale en première (HR 1,39 IC95% [1,25 ; 1,55]) et deuxième ligne thérapeutique (HR 1,24 IC95% [1,10 ; 1,40]) pour la population globale HER2-négatif. En troisième ligne, ce traitement n'impactait pas la survie globale (HR 0,97 IC95% [0,85 ; 1,12]). Ces résultats vont dans le même sens qu'une méta-analyse réalisée en 2017 (113) qui comparait, dans 12 études soit 4 418 patients, une chimiothérapie à base de platine versus non platine dans les cancers du sein métastatiques non sélectionnés. Celle-ci ne mettait pas en évidence de gain en termes de survie globale dans le groupe platine (HR 0,98 IC 95% [0,89 ; 1,07]). Notre étude montre qu'un traitement par platine est délétère dans la population HER2-négatif en L1 ou L2 et que dans une ligne avancée ce traitement n'impacte pas la survie, comparé à une autre chimiothérapie cytotoxique. Cette absence de différence en termes de survie s'explique car les principales drogues que sont les anthracyclines et les taxanes ont déjà été utilisées dans les deux groupes A et B.

Dans notre étude, dans le sous-groupe des patients triple négatifs, les sels de platine n'influençaient pas significativement la survie globale pour les deux premières lignes de chimiothérapie (L1 : HR 1,04 IC95% [0,91 ; 1,19] ; L2 : HR 0,93 IC95% [0,80 ; 1,09]), mais amélioraient celle-ci en troisième ligne (HR 0,73 IC95% [0,60 ; 0,89]).

Une méta-analyse sur 10 études, publiée en 2020, évaluait les protocoles de chimiothérapie contenant du platine versus sans platine dans les CSTN métastatique (111). Le traitement par platine apportait un très faible bénéfice en survie globale avec un HR à 0.85 (IC 95% [0,73 ; 1]).

Dans notre sous-groupe *BRCA* muté, les sels de platine étaient bénéfiques en termes de survie pour les lignes thérapeutiques 1 et 3 : aussi bien sur la survie sans progression que sur la survie globale. En L2, on a observé une tendance en faveur des sels de platine même si le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Les résultats pour le groupe TN et *BRCA* muté vont dans le sens de l'étude TNT (Tutt et al. 2018) (108) : étude de phase III qui comparait le carboplatine au docétaxel chez les CSTN et/ou *BRCA* muté. Dans le groupe des CSTN, le traitement par sels de platine n'était pas différent des taxanes en termes de survie sans progression (PFS 3,1 mois versus 4,4 mois). Dans le groupe des patientes avec une mutation germinale de *BRCA*, un bénéfice en PFS a été rapporté dans le bras sels de platine : 6,8 mois (versus 4,4 mois dans le groupe contrôle, $p = 0,02$). Dans le groupe des 43 patientes avec mutations *BRCA1/2* connues, le taux de réponse objective était très en faveur du carboplatine (68% vs 33% pour le docétaxel, $p=0,03$) alors qu'il ne différait pas significativement dans le groupe non muté (28% pour le carboplatine, vs 36,6% pour le docétaxel ; $p=0,16$).

Il semble donc que le carboplatine ne s'impose pas dans le cadre d'une population de cancer du sein triple-négatif non sélectionnée, mais qu'il serait une option majeure en cas de mutation *BRCA* documentée.

Aujourd'hui un vrai débat concerne la sous-population des cancers du sein métastatiques *BRCA* muté : Doit-on traiter ces patientes avec des sels de platines ou avec des inhibiteurs de PARP (PARPi) ? L'un est-il plus efficace que l'autre ? En effet, on sait que les mutations de *BRCA* confèrent aux tumeurs une meilleure sensibilité aux sels de platines d'une part et, par létalité synthétique, une fragilité face au blocage par inhibiteurs de PARPi.

Deux études pivots de phase III ont validé ces PARPi dans le cancer du sein métastatique HER2-négatif mutés *BRCA*, prétraités : l'étude OLYMPIAD pour l'Olaparib (93) et EMBRACA pour le Talazoparib (94). Ces études comparaient ces PARPi à une chimiothérapie au choix de l'investigateur, sans sels de platine dans le groupe contrôle. Ces études ont montré un bénéfice significatif en termes de PFS. Cependant ces deux études ne mettaient pas en évidence de bénéfice en OS. Sur ce gain en PFS, ces deux molécules ont été validées dans le CSM *BRCA* muté.

Un autre PARPi a été évalué : le véliparib. Ce dernier est dépourvu ou presque d'effet « trapping ». Cela a permis d'envisager son association à des cytotoxiques et en particulier, à un sel de platine. BROCADE 3 est une étude de phase III, randomisée contre placebo, chez les patientes avec une CSM HER2-négatif avec une mutation germinale de *BRCA1/2*, prétraitées. Les résultats ont montré une amélioration significative de la SSP dans le bras véliparib. La médiane passe de 12,6 mois dans le bras placebo à 14,5 mois dans le bras expérimental (HR 0,705 ; $p = 0,002$) (95).

L'ordre préférentiel d'administration des PARPi et des sels de platine n'est actuellement pas connu. Il est donc laissé au choix du clinicien de débiter par l'un ou l'autre dans cette population particulière de patientes *BRCA* mutées, triple-négatives ou non. Il n'y a pas de comparaison directe entre inhibiteurs de PARP et chimiothérapie à base de sels de platine.

Dans notre étude un traitement par sels de platine apporte un bénéfice en termes de survie sans progression chez les *BRCA* mutés. Notre étude, non randomisée, montre que ce bénéfice existe aussi en survie globale contrairement à ce qu'on observe dans les études randomisées pour les PARPi. Il serait donc intéressant de réaliser des études comparant les deux traitements dans ce sous-type tumoral.

Les bénéfices potentiels en termes de survie apportés par les sels de platine, suggérés dans cette étude pour chaque population et chaque ligne de traitement, doivent être mis en balance avec les toxicités non négligeables de ces molécules, non évaluées dans notre étude. Le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable : il serait donc intéressant d'approfondir notre travail afin d'évaluer les effets secondaires ou la qualité de vie des patients sous platine versus non-platine, surtout dans les cas où le traitement est bénéfique ou non délétère pour la survie.

L'hypothèse du modèle de Cox se base sur le fait que les risques obtenus sont proportionnels c'est à dire que le risque est le même au cours du temps, il ne varie pas. Or lorsque l'on regarde les courbes de survie, certains risques ne paraissent pas proportionnels : par exemple les sels de platine sembleraient bénéfiques au début puis deviendraient délétères plus tard, aboutissant finalement à un HR possiblement non significatif au total. Il serait nécessaire en terme statistique de prendre en compte un potentiel « effet temps ».

Nos principaux résultats suggèrent différentes pistes à approfondir. Il serait, par exemple, intéressant d'évaluer quels sont les facteurs pronostiques spécifiques dans les populations traitées par platine et si l'impact du platine sur la survie dans les différentes populations examinées est variable selon certaines caractéristiques pronostiques.

CONCLUSION

Pour conclure ce travail réalisé sur une large cohorte d'ESME : les sels de platine trouvent une place non équivoque dans le traitement des cancers du sein métastatique HER2-négatif présentant une mutation germinale de *BRCA*. Dans la population globale HER2-négatif, les sels de platines sont délétères pour les deux premières lignes de traitement, mais peuvent être utilisés en troisième ligne au même titre que les autres chimiothérapies cytotoxiques. Dans la population des CSM triple négatifs, les sels de platines restent une option thérapeutique majeure puisqu'elle est aussi efficace que les autres drogues, avec un possible bénéfice en survie globale en troisième ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. [cité 15 févr 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21660>
2. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
3. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. sept 2019;69(5):363-85.
4. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2004;22(16):3302-8.
5. Gobbi 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*. juin 2018;96:17-24.
6. Nkondjock A, Ghadirian P. [Risk factors and risk reduction of breast cancer]. *Med Sci MS*. févr 2005;21(2):175-80.
7. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther*. 15 nov 2010;10(10):955-60.
8. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 8 juill 2017;67(4):290-303.
9. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS, Macmillan RD, Morgan DAL, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur J Cancer*. juill 2007;43(10):1548-55.
10. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31):3997-4013.
11. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(11):1364-82.
12. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 août 2000;406(6797):747-52.
13. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929-43.

14. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AAM, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 19 déc 2002;347(25):1999-2009.
15. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2010;28(20):3271-7.
16. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 25 avr 2017;8(17):27990-6.
17. Ren Z, Li Y, Hameed O, Siegal GP, Wei S. Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer at the time of diagnosis. *Pathol Res Pract*. mai 2014;210(5):301-6.
18. Largillier R, Ferrero J-M, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2008;19(12):2012-9.
19. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)[†]. *Ann Oncol*. sept 2020;S0923753420424603.
20. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 19 févr 2015;372(8):724-34.
21. Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actual Pharm*. sept 2018;57(578):8-11.
22. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol*. mai 2013;8(2):135-55.
23. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncol Ther*. 2017;5(1):17-29.
24. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 12 juin 2003;348(24):2431-42.
25. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 7 juin 2000;92(11):903-11.
26. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 janv 2001;19(2):343-53.
27. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1998;16(2):453-61.
28. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer*. 15 sept 1998;83(6):1142-52.

29. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 2000;18(7):1399-411.
30. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 20 sept 2006;98(18):1285-91.
31. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2003;21(11):2101-9.
32. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JFR, Thürlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. août 2003;39(12):1684-9.
33. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2008;26(30):4883-90.
34. Howell A, Robertson JFR, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2004;22(9):1605-13.
35. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2008;26(10):1664-70.
36. Mauriac L, Pippen JE, Quaresma Albano J, Gertler SZ, Osborne CK. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2003;39(9):1228-33.
37. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2002;20(16):3386-95.
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2010;28(30):4594-600.

39. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 17 déc 2016;388(10063):2997-3005.
40. Steelman LS, Martelli AM, Cocco L, Libra M, Nicoletti F, Abrams SL, et al. The therapeutic potential of mTOR inhibitors in breast cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1189-212.
41. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2011;29(33):4452-61.
42. 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*. oct 2013;30(10):870-84.
43. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol*. 2014;15(6):122.
44. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918786451.
45. Scott SC, Lee SS, Abraham J. Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Semin Oncol*. déc 2017;44(6):385-94.
46. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2019;174(3):719-29.
47. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2018;29(7):1541-7.
48. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, 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.
49. Tripathy D, Im S-A, 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;19(7):904-15.
50. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, 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*. 20 août 2018;36(24):2465-72.
51. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, 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*. avr 2016;17(4):425-39.
52. 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*. 1 sept 2017;35(25):2875-84.

53. Sainsbury R. The development of endocrine therapy for women with breast cancer. *Cancer Treat Rev.* août 2013;39(5):507-17.
54. 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.* 16 mai 2019;380(20):1929-40.
55. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* oct 1998;16(10):3439-60.
56. Smalley RV, Carpenter J, Bartolucci A, Vogel C, Krauss S. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group project. *Cancer.* août 1977;40(2):625-32.
57. Gherzi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 8 août 2005;93(3):293-301.
58. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Dièras V, Orfeuvre H, Lesimple T, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* mars 2004;40(4):536-42.
59. Blum JL, Barrios CH, Feldman N, Verma S, McKenna EF, Lee LF, et al. Pooled analysis of individual patient data from capecitabine monotherapy clinical trials in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2012;136(3):777-88.
60. Gregory RK, Smith IE. Vinorelbine--a clinical review. *Br J Cancer.* juin 2000;82(12):1907-13.
61. Degardin M, Bonnetterre J, Hecquet B, Pion JM, Adenis A, Horner D, et al. Vinorelbine (navelbine) as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 1994;5(5):423-6.
62. Jones J, Takeda A, Tan SC, Cooper K, Loveman E, Clegg A. Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Health Technol Assess Winch Engl.* sept 2009;13 Suppl 2:1-7.
63. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, Kim YT, Sohn JH, Yang WI, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2005;90(3):215-21.
64. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet Lond Engl.* 12 mars 2011;377(9769):914-23.
65. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2014;148(3):553-61.
66. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 févr 2003;21(4):588-92.

67. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2 sept 2009;101(17):1174-81.
68. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002747.
69. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2016;27(2):256-62.
70. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2016;35:34-42.
71. Marion Stacoffe, Flavie Arbion, Hélène V  gas, Lobdna Ouldamer, Mathilde Cancel, Armelle Vinceneux, et al. Les cancers du sein « triple-négatifs » : une pseudo-entité en cours de d  membrement. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 sept 2017;3(5):243-56.
72. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 ao  t 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
73. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2008;26(8):1275-81.
74. Robert NJ, Di  ras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2011;29(10):1252-60.
75. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* juill 2011;121(7):2750-67.
76. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Chanplakorn N, Wongwaisayawan S, Incharoen P, et al. Androgenic pathway in triple negative invasive ductal tumors: its correlation with tumor cell proliferation. *Cancer Sci.* mai 2013;104(5):639-46.
77. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 oct 2013;19(19):5505-12.
78. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghatchian M, Dalenc F, Mailliez A, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(5):812-8.
79. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2018;36(9):884-90.

80. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 5 déc 2020;396(10265):1817-28.
81. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2020;21(1):44-59.
82. Miles D, Andre F, Gligorov J, Verma S, Xu B, Cameron D, et al. IMpassion131: Phase III study comparing 1L atezolizumab with paclitaxel vs placebo with paclitaxel in treatment-naïve patients with inoperable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol.* sept 2017;28:v105.
83. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mars 2011;17(5):1082-9.
84. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019;11:543-61.
85. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 20 2017;317(23):2402-16.
86. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Relationship of patients' age to histopathological features of breast tumours in BRCA1 and BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res BCR.* 2005;7(4):R465-469.
87. Foulkes WD. Germline BRCA1 Mutations and a Basal Epithelial Phenotype in Breast Cancer. *CancerSpectrum Knowl Environ.* 1 oct 2003;95(19):1482-5.
88. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer.* févr 2016;16(2):110-20.
89. Manié E, Popova T, Battistella A, Tarabeux J, Caux-Moncoutier V, Golmard L, et al. Genomic hallmarks of homologous recombination deficiency in invasive breast carcinomas. *Int J Cancer.* 15 févr 2016;138(4):891-900.
90. Lips EH, Mulder L, Oonk A, van der Kolk LE, Hogervorst FBL, Imholz ALT, et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer.* 28 mai 2013;108(10):2172-7.
91. O'Sullivan CC, Moon DH, Kohn EC, Lee J-M. Beyond Breast and Ovarian Cancers: PARP Inhibitors for BRCA Mutation-Associated and BRCA-Like Solid Tumors. *Front Oncol.* 2014;4:42.
92. Nicolas E, Bertucci F, Sabatier R, Gonçalves A. Targeting BRCA Deficiency in Breast Cancer: What are the Clinical Evidences and the Next Perspectives? *Cancers.* 11 déc 2018;10(12).
93. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 avr 2019;30(4):558-66.

94. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med.* 23 août 2018;379(8):753-63.
95. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub J-P, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in *BRCA*-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oct 2020;21(10):1269-82.
96. Noll DM, Mason TM, Miller PS. Formation and repair of interstrand cross-links in DNA. *Chem Rev.* févr 2006;106(2):277-301.
97. Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer Treat Rev.* févr 2004;30(1):53-81.
98. Dilruba S, Kalayda GV. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2016;77(6):1103-24.
99. Sikov WM. Assessing the Role of Platinum Agents in Aggressive Breast Cancers. *Curr Oncol Rep* [Internet]. févr 2015 [cité 28 janv 2019];17(2). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-014-0428-7>
100. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juin 2014;15(7):747-56.
101. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2015;33(1):13-21.
102. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* avr 2018;19(4):497-509.
103. Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, Papadimitriou C, Bafaloukos D, Papakostas P, et al. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* oct 2004;15(10):1517-26.
104. Wang Y-J, Wu Q, Su F-X, Zhou L-Z, Ye Z-B, Yang J-Q, et al. [Phase II study of docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* juill 2008;30(7):541-4.
105. Petrelli F, Barni S, Bregni G, de Braud F, Di Cosimo S. Platinum salts in advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2016;160(3):425-37.
106. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2010;28(3):375-9.

107. Byrski T, Dent R, Blecharz P, Foszczynska-Kloda M, Gronwald J, Huzarski T, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. août 2012 [cité 28 janv 2019];14(4). Disponible sur: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3231>
108. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. mai 2018;24(5):628-37.
109. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1902-9.
110. Han HS, Diéras V, Robson M, Palácová M, Marcom PK, Jager A, et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 janv 2018;29(1):154-61.
111. Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. Cochrane Breast Cancer Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21 oct 2020 [cité 4 janv 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013750>
112. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer*. 1 févr 2003;97(3):545-53.
113. Egger SJ, Willson ML, Morgan J, Walker HS, Carrick S, Gherzi D, et al. Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 juin 2017;6:CD003374.

ANNEXES

ANNEXE 1. Courbes de survie : analyse univariée, pour la population RH +

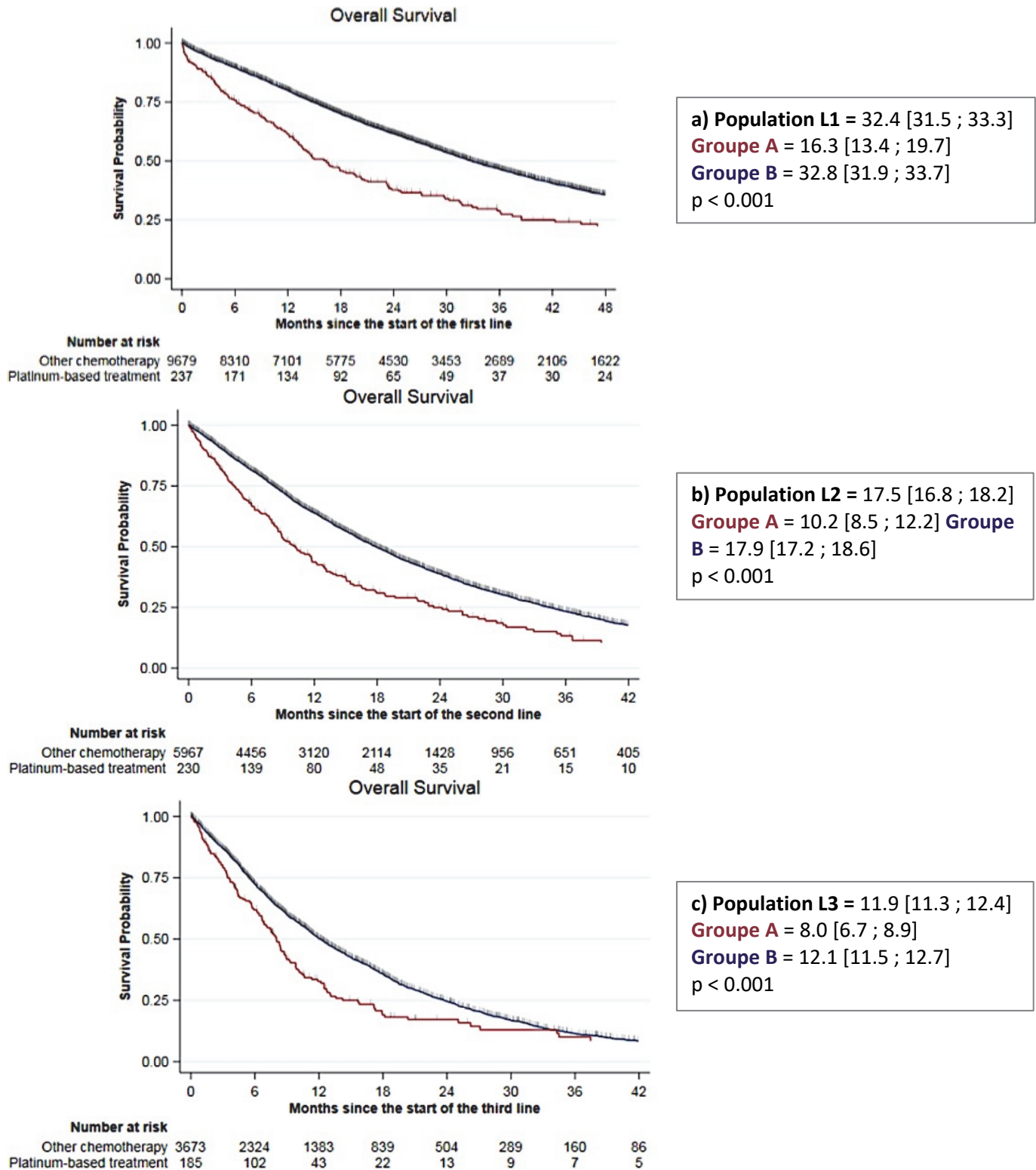
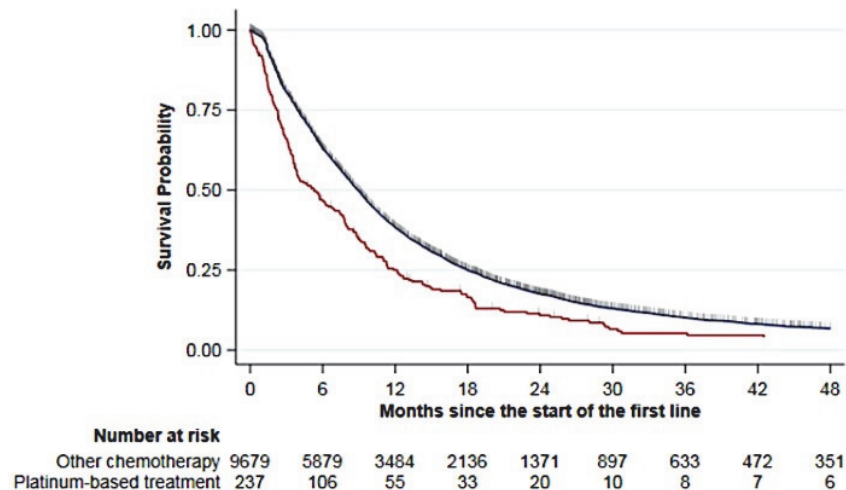
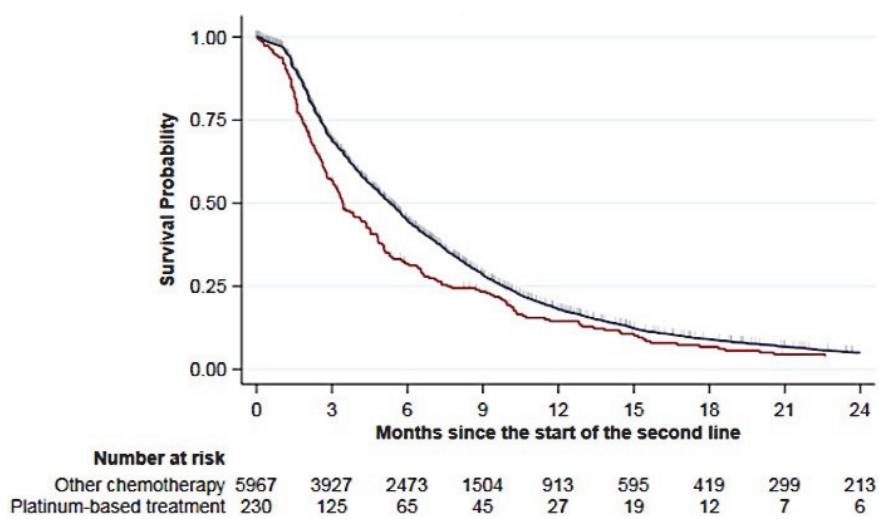


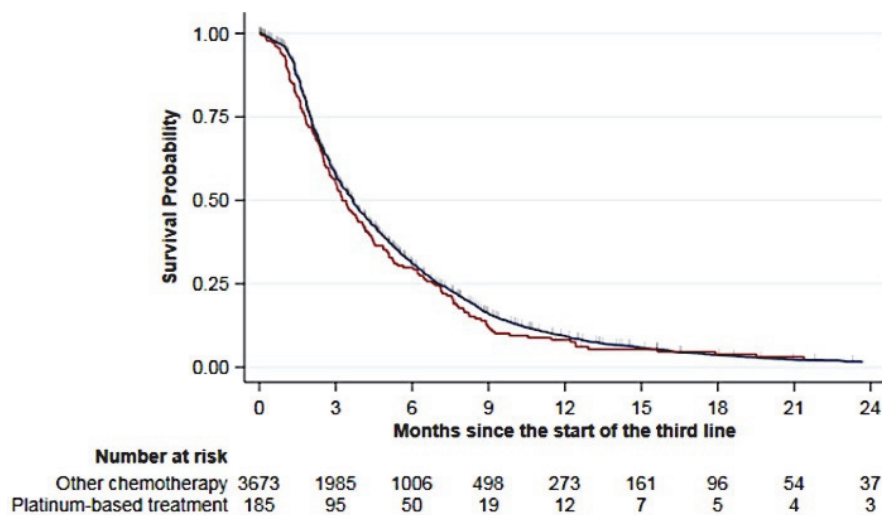
Figure 55. Courbes de survie globale (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour le sous-groupe RH+/HER2-négatif, en a) L1, b) L2 et c) L3.



a) Population L1 = 8.8 [8.6 ; 9.1]
Groupe A = 5.3 [3.7 ; 7]
Groupe B = 8.9 [8.7 ; 9.2]
 p < 0.001



b) Population L2 = 5.2 [5.1 ; 5.4]
Groupe A = 3.4 [3 ; 4.4]
Groupe B = 5.3 [5.1 ; 5.5]
 p < 0.001



c) Population L3 = 3.7 [3.5 ; 3.8]
Groupe A = 3.3 [2.8 ; 4.1]
Groupe B = 3.7 [3.5 ; 3.8]
 p = 0.272

Figure 56. Courbes de survie sans progression (Kaplan-Meier), en analyse univariée, pour le sous-groupe RH+/HER2-négatif, en a) L1, b) L2 et c) L3.

ANNEXE 2. Les facteurs pronostiques pour la population HER2-Négatif

➤ **Pour la survie globale** : les facteurs pronostiques significatifs sont les suivants :

En première ligne

- Grade SBR III : HR 1,34 (IC95% [1,26 ; 1.41]), p <0.001
- Traitement par hormonothérapie depuis le diagnostique métastatique : HR 1.29 (IC95% [1.19 ; 1.41]), p <0.001
- Type de métastase viscéral : HR 1.53 (IC95% [1.43 ; 1.62]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.37 (IC95% [1.29 ; 1.45]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 1.42 (IC95% [1.34 ; 1.50]), p <0.001
- Phénotype triple négatif : HR 2.28 (IC95% [2.12 ; 2.44]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie > 18 mois : HR 0.80 (IC95% [0.71 ; 0.90]), p <0.001

En deuxième ligne

- Grade SBR III : HR 1.23 (IC95% [1.16 ; 1.32]), p <0.001
- Traitement par hormonothérapie depuis le diagnostique métastatique : HR 0.82 (IC95% [0.76 ; 0.88]), p <0.001
- Type de métastase viscéral : HR 1.48 (IC95% [1.35 ; 1.61]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.36 (IC95% [1.27 ; 1.45]), p <0.001
- Phénotype triple négatif : HR 1.73 (IC95% [1.59 ; 1.89]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie > 18 mois : HR 0.70 (IC95% [0.64 ; 0.76]), p <0.001

En troisième ligne

- Grade SBR III : HR 1.22 (IC95% [1.12 ; 1.32]), p <0.001
- Traitement par hormonothérapie depuis le diagnostique métastatique : HR 0.83 (IC95% [0.76 ; 0.90]), p <0.001
- Type de métastase viscéral : HR 1.36 (IC95% [1.19 ; 1.55]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.34 (IC95% [1.23 ; 1.46]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 0.90 (IC95% [0.82 ; 0.98]), p = 0.015
- Phénotype triple négatif : HR 1.41 (IC95% [1.25 ; 1.58]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie > 18 mois : HR 0.46 (IC95% [0.40 ; 0.53]), p <0.001

➤ **Pour la survie sans progression** : les facteurs pronostiques significatifs sont les suivants :

En première ligne

- Grade SBR III : HR 1.22 (IC95% [1.16 ; 1.27]), p <0.001
- Traitement par hormonothérapie depuis le diagnostique métastatique : HR 1.25 (IC95% [1.16 ; 1.34]), p <0.001
- Type de métastase viscéral : HR 1.32 (IC95% [1.26 ; 1.39]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 1.37 (IC95% [1.31 ; 1.44]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.28 (IC95% [1.22 ; 1.35]), p <0.001
- Phénotype triple négatif : HR 1.60 (IC95% [1.51 ; 1.70]), p <0.001

En deuxième ligne

- Grade SBR III : HR 1.15 (IC95% [1.08 ; 1.21]), p <0.001
- Traitement par hormonothérapie depuis le diagnostique métastatique : HR 0.83 (IC95% [0.78 ; 0.89]), p <0.001
- Type de métastase viscéral : HR 1.15 (IC95% [1.07 ; 1.24]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.29 (IC95% [1.21 ; 1.37]), p <0.001
- Phénotype triple négatif : HR 1.40 (IC95% [1.30 ; 1.51]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 1.15 (IC95% [1.07 ; 1.24]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie > 18 mois : HR 0.81 (IC95% [0.76 ; 0.87]), p <0.001

En troisième ligne

- Grade SBR III : HR 1.15 (IC95% [1.07 ; 1.24]), p = 0.001
- Traitement par hormonothérapie depuis le diagnostique métastatique : HR 0.89 (IC95% [0.82 ; 0.96]), p = 0.002
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.22 (IC95% [1.14 ; 1.30]), p <0.001
- Phénotype triple négatif : HR 1.21 (IC95% [1.09 ; 1.35]), p = 0.002
- Période de pré-chimiothérapie > 18 mois : HR 0.59 (IC95% [0.51 ; 0.67]), p <0.001

HER2 négatif	OS			PFS		
	L1	L2	L3	L1	L2	L3
Grade SBR III	HR 1.34 p <0.001	HR 1.23 p <0.001	HR 1.22 p <0.001	HR 1.22 p <0.001	HR 1.15 p <0.001	HR 1.15 p = 0.001
Traitement par hormonothérapie	HR 1.29 p <0.001	HR 0.82 p <0.001	HR 0.83 p <0.001	HR 1.25 p <0.001	HR 0.83 p <0.001	HR 0.89 p = 0.002
Métastases viscérales	HR 1.53 p <0.001	HR 1.48 p <0.001	HR 1.36 p <0.001	HR 1.32 p <0.001	HR 1.15 p <0.001	
Nombre de site M+ >3	HR 1.37 p <0.001	HR 1.36 p <0.001	HR 1.34 p <0.001	HR 1.28 p <0.001	HR 1.29 p <0.001	HR 1.22 p <0.001
Phénotype triple négatif	HR 2.28 p <0.001	HR 1.73 p <0.001	HR 1.41 p <0.001	HR 1.60 p <0.001	HR 1.40 p <0.001	HR 1.21 p = 0.002
Récidive	HR 1.37 p <0.001		HR 0.90 p = 0.015	HR 1.37 p <0.001	HR 1.15 p <0.001	
Période pré chimiothérapie >18 mois	HR 0.80 p <0.001	HR 0.70 p <0.001	HR 0.46 p <0.001		HR 0.81 p <0.001	HR 0.59 p <0.001

Tableau 57. Analyse multivariée : facteurs pronostiques significatifs pour la population HER2-Négatif.

- Facteurs pronostiques, pour le sous-groupe TRIPLE NEGATIF :

➤ **OS** : Les facteurs pronostiques significatifs de la survie globale sont les suivants :

En première ligne

- Grade SBR III : HR 1.24 (IC95% [1.11 ; 1.39]), p <0.001
- Type de métastase viscéral : HR 1.41 (IC95% [1.24 ; 1.61]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.61 (IC95% [1.43 ; 1.82]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 1.36 (IC95% [1.21 ; 1.53]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie >18 mois : HR 0.37 (IC95% [0.18 ; 0.74]), p <0.001

En deuxième ligne

- Grade SBR III : HR 1.44 (IC95% [1.25 ; 1.65]), p <0.001
- Type de métastase viscéral : HR 1.44 (IC95% [1.18 ; 1.75]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.63 (IC95% [1.40 ; 1.89]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie >18 mois : HR 0.36 (IC95% [0.29 ; 0.46]), p <0.001

En troisième ligne

- Grade SBR III : HR 1.36 (IC95% [1.13 ; 1.63]), p = 0.008

- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.78 (IC95% [1.47 ; 2.16]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 0.65 (IC95% [0.53 ; 0.80]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie >18 mois : HR 0.35 (IC95% [0.27 ; 0.46]), p <0.001

➤ **PFS** : Les facteurs pronostiques significatifs de la survie sans progression sont les suivants :

En première ligne

- Grade SBR III : HR 1.17 (IC95% [1.06 ; 1.29]), p = 0.002
- Type de métastase viscéral : HR 1.26 (IC95% [1.12 ; 1.41]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.48 (IC95% [1.32 ; 1.65]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 1.44 (IC95% [1.29 ; 1.61]), p <0.001
- Mutation BRCA : HR 0.62 (IC95% [0.48 ; 0.80]), p <0.001

En deuxième ligne

- Grade SBR III : HR 1.30 (IC95% [1.14 ; 1.48]), p = 0.003
- Type de métastase viscéral : HR 1.30 (IC95% [1.09 ; 1.55]), p = 0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.46 (IC95% [1.27 ; 1.67]), p <0.001
- Période de pré-chimiothérapie >18 mois : HR 0.46 (IC95% [0.38 ; 0.57]), p <0.001

En troisième ligne

- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.28 (IC95% [1.09 ; 1.51]), p = 0.002
- Maladie métastatique en récurrence : HR 0.74 (IC95% [0.62 ; 0.88]), p = 0.001
- Période de pré-chimiothérapie >18 mois : HR 0.53 (IC95% [0.42 ; 0.66]), p <0.001

TRIPLE NEGATIF	OS			PFS		
	L1	L2	L3	L1	L2	L3
Grade SBR III	HR 1.24 p <0.001	HR 1.34 p <0.001	HR 1.36 p = 0.008	HR 1.17 p = 0.002	HR 1.30 p = 0.003	
Métastases viscérales	HR 1.41 p <0.001	HR 1.44 p <0.001		HR 1.26 p <0.001	HR 1.30 p = 0.001	
Nombre de site M+ >3	HR 1.61 p <0.001	HR 1.63 p <0.001	HR 1.78 p <0.001	HR 1.48 p <0.001	HR 1.46 p <0.001	HR 1.28 p = 0.002
Récidive	HR 1.36 p <0.001		HR 0.65 p <0.001	HR 1.44 p <0.001		HR 0.74 p = 0.001
Période pré chimiothérapie >18 mois	HR 0.37 p <0.001	HR 0.36	HR 0.35 p <0.001		HR 0.46 p <0.001	HR 0.53 p <0.001

Tableau 58. Analyse multivariée : facteurs pronostiques significatifs pour le sous-groupe TN.

- Facteurs pronostiques, **pour le sous-groupe BRCA muté** :

➤ **OS** : Les facteurs pronostiques significatifs de la survie globale sont les suivants :

En première ligne

- Type de métastase viscéral : HR 1.99 (IC95% [1.35 ; 2.93]), p <0.001
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.88 (IC95% [1.35 ; 2.61]), p <0.001
- Phénotype triplé négatif : HR 1.85 (IC95% [1.36 ; 2.51]), p <0.001
- Maladie métastatique en récurrence : HR 2.90 (IC95% [1.85 ; 4.55]), p <0.001

En deuxième ligne

- Type de métastase viscéral : HR 2.19 (IC95% [1.16 ; 4.11]), p = 0.009
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.63 (IC95% [1.10 ; 2.39]), p = 0.013
- Phénotype triplé négatif : HR 1.66 (IC95% [1.09 ; 2.54]), p = 0.018
- Maladie métastatique en récurrence : HR 1.65 (IC95% [0.99 ; 2.75]), p = 0.043

- Hormonothérapie antérieure : HR 0.57 (IC95% [0.35 ; 0.93]), p = 0.019

En troisième ligne

- Nombre de site métastatique > 3 : HR 2.64 (IC95% [1.42 ; 4.89]), p = 0.001

- Période de pré-chimiothérapie >18 mois : HR 0.24 (IC95% [0.12 ; 0.48]), p = 0.001

➤ **PFS** : Les facteurs pronostiques significatifs de la survie sans progression sont les suivants :

En première ligne

- Type de métastase viscéral : HR 1.87 (IC95% [1.38 ; 2.53]), p < 0.001

- Nombre de site métastatique > 3 : HR 1.65 (IC95% [1.26 ; 2.16]), p < 0.001

- Maladie métastatique en récurrence : HR 2.25 (IC95% [1.63 ; 3.10]), p < 0.001

En deuxième ligne

- Type de métastase viscéral : HR 1.57 (IC95% [1.01 ; 2.45]), p = 0.034

- Phénotype triplé négatif : HR 1.57 (IC95% [1.01 ; 2.45]), p = 0.017

En troisième ligne

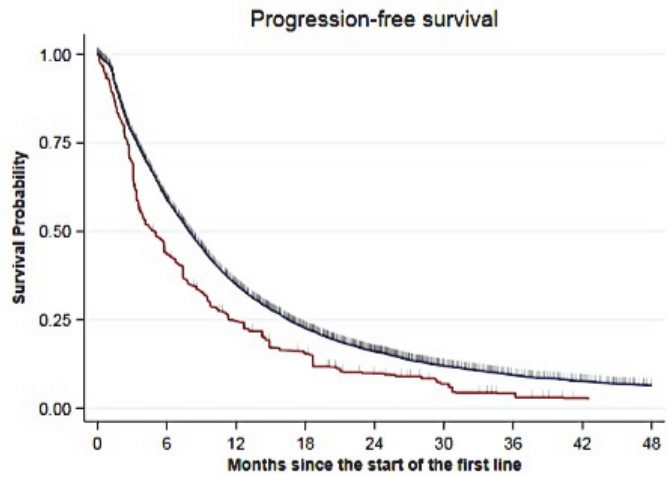
- Nombre de site métastatique > 3 : HR 2.19 (IC95% [1.38 ; 3.49]), p < 0.001

BRCA muté	OS			PFS		
	L1	L2	L3	L1	L2	L3
Métastases viscérales	HR 1.99 p < 0.001	HR 2.19 p = 0.009		HR 1.87 p < 0.001	HR 1.57 p = 0.034	
Nombre de site M+ >3	HR 1.88 p < 0.001	HR 1.63 p = 0.013	HR 2.64 p < 0.001	HR 1.65 p < 0.001		HR 2.19 p < 0.001
Phénotype triple négatif	HR 1.85 p < 0.001	HR 1.66 p = 0.018			HR 1.57 p = 0.017	
Récurrence	HR 2.90 p < 0.001	HR 1.78 p = 0.043		HR 2.25 p < 0.001		
Période pré chimiothérapie >18 mois			HR 0.24 p = 0.001			

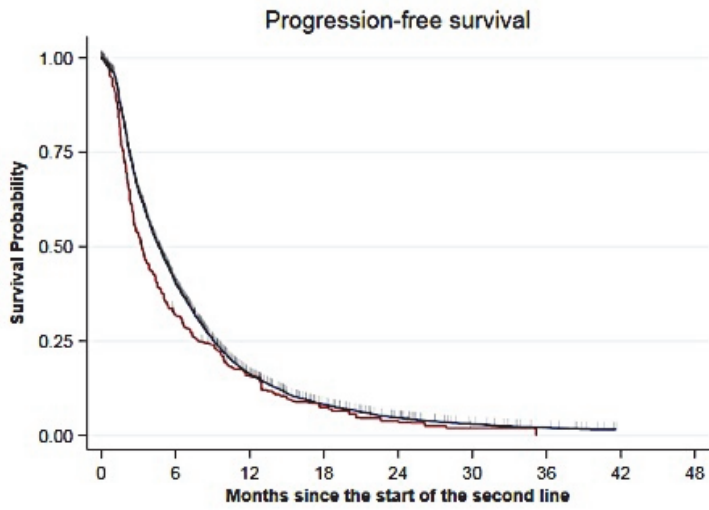
Tableau 59. Analyse multivariée : facteurs pronostiques significatifs pour le sous-groupe BRCA.

ANNEXE 3. Les courbes de PFS, après ajustement par score de propension

a. L1



b. L2



c. L3

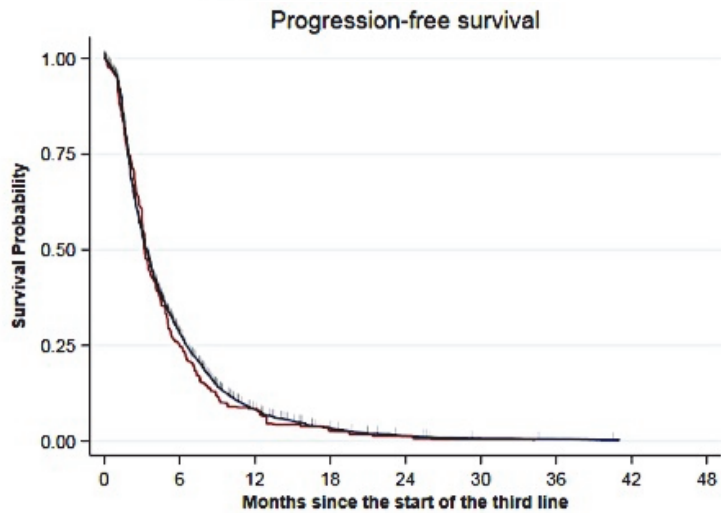
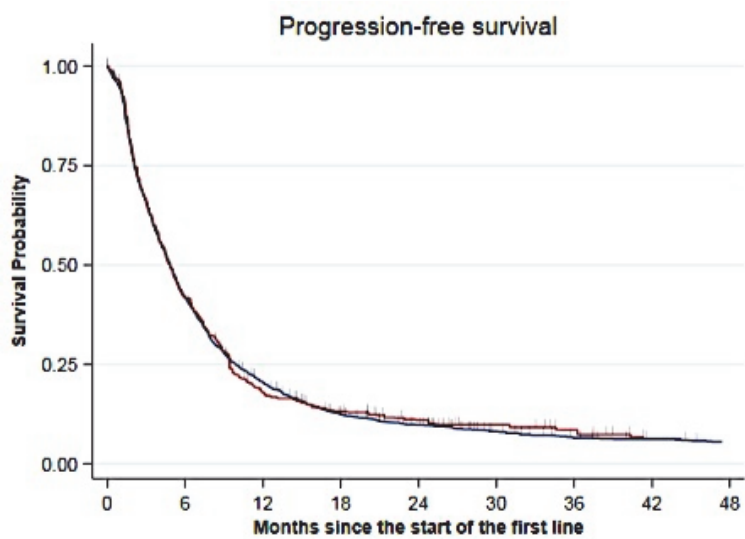
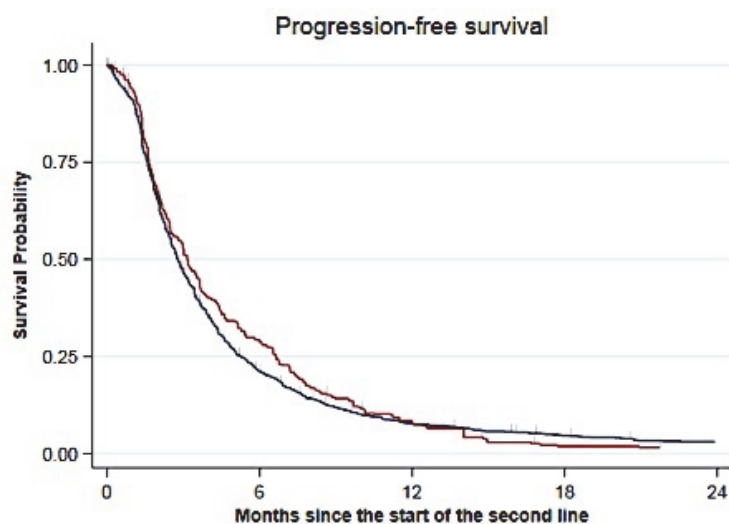


Figure 60. Courbe de PFS ajustée pour la population HER2-négatif, en a) L1, b) L2 et c) L3.

a. L1



b. L2



c. L3

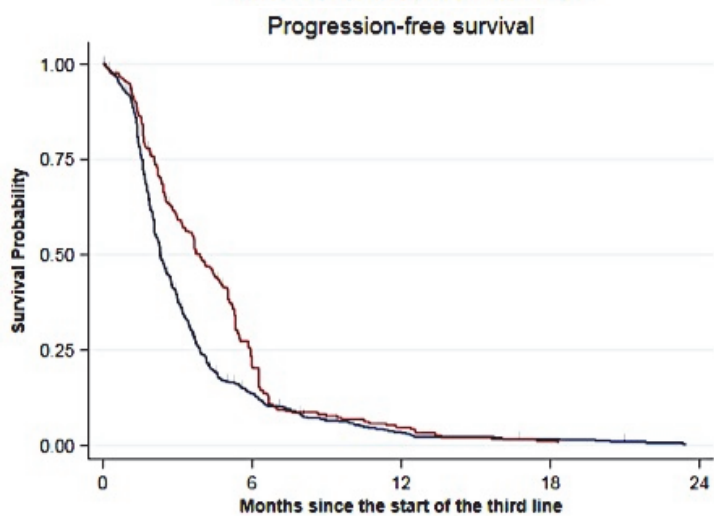
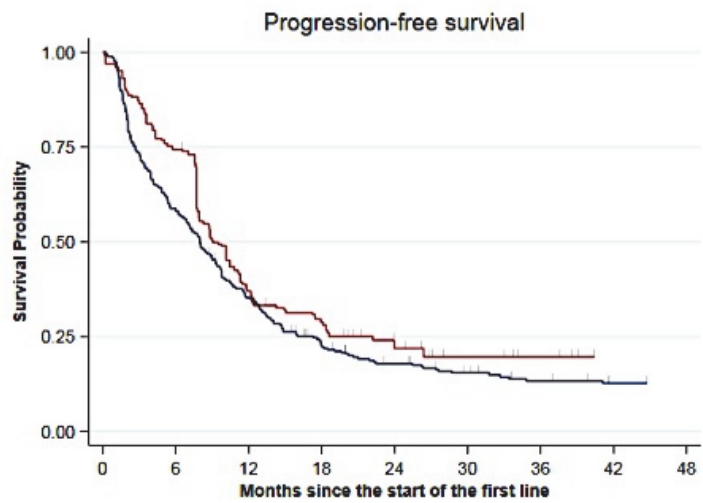
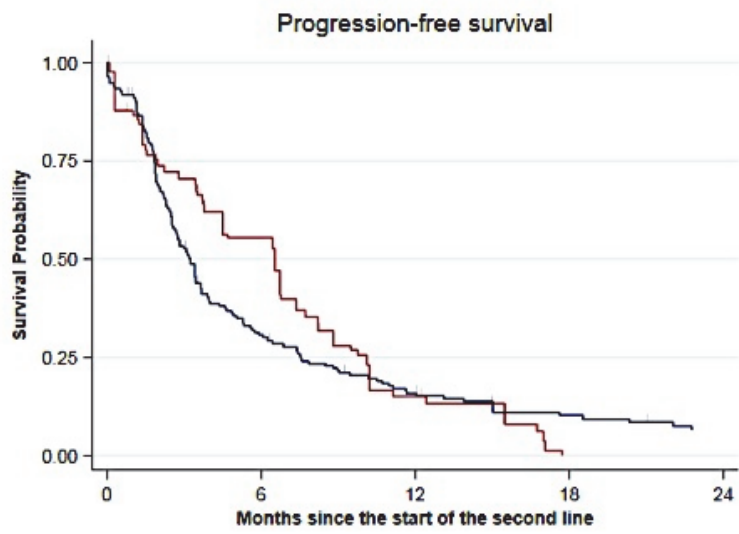


Figure 61. Courbe de PFS ajustée pour la population TN, en a) L1, b) L2 et c) L3.

a. L1



b. L2



c. L3

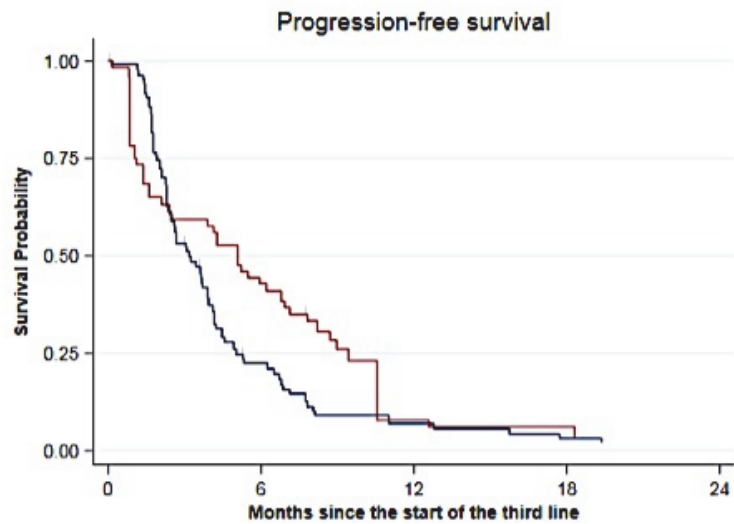


Figure 62. Courbe de PFS ajustée pour la population BRCA muté, en a) L1, b) L2 et c) L3.

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 seront 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.

INTRODUCTION. Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde. Le cancer du sein, au stade métastatique (CSM), est une maladie incurable. La médiane de survie globale (OS) est d'environ 40 mois avec une grande différence selon le sous type : 42 mois pour les cancers hormonodépendants et 14 mois pour les cancers triple négatifs. Les cancers du sein sont héréditaires dans 5-10% des cas dont 20% lié à une mutation des gènes *BRCA*, gènes impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (RH). Certaines tumeurs sporadiques présentent un défaut de RH sans mutation germinale de *BRCA* (appelé « BRCAness »). Ces défauts de réparation permettent d'envisager de sélectionner ces tumeurs pour certains traitements spécifiques : les sels de platine (cisplatine et carboplatine). Les recommandations actuelles dans le CSM suggèrent l'utilisation des sels de platine pour le sous-type triple négatif (TN) et *BRCA* muté. Elles reposent sur des études menées sur de faibles effectifs de patientes, non contrôlées avec un faible niveau de preuves.

OBJECTIFS. L'objectif de cette étude était d'étudier la survie globale des patients présentant un cancer du sein métastatique HER2 négatif traité par sels de platine, selon la ligne de chimiothérapie. Les objectifs secondaires étaient l'étude de la survie sans progression et l'étude des sous-groupes triple négatifs et *BRCA* muté.

PATIENTS ET METHODE. Notre étude était une étude de cohorte, rétrospective, multicentrique, réalisée sur la base de données nationale ESME. Les critères d'inclusions étaient : un CSM inclus dans la base ESME entre 2008 et 2016, statut HER2-négatif, ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie cytotoxique. Deux groupes de traitement ont été formés pour chaque ligne de chimiothérapie : groupe A « platine » et groupe B « non platine ». Les données cliniques, histologiques et thérapeutiques ont été recueillies. Le critère de jugement principal était la médiane de survie globale (OS). Nous avons réalisé des analyses descriptives avec un test du χ^2 , pour comparer les groupes. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour analyser les données de survie. Une analyse multivariée a été effectuée à l'aide du modèle de Cox pour les facteurs pronostiques.

RESULTATS. Nous avons inclus, 13 396 patients HER2-négatif ayant reçu au moins une première ligne de chimiothérapie. Dans le groupe A, le principal sel de platine utilisé était le Carboplatine, majoritairement associé à d'autres chimiothérapies. Dans le groupe B : les principales molécules utilisées étaient en L1 les taxanes, en L2 la capécitabine et en L3 la capécitabine et l'éribuline. La médiane de survie globale dans le groupe HER2-négatif « platine » était de 12,6 mois en L1, et de 8,1 mois en L2-L3. L'OS était plus élevée dans le groupe B pour les trois lignes de traitement. La survie globale n'était pas différente entre les deux groupes pour les trois lignes dans les sous-groupes TN et *BRCA* muté. Les principaux facteurs de mauvais pronostiques, significatifs étaient : une récurrence métastatique, une maladie viscérale, la plurifocalité des sites, un grade histologique élevé et le phénotype triple négatif. Le facteur pronostique « traitement par platine » a montré que ce traitement était délétère en L1 et L2 dans la population HER2-négatif. En L3, il était bénéfique en terme de PFS mais n'impactait pas l'OS. Dans le sous-groupe triple négatif, ce traitement n'impactait ni l'OS, ni la PFS pour les deux premières lignes de traitement. Cependant il était bénéfique en L3. Dans le sous-groupe *BRCA* muté, il apportait un bénéfice significatif en terme d'OS et de PFS.

CONCLUSION. Notre étude nous a permis d'accéder à des données de vie réelle sur un nombre conséquent de patients, reflétant les pratiques en France dans le CSM HER2-négatif. Les sels de platine trouvent une place non équivoque dans le traitement des CSM HER2-négatif présentant une mutation de *BRCA*. Dans la population globale HER2-négatif, les sels de platines sont délétères pour les deux premières lignes de traitement, mais peuvent être utilisés en L3 au même titre que les autres chimiothérapies cytotoxiques. Pour les CSM triple négatifs, les sels de platines restent une option thérapeutique majeure puisqu'elle est aussi efficace que les autres drogues en L1 et L2 ; et bénéfique en troisième ligne.

MOTS-CLÉS : cancer du sein métastatique HER2-négatif, sels de platine, triple négatif, mutation *BRCA*, base de données ESME.